



40 1332

P. 50.483.-
Case 1/400

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

Int. Cl.º: C07C // A 61K

entidad alemana

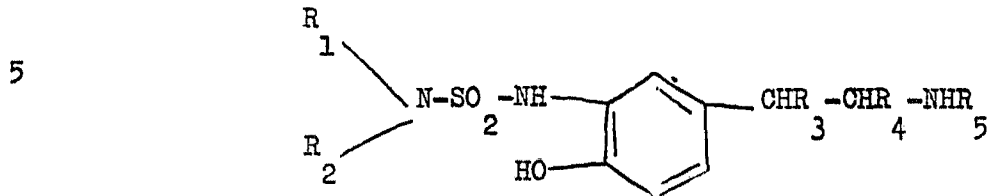
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFAMIDAS"
(Clase Internacional C07c)

401332



El invento concierne a sulfamidas de la fórmula



(I),

10

eventualmente en forma de las sales por adición de ácido, y a su utilización para fines terapéuticos.

En la fórmula I y en las que siguen:

15 R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior o, juntamente con R₂, un grupo tetrametileno o pentametileno;

R₂ significa un radical alcohilo inferior o, juntamente con R₁, un grupo tetrametileno o pentametileno;

R₃ significa hidrógeno o el grupo hidroxilo;

20 R₄ significa hidrógeno, el grupo metilo o etilo;

R₅ significa hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada, que también puede estar sustituido por un radical heterocíclico, o un radical aralcohilo o ariloxialcohilo, pudiendo el grupo arilo también estar sustituido.

25



Los compuestos de acuerdo con el invento pueden presentarse en forma de racematos, eventualmente de pares de antípodas diastereoisómeros y de formas ópticamente activas.

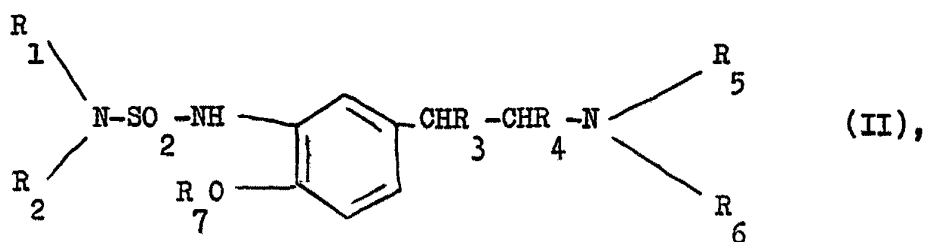
5 El radical R puede representar por ejemplo en general, aparte de hidrógeno, un radical alcoholo $C-C$,
 1 6
 que puede estar sustituido por un radical fenilo o fenoxi, un radical naftilo, un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un radical 7-teofilina; especialmente, el radical
 10 fenilo y el radical fenoxi pueden estar sustituidos en este caso por hidroxilo, metilo y/o metoxi.

Son de interés especial los compuestos de acuerdo con el invento en los cuales R significa hidrógeno, metilo y, juntamente con R , un radical tetrametileno o
 1
 2
 15 pentametileno, R significa metilo o, juntamente con R , un radical tetrametileno o pentametileno, y R significa
 1
 5
 hidrógeno, alcoholo $C-C$, un radical alcoholo con 1 a 6,
 1 4
 sobre todo 2 a 5, átomos de carbono sustituido por fenilo, fenoxi, hidroxifenilo, hidroxifenoxi, metilfenilo, metilfenoxi, metoxifenilo, metoxifenoxi, naftilo o succinimida.
 20 da.

Los nuevos compuestos puede obtenerse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

25 Separación de los radicales R y/o R desde un
 6 7
 compuesto de la fórmula

401332



5

en la que R_1 a R_5 tienen los significados arriba indicados,
 y R_6 designa un grupo protector susceptible de ser elimi-
 nado por hidrólisis o por hidrogenólisis, R_7 designa un
 grupo protector susceptible de ser eliminado por hidróli-
 sis, por hidrogenólisis, por transesterificación o por me-
 dio de agentes desdobladores de éter, y en que en cada ca-
 so uno de los radicales R_6 y R_7 puede representar también
 un átomo de hidrógeno.

15

Grupos susceptibles de ser separados por hidro-
 genólisis son sobre todo el radical bencilo y radicales
 bencilo sustituidos. La separación de estos grupos se efec-
 túa por hidrogenación en presencia de catalizadores de hi-
 drogenación usuales, por ejemplo níquel Raney, platino, pa-
 ladio, etc.

20

Grupos susceptibles de ser separados por hidró-
 lisis o por transesterificación con alcoholes son por ejem-
 plo acetilo, benzoilo. Son eliminados con agua o por transe-
 terificación con alcoholes inferiores en presencia de sus-
 tancias catalizadoras, tales como ácidos o bases.

25

401332



Si R⁷ significa un grupo susceptible de ser eliminado mediante desdoblamiento de éter, por ejemplo un grupo alcoholilo o bencilo, este desdoblamiento es producido con agentes usuales, sobre todo con ácidos halohídricos concentrados. De modo especialmente fácil se pueden eliminar grupos bencilo y grupos bencilo sustituidos. Si están presentes dos grupos protectores, éstos pueden ser eliminados eventualmente en una única etapa de trabajo o de modo sucesivo.

En caso deseado, los compuestos obtenidos son desdoblados en los antípodas ópticos o eventualmente en pares de antípodas diastereoisómeros, para lo cual se hace uso de métodos usuales. Las bases obtenidas primariamente son transformadas en caso deseado en sales por adición de ácido, y las sales por adición de ácido obtenidas primariamente son transformadas en caso deseado en bases libres o en otras sales por adición de ácido, especialmente en sales por adición de ácido terapéuticamente preferidas.

Los compuestos de acuerdo con el invento son valiosos fármacos y productos intermedios para su preparación. Tienen especialmente un efecto dilatador sobre los vasos periféricos, son activos sobre la presión sanguínea y son apropiados como agentes que aumentan el rendimiento cardíaco y agentes broncolíticos. El rendimiento cardíaco mejorado no está ligado con un aumento de frecuencia o

18.10.73
C.M.H.

401332



ritmo cardíaco - que perturba en la terapia -.

5 Para la administración, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas, con las sustancias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en formas medicamentosas habituales, por ejemplo en tabletas, grageas, cápsulas, polvos para espolvorear, pomadas, tinturas, soluciones para inyección, aerosoles, etc.

10 La dosis individual se encuentra entre 0,05 y 100 mg, dependiendo de la forma de administración, de la indicación y de la sustancia activa. Para la administración por vía oral (tabletas, grageas, cápsulas) la dosis individual es en general de 2 a 80 mg, preferiblemente de 5 a 20 mg. La dosis parenteral para la dilatación de los vasos puede ascender aproximadamente a 0,5 hasta 20 mg. La administración de aerosoles se efectúa convenientemente con 15 dispositivos dosificadores, que por cada pulsación entregan aproximadamente 0,05 hasta 2 mg de sustancia activa como dosis individual.

20 Seguidamente se indican ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

18.10.73
C.M.H.

401332



Tabletas.

Composición

	Sustancia activa de acuerdo con el invento	0,010 g
	Acido esteárico	0,006 g
5	Glucosa	<u>0,584 g</u>
		0,600

Los componentes son transformados de manera usual en tabletas con la composición precedentemente indicada. Para la utilización como agente broncolítico se puede seleccionar un contenido de sustancia activa entre 2 y 80 mg, aumentándose o disminuyéndose eventualmente de modo adecuado la cantidad de la glucosa.

15 Pomadas

Composición: g/100 g de pomada

	Sustancia activa de acuerdo con el invento	0,200
	Acido clorhídrico fumante	0,011
20	Pirosulfito de sodio	0,050
	Mezcla de partes iguales de alcohol cetílico y alcohol estearílico	18,000
	Vaselina blanca	5,000
	Aceite de bergamota artificial	0,075
25	Agua destilada	hasta 100,000

18.10.73
C.M.H.

401332



Los componentes son transformados de manera usual en una pomada.

Aerosol para inhalación

5

Composición:

Sustancia activa de acuerdo con

el invento 0,20 partes

Lecitina de soja 0,05 partes

Mezcla de gases propulsores

10

(Frigen 11,12 y 114) hasta 100,00 partes

El preparado es cargado preferiblemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora. La pulsación individual es ajustada de tal modo que se entregue una dosis de 0,05 hasta 2,0 mg de sustancia activa. Para las dosificaciones más elevadas del margen indicado se utilizan preparados con un mayor contenido de sustancia activa (hasta aproximadamente 5%).

15

El procedimiento para la preparación de las sustancias activas de acuerdo con el invento se explica con más detalle en los siguientes ejemplos:

20

Ejemplo 1.

1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-

25

401332

25



2-(1-fenoxiisopropilamino)-etano (Me 693)

155 g de 4-benciloxi-3-amino-acetofenona son hechos reaccionar en 750 ml de piridina con 110 g de sulfocloruro de dimetilamina a 20°C para formar la 4-benciloxi-3-dimetilaminosulfonamido-acetofenona. El rendimiento es de 215 g; p. de f. 109°C (en etanol).

87 g de esta sustancia son hechos reaccionar en 435 ml de cloroformo a 60°C con 12,5 ml de bromo, el cloroformo es separado por destilación y el residuo es llevado a cristalización con isopropanol. Se obtienen 81 g de 4-benciloxi-3-dimetilaminosulfonamido-omega-bromoacetofenona (p. de f. 110°C). De éstos, 40 g son hechos reaccionar en 150 ml de acetonitrilo con 30,2 g de 1-fenoxiisopropilamina, el producto de reacción es filtrado con succión, el bromhidrato de 1-fenoxiisopropilamina resultante es extraído por disolución con agua y la 1-(4-benciloxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-omega-1-fenoxiisopropilaminoacetofenona (p. de f. 130-135°C) formada es reducida en etanol con borohidruro de sodio en exceso para formar los compuestos isómeros de 1-(4-benciloxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-2-(1-fenoxiisopropilamino)-etano. Las bases diastereoisómeras aisladas son disueltas en acetato de etilo y son mezcladas con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo. De este modo se obtiene 48% de uno de los compuestos diastereoisóme

18.10.73
C.M.H.

401332



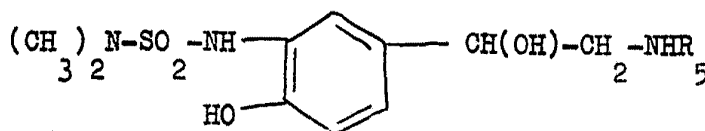
ros en forma del clorhidrato (p. de f. 155-156°C).

11 g del clorhidrato son hidrogenados en 110 ml del etanol con níquel Raney en calidad de catalizador, hasta que se ha absorbido 1 equivalente de hidrógeno. El clorhidrato de 1-(4-hidroxi-3-dimetilamino-sulfonamido-
5 fenil)-1-hidroxi-2-(1-fenoxiisopropil)-aminoetano resul- tante tiene el punto de fusión 186°C (en isopropanol).

Tal como se describe en el Ejemplo 1, a partir de la 4-benciloxi-3-dimetilsulfonamidofenil-omega-bromoacetofenona, con utilización de las aminas que se especi-
10 can a continuación, se obtienen los siguientes productos:

Tabla 1

Fórmula general:



20

18.10.73
C.M.H.



	Amina empleada	R
5	a) $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}_2$ b) $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
10	c) $\text{C}_8\text{H}_7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_7$
15	d) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
20		

18.10.73
C.M.H.

401332



Tabla 1 (continuación)

	Sal con	P. de f. [°C]	Clave de re- ferencia
5	HCl	208	Me 658
	HCl	183	Me 748
10	HCl	198-201	Sm 590
	HCl		
	$\frac{1}{2}H_2O$	90 descom posición	Sm 629

15

*) El grupo acetilo en el Ejemplo b) es separado bajo la acción del borohidruro de sodio.

Análogamente pueden obtenerse:

20 1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-2-
-etilaminoetano (Me 652)

1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-
2-aminoetano (Me 703)

1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-2-aminopro-
pano (Me 715)

25 1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-2-aminoeta-

401332



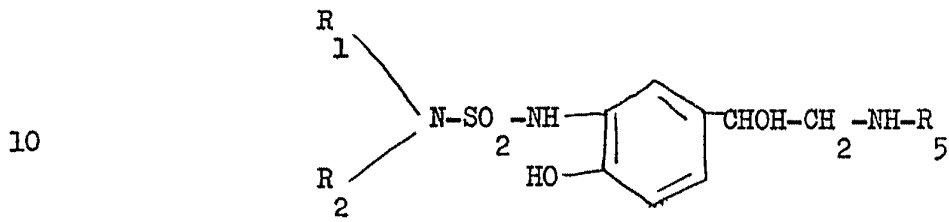
no (Me 673)

Análogamente se preparan los siguientes compues
tos:

5

Tabla 2

Fórmula general:

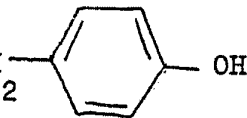
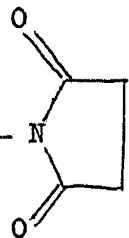
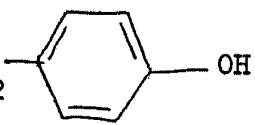
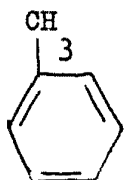
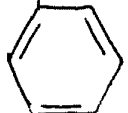


18.10.73
C.M.H.

401332



Tabla 2 (continuación)

	R ₁	R ₂	R ₅
	a) CH ₃	CH ₃	-CH ₃
5	b) CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
	c) CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ - 
10	d) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
	e) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - 
15	f) H	CH ₃	-C ₂ H ₅
	g) -(CH ₂) ₄ -		$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{OH} \end{array}$ 
20	h) -(CH ₂) ₄ -		$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{OH} \end{array}$ 
25	i) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -O- 

18.10.73
C.M.H.

401332



Tabla 2 (continuación)

	Sal con	P. de f. [°C]	Clave de referencia	Observaciones
5	HCl	192	Me 642	
	HCl	186	Me 651	
	C H COOH 6 5	170	Me 695	(1)
	HCl	191	Me 733	
10	HCl	206	Me 747	
	HCl	171	Me 742	(2)
	C H COOH 6 5	110	Me 749	(3)
15	HCl	146	Me 741	(4)
	HCl	145-146	Sm 595	

20

Observaciones.

- (1) El benzoato sinteriza a partir de 140°C
- (2) La 4-benciloxi-3-metilaminosulfonamido-omega-bromoacetofenona tiene el punto de fusión de 113,5°C (en etanol);
- 25 (3) El benzoato sinteriza a partir de 90°C.

401332



(4) La 4-benciloxi-3-pirrolidinosulfonamido-omega-bromoacetofenona tiene el punto de fusión de 75°C (en etanol).

Ejemplo 2.

5 1-(4-hidroxí-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxí-2-aminopropano (Me 684)

22 g de 4-benciloxi-3-dimetilaminosulfonamido-
-alfa-bromo-propiofenona (p. de f. 98°C) son hechos reac-
cionar con 19,7 g de dibencilamina en 100 ml de acetoni-
trilo para formar la 4-benciloxi-3-dimetilaminosulfona-
mido-alfa-dibencilaminopropiofenona (p. de f. 119°C). La
aminocetona es reducida en etanol con borohidruro de so-
dio en exceso para formar el 1-(4-benciloxi-3-dimetilami-
nosulfonamidofenil)-1-hidroxí-2-dibencilaminopropano (p.
de f. 156°C). El aminoalcohol es debencilado en metanol
con paladio/carbón en calidad de catalizador para formar
el 1-(4-hidroxí-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidro-
xi-2-aminopropano y la sustancia es aislada en forma de
benzoato (p. de f. 165°C, en etanol).

20 Análogamente a los ejemplos anteriores se obtie-
nen también los compuestos especificados en la siguiente
tabla:

401332



Tabla 3

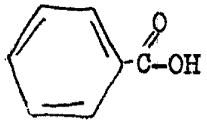
	Nº	R 1	R 2	R 3	R 4
5	1	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₂ ₅
	2	H	CH(CH ₃) ₂	OH	H
	3	CH ₂ ₅	CH ₂ ₅	OH	H
	4	n-CH ₄ ₉	n-CH ₄ ₉	OH	H
10	5	CH ₂ ₅	CH ₃	OH	CH ₃
	6		(CH) ₂ ₅	OH	H
15	7	CH ₃	CH ₃	H	H
	8	CH ₃	CH ₃	OH	H
	9	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃
20					

18.10.73
C.M.H.

401332



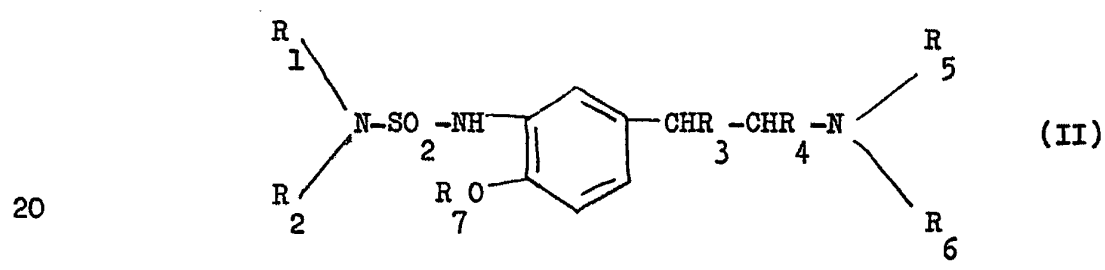
Tabla 3 (continuación)

R	Sal con:
5	
5	$\frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ 
	HCl
10	HCl
	$\frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$
15	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$
20	HCl
	HCl
25	HCl

401332



en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical
 alcoholo inferior o, juntamente con R₂, un radical tetra-
 metileno o pentametileno; R₂ significa un radical alcoholo
 inferior o, juntamente con R₁, un radical tetrametile-
 no o pentametileno; R₃ significa hidrógeno o el grupo hi-
 droxi; R₄ significa hidrógeno, el grupo metilo o etilo;
 R₅ significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena rec-
 ta o ramificada, que también puede estar sustituido por
 un radical heterocíclico, o un radical aralcoholo o arilo
 xialcoholo, en que el grupo arilo también puede estar sus-
 tituido, en forma de los racematos, eventualmente de los
 pares de antípodas diastereoisómeros, y de los antípodas
 ópticos así como de las correspondientes sales por adi-
 ción de ácido, caracterizado porque a partir de un com-
 puesto de la fórmula



en la que R₆ designa un grupo protector susceptible de
 ser eliminado por hidrólisis o por hidrogenólisis, y R₇
 designa un grupo protector susceptible de ser eliminado
 por hidrólisis, por hidrogenólisis, por transesterifica-

18.10.73
C.M.H.

401332

25 0



ción o por agentes desdobladores de éter, y en cada caso uno de los radicales R₆ y R₇ también puede representar hidrógeno, se eliminan el grupo protector o los grupos protectores de modo simultáneo o eventualmente de modo sucesivo; y porque en caso deseado los productos obtenidos se desdoblan en los antípodas ópticos o eventualmente en los pares de antípodas diastereoisómeros, bases obtenidas primariamente se transforman en sales por adición de ácido y sales por adición de ácido obtenidas primariamente se transforman en bases libres o sales de otros ácidos.

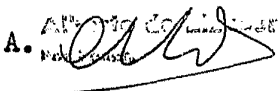
2^a.- Procedimiento para la preparación de sulfamidas.

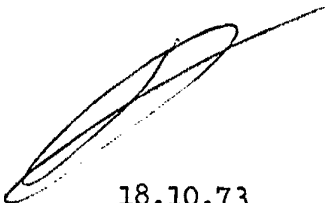
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 OCT. 1973

Madrid,

P.A. 


18.10.73
C.M.H.