

PATENTE DE INVENCION.

I.G.I. Case No.PH.17320.



-3 FEB 1968

308890

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento de fabricación de derivados
tetrafluorobencénicos"

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.

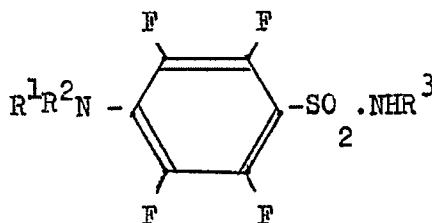
Esta invención se relaciona con derivados
bencénicos y mas particularmente con derivados bencé
nicos fluorados, que poseen propiedades anticonvulsivas.

5. De acuerdo con la invención, se proporcio

3 0 8 8 9 0

nan derivados tetrafluorobencénicos de fórmula:

5.



10. en la que R¹ representa hidrógeno o un radical alquilo, -
discrecionalmente sustituido, y R² representa hidrógeno o
un radical alquilo o cicloalquilo, o en la que R¹ y R² es
tán unidas formando, junto con el átomo de nitrógeno adya
cente, un radical heterocíclico, discrecionalmente susti
tuido, y en la que R³ representa hidrógeno o un radical -
alquilo, y las sales de los mismos farmacéuticamente acep
tables, pero excluyendo la 2,3,5,6-tetrafluorosulfanilami
da y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

20. Como valor adecuado para R¹, R² ó R³, cuando
representan un radical alquilo, puede mencionarse por -
ejemplo un radical alquilo de no mas de 6 átomos de carbo
no, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, iso
propilo o n-butilo. Como valor adecuado para R¹ cuando -
representa un radical del alquilo sustituido, puede men
cionarse por ejemplo un radical alquil de no mas de 6 áto
mos de carbono que tenga uno ó mas substitutivos hidroxi -
los, por ejemplo el radical 2-hidroxietilo.

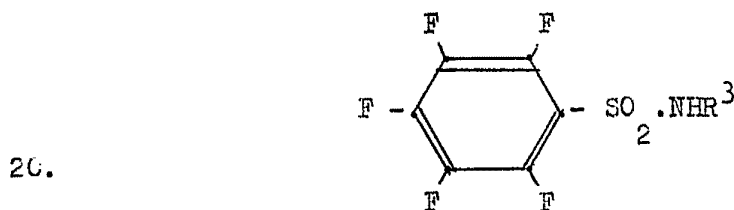
30. Como valor adecuado para R² cuando representa
un radical ciclo alquilo, puede mencionarse por ejemplo -
un radical cicloalquilo de no mas de 6 átomos de carbono,

3 0 8 8 9 0



- fon-N-isopropilamida, 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluoro -
 bencenosulfon-N-metilamida, 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetra -
 fluorobencenosulfon-N-etilamida, 4-N-piperidino-2,3,5-te -
 trafluorobencenosulfon-N-isopropilamida, 4-(2-hidroxietila
 5. mino)-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, 4-n-butilami -
 no-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, 4-N-exametileno -
 imino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, 4-metilamino -
 2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-metilamida y 4-isopro -
 pilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-isopropilamida.
10. Compuestos particularmente preferidos son la 4-N-piperidi -
 no-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida y la 4-cicloexila -
 mino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención, -
 proporcionamos un procedimiento de fabricación de los deri
 15. vados tetrafluorobencénicos de la invención, cuyo procedi -
 miento comprende la interacción de un compuesto de fórmula



25. en la que R³ tiene el significado anteriormente señalado, o
 una sal del mismo, con una amina de fórmula NHR¹-R², en
 la que R¹ y R² tienen los significados anteriormente indi -
 cados.

30. Como sal adecuada, puede mencionarse por ejemplo

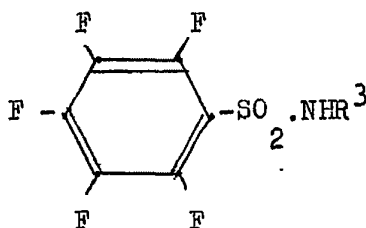
3 0 8 8 9 0 - 3 FEB. 1965



una sal metálica alcalina, por ejemplo la sal sódica o potásica. Como variante, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente de unión ácida, por ejemplo un exceso de la amina empleada como material inicial. La interacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo éter, acetona, etanol, benceno o agua.

Los compuestos de fórmula

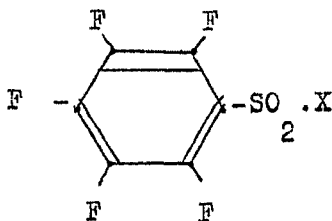
10.



15.

en la que R^3 tiene el significado anteriormente indicado, que se emplean como materiales iniciales, pueden obtenerse mediante la adición gradual de la cantidad estequiométrica de una amina de fórmula $NH R^3$, en la que R^3 tiene la significación antes señalada, a una solución enfriada de un haluro de pentafluorobencenosulfonilo de fórmula

25.



30.

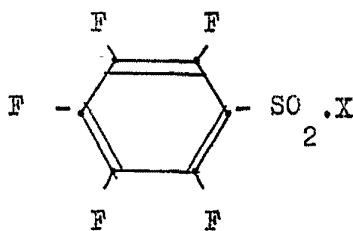
308890



en la que X representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, en un diluyente o disolvente inertes, por ejemplo acetona.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención, proporcionamos un procedimiento de fabricación de los derivados tetrafluorobencénicos de la invención en los que R^1 representa hidrógeno y R^2 y R^3 representan el mismo radical alquilo, cuyo procedimiento comprende la interacción de un haluro de pentafluorobencenosulfonilo de fórmula

10.



15.

20. en la que X tiene el significado antes señalado, con 2 equivalentes por lo menos de una amina de fórmula $NH_2 R^4$, en la que R^4 representa un radical alquilo.

Como valor adecuado para R^4 puede mencionarse por ejemplo un radical alquilo de no más de 6 átomos de

25. carbono, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo. La interacción últimamente mencionada puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo benceno, éter o agua, llevándose a cabo convenientemente a temperatura ambiente o superior, preferiblemente a
30. una temperatura superior a la ambiente, por ejemplo de 30

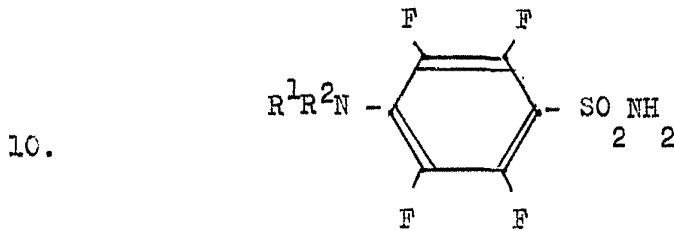
3 08890



a 130°C.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, proporcionamos un procedimiento de fabricación de los derivados tetrafluorobencénicos de la invención en los que R³

5. representa un radical alquilo, que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula



15.

o una sal del mismo, en cuya fórmula R¹ y R² tienen los significados antes señalados.

20. Como sal adecuada de la sulfonamida, puede mencionarse por ejemplo una sal metálica alcalina, por ejemplo una sal sódica o potásica. El agente alquilador puede ser, por ejemplo, un ester alquílico, por ejemplo sulfato dietílico, p-toluenosulfonato metílico o un haluro alquí-

25. lico, por ejemplo yoduro metílico. La alquilación puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo agua o acetona, y puede llevarse a cabo en presencia de un agente de unión ácida, por ejemplo carbonato potásico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, proporcionamos composiciones farmacéuticas que comprenden por

30.

3 0 8 8 9 0



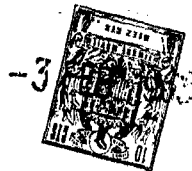
lo menos uno de los derivados tetrafluorobencénicos de la invención, junto con un diluyente o vehículo farmacéutica - mente aceptable.

- Las composiciones farmacéuticas mencionadas pueden presentar por ejemplo una forma adecuada para uso oral, por ejemplo tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.
- 5.

- Las composiciones destinadas a un uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas oralmente administrables, pudiendo contener tales composiciones uno o mas agentes seleccionados del grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservadores, a fin de proporcionar un preparado atractivo y agradable al paladar.
- 10.
- 15.

- Las tabletas de la invención contienen el ingrediente activo en mezcla con incipientes farmacéuticos atóxicos de reconocida adecuación en la fabricación de tabletas. Adecuados excipientes farmacéuticos son, por ejemplo, diluentes inertes, por ejemplo carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes granuladores y desintegradores, por ejemplo fécula de maíz, o ácido algínico, agentes aglutinantes, por ejemplo fécula, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser sin revestir o bien pueden revestirse por técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en la vía gastro-intestinal y proporcionar así una acción mantenida durante un periodo mas largo.
- 20.
- 25.
- 30.

3 08890



- Las suspensiones acuosas de la invención con -
tienen al ingrediente activo en mezcla con uno o mas exci-
pientes conocidos como adecuados en la fabricación de sus-
pensiones acuosas. Adecuados excipientes son, por ejemplo,
5. agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia. Adecuados agentes dispersantes o humectantes son -
10. los fosfátidos de producción natural, por ejemplo lecitina o productos de condensación de óxido etilénico con ácidos grasos, por ejemplo estearato polioxietilénico, o productos de condensación de óxido etilénico con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo eptadecaetilenooxicetanol o productos de condensación de óxido etilénico con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un exitol, -
15. por ejemplo monooleato de sorbitol polioxietilénico, o productos de condensación de óxido etilénico con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de exitol, por ejemplo monooleato de sorbitano polioxietilénico. Las
20. suspensiones acuosas pueden contener también uno o mas preservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato etílico o n-propílico, uno o mas agentes colorantes, uno o mas agentes aromatizantes y uno o mas agentes edulcorantes, por ejemplo sacarosa, sacarina o ciclamato sódico.
25. Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente o ingredientes en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, y las citadas suspensiones oleo-
30. sas pueden contener un agente espesador, por ejemplo cera



3 08890

-3 FEB 1965

de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, por ejemplo azucar escarchada, sa

5. carina sódica o ciclamato sódico, y agentes aromatizantes, por ejemplo caramelo, para proporcionar un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden contener también un antioxidante, por ejemplo galato propílico o ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersable adecuados para la preparación extemporánea de una suspensión acuosa me

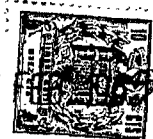
10. diante la adición de agua, contienen el ingrediente o ingredientes activos en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente suspensor y uno o mas preservadores. Adecuados agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores, son los anteriormente mencionados en la descripción
15. de formulaciones en suspensión acuosa. También pueden hallarse presentes discrecionalmente excipientes adicionales, por ejemplo uno o mas agentes edulcorantes, aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentar también la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de ellos. Adecuados agentes emulsionadores son las gomas de produc-

25. ción natural, por ejemplo goma de acacia o goma de traga-canto, fosfátidos de producción natural, por ejemplo lecitina de habas de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de exitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de
30. los citados ésteres parciales con óxido etilénico, por

308890

-3



ejemplo monooleato de sorbitano polioxietilénico. Las emul
siones pueden contener discrecionalmente uno o mas agentes
edulcorantes y/o aromatizantes.

- Las formulaciones para uso oral pueden presentar
5. se como cápsulas de gelatina dura conteniendo ingrediente
o ingredientes activos solo o conteniendo el ingrediente o
ingredientes activos en mezcla con un diluyente sólido iner
te, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o cao -
lín, o bien pueden presentarse como cápsulas de gelatina -
10. blanda en las que el ingrediente o ingredientes activos es
tén mezclados con un medio oleoso, por ejemplo aceite de
arraqis, parafina líquida o aceite de oliva.

- Los jarabes y elixires pueden formularse con -
15. agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sa-
carosa. Tales formulaciones pueden contener también un emu
liente, un preservador y agentes aromatizantes y coloran -
tes.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención
pueden presentar también, como variante, la forma de un -
20. preparado inyectable esteril, por ejemplo una suspensión -
acuosa inyectable esteril. Esta suspensión puede formular-
se de acuerdo con el arte conocido empleando los agentes -
dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores
que se han mencionado anteriormente.

25. El preparado inyectable esteril puede ser tam -
bién una solución o suspensión inyectable esteril en un di
luente atóxico parentéricamente aceptable, por ejemplo una
solución en 1,3-butano-diol.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención
30. pueden presentar también, como variante, la forma de supo-

308890-3 

5. sitorios destinados a la administración del ingrediente activo por vía rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un adecuado excipiente no irritante que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a las temperaturas rectales y que se fundan por consiguiente en el recto para liberar el ingrediente activo. Excipientes adecuados son la manteca de cacao y glicoles polietilénicos.

10. La invención se ilustra, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos, en los que las partes son en peso.

EJEMPLO 1.

15. Se añaden 8 partes de piperidina a una mezcla agitada de 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida en 100 partes de éter a temperatura ambiente, y la resultante mezcla se agita a temperatura ambiente durante otros 10 minutos, enfriándose luego a 0,5°C. La resultante mezcla se filtra y se evapora el filtrado. El aceite amarillo residual se disuelve en 8 partes de acetato etílico y se añade
20. éter de petróleo, (p.e. 40-60°C) hasta que se completa sustancialmente la precipitación de sólido. Se filtra la mezcla y se cristaliza el residuo sólido a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, punto de fusión 184-185°C.

25. EJEMPLO 2.

30. Se agita y enfría a 0-5°C en un baño de hielo a una mezcla de 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida y 175 partes de éter. Se pasa una corriente de gas metilamina a través de la mezcla durante una hora, durante cuyo tiempo no se deja pasar de los 10°C la temperatura de la



308890

-3 FEB 1966

mezcla. Luego se agita la solución a temperatura ambiente durante 40 horas. Una pequeña cantidad de aceite pardo que precipita se separa por decantación, se seca el líquido sobrenadante sobre sulfato magnésico anhidro y luego se evapora el éter. Se cristaliza el sólido residual a partir de agua y se obtiene así 4-metilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 154-155°C.

EJEMPLO 3.

Se pasa gas dimetilamina a través de una mezcla agitada de 175 partes de éter y 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida durante una hora, en cuyo tiempo la temperatura de la mezcla no se deja pasar de 10°C. Se agita la mezcla durante 17 horas a temperatura ambiente y luego se decanta la solución etérea a partir de un aceite amarillo que precipita, reteniéndose el aceite y la solución etérea. Se agita el aceite junto con 200 partes de agua, se filtra la resultante mezcla y el residuo sólido se cristaliza a partir de etanol acuoso. Se obtiene así un sólido con p.f. de 192-193°C. El éter se separa por evaporación de la citada solución etérea y el residuo sólido se cristaliza a partir de etanol. Se obtiene así un sólido de p.f. de 193-194°C. Los sólidos de puntos de fusión de 192-193°C y 193-194°C se combinan y cristalizan a partir de etanol, obteniéndose así 4-dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, de p.f. de 194-195°C.

EJEMPLO 4.

Se calienta bajo reflujo durante 16 horas una mezcla de 40 partes de pentafluorobencenosulfonamida, 26 partes de piperidina y 315 partes de etanol. Se enfría la mezcla y se evapora el etanol bajo presión reducida, agitándose

308890

3 FEB 1965



luego el residuo oleoso con 750 partes de ácido N-clorhídrico. Se filtra la mezcla y se lava el residuo sólido con agua fría y se cristaliza a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 184-185°C.

EJEMPLO 5.

Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 6 partes de pentafluorobencenosulfonamida, 7 partes de isopropilamina y 20 partes de etanol. Se evapora el etanol y se vierte el jarabe residual en una solución diluida y agitada de ácido clorhídrico consistente en 250 partes del agua y 29,5 partes de ácido clorhídrico concentrado. Se extracta la mezcla dos veces con éter, cada vez con 70 partes de éter, y los extractos etéreos combinados son lavados con agua y secados sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter y se cristaliza el residuo primero a partir de una mezcla de acetato etílico y éter de petróleo, (p.e. 60-80°C) y luego a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-isopropilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 165-166°C.

EJEMPLO 6.

Se añade una solución de 4 partes de ciclopentilamina en 25 partes de éter a una solución agitada de 5 partes de pentafluorobencenosulfonamida en 70 partes de éter. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 24 horas y se filtra la resultante mezcla. Se cristaliza el residuo sólido a partir de etanol acuoso y se obtiene así 4-ciclopentilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 178-179°C.

30. EJEMPLO 7. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas una



-3 FEB-

308890

solución de 90 partes de pentafluorobencenosulfonamida, 59 partes de cicloexilamina y 800 partes de etanol. Se filtra la mezcla y se evapora el etanol del filtrado bajo reducida presión. El producto oleoso residual es agitado con

5. 1000 partes de ácido N-clorhídrico y se filtra la mezcla resultante. Se lava el residuo sólido con agua fría y se cristaliza a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 136-138°C.

10. EJEMPLO 8.

Se añade una solución de 5 partes de pirrolidina en 25 partes de éter a una solución agitada de 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida en 140 partes de éter. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas y

15. luego se filtra. Se agita el residuo sólido con 100 partes de ácido N-clorhídrico, se filtra la mezcla y se lava el residuo sólido con 100 partes de agua, cristalizándose luego a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-N-pirrolidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 190-191°C.

20. EJEMPLO 9.

Se añade una solución de 4 partes de morfolina en 25 partes de éter a una solución agitada de 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida en 140 partes de éter. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y

25. se filtra luego. Se evapora el éter del filtrado y se cristaliza el sólido residual a partir de etanol. Se obtiene así 4-N-morfolino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 226-227°C.

EJEMPLO 10.

30. Se añade una solución de 10 partes de l-metilpie

308890

-3 FEB.



- razina en 35 partes de éter a una solución agitada de 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida en 140 partes de éter. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y se filtra luego. Se cristaliza el residuo sólido -
5. primero a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C), y luego a partir de etanol acuoso, obteniéndose así 4-N-(4-metilpiperacino)-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 198-200°C.

EJEMPLO 11.

10. Se calientan en un recipiente cerrado a 100-110°C durante 12 horas, 5 partes de pentafluorobencenosulfon-N-metilamida en 50 partes de una solución saturada de amoníaco en etanol. El contenido del recipiente se enfría y filtra y se evapora el etanol bajo reducida presión. Se lava
15. el sólido residual con 100 partes de agua fría y se cristaliza luego a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-amino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-metilamida, p.f. 175-176°C.

20. La pentafluorobencenosulfon-N-metilamida empleada como material inicial puede obtenerse como sigue.

- Se agita y enfría en un baño de hielo a 0-10°C, una solución de 33,5 partes de cloruro de pentafluorobencenosulfonilo en 160 partes de acetona y se añade gradualmente una solución de metilamina (40% p/p) hasta que la solución está a un pH 7, (aproximadamente 30 partes de solución de metilamina se requieren). Se agita la mezcla durante otros 5 minutos y se vierte luego en 1000 partes de agua fría. Se filtra la mezcla y se lava el residuo sólido con agua y se seca. Se cristaliza el sólido a partir de
25. etanol acuoso y se obtiene así pentafluorobencenosulfon-N-
- 30.

3 088903 FEB 19



metilamida, p.f. 84-85°C.

EJEMPLO 12.

De manera similar a la descrita en el ejemplo 11, pero sustituyendo las 5 partes de pentafluorobencenosulfón-
5. N-metilamida por 5 partes de pentafluorobencenosulfon-N-etilamida, se obtiene 4-amino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-etilamida, p.f. 158-160°C.

La pentafluorobencenosulfon-N-etilamida (p.f. 110-111°C) empleada como material inicial puede obtenerse de
10. manera similar a la descrita en el ejemplo, pero sustituyendo la solución de metilamina por una solución de etilamina (35% p/p).

EJEMPLO 13.

De manera similar a la descrita en el ejemplo 11,
15. pero sustituyendo las 5 partes de pentafluorobencenosulfon-N-metilamida por 4,4 partes de pentafluorobencenosulfon-N-isopropilamida, se obtiene 4-amino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-isopropilamida, que es cristalizada a partir de benceno y funde a 144-145°C.

La pentafluorobencenosulfon-N-isopropilamida (p.f. 100-102°C) empleada como material inicial puede obtenerse de manera similar a la descrita en el ejemplo 11, pero -
20. sustituyendo la solución de metilamina por 12,5 partes de isopropilamina.

25. EJEMPLO 14.

Se calienta bajo reflujo durante 24 horas, una -
mezcla de 13,3 partes de pentafluorobencenosulfon-N-metilamida y 7,5 partes de cicloexilamina, en 120 partes de etanol. Se enfría la mezcla y se separa el etanol bajo presión
30. reducida. Se agita el producto oleoso residual con 150 partes

308890



de ácido N-clorhídrico, se decanta la capa acuosa y se agita luego el residuo con 150 partes de éter de petróleo (p. e. 60-80°C). Se recoge el sólido por filtración y se cristaliza a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-metilamida, p. f. 104-106°C.

5.

EJEMPLO 15.

Se calientan bajo reflujo durante 48 horas, 10 partes de pentafluorobencenosulfon-N-etilamida y 5,8-partes de cicloexilamina en 120 partes de etanol. Se evapora el disolvente bajo reducida presión y se agita el residuo oleoso con 150 partes de ácido N-clorhídrico. El sólido así obtenido se recoge por filtración y se cristaliza a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-etilamida, p.f. 128-130°C.

10.

15.

EJEMPLO 16.

Se calienta bajo reflujo durante 36 horas, una mezcla de 10 partes de pentafluorobencenosulfon-N-isopropilamida y 6,5 partes de cicloexilamina en 120 partes de etanol. Se destila el etanol bajo reducida presión y se agita el residuo con 150 partes de ácido N-clorhídrico. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se cristaliza primero a partir de etanol y luego a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Se obtiene así 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-isopropilamida, p.f. 122-124°C.

20.

25.

EJEMPLO 17.

Se añade una solución de 3,5 partes de piperidina en 25 partes de éter a una solución agitada de 5 partes de pentafluorobencenosulfon-N-metilamida en 75 partes de éter.

30.

308890



Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se decanta luego la solución a partir de una pequeña cantidad de aceite. Se evapora el éter y se cristaliza el residuo primero a partir de etanol acuoso y luego a partir -

5. de una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-metilamida, p.f. 136-138°C.

EJEMPLO 18.

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 17 con la excepción de que se sustituyen 5 partes de -

10. pentafluorobencenosulfon-N-metilamida por 5 partes de pentafluorobencenosulfon-N-etilamida. Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobenceno-N-etilamida, p.f. 91-193°C. (cristalizada a partir de etanol acuoso).

15. EJEMPLO 19.

Se añaden 6 partes de piperidina a una solución agitada de 10 partes de pentafluorobencenosulfon-N-isopropilamida en 175 partes de éter y se continúa la agitación durante 60 horas a temperatura ambiente. Se decanta la solución etérea a partir de una pequeña cantidad de sustancia -

20. oleosa que se separa y se evapora el éter. Se agita el aceite residual juntamente con 100 partes de éter de petróleo. (p.e. 60-80°C), y se filtra la resultante mezcla. Se cristaliza el residuo sólido a partir de etanol acuoso y se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-isopropilamida, p.f. 94-96°C.

25.

EJEMPLO 20.

Se calienta bajo reflujo durante 24 horas, una mezcla de 5 partes de pentafluorobencenosulfonamida y 3 partes de etanolamina en 80 partes de etanol y se destila lue-

30.

308890

-3 FER



go el disolvente bajo presión reducida. Se agita el aceite residual con 150 partes de agua y el sólido obtenido es recogido por filtración, lavado con agua fría y cristalizado a partir de agua. Se obtiene así 4-(2-hidroxietilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida p.f. 143-145°C.

EJEMPLO 21.

Se calenta bajo reflujo durante 2 horas una mezcla de 9,88 partes de pentafluorobencenosulfonamida y 6,8 partes de piperidina en 40 partes de etanol. Se vierte la solución en una mezcla agitada de 25 partes de ácido clorhídrico concentrado y 225 partes de agua. Se filtra la resultante mezcla y se lava el residuo sólido con 100 partes de agua. Se disuelve luego el sólido a 50-60°C en una solución de 3 partes de hidróxido sódico en 300 partes de agua. La mezcla caliente es filtrada y se añaden 10 partes de ácido clorhídrico concentrado al filtrado. La resultante mezcla se filtra y se lava el residuo sólido con agua. Se cristaliza el sólido a partir de etanol acuoso y se obtiene así 4-N piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 184-185°C.

EJEMPLO 22.

Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida, 120 partes de etanol y 6 partes de n-butilamina. Se filtra la mezcla caliente y se evapora el etanol a partir del filtrado bajo presión reducida. Se agita el aceite amarillo residual durante una hora con 150 partes de ácido N-clorhídrico y se filtra la mezcla. Se cristaliza el residuo sólido primeramente a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y luego a partir de etanol acuoso. Se ob

3 08890 -3 FEB



tiene así 4-n-butilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 105-106°C.

EJEMPLO 23.

5. Se añade a una solución agitada de 0,23 parte de sodio en 16 partes de metanol, una solución de 3,26 partes de 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida - en 20 partes de metanol. Se evapora la solución bajo presión reducida, se agita el sólido residual junto con 35 partes de éter durante 15 minutos y se filtra la mezcla. El residuo es la sal sódica de 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 246-248°C, con descomposición.

EJEMPLO 24.

15. Se disuelven 15,6 partes de 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida en 20 partes de metanol a 30°C y se añade una solución de 1,15 partes de sodio en 8 partes de metanol. Se evapora luego el metanol bajo presión reducida y se leva el residuo sólido con 35 partes de éter. Se obtiene así la sal sódica de 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 286-288°C, con descomposición.

EJEMPLO 25.

25. Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 2 partes de 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, 0,91 parte de yoduro metílico, una parte de carbonato potásico anhidro y 40 partes de acetona. Se enfría y filtra la mezcla y se lava el residuo sólido con 40 partes de acetona. El filtrado y lavados combinados se evaporan y se cristaliza el residuo a partir de etanol acuoso. El producto (p.f. 100-102°C) se suspende en 100 partes de agua y

3 0 8 8 9 0

-3 FEB 1953



- se añade una solución de hidróxido sódico, 40% p/p, hasta que no se disuelve mas sólido. Se filtra la mezcla y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra la mezcla resultante y se lava el residuo sódico con
5. agua, cristalizándose a partir de éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluoro-bencenosulfon-N-metilamida, p.f. 136-138°C.

EJEMPLO 26.

- Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una mezcla de 8,64 partes de exametilenoimina, 10 partes de pentafluorobencenosulfonamida y 40 partes de etanol. Se enfría luego la solución y se vierte en una solución agitada de 30 partes de ácido clorhídrico concentrado en 225 partes de agua. Se filtra la resultante mezcla y se lava el residuo
10. sólido con agua y se cristaliza a partir de una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Se obtiene así 4-N-exametilenimino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, p.f. 138-139°C.

EJEMPLO 27.

- Se añaden lentamente 10 partes de cloruro de pentafluorobencenosulfonilo a una mezcla agitada de 50 partes de agua y 50 partes de solución acuosa de metilamina al 30% p/p. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas y se filtra luego. Se lava el residuo sólido con agua
20. y se cristaliza a partir de etanol acuoso. Se obtiene así 4-metilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfon-N-metilamida, p.f. 180-181°C.

EJEMPLO 28.

- Se añaden a gotas 10 partes de cloruro de pentafluorobencenosulfonilo a una solución agitada de 15 partes
- 30.

308890



-3 FEB 1952

- de isopropilamina en 45 partes de bencenosulfonilo a una -
solución agitada de 15 partes de isopropilamina en 45 par -
tes de benceno. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante
4 horas y luego se enfría y filtra. Se destila el benceno -
5. a partir del filtrado bajo presión disminuida, se extracta
el residuo con 100 partes de eter de petróleo hirviente (p.
e. 60-80°C), y se filtra el extracto mientras está todavía
caliente. Se enfría el filtrado y se filtra la resultante -
mezcla. Se cristaliza el residuo sólido a partir de etanol -
10. acuoso y se obtiene así 4-isopropilamino-2,3,5,6-tetrafluoro-
robencenosulfon-N-isopropilamida, p.f. 116-117°C.

EJEMPLO 29.

- Se añaden 4,25 partes de piperidina a una solución
agitada de 12,35 partes de pentafluorobencenosulfonamida en
15. 2 partes de hidróxido sódico y 50 partes de agua y la solu -
ción así obtenida se calienta a 90-95°C. durante 30 minutos.
El sólido que se separa es recogido por filtración y disuel -
to luego en una mezcla de 3 partes de hidróxido sódico y -
300 partes de agua a 50-60°C. Se filtra la mezcla caliente
20. y se añaden 10 partes de ácido clorhídrico concentrado al -
filtrado. El sólido que se separa es recogido por filtra -
ción, lavado con agua y cristalizado a partir de etanol -
acuoso. Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluoroben -
cenosulfonamida, p.f. 184-185°C.

25. EJEMPLO 30.

- Se agita y calienta a 90-95°C. durante 30 minutos,
una solución de 9,88 partes de pentafluorobencenosulfonami -
da en una mezcla de 6,8 partes de piperidina y 50 partes de
agua. Se recoge por filtración el sólido precipitado y se -
30. disuelve luego en una mezcla de 3 partes de hidróxido sódico

308890

-3 FEB. 1968



- co en 300 partes de agua en 50-60°C. Se filtra la mezcla - caliente y se añaden 10 partes de ácido clorhídrico concen- trado al filtrado. Se filtra la mezcla resultante y se la- va el residuo sólido con agua y se cristaliza a partir de
5. etanol acuoso. Se obtiene así 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetra- fluorobencenosulfonamida, p.f. 184-185°C.

EJEMPLO 31.

- Se agita y caliente a 90-100°C. durante una hora, una mezcla de 6,17 partes de pentafluorobencenosulfonamida
10. y 4,95 partes de cicloexilamina en 50 partes de agua. Se enfría la mezcla y se filtra luego. Se lava el residuo só- lido con agua y se cristaliza luego a partir de etanol - acuoso. Se obtiene así 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluo- robencenosulfonamida, p.f. 136-138°C.

15. EJEMPLO 32.

- Se mezclan 250 partes de 4-N-piperidino-2,3,5,6- tetrafluorobencenosulfonamida y 30 partes de fosfato cálcico y se mezcla todo ello con una solución de gelatina al 10%, granulándose luego mediante paso a través de una cri- ba de 16 mallas. Se secan los gránulos a una temperatura - no superior a 65°C y se pasan luego a través de una criba de 20 mallas. Se mezclan luego minuciosamente los gránulos con una mezcla de 7,5 partes de polvo de fécula de maiz y una parte de estearato magnésico que ha sido previamente -
20. pasado a través de una criba de 60 mallas. Se comprime la resultante mezcla en tabletas por medios convencionales. Se obtienen así tabletas que pueden usarse oralmente para el tratamiento de la epilepsia.
- 25.

EJEMPLO 33.

30. Se mezclan conjuntamente 7 partes de 4-N-piperi-

3 08890



- dino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, 0,05 parte de vainillina y 20 partes de sacarosa en polvo, y se añade a la mezcla una solución de 0,04 parte del producto de condensación de alcohol cetílico con 17 proporciones moleculares de óxido etílenico en 2 partes de agua. Se mezcla -
5. todo ello conjuntamente con una solución de 0,15 parte de p-hidroxibenzoato metílico, 0,015 parte de p-hidroxibenzoato propílico y 1,6 partes de carboximetilcelulosa sódica en 70 partes de agua y se añade luego suficiente agua
10. para llevar el volumen de la mezcla hasta 100 partes. Después de un minucioso mezclado, se obtiene una suspensión acuosa que es adecuada para uso oral para el tratamiento de la epilepsia.

EJEMPLO 34.

15. Se humedece una mezcla de 250 partes de 4-cicloexilamino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida y 50 partes de fosfato cálcico con una solución acuosa de gelatina al 10% y se granula luego mediante paso a través de una -
20. criba de 16 mallas. Se secan los gránulos a una temperatura no superior a 68°C y se pasan luego a través de una criba de 20 mallas. Se secan los gránulos a una temperatura -
25. no superior a 68°C y se pasan luego a través de una criba de 20 mallas. Se mezclan luego minuciosamente los gránulos con una mezcla de 15 partes de polvo de fécula de maiz y 2
- partes de estearato magnésico que ha sido previamente pasada a través de una criba de 60 mallas. Se comprime la resultante mezcla en tabletas por medios convencionales. Se obtienen así tabletas que pueden usarse oralmente para el tratamiento de la epilepsia.

30. EJEMPLO 35.

308890

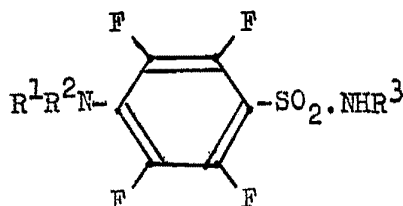


Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 34, con la excepción de que los ingredientes empleados son 250 partes de 4-N-piperidino-2,3,5,6-tetrafluorobencenosulfonamida, 25 partes de fosfato cálcico, 22 partes de polvo de fécula de maiz y 3 partes de estearato magnésico. Se obtienen así tabletas que pueden emplearse oralmente para el tratamiento de la epilepsia.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 4 de febrero de 1.964 bajo el número 4664/64 acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento de fabricación de derivados tetrafluorobencénicos", caracterizándose por lo siguiente:

25. 1ª.- "Procedimiento de fabricación de derivados tetrafluorobencénicos" de fórmula general



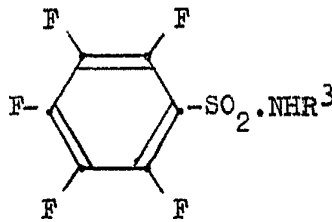
30.

3 0 8 8 9 0



5. en la que R^1 representa hidrógeno o un radical alquilo, discrecionalmente sustituido, y R^2 representa hidrógeno o un radical alquilo o cicloalquilo, o en la que R^1 y R^2 están unidas formando, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un radical heterocíclico, discrecionalmente sustituido, y en la que R^3 representa hidrógeno o un radical alquilo, caracterizado porque un compuesto de fórmula

10.

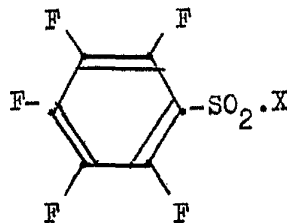


15.

donde R^3 tiene el significado indicado anteriormente, o una sal del mismo, se hace reaccionar con una amina de fórmula NHR^1R^2 , donde R^1 y R^2 tienen el significado de arriba, o un haluro de pentafluoro-

20.

bencenosulfonilo de fórmula



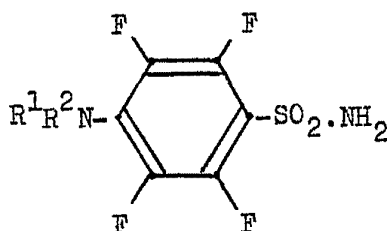
25.

donde X significa un átomo de halógeno se hace reaccionar con dos equivalentes por lo menos de una amina de fórmula NH_2R^4 , donde R^4 significa un radical

30.

alquilo, o un compuesto de fórmula

308890



5.

donde R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, o una sal del mismo se alquiliza.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque en los reactivos la sal es una sal de metal alcalino.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado, porque la sal es la sal sódica o potásica.

15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, comprendiendo la alquilización o una amina de fórmula NHR^1R^2 , donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, caracterizado, porque el procedimiento se efectúa en presencia

20. de un agente ligador de ácido.

5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un diluyente o disolvente inerte.

25. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, comprendiendo una amina de fórmula NH_2R^4 , donde R^4 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el procedimiento se efectúa a temperatura ambiente o mas elevada.

30. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación -



ción 6ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a 30 + 130°C.

5. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque el agente de alquilización es un éster alquílico.

9ª.- Procedimiento, según la reivindicación 8ª, caracterizado, porque el éster alquílico es un sulfato dietílico, un sulfonato p-toluenométrico o un haluro alquílico.

10. 10ª.- Procedimiento, según la reivindicación 9ª, caracterizado, porque el haluro alquílico es el yoduro metílico.

15. 11ª.- "Procedimiento de fabricación de derivados tetrafluorobencénicos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

3 FEB. 1965

J. GOMEZ ACEBO Y MORA