

35526720 JUN 1968



MEMORIA DESCRIPTIVA

por

una Patente de Invención
por veinte años en España,

a favor de

THE UPJOHN COMPANY
(sociedad norteamericana)

residente en

Kalamazoo, Michigan (USA)

por:

"METODO PARA PRODUCIR UNAN-(FENOXIFENIL)SULFAMIDA".

- - - -

INVENTORES: Norman Allan Nelson y Gary Eugene VandenBerg, ambos
de nacionalidad norteamericana.

- - - -

PRIORIDAD: Solicitud Patente USA No. 654.081 del día 18 de Julio
de 1967.

- - - - -



Extracto de la Especificación

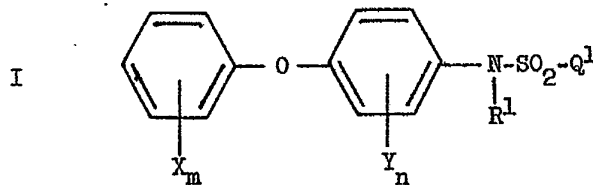
En la presente se exponen N-(fenoxifenil)sulfamidas normalizadores de lípidos. Estos compuestos se preparan haciendo reaccionar una fenoxianilina con un haluro de sulfamoilo adecuado.

5 Fundamento de la Invención:

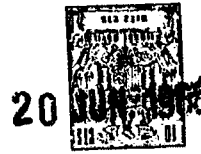
Es conocido que niveles de colesterol y triglicérido relativamente altos en suero son dañinos al tejido arterial, y que tales daños pueden ser una de las causas de la enfermedad cardíaca coronaria y arteriosclerosis. Se ha encontrado ahora que el nivel de lípido en suero en un mamífero, y en particular los niveles de colesterol y triglicérido, pueden disminuirse administrando al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Resumen de la Invención

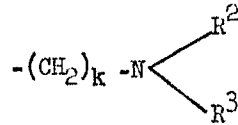
15 Los compuestos de esta invención son N-(fenoxifenil)sulfamidas que pueden representarse por la fórmula



20 en donde X puede ser halo, alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; Y puede ser halo; R¹ puede ser hidrógeno, alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, 2-piperidinoetilo, 3-piperidino-propilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, 3-(1-pirrolidinil)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, y dialquilaminoalquilo de la

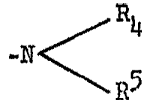


fórmula



5 en donde R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y son alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; y Q^1 puede ser una mitad amino que es un miembro del grupo compuesto de mitades amino-heterocíclico tales como piperidino, 1-pirrolidinilo o morfolino y mitades amino representadas por la fórmula

10

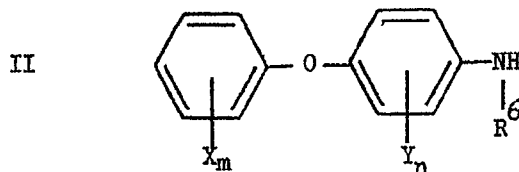


15 en donde R^4 y R^5 son alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y que son iguales o diferentes, y cada uno o ambos pueden también ser hidrógeno cuando R^1 es hidrógeno o alquilo. El subíndice k puede ser un entero que tiene un valor de 2 ó 3, el subíndice m es un entero que tiene un valor de cero a 3 inclusive, y el subíndice n es un entero que tiene un valor de cero a 2 inclusive. Los compuestos precedentes son útiles como agentes hipocolesterolémicos e hipotriglicéridémicos.

Descripción Detallada de la Invención

20

Los presentes compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar una fenoxianilina del tipo



25



en donde X, Y, m y n tienen los mismos significados vistos anteriormente y R⁶ es hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive con un cloruro de sulfamoilo representado por la fórmula



5 en donde Q¹ tiene el mismo significado visto anteriormente.

En las fórmulas I y II ilustrativamente los radicales haloson flúor, cloro, bromo y yodo.

Los radicales alquilo ilustrativos aquí contemplados son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo-secundario, y butilo-terciario.

Radicales alcoxi ilustrativos son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxy, butoxi, isobutoxi, butoxi-secundario, y butoxi-terciario.

Las fenoxianilinas representadas por la Fórmula II son un grupo conocido de compuestos, algunos de los cuales se encuentran comercialmente disponibles.

Fenoxianilinas (II) ilustrativas son p-(p-clorofenoxi) anilina, p-(o-clorofenoxi)anilina, 3-cloro-4-fenoxianilina, 4-(p-clorofenoxi)-3,5-diiodoanilina, p-(2,4-diclorofenoxi)anilina, p-(2,5-diclorofenoxi)anilina, p-(2,4-dibromofenoxi)anilina, 3,5-diiodo-4-fenoxianilina, p-(p-bromofenoxi)anilina, p-(p-yodofenoxi)anilina, p-(o-yodofenoxi)anilina, 3-yodo-4-fenoxi-anilina, p-(m-bromofenoxi)anilina, p-(2,4,5-triclorofenoxi)-anilina, p-(2,4,6-triclorofenoxi)anilina, p-(p-butyl-terciario fenoxi)anilina, N-metil-p-fenoxianilina, p-(p-toliloxi)-anilina, p-(3,4-xililoxi)anilina, p-(p-metoxifenoxi)anilina, p-(m-metoxifenoxi)anilina, p-(3,5-dimetoxifenoxi)anilina, p-(6-bromo-2,



4-xililoxi)anilina, 3,5-diyodo-4-(p-metoxi-fenoxi)anilina, p-(2,6-dimetoxifenoxi)-N-isopropil-anilina, N-butil-secundario-p-(p-metoxifenoxi)anilina, p-fenoxianilina y semejantes.

5 Los cloruros de sulfamoilo de Fórmula III son también una clase de compuestos conocidos algunos de los cuales se encuentran disponibles comercialmente. Métodos de preparación pueden encontrarse en J. Am. Chem. Soc. 61, 3250 (1939); Chem. Ber. 92, 509 (1959); Ann. 624, 25 (1959); Acta Chem. Scand. 17 (7), 2141 (1963).

10 Los cloruros de sulfamoilo (III) ilustrativos son cloruro de sulfamoilo, cloruro de metilsulfamoilo, cloruro de etilsulfamoilo, cloruro de propilsulfamoilo, cloruro de butilsulfamoilo, cloruro de dimetilsulfamoilo, cloruro de dietilsulfamoilo, cloruro de dibutilsulfamoilo, cloruro de 1-pirrolidinsulfonilo, cloruro de 1-piperidinsulfonilo, cloruro de 4-morfolinosulfonilo, cloruro de dipropilsulfamoilo, y semejantes.

15

La reacción entre una fenoxianilina (II) y un cloruro de sulfamoilo (III) puede llevarse a cabo mezclando uno o más equivalentes del cloruro de sulfamoilo con la fenoxianilina en un medio de reacción adecuado que es también un aceptor de ácido para el cloruro de hidrógeno formado durante la reacción tal como piridina, las piridinas alquil substituídas N,N-dimetilanilina, las alquilaminas terciarias tales como trietilamina, trimetilamina, etc., con o sin cosolventes inertes representados por cloruro de metileno, éter dietílico, benceno, tetrahidrofurano o semejantes. La temperatura de reacción puede variar de

20

25 unos 0° C. a unos 60° C. Sin embargo, se prefiere la reacción a alrede-



dor de la temperatura ambiente.

El producto de reacción de la reacción precedente es la N-(fenoxifenil)sulfamida (I) deseada en la que R¹ es hidrógeno o alquilo. Este producto de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción de modo convencional, por ejemplo, por filtración o extracción en un solvente inmiscible en agua, seguido por lavado y secado del producto recuperado. Si es necesario, el producto puede purificarse posteriormente por cristalización o por destilación con alto vacío.

Una N-(fenoxifenil)sulfamida (I) en donde R¹ es hidrógeno y Q¹ es una mitad amino secundaria (es decir, no tiene nitrógeno unido al hidrógeno) puede alquilarse en un solvente orgánico inerte tal como benceno, tetrahidrofurano, o dioxano por tratamiento con un agente alquilante que puede ser un haluro de alquilo o un haluro de alquilamina secundaria. La alquilación tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino tal como butóxido de potasio terciario, o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio. La temperatura de reacción para la reacción de alquilación puede variar de unos 0° C. a unos 100° C. Cuando el agente alquilante es un yoduro de alquilo primario, la temperatura de reacción preferida es la temperatura ambiente; sin embargo, se prefiere para cloruros de alquilo una temperatura de unos 50° C. a unos 100° C. Cuando se emplea como agente alquilante haluros de alquilamina secundaria en la forma de una sal de hidrohaluro se agrega base suficiente a la mezcla de reacción para liberar el haluro de alquilamina secundaria libre y formar la sal de metal alcalino de la sulfamida.



Haluros de alquilo ilustrativos que pueden usarse como agentes alquilantes son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de butilo, bromuro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de propilo, cloruro de butilo, bromuro de butilo secundario y semejantes.

5 Haluros de alquilamino secundarios ilustrativos adecuados como agentes alquilantes son N,N-dietyl-2-cloroetilamina, N,N-dibutil-2-cloroetilamina, clorhidrato de N,N-dietyl-3-cloropropilamina, clorhidrato de N-Metil-N-propil-3-bromopropilamina, N-etil-N-butyl-2-bromoetilamina, N-(2-cloroetil)piperidina, N-(3-cloropropil)piperidina, 10 N-(2-cloroetil)pirrolidina, N-(3-cloropropil)pirrolidina, N-(2-cloroetil)morfolina, N-(3-cloropropil)morfolina y semejantes.

Los compuestos de la presente invención en donde R¹ es alquilamina secundaria son aminas que pueden existir ya sea en la forma 15 no protonada o base libre, o en la forma protonada o sal por adición de ácido, dependiendo del pH del medio. Protonatos estables farmacéuticamente aceptables, pueden formarse por neutralización de la forma base libre con ácidos adecuados tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido 20 acético y semejantes.

Los compuestos de esta invención tienen actividad normalizadora de lípidos y de este modo son útiles como agentes hipocolesterolémicos y agentes hipotriglicéridémicos en mamíferos.

Para los propósitos de administración, los compuestos de 25 esta invención pueden mezclarse con vehículos farmacéu-



5 ticos sólidos o líquidos y formularse en la forma de tabletas, paquetes de polvos, o cápsulas, usando almidón o excipientes similares. Los compuestos de la presente invención pueden también disolverse o suspenderse en solventes o vehículos adecuados para la administración oral o parenteral. Si se desea, los ingredientes activos presentes pueden también mezclarse con alimentos.

La cantidad de ingrediente activo que debe administrarse depende de la edad, peso y afección del recipiente, y también de factores tales como frecuencia y vía de administración.

10 El margen de dosis diaria puede ser de 0.1 miligramo por kilogramo de peso corporal a unos 50 miligramos por kilogramo de peso corporal.

La presente invención se ilustra además con los siguientes ejemplos:

15 EJEMPLO 1: Preparación de N,N-dimetil-N¹-(p-fenoxifenil)-sulfamida

Una mezcla de p-fenoxianilina (unos 18.5 gramos), cloruro de dimetilsulfamoilo (unos 25 mililitros), y piridina (unos 75 mililitros) se revolvió a alrededor de la temperatura ambiente durante unos 3 días. Luego de ello se agregó agua (unos 75 mililitros) por enfriamiento de modo de mantener la mezcla a alrededor de la temperatura ambiente.

20 Después del agregado de agua la mezcla resultante se dejó en reposo durante alrededor de 1 hora y se vertió entonces en agua helada (unos 500 mililitros) que contenía ácido clorhídrico concentrado (unos 80 mililitros). La mezcla combinada obtenida se extrajo

25



entonces con cloruro de metileno y el extracto obtenido se lavó con solución acuosa diluída de ácido clorhídrico, solución acuosa diluída de bicarbonato de sodio y agua. Luego se ello el extracto se secó y concentró por evaporación.

5 El residuo producido se cristalizó de etanol al 95 por ciento. Se obtuvo unos 23.5 gramos de un producto cristalino que fundía de 144° C. a 146° C. Una recrystalización posterior produjo un producto cristalino de punto de fusión 144° C. a 145° C. El producto cristalino se identificó como N,N-dimetil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida, obtenida con un rendimiento de alrededor de 80 por ciento.

Análisis para C₁₄H₁₆N₂O₃S:

Calculado: C, 57,51; H, 5.52; N, 9.58.

Hallado: C, 57.54; H, 5.59; N, 9.54.

15 De una manera similar al Ejemplo I, pero usando como uno de los reactivos cloruro de sulfamoilo en lugar del cloruro de dimetilsulfamoilo, puede prepararse la correspondiente N-(p-fenoxifenil)sulfamida.

usando cloruro de metilsulfamoilo puede prepararse la correspondiente N-métil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida.

20 usando cloruro de butilsulfamoilo se puede preparar la correspondiente N-butil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

usando cloruro de dibutilsulfamoilo se puede preparar la correspondiente N,N-dibutil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

25 usando cloruro de l-pirrolidinsulfonilo se puede preparar la correspondiente N,N-tetrametilen-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

usando cloruro de l-piperidinosulfonilo se puede preparar la



correspondiente N,N-pentameten-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

usando cloruro de 4-morfolinosulfonilo se puede preparar la correspondiente N,N-(3-oxapentameten)-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida; etc.

5 En forma similar, haciendo reaccionar p-(p-clorofenoxi)anilina con cloruro de sulfamoilo se produce la correspondiente N-(p-clorofenoxifenil)-sulfamida;

10 haciendo reaccionar 3-cloro-4-fenoxianilina con cloruro de dibutil-sulfamoilo de produce la correspondiente N,N-dibutil-N'-(3-cloro-4-fenoxifenil)sulfamida;

haciendo reaccionar cloruro de 1-piperidinosulfonilo con 3,5-di-yodo-4-(p-metoxifenoxi)anilina se produce la correspondiente N,N-pentameten-N'-[3,5-di-yodo-4-(p-metoxifenoxi)fenil]sulfamida;

15 haciendo reaccionar cloruro de 4-morfolinosulfonilo con p-(2,6-dimetoxifenoxi)-N-isopropil-anilina se produce la correspondiente N,N-(3-oxapentameten)-N'-isopropil-N'-[4-(2,6-dimetoxifenoxi)fenil]sulfamida, etc.

EJEMPLO II: Preparación de N,N-dimetil-N'-metil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida

20 Se disuelve N,N-dimetil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida (unos 29.2 gramos, 0.1 mol) en tetrahidrofurano (unos 300 mililitros). A la solución resultante se agrega, sucesivamente, butóxido de potasio terciario (unos 11.2 gramos, 0.1 mol) y yoduro de metilo (unos 30 mililitros).

25 Después de completar el agregado, la mezcla obtenida se revuelve



durante unas 6 horas a alrededor de la temperatura ambiente, y después de ello, la mezcla se concentra por evaporación al vacío. El residuo producido se particiona entonces entre éter dietílico y una solución acuosa diluída de hidróxido de potasio. El extracto étereo obtenido se lava con agua y se seca. Luego de ello el éter dietílico se elimina por evaporación. El residuo producido es N,N-dimetil-N'-etil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida que, si se desea, puede purificarse posteriormente por cristalización.

De una manera similar al Ejemplo II pero usando yoduro de etilo, se puede preparar la correspondiente N,N-dimetil-N'-etil-N'-(p-fenoxifenil)-sulfamida.

usando yoduro de propilo se puede preparar la correspondiente N,N-dimetil-N'-propil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida.

usando el yoduro de butilo se puede preparar la correspondiente N,N-dimetil-N'-butil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida, etc.

EJEMPLO III: Preparación de la N,N-dimetil-N'- $\sqrt{2}$ -(dietilamino)-etil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida

Se mezclan y se revuelven bajo reflujo durante unas 30 horas N,N-dimetil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida (unos 29.2 gramos, 0.1 mol), benceno (unos 300 mililitros), clorhidrato de N,N-dietil-2-cloroetilamina (unos 17.2 gramos, 0.1 mol), y butóxido de potasio terciario (unos 22.4 gramos, 0.2 mol). Después de obtenida la mezcla se enfría, se diluye con éter dietílico, se lava sucesivamente con solución acuosa diluída de hidróxido de sodio y agua, y luego se seca sobre sulfato de magnesio. La solución seca se concentra entonces por



evaporación. El residuo producido es N,N-dimetil-N'- $\sqrt{2}$ -(dietilamino)-etil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida que si se desea puede purificarse por cristalización posteriormente.

5 En forma similar al procedimiento expuesto anteriormente, pero usando clorhidrato de N,N-dibutil-2-cloroetilamina en lugar de clorhidrato de N,N-dietil-2-cloroetilamina, se puede producir la correspondiente N,N-dimetil-N'- $\sqrt{2}$ -(dibutilamino)etil-N'-(p-fenoxifenil)-sulfamida;

10 usando clorhidrato de N,N-dietil-3-cloropropilamina se obtiene la correspondiente N,N-dimetil-N'- $\sqrt{3}$ -(dietilamino)propil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

usando clorhidrato de N-metil-N-propil-3-cloropropilamina, se puede producir la correspondiente N,N-dimetil-N'- $\sqrt{3}$ -(N-metil-N-propilamino)-propil-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

15 usando N-(2-cloroetil)piperidina se produce la correspondiente N,N-dimetil-N'-(2-piperidinoetil)-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida;

usando N-(3-cloropropil)morfolina se produce la correspondiente N,N-dimetil-N'-(3-morfolinopropil)-N'-(p-fenoxifenil)sulfamida, etc.

20

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el invento se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:



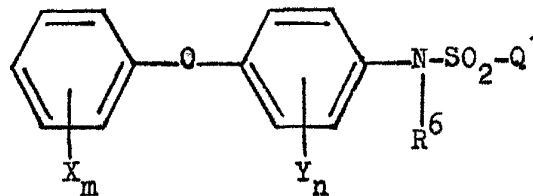
N O T A . -
= = = = =

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Método para producir una N-(fenoxifenil)sulfamida, representada por la fórmula

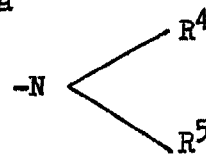
10



15

en donde X es un miembro del grupo compuesto de halo, alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; Y es halo; R⁶ es un miembro del grupo compuesto de hidrógeno y alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; Q¹ es una mitad amino que es un miembro del grupo compuesto de mitades amino heterocíclico seleccionado del grupo compuesto de piperidino, 1-pirrolidino, y morfolino, y mitades amino representadas por la fórmula

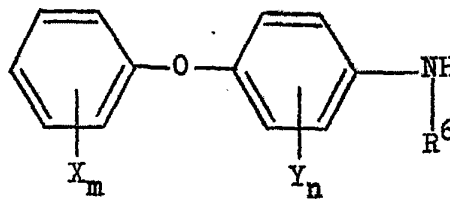
20



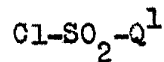
en donde R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclu-

20 Jun. 1957
2401

sive; m es un entero que tiene un valor de cero a 3 in -
clusive; n es un entero que tiene un valor de cero a 2
inclusive; y k es un entero que tiene un valor de 2 a 3
inclusive; caracterizado porque consiste en hacer reaccio
5 nar una fenoxianilina representada por la fórmula



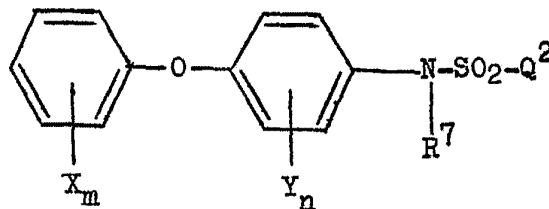
10 en donde X, Y, R⁶, m, y n tienen el mismo significado que
anteriormente, con un cloruro de sulfamoilo representado
por la fórmula



15 en donde Q¹ tiene el mismo significado que anteriormente,
a una temperatura en la zona de unos 0° C. a unos 60° C.

2.- Método para producir una N-(fenoxifenil)sul -
famida, representada por la fórmula

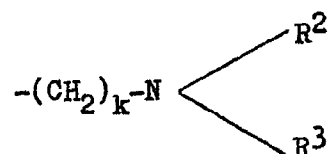
20



25 en donde X es un miembro del grupo compuesto de halo, al -
quilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y
alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; Y

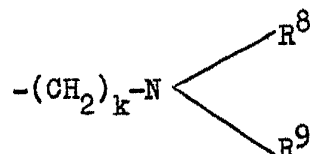


es halo; R⁷ es un miembro del grupo compuesto de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; 2-piperidino etilo, 3-piperidinopropilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, 3-(1-pirrolidinil)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, y dialquilalquilamino de la fórmula



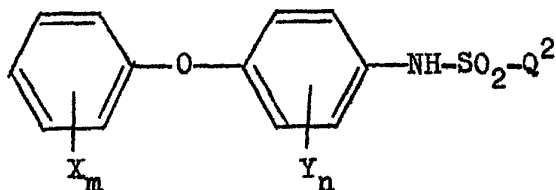
en donde R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y son alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; Q² es una mitad amino que es un miembro del grupo compuesto de mitades amino heterocíclico seleccionadas del grupo compuesto de piridino, 1-pirrolidinilo, y morfolino, y mitades amino representadas por la fórmula

15



en donde R⁸ y R⁹ pueden ser iguales o diferentes y son alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive; m es un entero que tiene un valor de cero a 3 inclusive; n es un entero que tiene un valor de cero a 2 inclusive; y k es un entero que tiene un valor de 2 a 3 inclusive; caracterizado porque consiste en alquilar la N-(fenoxifenil)sulfamida de la fórmula

25





5 en donde X, Y, Q², m y n tienen el mismo significado que anteriormente, con un agente alquilante que es un haluro de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o un haluro de alquilamino secundario que contiene de 2 a 3 átomos de carbono inclusive, en la porción alquilo del mismo, a una temperatura en la zona de unos 0° C. a unos 100° C. y en presencia de una base.

3.- Método para producir una N-(fenoxifenil) sulfamida.

10 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de dieciseis hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

20 JUN. 1968

CARLOS ROER
P.S.