

524408



RAN 4020/8

324408

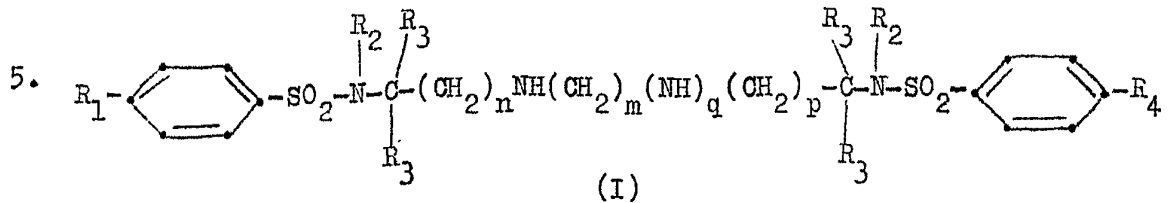
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFONAMIDAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

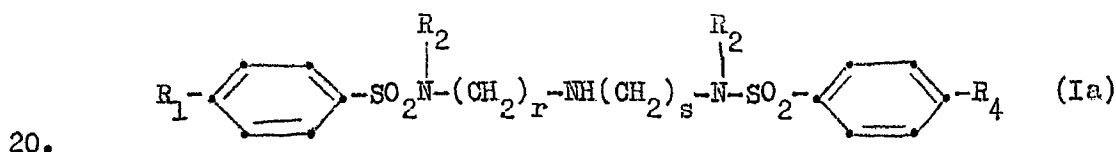
Este invento se refiere a nuevas sulfonamidas y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, el invento se refiere a sulfonamidas de la fórmula





324408

- en que  $R_1$  y  $R_4$  representan hidrógeno, alquilo inferior, halógeno (por ejemplo, cloro o bromo; de preferencia, cloro) o amino;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno o alquilo inferior;  $m$  es el número natural 0 o 2 a 4, inclusive;  $q$  es el número natural 0 o 1, con la excepción de que cuando  $m$  o  $q$  es 0, ambos símbolos  $m$  y  $q$  deben ser 0; y  $n$  y  $p$  son números enteros por valor de 1 a 3, inclusive, con la excepción de que cuando  $m$  y  $q$  son 0, los símbolos  $n$  y  $p$  deben ser cada uno 2 por lo menos, y cuando  $R_3$  es alquilo inferior, los símbolos  $m$  y  $q$  deben ambos ser distintos de 0, mientras  $n$  y  $p$  deben ser 1 cada uno.
5. 10. 15. Compuestos preferidos de la fórmula I son los de las fórmulas Ia y Ib que siguen:

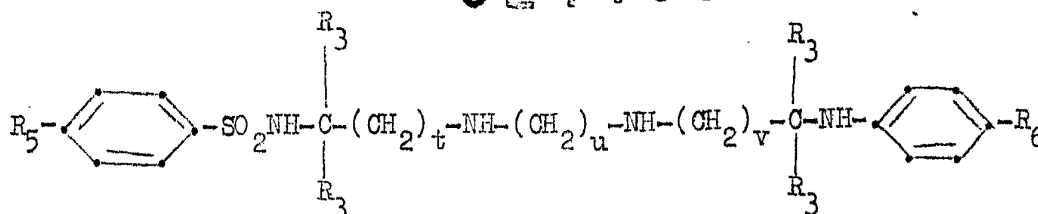


donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que en la fórmula I, mientras  $r$  y  $s$  son cada uno el número entero 3 o 4,



18

324408



5.

(Ib)

10.

15.

donde  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula I,  $t$  y  $v$  son cada uno el número entero 1 o 2, con la excepción de que cuando  $R_3$  es alquilo inferior, los símbolos  $t$  y  $v$  deben ser 1; y  $u$  es un número entero por valor de 2 a 4 inclusive; más preferiblemente,  $t$  y  $v$  son el mismo número, mientras  $R_5$  y  $R_6$  son idénticos.

20.

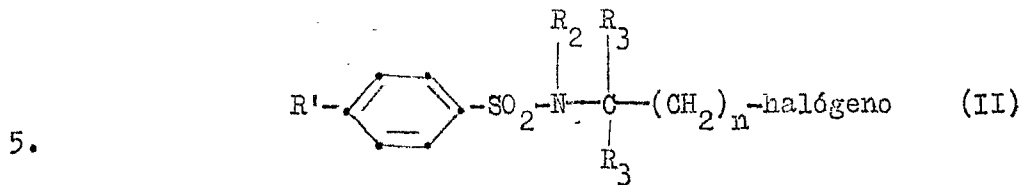
La expresión "alquilo inferior" que aquí se usa debe entenderse que significa un grupo alquílico de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, hexilo, heptilo, etc.; con preferencia por medio en todos los casos.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por el procedimiento de este invento que consiste en hacer reaccionar:

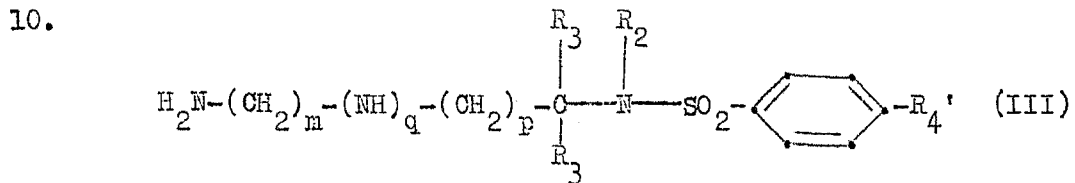


324408

a) un compuesto de la fórmula general

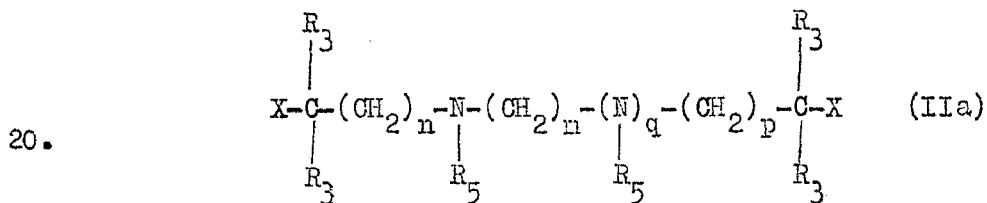


con un compuesto de la fórmula general



15. o bien

b) un compuesto de la fórmula general

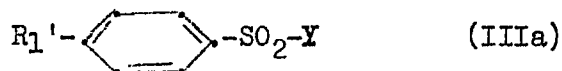


con un compuesto de la fórmula general

25.



324408



5. (en las fórmulas II y III y en las fórmulas IIa y IIIa, respectivamente, X representa un grupo amino e Y representa un átomo de halógeno, o bien X representa un átomo de halógeno e Y representa un grupo amino;  $R_1'$  y  $R_4'$  representan halógeno, hidrógeno, alquilo inferior, un grupo amino protegido o un precursor de grupos amino;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno o alquilo inferior;  $R_5$  representa un grupo protector amino;  $m$  es el número natural 0 o 2 a 4, inclusive;  $q$  es el número natural 0 o 1, con la excepción de que cuando  $m$  o  $q$  es 0, tanto  $m$  como  $q$  deben ser 0; y  $n$  y  $p$  son números enteros por valor de 1 a 3, inclusive, con la excepción de que cuando  $m$  y  $q$  son 0,  $n$  y  $p$  deben ser cada uno 2 por lo menos; y cuando  $R_3$  es alquilo inferior,  $m$  y  $q$  deben ser ambos distintos de 0 y  $n$  y  $p$  deben ser cada uno 1),
10. convertir los grupos amino protegidos o los precursores de amino en grupos amino libres y si se desea, transformar en una sal de adición de ácido el producto obtenido.
- 15.
- 20.

El producto de la reacción entre un compuesto de la

324408



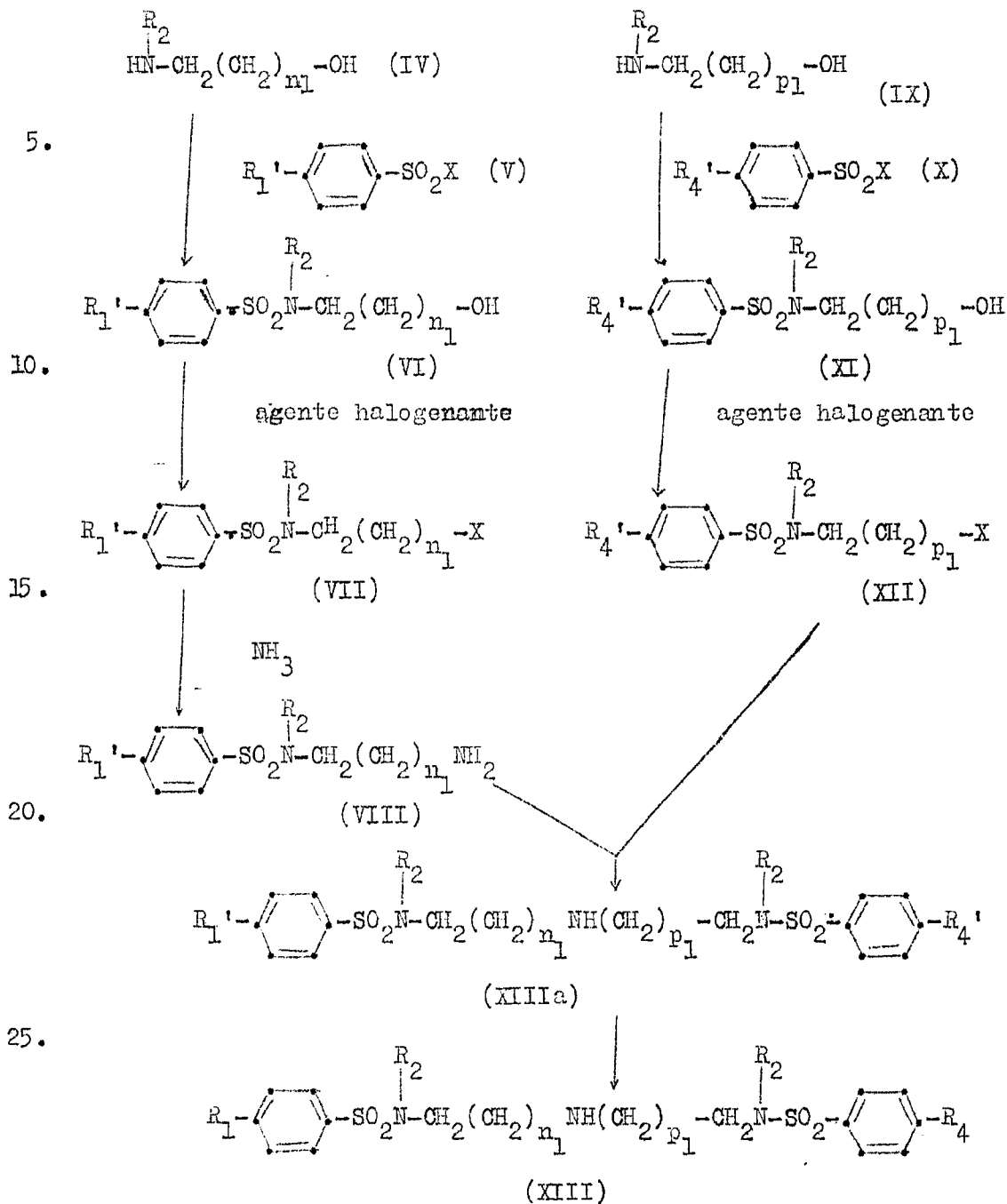
fórmula IIa y un compuesto de la fórmula IIIa puede N-alquilarse para producir un compuesto en el que los grupos sulfonamido estén N-alquilados y los átomos de nitrógeno restantes estén protegidos o sean precursores de grupos

5. amino, que luego se convierten en grupos amino libres.

Para desarrollar más plenamente el procedimiento de este invento, en los esquemas de reacción que siguen se exponen algunas modalidades preferidas del procedimiento.

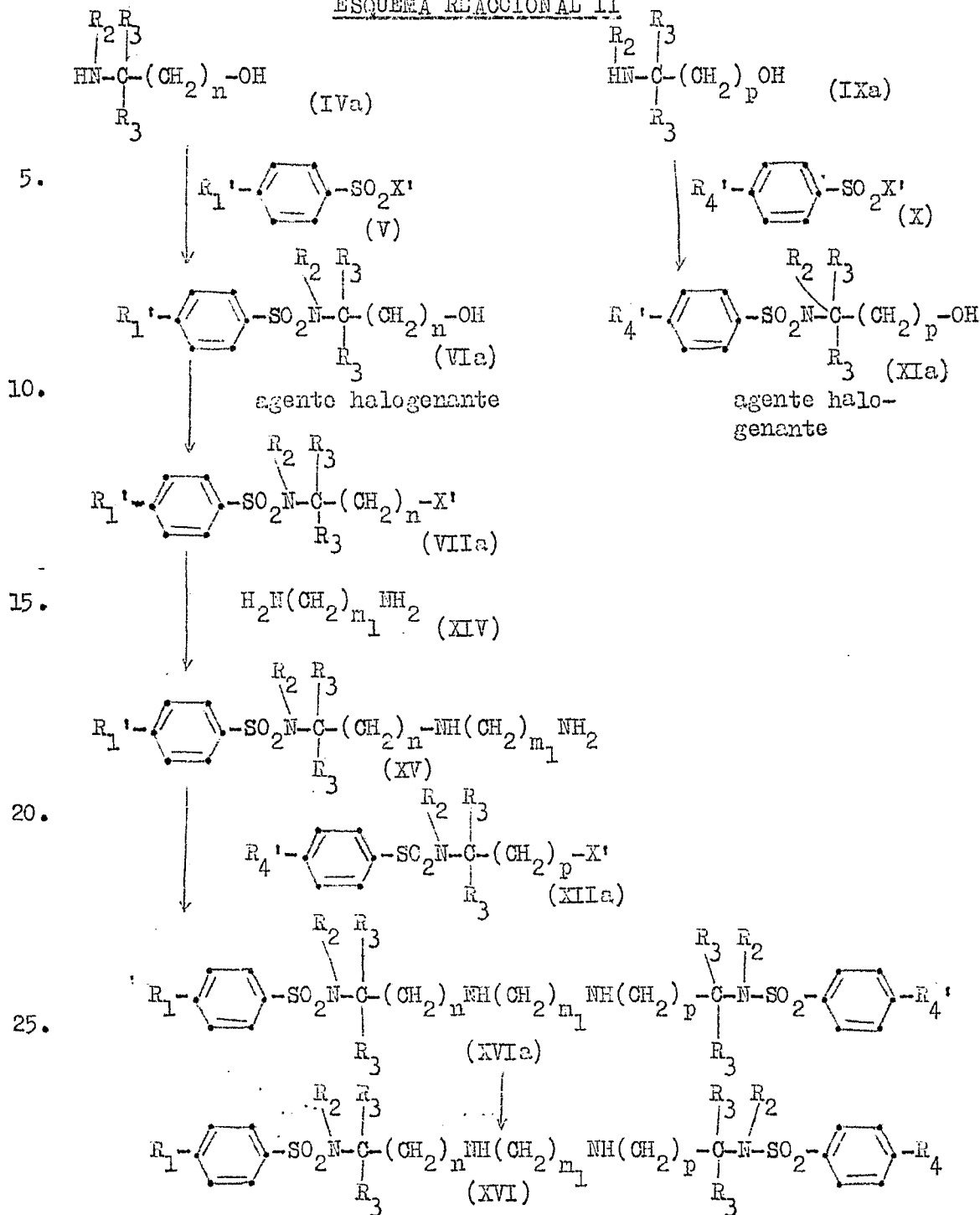


ESQUEMA REACCIONAL I





## ESQUEMA REACCIONAL II





- 9 - 324408

- En los esquemas de reacción anteriores,  $R_1'$  y  $R_4'$  son halógeno, hidrógeno, alquilo inferior, un grupo amino protegido o un precursor de grupo amino, es decir, un grupo que puede ser convertido en grupo amino por reducción o hidrólisis, por
5. ejemplo un grupo nitro, nitroso, azo, hidrazo, hidrazido, carboalcoxiamino, carbobenziloxiamino, etc., o, de preferencia, un grupo acilamido, por ejemplo un grupo alcanoilamido, de preferencia un grupo alcanoilamino inferior, como acetamido, propionilamido, etc., un grupo benzamido o un grupo
10. benzamido sustituido, por ejemplo benzamido alquil- o halo-substituido; X es cloro o bromo;  $m_1$  es un número entero por valor de 2 a 4, inclusive;  $n_1$  y  $p_1$  son cada uno 2 o 3; mientras  $R_1$  a  $R_4$  y  $n$  y  $p$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.
15. El esquema reaccional I anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar una alcanolamina de la fórmula IV con un haluro de fenilsulfonilo de la fórmula V, a temperatura del orden de unos 20 a unos 150°, para formar un compuesto de la fórmula VI. El compuesto de la fórmula IV se trata
20. luego con un agente halogenante (por ejemplo, cloruro de tionilo, tricloruro o tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo), para formar un compuesto de la fórmula VII. El compuesto de la fórmula VII se trata con amoníaco, de preferencia en presencia de un alcohol

324408



- inferior (por ejemplo, etanol), a temperatura del orden de unos 80 a unos 160°, para formar un compuesto de la fórmula VIII. El compuesto VIII se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula XII, para formar un compuesto de la
5. fórmula XIIIa, de preferencia a temperatura de unos 60 a unos 150°C, ya sea en ausencia de disolvente, ya sea en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, alcoholes inferiores como el metanol, el etanol, etc., hidrocarburos aromáticos como el benceno, el tolueno, etc., hidrocarburos halogenados con
  10. punto de ebullición superior a unos 60°C, como el tetracloruro de carbono, etc; o bien puede emplearse un exceso del compuesto VIII para que ejerza de disolvente y de agente aceptor de ácido. Una modalidad preferida del procedimiento consiste en emplear el compuesto VIII en forma de una sal
  15. cristalizada, por ejemplo de una sal de mineral de ácido como el clorhidrato o el sulfato, y añadir a la mezcla reaccional una cantidad aproximadamente equivalente de un alcoholato inferior de metal alcalino en el alcohol correspondiente, para que actúe de agente aceptor de ácido. Cuando
  20. uno de los símbolos  $R_1'$  o  $R_4'$ , o ambos son grupos amino protegidos o precursores de grupo amino, el producto resultante que contiene  $R_1'$  y/o  $R_4'$  se convierte en un compuesto de la fórmula XIII por medio de la reacción apropiada, ya conocida, para obtener un grupo amino a partir de un



- 11 -

324408

grupo amino protegido o un precursor de grupo amino. Por ejemplo, cuando  $R_1'$  y/o  $R_4'$  son un grupo acilamido, la eliminación del grupo acilo puede efectuarse mediante calentamiento en un medio acuoso alcalino o ácido. El compuesto de la

5. fórmula XIII es un compuesto de la fórmula I en el que  $m$  y  $q$  son 0 y  $n$  y  $p$  son 2 o 3.

El compuesto de la fórmula XII se obtiene por medio de las mismas etapas operativas que para obtener el compuesto VII, salvó que se emplean como materiales de partida compues-

10. tos de las fórmulas IX y X.

Cuando se quiere preparar el compuesto de la fórmula I en que  $m$  y  $q$  son distintos de 0, o sea un compuesto de la fórmula XVI, éste puede sintetizarse según el esquema reaccional II, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIIA

15. (hecho a partir de los compuestos IVa y VIa según el mismo procedimiento que en el esquema reaccional I para los compuestos IV, VI, y VII) con un exceso de una diamina de la fórmula XIV, a temperatura del orden de unos 20 a unos 150°C, ya sea en ausencia de disolvente, ya sea en presencia de un disolven-

20. te inerte, como los que se han indicado antes para la reacción del compuesto VIII con el compuesto XII, para formar un compuesto de la fórmula XV. El compuesto de la fórmula XV se hace reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula XIIa para formar un compuesto de la fórmula XVIa, que a continua-

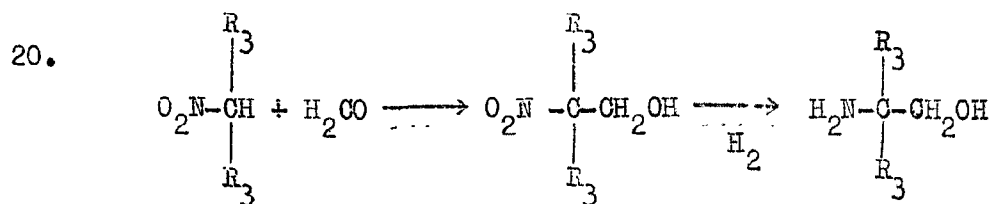


324408

ción se convierte, si se quiere, en un compuesto de la fórmula XVI tal como se ha descrito antes para convertir un compuesto de la fórmula XIIIa en que R<sub>1</sub>' y/o R<sub>4</sub>' son grupos amino protegidos o precursores de grupo amino. El compuesto

- 5. XIIa se prepara por la reacción entre los compuestos IXa y X, para formar el compuesto XIa, y formando del compuesto XIa, el compuesto XIIa según el procedimiento expuesto antes para la preparación del compuesto XII. Cuando n=p en el producto de la fórmula XVI, deben emplearse aproximadamente 2 moles
- 10. del compuesto VII por mol del compuesto XIV, a fin de formar directamente un compuesto simétrico de la fórmula XVIa en el que n=p y R<sub>1</sub>' = R<sub>4</sub>'.

Los compuestos de las fórmulas IV, IVa, IX y IXa en que R<sub>2</sub> es hidrógeno son compuestos conocidos, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas IVa y IXa, en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, los grupos R<sub>3</sub> son hidrógeno o alquilo inferior y n y p son 1, se preparan según el esquema reaccional siguiente:

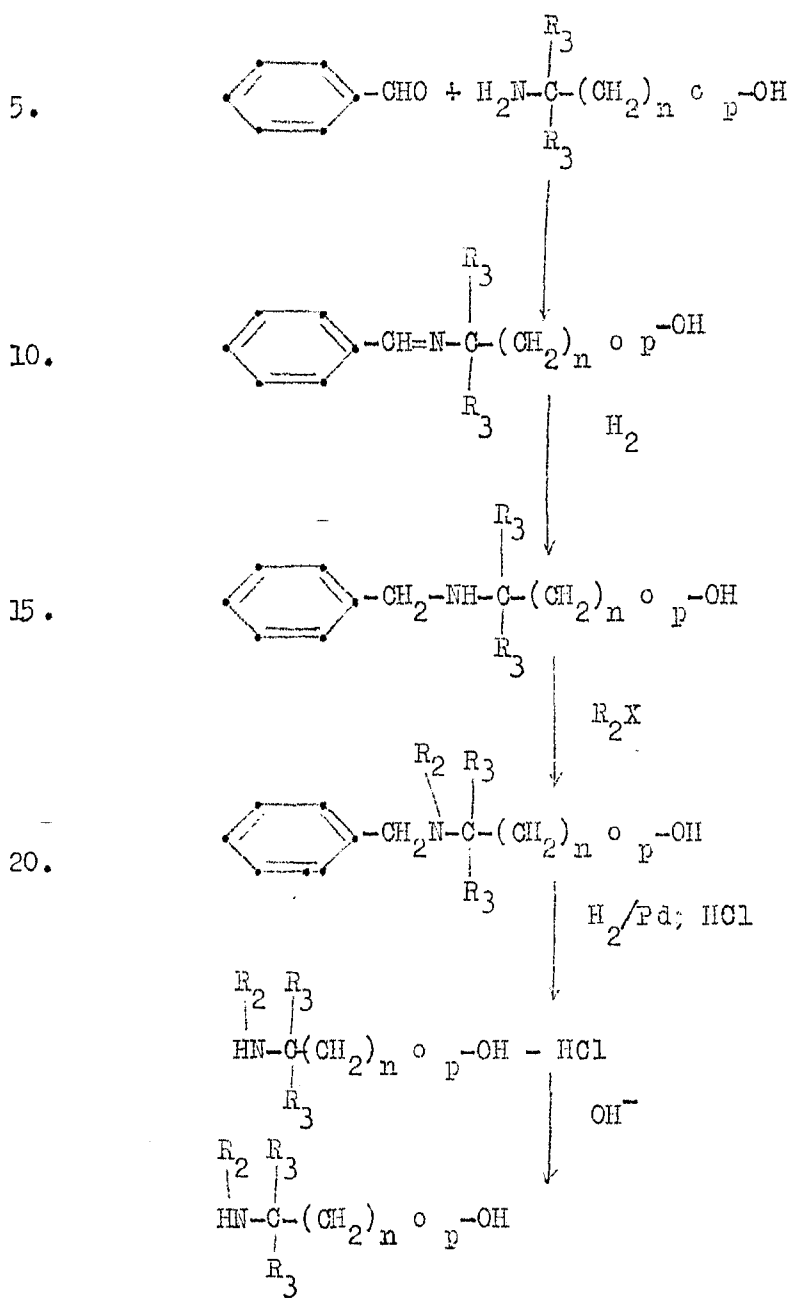


25.



324408

Los compuestos de las fórmulas IV, IVa, IX y IXa que en R<sub>2</sub> es alquilo inferior se preparan como sigue:



18 MAR.

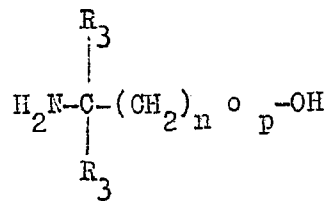


- 14 -

324408

En el esquema reaccional anterior,  $R_2$  es alquilo inferior,  $R_3$ ,  $n$  y  $p$  tienen el significado expuesto antes y  $X$  es halógeno (de preferencia, cloro o bromo). La secuencia reaccional anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar ben-

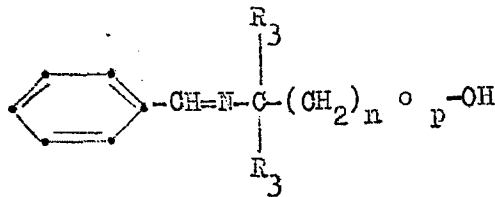
5. zaldehído con un compuesto de la fórmula



10.

para formar un compuesto de la fórmula

15.

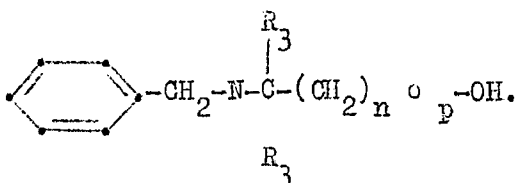


20.

el cual puede aislarse de la mezcla reaccional antes de la hidrogenación o bien puede hidrogenarse en la mezcla reaccional. La hidrogenación para formar un compuesto de la fórmula



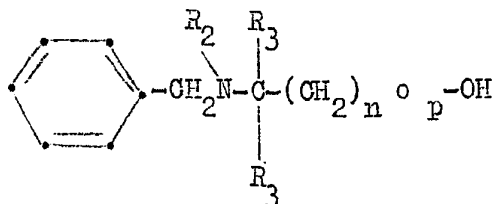
324408



5.

se efectúa en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo un catalizador de níquel. El compuesto anterior se hace reaccionar luego con un haluro de alquilo inferior,

10.  $\text{R}_2\text{X}$  para formar un compuesto de la fórmula



15.

20. Este último compuesto se hidrogena luego en presencia de un ácido mineral y un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, un catalizador de paladio), para formar una sal de ácido mineral de un compuesto de las fórmulas IV, IVa, IX o IXa en el que  $\text{R}_2$  es alquilo inferior, la sal se trata con una base para formar la amina libre en la que  $\text{R}_2$  es alquilo inferior.

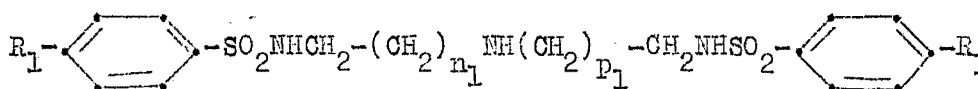
25.



324408

El aspecto del procedimiento identificado antes como b) se ilustra en el esquema de reacción que sigue, el cual muestra la preparación de los compuestos de la fórmula XVII

5.



10.

(XVII)

15.

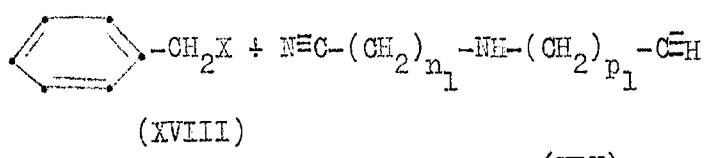
en que  $R_1$ ,  $n_1$  y  $p_1$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

puede emplearse un procedimiento alternativo.

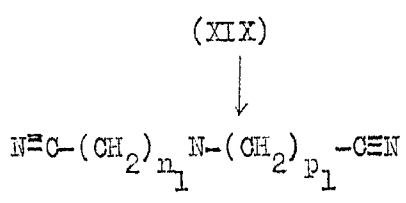
El esquema reaccional para la preparación de estos compuestos es el que sigue:



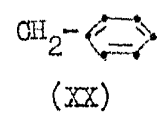
324408



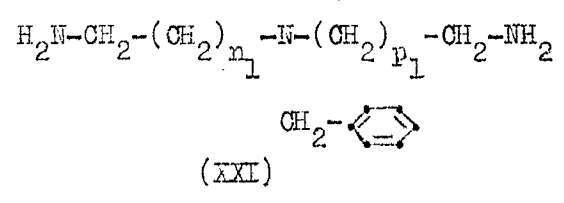
5.



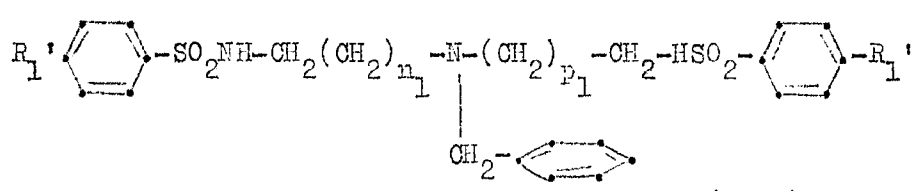
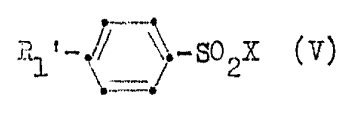
10.



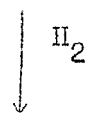
15.



20.

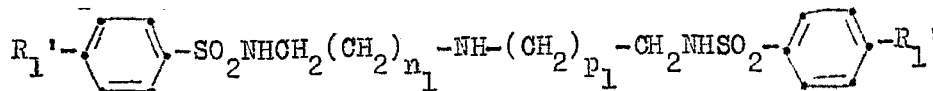


25.



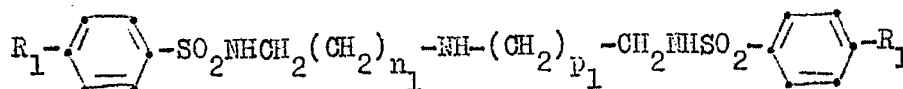
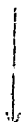
324408

48 MAR.



(XVIIa)

5.



(XVII)

10.

En el esquema reaccional anterior, X,  $n_1$ ,  $p_1$ ,  $R_1'$  y  $R_1$  tienen el significado que se les ha atribuido antes.

- El esquema reaccional anterior se lleva a cabo
15. haciendo reaccionar un haluro de bencilo de la fórmula XVIII con un compuesto de la fórmula XIX, a temperatura del orden de unos  $60^\circ$  a unos  $160^\circ$ , en presencia de un disolvente inerte, como cetonas de peso molecular bajo, es decir, provistas de 6 átomos de carbono a lo sumo, de preferencia acetona, dimetilformamida, o los que se han indicado antes para la reacción del compuesto VIII con el compuesto XII; y en presencia
20. de un agente aceptor de ácido, como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico) o un exceso del compuesto XIX, para formar un compuesto de la fórmula XX.
25. El compuesto de la fórmula XX se hidrogena luego en presen -



324408

- cia de un catalizador Raney de cobalto y un cataliz\_ador Raney de níquel, a ser posible en presencia de un disolvente de alcohol inferior, como el metanol, y en presencia de una amina terciaria (por ejemplo, una trialquilamina inferior
5. como la trietilamina )o en presencia de amoníaco, a temperatura del orden de unos 60° a unos 140° y con una presión de hidrógeno de unas 30 atmósferas a unas 120 atmósferas, para formar una diamina de la fórmula XXI. La diamina de la fórmula XXI se hace reaccionar a continuación con un compuesto
10. de la fórmula V para formar un compuesto de la fórmula XXII. El compuesto de la fórmula XXII se hidrogena luego en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico) y en presencia de un catalizador de paladio (de preferencia, carbón paladiado), para formar un compuesto de la fórmula
15. XVIIa. El compuesto de la fórmula XVIIa se convierte en un compuesto de la fórmula XVII, si se quiere, procediendo tal como se ha expuesto antes para convertir un compuesto de la fórmula XIIIa en un compuesto de la fórmula XIII. Sin embargo, cuando  $R_1'$  es un grupo convertible en grupo amino por reducción.
20. La etapa de hidrogenación anterior (XXII a XVIIa) suele convertir el precursor de grupo amino directamente en amino.

Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XIII, XVI, y XVII, así como sus sales de adición ácidas, tienen pro-

25.



324408

- piédades cardioactivas y resultan útiles pa\_ra prevenir la necrosis del miocardio y los cambios anóxicos en el músculo cardíaco. Además, son eficaces contra la taquicardia y la arritmia tanto en los tejidos auriculares como en los ventriculares. Se los puede administrar por vía oral en dosis que abarcan de unos 2,5 a unos 400 mg por kg de peso corporal, y por vía parenteral a dosis de 1 mg aproximadamente a 50 mg aproximadamente por kg de peso corporal, con dosificación ajustada a la especie y a los requerimientos individuales.
10. Los compuestos de este invento son compatibles con los excipientes farmacéuticos usuales y pueden administrarse por vía oral o por inyección (por ejemplo, endovenosa), en combinación con excipientes de formulación conocidos que se usan corrientemente para estas formas de dosificación.
15. ejemplo, para una sal de adición de ácido de N,N'-(iminoditrimetilen)-di-p-toluen-sulfonamida, que es el compuesto preferido del invento, son formulaciones típicas la s siguientes:

Formulación para pastilla

Por pastilla

- |     |   |          |
|-----|---|----------|
| 20. | Clorhidrato de N,N'-(imino ditrimetilen)-<br>-di-p-toluen-sulfonamida | 120,0 mg |
|     | Almidón de ma_iz  | 26,5 mg  |
|     | Almidón de maiz prehidrolizado  | 20,0 mg  |
|     | Estearato cálcico   | 1,5 mg   |
- 25.



324408

Procedimiento:

- En una mezcladora de tamaño apropiado se mezclan el clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-di-p-toluen-sulfonamida, el almidón de maíz y el almidón de maíz prehidrolizado. El polvo obtenido se granula con agua destilada hasta la consistencia de una pasta espesa, se esparce ésta en bandejas forradas de papel y se la seca durante la noche a 43°C. Se pasa la granulación seca por un tamiz con aberturas de 0,8 mm y se la deposita en una mezcladora apropiada. Se añade el estearato cálcico y se mezcla a fondo. La mezcla obtenida se comprime en pastillas de 150 mg. Los troqueles pueden estar entallados para facilitar la dosificación en mitades.

formulación para cápsulas

15.

Por cápsula

Clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)- -di-p-toluen-sulfonamida	225,5 mg
Lactosa	36,0 mg
20. Almidón de maíz	36,5 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

Procedimiento:

- En un recipiente de tamaño apropiado, se mez-
- 25.



324408

clan todos los ingredientes hasta homogeneización completa, luego se envasa el polvo en cápsulas de gelatina de cáscara dura, de dos piezas, hasta un peso aproximado del contenido de 330 mg, empleando una máquina encapsuladora.

5.

Formulación parenteral

		<u>Por cc</u>
	Clorhidrato de N,N'-(imino ditrimetilen)- -di-p-toluen-sulfonamida	25 mg
10.	Hidróxido sódico c.s. hasta pH	9,0
	Agua para inyección, de la Farmacopea Norteamericana c.s. hasta	1 cc

Procedimiento

15. Se suspende el clorhidrato de N,N'-(imino ditrimetilen)-di-p-toluen-sulfonamida en parte del agua para inyección. Se solubiliza la droga por adición lenta del hidróxido sódico en forma de solución al 10%, hasta pH de 9,0 aproximadamente, se filtra la solución obtenida y se la deja
20. reposar durante 24 horas. Luego se la filtra con una bujía filtrante. Se envasa la solución en ampollas del tamaño deseado, se cierran éstas bajo atmósfera de nitrógeno y se las esteriliza a 122°C durante 20 minutos. Se revisan todas las ampollas y se desechan las que contienen cantidad excesiva de fibras.
- 25.



324408

El invento se comprenderá mejor del examen de los ejemplos que siguen, los cuales se han con fines ilustrativos únicamente.

5. EJEMPLO 1.

Preparación de clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-di-  
-p-toluensulfonamida.

- En un matraz de tres tubuladuras y 2 litros de capacidad, equipado con agitador y termómetro, se depositaron
10. 165 g de 3-aminopropanol (2,2 moles). Se añadieron 190,5 g (1 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo, en pequeñas porciones y con tal progresión que la temperatura, en rápido aumento, no excediera de 130° (20 a 30 minutos). Se mantuvo la temperatura de 130° durante 30 minutos más y luego se dejó
15. enfriar hasta debajo de 100° el jarabe resultante. Después de verterlo en 1 litro de agua, se recogió el aceite precipitado, insoluble en agua, mediante tres extracciones con 200 cc de acetato de etilo cada vez. Se lavó con agua la capa de acetato de etilo, se la secó y por último se la evaporó en vacío. El aceite residual, 3-p-toluensulfonamidopropanol (180 g, 79%), se transfirió a un matraz de tres tubuladuras, provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo y sumergido en un baño de agua caldeable. Por el embudo de goteo se añadió gradualmente, a 50-70° y agitando,
- 25.



324408

- cloruro de tionilo (134 g, 1,12 moles), con tal progresión como la permitía el desprendimiento de HCl y de SO<sub>2</sub>. Terminada la adición, se calentó la mezcla durante 2 horas a 90-100°. Luego se vertió la mezcla reaccional, en agua
5. helada y se la dejó solidificar en agitación. Se recogió por filtración el material sólido (cloruro de 3-(p-toluensulfonamido)-propilo) que se obtuvo en forma de un polvo de color pardo claro, fundente en estado bruto a 53°. El rendimiento de 186 g, correspondió al 82%. Para purificar el producto,
10. se le molió en un mortero, con heptano, y se le filtró por succión; rendimiento, 175 g (71%). Una muestra recristalizada en tolueno/heptano fundió a 54-55°.

- 100 g (0,4 moles) de cloruro de 3-p-toluensulfonamidopropilo se calentaron en una autoclave con 1100 cc de
15. alcohol que contenían 68 g de NH<sub>3</sub>, durante 5 horas y a 150°. Después de dejar enfriar la solución, se la filtró para separar el cloruro amónico precipitado y se evaporó en vacío (12 a 20 mm de presión) todo lo posible. El residuo se acidificó hasta pH de 2-3 con ácido clorhídrico concentrado
20. y por último se evaporó en una bandeja de porcelana, sobre un baño de vapor, hasta que se solidificó, formando una masa cristalina, con el enfriamiento. Se suspendió el producto con 150 cc de agua fría y se filtró por succión. Se molió el filtrado con éter, se filtró por succión y se dejó



324408

- secar el aire. Luego se hirvió el producto con 100 cc de agua que contenían 1 cc de ácido clorhídrico concentrado, en un vaso de precipitados, y se decantó la solución de agua caliente del aceite residual no disuelto que estaba en el fondo del recipiente. La solución, con el enfriamiento, dió una cristalización densa del producto. El aceite no disuelto se extrajo con agua acidificada caliente, procediendo de la misma manera, y se repitió el procedimiento hasta que no pudo obtenerse del extracto ninguna cristalización más, las cristalizaciones combinadas se recrystalizaron una vez más en isopropanol. Se obtuvieron 17 g de clorhidrato de N,N'-(iminotetrametilentrimetileno)bis-(p-toluensulfonamida), fundente a 183,5-184,5°.

La base libre cristalizó en alcohol diluido, punto de fusión, 116°C.

15.

EJEMPLO 2.

Preparación de clorhidrato de N,N'-(iminotetrametilentrimetileno)bis-(p-toluensulfonamida).

- Se sometieron a reflujo y agitación durante 10 horas, 84 g de yoduro sódico, 124 g de cloruro de 3-p-toluensulfonamidopropilo y 500 cc de acetona. Se vertió la mezcla reaccional en 2,5 litros de agua helada y el precipitado oleoso cristalizó rápidamente con la siembra. Se recogió por filtración el sódico (yoduro de 3-p-toluensulfonamidopropilo),

25.



324408

se le molió con agua fría en un mortero y se volvió a filtrar. El producto formó un polvo cristalino de color canela, fundente a 49-54°, y se utilizó en este estado para las reacciones siguientes. Una muestra recristalizada en benceno/heptano

5. formó placas incoloras; punto de fusión, 55-57°. El rendimiento de material bruto ascendió a 148 g, lo que corresponde al 87% del teórico.

- Se sometieron a reflujo y agitación durante 20 horas, 68 g de yoduro de p-toluensulfonamidopropilo, 680 cc
10. de alcohol y 14 g de cianuro potásico. Se evaporó el disolvente en vacío. Se añadieron al residuo 200 cc de agua y se extrajo con 300 cc de éter el material no disuelto. Se lavó el extracto etéreo por dos veces con agua y luego se le trató con carbón. Se evaporó el éter y se dejó cristalizar en un
  15. secador de vacío el residuo oleoso. Este residuo (4-p-toluensulfonamidobutironitrilo) se solidificó despacio, formando una masa sólida blanca, fundente a 47-50°. El rendimiento, de 45 g, correspondió al 95% del teórico.

- 82 g de p-toluensulfonamidobutironitrilo en 1200 cc
20. de etanol se hidrogenaron con 13 g de cobalto de Raney en presencia de 13 g de trietilamina, a presión de 750 libras y temperatura de 70 a 80°, durante 5 horas. Se evaporó el disolvente en vacío, hasta obtener un jarabe. El residuo con



324408

el reposo, depositó algún material cristalino que fue recuperado después de suspenderlo con isopropanol. Se neutralizó el filtrado con ácido clorhídrico y quedó entonces, sin disolver, otra partida del producto secundario cristalino.

5. Se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad, y el residuo (clorhidrato de N-(4-aminobutil)-p-toluensulfonamida) que cristalizó en el curso de varias horas, fué recristalizado en isopropanol. El rendimiento de 40 a 45 g correspondió al 43-47%, punto de fusión 107-108°.
10. A etóxido sódico, preparado a base de 1,65 g de sodio en 50 cc de alcohol. Se añadieron 20 g (0,072 moles), de clorhidrato de N-(4-aminobutil)-p-toluensulfonamida y luego 24,4 g de yoduro de 3-(p-toluensulfonamido)-propilo, preparado como antes se ha expuesto. Se sometió la mezcla a reflujo
15. durante 4 horas, se la virió en 100 cc de agua helada y se alcalinizó ligeramente con 10 cc de amoníaco concentrado. El aceite precipitado se extrajo con 100 cc de acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó por dos veces con 50 cc de agua en cada lavado. Se precipitó un
20. oxalato del producto por adición de 8 g de ácido oxálico (anhidro) disueltos en 200 cc de acetato de etilo. El oxalato cristalizó gradualmente en agregados de agujas voluminosas. Después de dejarlo reposar en un refrigerador durante 24 horas se le recogió filtrándolo por succión y se le recrista-



324408

lizó en 65 cc de etanol (20 g). Para transformarlo en el clorhidrato, se le calentó con 100 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n. El clorhidrato (clorhidrato de N,N'-iminotetra-metilentrimetilen)-bis-(p-toluensulfonamida) que se separó primeramente en forma de un aceite, cristalizó en el curso de 24 horas. Se le filtró por succión y se obtuvo un rendimiento de 14 g, lo que corresponde al 40% del teórico, punto de fusión, 132-134°; punto de fusión de la base libre, 93-95°.

10. EJEMPLO 3.

Preparación del diclorhidrato de N,N'-(dimetilendiimino ditrimetilen)bis-(p-toluensulfonamida).

Se añadieron 6,0 g de etilendiamina (anhidra) a 68 g de yoduro de p-toluensulfonamidopropilo. La temperatura subió espontáneamente hasta 85° y se produjo una mezcla homogénea. Se calentó ésta a 95-100° en un baño de vapor, durante 30 minutos, y el jarabe espeso se calentó luego con 100 cc de agua y 20 cc de amoníaco concentrado. Se decantó la capa acuosa, separándola del aceite pesado, y se lavó este último por tres veces con 100 cc de agua. Se le disolvió luego en 50 cc de alcohol y se acidificó la solución con ácido clorhídrico alcohólico. El clorhidrato del producto, diclorhidrato de N,N'-(dimetilendiimino ditrimetilen)-bis-(p-toluensulfonamida) cristalizó despacio cuando se le dejó en reposo durante la



324408

- noche en el refrigerador. Luego se le filtró por succión (22 g ; punto de fusión 225-228°), y se le recrystalizó en 1 litro aproximadamente de agua. El rendimiento de producto puro, de punto de fusión 243°, fue de 15 g (27 % del teórico).
5. La base libre (de isopropanol) fundió a 128°.

EJEMPLO 4.

Preparación del diclorhidrato de N,N'-(trimetilendiimino di-trimetilen)-bis- $\overline{p}$ -toluensulfonamida

10. Se añadieron gradualmente 68 g de yoduro de  $\overline{p}$ -toluensulfonamidopropilo a 7,4 g de 1,3-propandiamina. La temperatura subió a 100-105°. Después de mantener la temperatura a 100° durante 30 minutos en un baño de vapor, se suspendió el producto resinoso, a 70-80°, con 100 cc de agua, 10 cc
15. de amoníaco concentrado acuoso, 150 cc de acetato de etilo y 5 cc de etanol. Se separó la capa orgánica y se precipitó de ella el producto, N,N'-(trimetilendiimino ditrimetil)-bis- $\overline{p}$ -toluensulfonamida, en forma de un oxalato cristalizado, por adición de una solución de 20 g de ácido oxálico anhidro
20. en 270 cc de acetato de etilo. El oxalato cristalizó en agregados de agujas voluminosas. Se le filtró por succión y se le recrystalizó en 600 a 700 cc de agua. Para transformarlo en el clorhidrato, se le suspendió con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado más 20 cc de agua, hasta que volvió a cris-
25. talizar y por último se le recrystalizó en 100 cc de metanol



324408

que contenían un poco de ácido clorhídrico anhidro. El clorhidrato fundió a 215-216° y se obtuvo puro con un rendimiento de 14 g (24%). La base libre cristalizó en alcohol y fundió a 170-175°.

5.

EJEMPLO 5.

Preparación del diclorhidrato de N,N'-(tetrametilendimino ditrimetilen)-bis-(p-toluensulfonamida)

- Se preparó el compuesto de manera análoga al
10. diclorhidrato de N,N'-(trimetilendimino ditrimetilen)-bis-(p-toluensulfonamida) a partir de 53 g de yoduro de p-toluensulfonamidopropilo y 8,6 g de putrescina. Se recristalizó el oxalato en metanol y se le obtuvo con rendimiento de 44 g. Con 15 cc de agua más 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, dió 18 g de clorhidrato puro, con punto de fusión de 268-270° (31% de la teoría).

EJEMPLO 6.

20. Preparación del diclorhidrato de N,N'-(etilendimino-bis-(2,2-dimetiletilen))-bis-(p-toluensulfonamida).

En un matraz de fondo redondo y 2 litros de capacidad, provisto de agitador, camisa calefactora y termómetro, se depositaron 392 g (4,4 moles) de 2-amino-2-metil-1-propanol (grado práctico) y se añadieron en porciones 381 g (2,0 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, con tal progresión



324408

- que la temperatura, en rápido aumento, no excediera de 130-140°, lo que requirió unos 20 a 25 minutos, se mantuvo la temperatura a 130° durante 45 minutos más y luego se dejó enfriar la mezcla reaccional hasta 100° y se la vertió en
5. 3 litros de agua fría, con agitación. El precipitado, oleoso, se solidificó rápidamente. Se le filtró por succión, se le lavó sobre el filtro con 2 litros de agua y se le secó, primeramente a la temperatura ambiente y luego con una estufa a 60°. El rendimiento, de 402 g de 2-(p-toluensulfonamido)-2-
  10. -metil-propanol, correspondió al 83% del teórico. El punto de fusión fué de 95-96°. Una muestra, recristalizada en isopropanol, fundió a 98-99°.

- En un matraz de 2 litros, provisto de agitador, termómetro, camisa calefactora y condensador de reflujo, se
15. depositaron 402 g (1,66 moles) de 2-(p-toluensulfonamido)-2-metil-propanol y se calentó a 95-100° hasta que el material estuvo fundido. En este material, agitado, se instilaron 300 g (2,5 moles) de cloruro de tionilo, a 95-100° y con tal progresión como permitía el desprendimiento de HCl y SO<sub>2</sub>. Se
  20. mantuvo la temperatura a 95-100° durante 5 horas, después de lo cual cesó el desprendimiento de ácido clorhídrico, y entonces se vertió la masa en 1,5 litros de agua helada. El producto, cloruro de 2-(p-toluensulfonamido)-2-metilpropilo, se precipitó en forma de un polvo cristalino, de color de



324408

arena, que se recogió en un filtro por succión. Una muestra recristalizada en isopropanol, fundió a 98-99°. El rendimiento, de 250 g, correspondió al 58% del teórico.

52 g de cloruro de 2-(p-toluensulfonamido)-2-

5. -metilpropilo (0,2 moles) se añadieron en porciones a 6,0 g (0,1 mol) de etilendiamina. Se calentó la mezcla a 95-100° durante 45 minutos, en un baño de vapor, y 10 minutos a 140-155°. Después de dejar enfriar hasta 100°, se añadieron al jarabe espeso 100 cc de agua, 20 cc de amoníaco acuoso
10. al 25% y 200 cc de acetato de etilo. Se separó la capa acuosa y se la desechó. La capa de acetato de etilo se lavó por tres veces con 50 cc de agua y se secó sobre  $K_2CO_3$ .

Añadiendo una solución de 20 g de ácido oxálico anhidro en 250 cc de acetato de etilo se precipitó un oxalato,

15. que se dejó reposar a 0-5°, durante la noche y luego se filtró por succión. Para purificar el material, se le suspendió con 100 cc de agua y 25 cc de alcohol a 70°, se dejó enfriar y se filtró por succión. La torta del filtro se lavó sobre éste con 100 cc de alcohol.

20. Para obtener el clorhidrato cristalizado, se disolvió el producto en 90 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n. Con el enfriamiento, cristalizó el clorhidrato. diclorhidrato de N,N'-[etilendiamino-bis-(2,2-dimetiletilo)]-bis-(p-toluensulfonamida), que fué recristalizado en 200 cc
25. de agua.

18 MAR 1968



324408

Se obtuvieron 4,3 g (7,4%) de clorhidrato puro, fundente a 250-261°.

EJEMPLO 7.

5. Preparación de diclorhidrato de N,N'-trimetilendiamino-bis-(2,2-dimetiletilen)-bis-(p-toluensulfona mida).

Se añadieron en porciones 52 g de cloruro de 2-(p-toluensulfonamido)-2-metil-propilo (0,2 moles) a 7,4 g (0,1 mol) de 1,3-diaminopropano. La temperatura subió hasta 130°.

10. Se mantuvo la mezcla a 130° durante 10 minutos y luego a 100°, en un baño de vapor, durante 1 hora más. A continuación se trató la mezcla reaccional, con hidróxido amónico diluido y se recogió la base libre resultante, en un total de 200 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua (3 x 50
15. cc), se le secó brevemente sobre sulfato sódico anhidro y luego se le filtró por una capa de carbón activado.

Añadiendo una solución de 20 g de ácido oxálico anhidro disueltos en 250 cc de acetato de etilo se precipitó un oxalato.

20. El clorhidrato cristalino se obtuvo disolviendo el oxalato en 80 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n. Después de recristalizado en ácido clorhídrico diluido, el clorhidrato se obtuvo en forma de un hidrato, que perdió su agua de cristalización al ser secado azeotrópicamente en



324408

tolueno; rendimiento, 7,5 g (12,5% del teórico); punto de fusión, 247° (descomposición).

EJEMPLO 8.

5. Preparación de diclorhidrato de N,N'-(etilendiiminoditri-  
metilen)-bis-(p-tercibutilbencensulfonamida)

A 3-aminopropanol (78 g; 1,03 moles) se añadió cloruro de p-tercibutil-bencensulfonilo (110 g; 0,47 moles) con tal progresión que la temperatura se mantuviera a

10. 100-100°. Después de mantener la mezcla reaccional a 100° durante 1/2 hora, se la vertió en agua de fría y se extrajo con acetato de etilo (400-500 cc) el producto de la condensación. Se eliminó el disolvente en vacío y el producto de condensación líquido, bruto (127 g; 0,47 moles), se calentó
15. durante 4 horas con cloruro de tionilo (84 g; 0,70 moles). Después de verter la mezcla reaccional sobre hielo, cristalizó cloruro bruto de p-tercibutilbencensulfonamidopropilo, con un rendimiento de 127 g (93,5% del teórico), recristalizado en una mezcla de benceno y heptano el producto
20. fundió a 83-84°.

Se disolvió yoduro sódico (67 g; 0,446 moles) en acetona (400 cc), se añadió cloruro de p-tercibutilbencensulfonamidopropilo (110 g; 0,408 moles) y se sometió la mezcla-reaccional a reflujo durante 10 horas. Después de



324408

verter la mezcla reaccional en agua fría, cristalizó el producto de la condensación, con un rendimiento de 140 g (90% del teórico) de yoduro bruto de p-tercibutilbencensulfonamidopropilo. Recristalizado en heptano, este producto  
5. fundió a 113°.

Al yoduro de p-tercibutilbencensulfonamidopropilo (76 g; 0,2 moles) se añadió etilendiamina (6 g; 0,1 mol). Luego se calentó la mezcla reaccional a 100° durante 1/2 hora, con lo que se produjo una masa siruposa homogénea. Por calen-  
10. tamiento con agua (100 cc) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso (30 cc), se obtuvo la base libre, en forma de un aceite denso y rojizo. Se le trituró algunas veces con agua caliente, se le recogió en etanol (100) y luego se le precipitó en forma de clorhi-  
15. drato por adición de ácido clorhídrico alcohólico a la solución. Después de recristalizada en agua, la substancia, diclorhidrato de N,N'-(etilendiaminoditrimetilen)-bis-(p-tercibutilbencensulfonamida), fundió a 270-271°. Rendimiento: 19 g.

20. EJEMPLO 9.

Preparación de bromhidrato de 4-tercibutil-N,N'-(iminoditrimetilen)-4-metilbencensulfonamida.

Se disolvió sodio (2,3 g; 0,1 at. ) en alcohol absoluto (100 cc). Se añadió a la solución clorhidrato de  
25. N-(3-aminopropil)p-toluensulfonamida (26,5 g; 0,1 mol) y a



324408

continuación yoduro de p-tercibutilbencensulfonamidopropilo (38 g, 0,1 mol). Luego se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 5 horas, y después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se la vertió en agua (1000 cc) y se alcalinizó la solución con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso. La base libre que se precipitó en forma de un aceite espeso se recogió en acetato de etileno (450 cc) y el extracto se lavó con agua (2 x 100 cc) y se secó brevemente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Luego se precipitó el oxalato por adición de ácido oxálico anhidro (10 g; 0,11 moles) disuelto en acetato de etilo (125 cc) a la solución de la base en acetato de etilo. Se recogió el precipitado blanco y voluminoso y se le recristalizó en agua (100 cc).

La sal bromhídrica de la base se obtuvo, en forma de masa cristalina de color canela, por tratamiento del oxalato anterior con ácido bromhídrico acuoso (48%, 20 cc). Después de recristalización en isopropanol, la substancia bromhidrato de 4-tercibutil-N,N'-(imino ditrimilén)-4'-metildibencensulfonamida, fundió a 171-172°. Rendimiento: 10 g.

EJEMPLO 10.

Preparación alternativa de clorhidrato de N,N'-(imino ditrimilén)-di-p-toluensulfonamida.

25. En un matraz de fondo redondo, tres tubuladuras y



324408

- 5 litros de capacidad, provisto de agitador, condensador de reflujo y camisa calefactora, se depositaron 246 g (2,0 moles) de 3,3'-iminodipropionitrilo, 254 g (2,0 moles) de cloruro de bencilo y 240 g (1,74 moles) de carbonato potásico en 2 litros
5. de etanol. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 24 horas. Luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtró la materia sólida y se la lavó por tres veces con porciones de 500 cc de etanol. Se evaporó el disolvente el vacío y se trató el residuo, sucesivamente,
10. con 200 cc de solución al 40% de hidróxido sódico, 2 litros de agua y 1 litro de éter. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces con porciones de 500 cc de éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavaron por tres veces con porciones de 500 cc de agua, se secaron
15. con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío, lo que dió 246 g de 3,3'-benciliminodipropionitrilo bruto.

- A 48 g (0,225 moles) de 3,3'-benciliminodipropionitrilo bruto se añadió una solución de 42,7 g (0,225 moles) de
20. monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 70 cc de etanol caliente. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agregó éter hasta la aparición de una tenue turbidez (100 cc). Después de enfriar en un baño de hielo, se filtró la materia sólida resultante y se la secó en una estufa de
25. vacío a 60°, con lo que se obtuvo un rendimiento de 43,5 g



324408

(50%) de p-toluensulfonato de 3,3'-benciliminodipropionitrilo, de punto de fusión 132-135°. El p-toluensulfonato de 3,3'-benciliminodipropionitrilo (43,5 g, 0,113 moles) se trató con 100 cc de cloruro de metileno, 100 cc de agua y 50 cc de solución al 10% de hidróxido sódico. Se separó la capa acuosa y se la extrajo por tres veces con porciones de 50 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, combinados, se lavaron una vez con 100 cc de agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron con un rendimiento de 23 g (96% de recuperación de la sal) de producto, 3,3'-benciliminodipropionitrilo puro;  $n_D^{21} = 1,523$ .

A 80 g (0,376 moles) de N-benciliminodipropionitrilo se añadieron 40 g de trietilamina y 40 g de catalizador Raney de cobalto. Se diluyó la mezcla hasta 600 cc de volumen total con etanol, en un recipiente de hidrogenación forrado de vidrio. Se hidrógenó la mezcla a 90-100° con una presión inicial de 34 atmósferas. La calsa de presión fue de 330 libras de hidrógeno (en teoría, 22 atmósferas). Se dejó enfriar la autoclave hasta la temperatura ambiente, se filtró el catalizador y se lavó bien con etanol. Evaporando la solución en vacío, se obtuvieron 83 g de producto bruto, N,N'-bis-(3-aminopropil)-bencilamina.

A 27 g (0,124 moles) de N,N'-bis-(3-aminopropil)-bencilamina bruta, disueltos en 300 cc de cloruro de meti-



324408

- leno, se añadieron simultáneamente 47 g (0,248 moles) de cloruro de p-toluensulfenilo, disueltos en 200 cc de cloruro de metileno, y 120 cc de hidróxido sódico al 10%, a 20-25°, y en un período de 30 minutos. Se agitó la mezcla reaccional
5. durante 1 hora más a la temperatura ambiente, se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa, por dos veces, con porciones de 200 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, combinados se lavaron con dos porciones de 500 cc de agua, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío, lo que dió 71 g (0,124 moles) de base libre bruta. Al aceite, disuelto en 100 cc de etanol caliente, se añadió una solución de 23,6 g (0,124 moles) de nonhidrato de ácido p-toluensulfónico en 40 cc de etanol caliente. Después de que la solución
10. se hubo enfriado hasta la temperatura ambiente, se añadió éter (50 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Una vez completada la cristalización a la temperatura ambiente, se enfrió la mezcla en un baño de hielo, se filtró, la materia sólida, se la lavó con éter y se la secó en una estufa
15. de vacío, a 80°, lo que dió un rendimiento de 48 g (60% de la teoría) de producto, p-toluensulfonato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-p-toluensulfonamida, de punto de fusión 168-170°.

El p-toluensulfonato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-p-toluensulfonamida (48 g 0,069 moles) se

25.



324408

- distribuyó entre una mezcla de 300 cc de cloruro de metileno, 50 cc de NaOH al 10% y 100 cc de agua. Se separó la capa de cloruro de metileno y se extrajo la fase acuosa, por dos veces, con porciones de 200 cc de cloruro de metileno. Los
5. extractos de cloruro de metileno, combinados se lavaron por tres veces con porciones de 100 cc de agua, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en 100 cc de etanol, se acidificó con 20 cc de cloruro de hidrógeno meta-
10. nólico 8,5-n, y se añadió éter (20 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Se dejó cristalizar a la temperatura ambiente y luego se enfrió la mezcla en un baño de agua helada se la filtró, la lavó con éter y se la secó en una estufa de vacío, a 80°, con lo que se obtuvo un rendimiento de 39 g (100%) de clorhidrato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-p-toluensulfonamida, de punto de fusión 155-156°.
- El clorhidrato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-di-p-toluensulfonamida (95 g, 0,168 moles) se disolvió en 600 cc de etanol caliente y 20 cc de agua. Luego se enfrió
20. la solución hasta la temperatura ambiente y se la hidrogenó a esta temperatura en un recipiente forrado de vidrio, de 1200 cc, con 30 g de carbón paladiado al 10%, a una presión inicial de 3,5 atmósferas. La absorción de hidrógeno fue de 2 atmósferas. Se filtró el catalizador, se le lavó con etanol
- 25.



324408

- y se concentró la solución en vacío hasta que empezaron a formarse cristales. Después del enfriamiento, se filtraron los cristales, se lavaron éstos con etanol y se secaron a 80° en una estufa de vacío, con lo que se obtuvieron 56 g
5. (70%) de producto, clorhidrato de N,N'-(iminodimetileno)-di-p-toluensulfonamida, de punto de fusión 183-185°. La concentración de las aguas madres dió 5 g más de material ligeramente menos puro; punto de fusión 180-182°.

10. EJEMPLO 11.

Preparación de triclорhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-disulfanilamida.

- Se procedió a la reacción de Schotten-Baumann del modo que se ha descrito en el ejemplo 10. A partir de
15. 48 g (0,217 moles) de N,N'-bis-(3-aminopropil)-bencilamina en 350 cc de cloruro de metileno. 96 g (0,434 moles) de cloruro de p-nitrobencensulfonilo en 300 cc de cloruro de metileno y 174 cc de solución de hidróxido sódico al 10%, se obtuvieron 136 g (0,217 moles) de base bruta. A la base
20. bruta, disuelta en 150 cc de acetato de etilo, se agregaron 40 g (0,217 moles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico disueltos en 150 cc de acetato de etilo. Después del enfriamiento en un baño de chilo, se filtró el producto sólido, p-toluensulfonato de N,N'-(bencilimino ditrimetilen)-



324408

-bis-(p-nitrobencensulfonamida). Rendimiento, 55 g (40%; punto de fusión, 100-102°).

A 15 g (0,197 moles) de p-toluensulfonato de N,N'-(bencilimino ditrimetilen)-bis-(p-nitrobencensulfonamida)

5. se añadieron 150 cc de etanol, 3 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n y 5 g de carbón paladiado al 10%. Se desbenciló la mezcla y se redujo el grupo nitro a la temperatura ambiente, en un aparato de hidrogenación a baja presión y con una presión inicial de 3,5 atmósferas. La absorción de hidrógeno, que cesó al cabo de 1 hora, ascendió al 90% de la teoría. Después de filtrar el catalizador, se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en agua y se le basificó con solución de hidrógeno sódico al 10%. Se decantó del aceite precipitado la capa acuosa y luego se lavó el aceite por dos veces con 150 cc de agua, se le disolvió en acetonitrilo y se la acidificó con 70 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n, con lo que se obtuvieron 9 g (83%) de producto, triclorhidrato de N',N'-(iminoditrimetilen)-disulfanilamida, de punto de fusión 237-239°, (descomposición).

EJEMPLO 12.

Preparación de clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(p-clorobencensulfonamida)

25.



324408

Se procedió a la reacción de Schotten-Baumann de la manera que se ha expuesto en el ejemplo 10. A partir de 29 g (0,131 moles) de N,N'-bis-(3-aminopropil)-bencilamina bruta en 100 cc de cloruro de metileno, 55,5 g (0,262 moles) de cloruro de p-clorobencensulfonilo en 200 cc de cloruro de metileno y 115 cc de hidróxido sódico al 10%, se obtuvieron 77 g (0,131 moles) de base bruta.

La base bruta fue convertida en la sal p-toluensulfonato siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 10. A partir de 77 g (0,131 moles) de base libre en 200 cc de etanol y 25,6 (0,131 moles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 40 cc de etanol, se obtuvieron 48,2 g (50%) de producto, p-toluensulfonato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-(p-clorobencensulfonamida), fundente a 156-159°.

El p-toluensulfonato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-(p-clorobencensulfonamida) (34 g, 0,046 moles) fue convertido en 25 g (0,046 moles) de base libre según el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 10.

La debencilación de la base se efectuó de la misma manera expuesta en el ejemplo 10. A partir de 25 g (0,046 moles) de la base disueltos en 100 cc de etanol, 15 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n y 2 g de carbón paladiado al 10%, se obtuvieron 14 g (60%) de producto, clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(p-clorobencensulfona-



324408

mida), de punto de fusión 181-182°.

EJEMPLO 13.

Preparación de clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-

5. -(bencensulfonamida).

Se procedió a la reacción de Schotten-Baumann por el procedimiento del ejemplo 10. A partir de 48 g (0,217 moles) de N,N'-bis-(3-aminopropil)-bencilamina bruta en 350 cc de cloruro de metileno, 38 g (0,434 moles) de cloruro de bencensulfonilo en 300 cc de cloruro de metileno y 200 cc de solución de hidróxido sódico al 10%, se obtuvieron 128 g (0,248 moles) de base bruta.

La base bruta fue convertida en la sal p-toluensulfonato por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 15. 10. A partir de 128 g (0,248 moles) de base bruta en 200 cc de etanol y 47 g (0,248 moles) de ácido p-toluensulfónico en 100 cc de etanol, se obtuvieron 66,6 g (41%) de p-toluensulfonato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-(bencensulfonamida), de punto de fusión 150-155°.

20. El p-toluensulfonato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-(bencensulfonamida) (29 g), (0,043 moles) fue convertido en 21,5 g (0,043 moles) de base por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 10.

La debencilación de la base bruta se efectuó de la misma manera expuesta en el ejemplo 10. A partir de 21,5 g



324408

- (0,043 moles) de base disueltos en 100 cc de etanol, 15 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n y 4 g de carbón paladiado al 10%, se obtuvieron 10 g (52%) de producto, clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(bencensulfonamida), de punto de fusión 160-165°.
- 5.

EJEMPLO 14.

Preparación de clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(N-metil-p-toluensulfonamida).

10. Se disolvió en 70 cc de solución de hidróxido sódico al 10% clorhidrato de N,N'-(benciliminoditrimetilen)-bis-(p-toluensulfonamida) (22,6 g, 0,040 moles). En un período de 15 minutos, se añadió a gotas y a temperatura de 20 a 25° sulfato de dimetilo (11,1 g, 0,088 moles) y se
15. dejó la solución en agitación a la temperatura ambiente durante 17 horas todavía. El aceite que se formó fué disuelto en 150 cc de cloruro de metileno y separado de la capa acuosa, que se extrajo por dos veces con porciones de 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno,
20. combinados, se lavaron por dos veces con porciones de 100 cc de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío, lo que dió 22,3 g de base bruta.
25. Los 22,3 g de base bruta se desbencilaron en 100 cc de etanol, 5 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n



324408

4 g de carbón paladiado al 10%; según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, para obtener 9 g de producto, clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(N-metil-p-toluensulfonamida) de punto de fusión 160-166°.

5. El clorhidrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(N-metil-p-toluensulfonamida) (5 g, 0,01 mol) fue convertido en 4,7 g de base por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 10. A una solución de 4,7 g de la base en 50 cc de etanol, se añadieron 10 cc de solución 1-n de ácido nítrico. Luego se añadió éter (10 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Separando por filtración los cristales que se formaron con el enfriamiento, se obtuvieron 4 g (75%) de nitrato de N,N'-(iminoditrimetilen)-bis-(N-metil-p-toluensulfonamida), de punto de fusión 152-153°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 15.

Preparación de clorhidrato de 4-cloro-4'-metil-N,N'-(iminoditrimetilen)-bencensulfonamida

20. Se procedió a la reacción de Schotten-Baumann exactamente tal como se ha descrito en el ejemplo 10. A partir de 75 g (1,0 mol) de 3-propanolamina en 400 cc de cloruro de metileno, 211 g (1,0 mol) de cloruro de p-cloro-bencensulfonilo en 600 cc de cloruro de metileno y 400 cc de solución de hidróxido sódico al 10%, se obtuvieron,
- 25.



324408

después de cristalización en 500 cc de cloruro de metileno 226 g (91%) de N-(3-hidroxipropil)-p-clorobencensulfonamida, de punto de fusión 88-90°.

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras,
5. de 250 cc y provisto de agitador, condensador de reflujo, embudo de goteo y tubo secador de cloruro cálcico, se depositaron 32,6 g (0,131 moles) de N-(3'-hidroxipropil)-p-clorobencensulfonamida. Agitando y en un período de 15 minutos, se añadió gradualmente cloruro de tionilo (15 cc,
  10. 0,16 moles). Terminada la adición se calentó la mezcla durante 2 horas en un baño de vapor. Al final de este período, se evaporó en vacío el exceso de cloruro de tionilo en un baño de vapor. Luego se añadió agua al residuo, que se dejó solidificar con agitación. Se filtró la materia
  15. sólida y se la lavó con 500 cc de agua y luego con 500 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°), para obtener 34 g (98%) de N-(3-cloropropil)-p-clorobencensulfonamida bruta, de punto de fusión 48-51°.

- En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras
20. de 250 cc de capacidad y provisto de agitador y condensador de reflujo, se depositaron 26,8 g (0,1 mol) de N-(3-cloropropil)-p-clorobencensulfonamida bruta, 15 g (0,1 mol) de yoduro sódico y 100 cc de acetona. Se sometió la mezcla a reflujo y agitación en un baño de vapor durante 14 horas,



324408

luego se filtró la materia sólida y se evaporó el disolvente en vacío. El residuo se agitó con 250 cc de agua helada, hasta que se produjo la solidificación. Se filtró la materia sólida, se la lavó con 500 cc de agua y luego con 500 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°) y se obtuvieron 28 g (78%) de N-(3'-yodopropil)-p-clorobencensulfonamida bruta, de punto de fusión 60-63°.

En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras, de 500 cc de capacidad y provisto de agitador, condensador de reflujo y camisa calefactora, se depositaron 27,5 g (0,077 moles) de N-(3-yodopropil)-p-clorobencensulfonamida bruta, 20,2 g (0,077 moles) de clorhidrato de N-(3'-aminopropil)-p-toluensulfonamida (preparado en el ejemplo 1), 21 g (0,15 moles) de carbonato potásico y 200 cc de etanol. Se sometió la mezcla a reflujo durante 14 horas y transcurrido este tiempo se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la filtró en una capa de materia filtrante. Se evaporó el filtrado en vacío, se distribuyó el residuo entre 200 cc de agua y 100 cc de cloruro de metileno y se extrajo la capa acuosa por dos veces con 100 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, combinados, se lavaron dos veces con 75 cc de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron en vacío. El residuo se disolvió en 100 cc de etanol y se acidificó con 15 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 8,5-n. Se agregó éter



- 49 -

324408

(25 cc) hasta la aparición de una tenue turbidez. Con el enfriamiento se formaron cristales que fueron filtrados para obtener 20 g (53%) de clorhidrato de 4-cloro-4'-metil-N,N'-(iminoditrimetilen)-bencensulfonamida, de punto de fusión 189-190°.

= . =

18 MAR



- 50 -

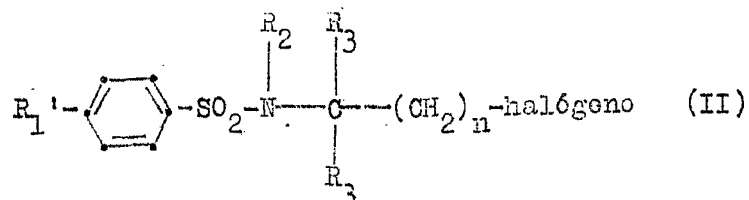
324408

## N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 441.333 del 19 de marzo de 1965.

1. Un procedimiento para la preparación de sulfonamidas, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar  
a) un compuesto de la fórmula general

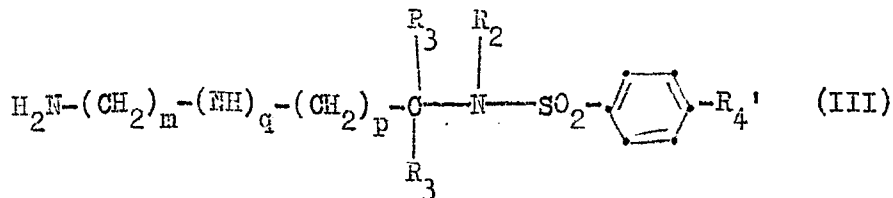
5.



10.

con un compuesto de la fórmula general

15.



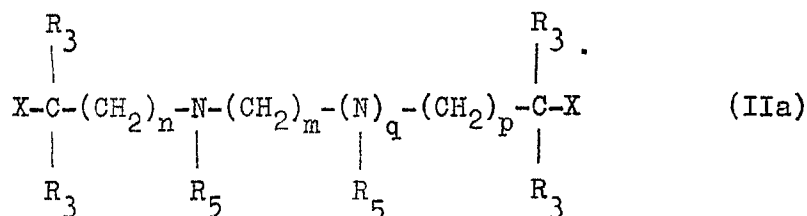


324408.

o bien

b) un compuesto de la fórmula general

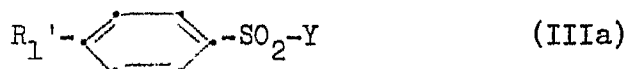
5.



10.

con un compuesto de la fórmula general

15.



(en las fórmulas II y III, y respectivamente en las fórmulas IIa y IIIa, X representa un grupo amino e Y representa un átomo de halógeno, o bien X representa un átomo de halógeno e Y representa un grupo amino; R<sub>1</sub>' y R<sub>4</sub>' representan halógeno, hidrógeno, alquilo inferior, un grupo amino protegido o un precursor de grupo amino; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>5</sub> representa un grupo protector



324408

18 MAR 1954

amino;  $\underline{m}$  es el número natural 0 o 2 a 4, inclusive;  $\underline{q}$  es el número natural 0 a 1, con la excepción de que cuando  $\underline{m}$  o  $\underline{q}$  es 0, tanto  $\underline{m}$  como  $\underline{q}$  deben ser 0; y  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  son números enteros por valor de 1 a 3, inclusive, con la excepción de que cuando  $\underline{n}$  y  $\underline{q}$  son 0,  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  deben ser cada uno 2 por lo menos, y cuando  $R_3$  es alquilo inferior,  $\underline{m}$  y  $\underline{q}$  deben ser ambos distintos de 0 y  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  deben ser cada uno 1),

5. convertir los grupos amino protegidos o los precursores de grupo amino en grupos amino libres y, si se desea, transformar en una sal de adición de ácido el producto obtenido.

10.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por N-alquilarse el producto de la reacción entre un compuesto de la fórmula IIa y un compuesto de la fórmula IIIa.

15.

3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,  $R_3$  es hidrógeno,  $\underline{m}$  y  $\underline{q}$  son 0 cada uno y  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  son cada uno un número entero por valor de 2 a 3, inclusive.

20.



324408

4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,  $n$  y  $p$  son cada uno un número entero por valor de 1 a 3, inclusive,  $m$  es un número entero por valor de 2 a 4, inclusive, y  $q$  es 1.
5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,  $R_3$  representa hidrógeno,  $n$  y  $p$  son cada uno números enteros por valor de 2 a 3, y  $m$  y  $q$  valen cada uno 0.
6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$  y  $R_3$  representan hidrógeno o alquilo inferior;  $R_2$  representa hidrógeno,  $n$  y  $p$  son ambos números enteros por valor de 1 a 2, con la excepción de que, cuando  $R_3$  es alquilo inferior,  $n$  y  $p$  deben ser ambos 1;  $m$  es un número entero por valor de 2 a 4; y  $q$  es 1.

25.



324408

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1 y son iguales;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $m$  y  $g$  son ambos 0; y  $n$  y  $p$  son ambos números enteros por valor de 2 a 3, inclusive.
8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  y  $p$  valen ambos 2; y  $m$  y  $g$  valen ambos 0.
9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  es 2;  $p$  es 3; y  $m$  y  $g$  son ambos 0.
10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  y  $p$  son ambos 2;  $m$  es 2; y  $g$  es 1.



324408

11. Un procedimiento como se define en las reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  y  $p$  son ambos 2;  $m$  es 3; y  $q$  es 1.
12. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  y  $p$  son ambos 2;  $m$  es 4; y  $q$  es 1.
13. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$  y  $R_3$  representan metilo;  $R_2$  representa hidrógeno;  $n$  y  $p$  son ambos 1;  $m$  es 2; y  $q$  es 1.
14. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$  y  $R_3$  representan metilo;  $R_2$  representa hidrógeno;  $n$  y  $p$  son ambos 1;  $m$  es 3; y  $q$  es 1.



324408

15. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan butilo terciario;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  valen ambos 2;  $\underline{m}$  es 2; y  $\underline{q}$  es 1.

10. 16. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II y III, respectivamente, en que  $R_1'$  representa butilo terciario;  $R_4'$  representa metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  valen ambos 2; y  $\underline{m}$  y  $\underline{q}$  valen ambos 0.

15. 17. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan un grupo amino protegido o un precursor de grupo amino;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  valen ambos 2; y  $\underline{m}$  y  $\underline{q}$  valen ambos 0.

20.

18. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$  y  $R_4'$  representan cloro;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  valen ambos 2; y  $\underline{m}$  y  $\underline{q}$  valen ambos 0.



324408

19. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IIIa y IIIa, respectivamente, en que  $R_1'$ ,  $R_4'$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  y  $p$  valen ambos 2; y  $m$  y  $q$  valen ambos 0.

20. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un haluro de 3- $\overline{N}$ -metil-p-toluensulfonamido $\overline{7}$ -propilo con 3- $\overline{N}$ -metil-p-toluensulfonamido $\overline{7}$ -propilamina.

21. Un procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado por N-metilarse el producto de la reacción entre un compuesto de la fórmula IIIa y un compuesto de la fórmula IIIa.

22. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse materiales de partida de las fórmulas II y III, respectivamente, en que  $R_1'$  representa cloro;  $R_4'$  representa metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno;  $n$  y  $p$  valen ambos 2; y  $m$  y  $q$  valen ambos 0.

23. Un procedimiento como se define en cualquiera



324408

de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado en que los átomos de halógeno que se designan parcialmente con X e Y, respectivamente, son cloro o bromo.

5. 24. Un procedimiento para la preparación de sulfonamidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 58 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de marzo de 1966.

p. a. **JAIME ISERN**

**p. p.**

Firmado: LUIS REY PADILLA