



416223

PATENTE DE INVENCION

File: 400.501.

416223

FC 16-3-76

CD 7C // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE
SULFONAMIDOARILLO

Solicitante: RIKER LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, residente en 19901 Nordhoff Street, Northridge, California 91324, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de difenil éteres sustituidos por un grupo alquilo - (monohalo)alquilsulfonamido y un grupo nitro o amino (como se define a continuación) en el que la orientación
5. de los grupos es crítico. En particular la invención se rela-

416223

- 2 -



5. ciona con aquellos compuestos en los cuales el grupo alquilo (monohalo)alquilsulfonamido se orienta en la posición 2 (orto) con respecto al enlace éter y el grupo nitro o amino se orienta en la posición 4 ó 5 respecto al grupo alquilo (monohalo)alquilsulfonamido, y las sales de éstos. Los anillos y el nitrógeno sulfonamido son opcionalmente sustituidos. Los compuestos son agentes anti-inflamatorios.

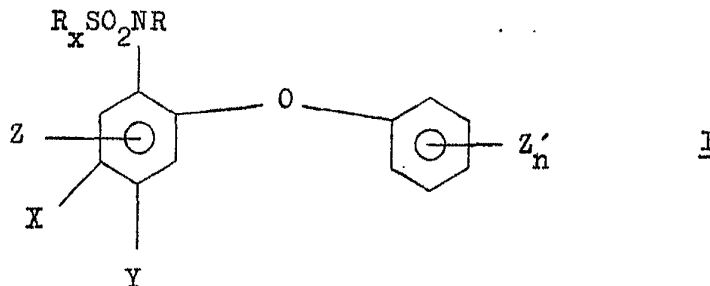
10. Se ha hecho alusión anteriormente a difenil éteres de alquilsulfonamido y haloalquilsulfonamido sustituidos. A éste respecto, véanse Patentes Británicas 738.758, 854,956 y 856.452, Patentes Francesas 1.188.591 y Patente Americana 3.223.582. No obstante, ninguna de estas Patentes proporciona o sugiere los compuestos de la presente invención mediante la cual un grupo nitro o amino tiene que estar presente, ni sugie-
15. ren la naturaleza crítica de la orientación de los grupos sustituyentes para obtener una actividad más alta. Adicionalmente, la actividad farmacológica de los compuestos de la invención no se menciona en el arte anterior.

20. En los años recientes se han descubierto muchos agentes antiinflamatorios no esteroideos, y algunos actualmente se venden para el tratamiento de varias condiciones tratadas por agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos. No obstante, estos agentes tienen efectos secundarios significantes que evitan su uso en muchos pacientes. La búsqueda de agentes antiinflamatorios con efectos secundarios re-
25. ducidos y relación terapéutica mejorada continúa. Los compuestos de la presente invención son agentes anti-inflamatorios con excelentes relaciones terapéuticas.

30. Según la presente invención, se proporciona una clase de compuestos, de fórmula

416223

- 3 -



en donde R_x es un radical alquilo o monohaloalquilo que contiene uno o dos átomos de carbono, R es hidrógeno, ciano, alquilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, un catión ó

5. "C-A-R¹, donde R¹ es alquilo y A es oxígeno o un enlace carbono-carbono, X es alcoxi, alquilo, halógeno, acetamido, nitro, hidrógeno, amino, alcoxicarbamoilo o dialquilamino, Y es nitro, amino, alcoxicarbamoilo, dialquilamino o hidrógeno, siempre que uno entre X e Y es nitro, amino, alcoxicarbamoilo o dialquilamino, Z es halógeno, nitro o hidrógeno, Z' es halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, amino, alcanamido, haloalquilo, hidroxilo, dialquilamino, alcoxicarbamoilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcanilo, o alquilsulfinilo y n es 0 - 2 (0, 1 ó 2), siempre que los grupos alifáticos individuales que aparecen en los casos R_x , R, X, Y y Z, incluyendo los caracterizados como alquilo inferiores, contienen de 1 hasta 4 átomos de carbono cada uno. Por alcanamido en la presente se indica el grupo alquil-C(=O)-NH- y por alcoxicarbamoilo se indica alquil-O-C(=O)-NH.
20. Actualmente son preferidos los compuestos de la invención en donde R es hidrógeno o un catión. Se prefieren los compuestos en que R es alquilo, alquilsulfonilo o CAR a aqué-

416223



- 4 -

- llos en que R es haloalquilsulfonilo o ciano. Cuando R es alquilo, alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo, preferentemente contenga un átomo de carbono. Los halógenos preferidos en los casos R haloalquilsulfonilos son flúor y cloro. Cuando R es
5. $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-A-R' \end{matrix}$, R' preferentemente contiene 1 ó 2 átomos de carbono. R_x preferentemente contiene 1 átomo de carbono. R_x es preferentemente metilo, clorometilo o fluormetilo, siendo metilo el más preferido.
10. Preferentemente, n es 0 ó 1. Mas preferentemente, n es igual a cero. Cuando n es 1, Z' se orienta preferentemente en posición para u orto, y más preferentemente Z' es halógeno orientado en posición para. La orientación es relativa al oxígeno del difeniléter.
15. Actualmente se prefiere que Z sea hidrógeno. Cuando Z es halógeno, es preferentemente cloro. Mas preferentemente, X es hidrógeno e Y es nitro. Otras combinaciones preferidas son aquéllas en que X es amino e Y es hidrógeno; X es etoxicarbamoilo e Y es hidrógeno; X es dimetilamino e Y es hidrógeno; y X es acetamido e Y es nitro.
20. Los compuestos de la invención son acídicos de naturaleza cuando R es hidrógeno. Por consiguiente, forman sales, es decir, compuestos de fórmula I donde R es un catión farmacéuticamente aceptable, o cualquier catión que forme sales estables en condiciones ambientales, siendo dichas sales útiles como intermedios. Estas son generalmente sales de metal, amonio y amino orgánico y pueden prepararse tratando la forma ácida (compuestos de fórmula I en donde R es hidrógeno) con una cantidad estequiométricamente equivalente de una base apropiada en condiciones benignas. Entre las sales metálicas
- 25.
- 30.

416223

- 5 -



- de la invención están las sales de metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio y potasio), metales térreos alcalinos (por ejemplo bario, calcio y magnesio) y metales pesados (por ejemplo zinc y hierro) así como otras sales metálicas tal como aluminio. Bases apropiadas para su uso en la preparación de las sales de metal incluyen óxidos metálicos, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y alcóxidos. Algunas sales también se preparan por reacciones de intercambio de catión (por reacción de una sal de la invención con una sal orgánica o inorgánica en una reacción de intercambio de catión). Las sales de amino orgánicas incluyen las sales de aminas alifáticas (por ejemplo alquilo), aminas aromáticas y heterocíclicas, así como aquellos que contienen una mezcla de estos tipos de estructura. Las aminas útiles en la preparación de las sales de la invención pueden ser primarias, secundarias o terciarias y preferentemente no contienen más de 20 átomos de carbono. Dichas aminas incluyen, por ejemplo, morfolina, metilciclohexilamina, glucosamina, etc. Estas y las sales de amonio pueden prepararse mediante la reacción de la forma ácida con la base orgánica apropiada o hidróxidos de amonio. Las sales farmacéuticamente aceptables son generalmente las sales de metales alcalinos, alcalino térreos, amonio y amino.

- Las sales de la invención son frecuentemente formadas haciendo reaccionar los precursores en soluciones acuosas. Esta solución puede ser evaporada para obtener la sal del compuesto, normalmente como un polvo seco. En algunos casos, puede ser más conveniente utilizar un disolvente no acuoso tal como alcoholes, acetona, etc. Entonces se trata la solución resultante para extraer el disolvente, por ejemplo, por evaporación bajo presión reducida. Debido a que muchas de las sales

416223

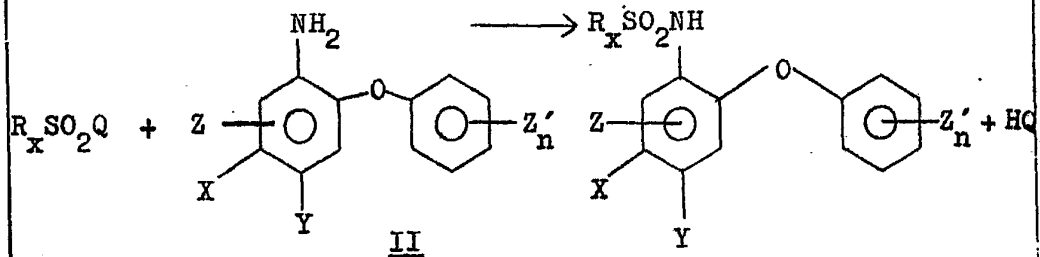


son solubles en agua, frecuentemente se utilizan en forma de soluciones acuosas. Igualmente, pueden ser utilizadas en la producción de preparaciones farmacéuticas en forma de cápsulas para su administración oral.

5. Los compuestos de esta invención donde R es hidrógeno (la forma ácida) se prepara por dos procedimientos generales diferentes a partir de precursores (es decir compuestos que no caen dentro de la gama de la fórmula I) y, adicionalmente, ciertos compuestos de fórmula I se preparan de otros compuestos de Fórmula I, según se detalla a continuación. Adicionalmente compuestos de la invención donde Y es nitro y R es hidrógeno se preparan preferentemente por un nuevo procedimiento de nitración.

Procedimiento A

15. Este procedimiento puede ser generalmente útil cuando los intermediarios necesarios de fórmula II están disponibles fácilmente en forma sintética:



20. donde Q es flúor o preferentemente cloro, y R_x , X, Y, Z, Z' y n son según se define anteriormente con las excepciones de que Z' no es hidroxilo o amino, y X e Y no son amino. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de un aceptor de ácido apropiado, que puede ser una base orgánica o inorgánica.
25. Se prepara una solución de la arilamina primaria

416223

- 7 -



apropiada de Fórmula II y por lo menos una cantidad equimolar de un aceptor de ácido apropiado (tal como dimetilnilina o trietilamina) en un disolvente orgánico inerte. Entre los disolventes apropiados están glicol, benceno, diclorometano y cloroformo. Una cantidad equimolar del haluro sulfónico apropiado se añade a la solución. La adición se lleva a cabo preferentemente a entre - 15° y 150°C, pero esta temperatura puede ser subida o bajada si se desea. En casos donde la amina es de una reactividad inferior, es ventajoso permitir que la mezcla de reacción repose a temperatura de reflujo después de su adición.

Después de completar la reacción, se aísla el producto por procedimientos convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción puede ser extraída con un exceso de hidróxido de sodio acuoso. El extracto acuoso entonces se lava con disolventes orgánicos y se trata con carbón vegetal para extraer impurezas. La acidificación subsiguiente del extracto acuoso con un ácido mineral entonces proporciona el producto como un aceite o sólido que se destila, sublima, cromatografía o recristaliza según se requiera para proporcionar un producto puro. Cuando se utilizan disolventes solubles en agua, la mezcla de reacción puede ser vertida directamente en el ácido mineral acuoso. Entonces se aísla el producto por técnicas de extracción convencionales y purificadas según se detalla anteriormente.

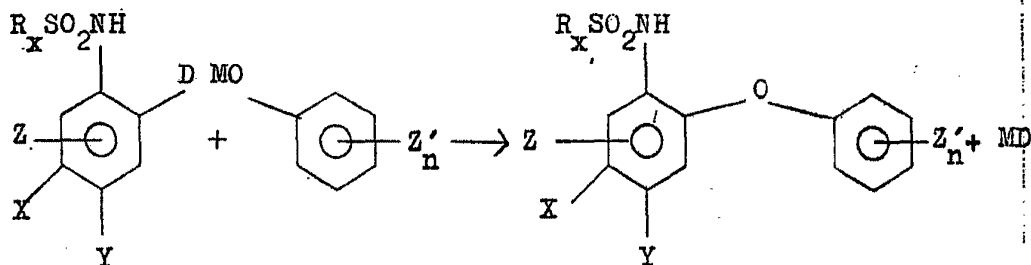
La reacción también puede ser llevada a cabo en un reactor cerrado. Cuando se efectúa esto, normalmente no es necesario un disolvente, Q es normalmente flúor y un aceptor de ácido, generalmente trietilamina, es necesario. Las temperaturas utilizadas dependen de la reactividad de los reactantes,



pero pueden ser entre 0 y 200°C y son generalmente de entre 50 y 150°C.

Procedimiento B

- Algunos de los compuestos de la invención también se pueden preparar por la reacción de desplazamiento nucleofílico de una sal metálica de un compuesto aromático con un derivado de halógeno según la siguiente fórmula:



- en donde D es halógeno (cloro, bromo o yodo), M es metal alcalino o cobre y R_x , X, Y, Z, Z' y n son según se definen anteriormente siempre que si Z ó Z' es halógeno, Z ó Z' es un halógeno de peso atómico inferior a D. Los derivados alquil- y (monohalo)alquilsulfonamidobenceno sustituidos se conocen en la literatura química. Los disolventes utilizados en la reacción son piridina, quinolina, dimetilformamida, y productos parecidos. Preferentemente D es bromo o yodo. Cuando D es cloro X debe ser un grupo activador tal como nitro. Cloruro cúprico es un catalizador cúprico apropiado para la reacción. Las sales metálicas alcalinas pueden ser formadas previamente o formadas in situ. Temperaturas de la reactividad de los sustratos. Períodos de reacción extensos algunas veces son necesarios.

Procedimiento C

416223



- 9 -

- Este procedimiento incluye varios modos en que Z, Z', e Y se cambian en los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, compuestos en donde X, Y ó Z' es amino se preparan por reducción de compuestos nitro, compuestos donde X ó Z es alcanamido se preparan por acidificación de compuestos amino; com-
5. puestos de Fórmula I donde R es hidrógeno pueden ser nitrados o halogenados en el anillo fenilo. Cuando Z' es alquiltio, este se oxida rápidamente a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo. Compuestos donde Z' es hidróxi y R es hidrógeno se preparan
10. preferentemente por simple separación de ioduro de hidrógeno de los correspondientes compuestos donde Z' es alcoxi. Cuando X, Y ó Z' es amino, estos pueden ser convertidos a dialquil amino por procedimientos conocidos. Compuestos donde X, Y ó Z' es alcoxicarbamoilo se preparan por reacción de las aminas aromáticas correspondientes con un cloroformato de alquilo.
15. La preparación de compuestos donde R es hidrógeno, Z es halógeno o hidrógeno, Z' es halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo o alcanilo e Y es nitro, es particularmente fácil partiendo de unos compues
20. tos intermedios de Fórmula I donde ambos X e Y son hidrógeno, o donde X es según se define anteriormente, e Y es hidrógeno. La nitración se puede llevar a cabo con un 70 % de ácido nítrico en ácido acético. Generalmente esto proporciona excelentes rendimientos en compuestos de Fórmula I donde Y es nitro.
25. Otras técnicas de nitración que igualmente proporcionan resultados satisfactorios incluyen ácido nítrico y anhídrido acético, ácido nítrico concentrado sin disolvente, tetraóxido de di
30. nitrógeno en un disolvente inerte, bien cloruro de nitrosilo y cloruro férrico en un disolvente inerte o bien sales de nitrato tales como nitrito sódico en un disolvente ácido (que re-



quiere un donante de oxígeno tal como aire o el disolvente), sales de nitrato tal como nitrato sódico en un disolvente ácido, ácido nítrico en un disolvente ácido, y otros similares.

5. En general, aproximadamente una equivalencia de agente de nitración por mol de 2-fenoxisulfonamida es suficiente para proporcionar la reacción, y la cantidad mínima de agente de nitración para proporcionar la reacción de casi todo el material de partida se utiliza. Para determinar la cantidad de agente de nitración necesaria para obtener una reacción completa se puede calcular mediante la cromatografía de una capa fina líquida-sólida o cromatografía por fase de vapor. Esto permite que uno maximice el rendimiento mientras se minimiza el tiempo de reacción.

10. La temperatura de reacción puede variar de entre -30°C a 110°C, pero esto puede ser elevado o disminuido un poco para ajustar la velocidad de reacción y varía con el agente de reacción. Intermedios nuevos pueden ser preparados por procedimientos conocidos partiendo de materiales de partida conocidos. Esta nitración exclusivamente en posición para al grupo sulfonamido es inesperado debido a que la nitración sustancial en posición orto sería esperado de acuerdo con los principios de la sustitución aromática electrofílica.

Procedimiento D

25. El procedimiento presente incluye los varios métodos en que se cambia R en los compuestos de Fórmula I. Al preparar dichos procedimientos para preparar los compuestos en que Z es hidróxi, preferentemente se protege el hidróxi utilizando procedimientos convencionales tal como la formación del compuesto benciloxi comparable, seguido por la regeneración
- 30.

416223



- 11 -

del grupo hidróxi. La preparación de las sales (en donde R es un catión) a partir de los compuestos de forma ácida ya se ha tratado. Para preparar los compuestos de la invención donde R es alquilo inferior, se hacen reaccionar compuestos de Fórmula

5. I donde R es un ión metálico, por ejemplo sodio o potasio, con una cantidad estequiométrica de bromuro de alquilo o ioduro de alquilo o un sulfato de dialquilo en un disolvente inerte tal como acetona.

Compuestos de la invención donde R es ciano se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención correspondientes donde R es un catión tal como sodio o potasio con cloruro de cianógeno o bromuro de cianógeno en un disolvente inerte.

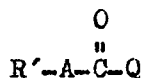
10.

Compuestos de la invención donde R es alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo se preparan haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de la invención donde R es un catión tal como sodio o potasio con un haluro o anhídrido de alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo.

15.

Compuestos de la invención donde R es un resto

20. $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-A-R}' \end{matrix}$ se preparan haciendo reaccionar los compuestos correspondientes donde R es un catión con un agente de acilación, de fórmula:



III

donde A y R' son según se definen anteriormente y Q es halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, o un residuo de un anhídrido, tal como un grupo aciloxi.

25.

416223



- Haluros de alcano- y (monohalo)alcanosulfonilo (por ejemplo cloruros y fluoruros) utilizables en la preparación de compuestos de Fórmula I son conocidos en el arte. Las arilaminas primarias de Fórmula II igualmente son o bien conocidas en el arte, o bien se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en el arte, generalmente por la reducción del compuesto nitro correspondiente. Técnicas de reducción convencionales, ambas químicas y catalíticas, se utilizan, tal como hierro en ácido acético, sulfuro sódico, y más comúnmente níquel de Raney y gas de hidrógeno. Los precursores del compuesto nitro de los compuestos de Fórmula II igualmente son conocidos en el arte, o pueden ser preparados por procedimientos bien conocidos.

- Según se notó anteriormente, los compuestos de la invención son agentes anti-inflamatorios activos. Adicionalmente, algunos son agentes analgésicos y anti-piréticos y se han encontrado algunos que poseen actividad anti-microbial. Los compuestos son generalmente activos como herbicidas.

- La actividad anti-inflamatoria puede mostrarse convenientemente utilizando pruebas diseñadas para comprobar la capacidad de estos compuestos para antagonizar la característica de edema local de la reacción inflamatoria (prueba de edema en pie de rata) y para inhibir el principio de la manifestación eritematosa de la inflamación (prueba de eritema en cobayas).

- Referencias importantes de la prueba de edema en pie de rata son:

1. Adamkiewicz et al, Canad. J. Biochem. Physio. 33:332, 1955;
2. Selye, Brit. Med. J. 2:1129, 1949; y
3. Winter, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 111:554,

416223



- 13 -

1962.

Referencias importantes de la prueba de eritema en cobayas son:

1. *Wilhelmi, Schweiz. Med. Wschr.* 79:557, 1949, y
2. *Winder et al, Arch. Int. Pharmacodyn* 116:261, 1958.

Se ha observado actividad analgésica en procedimientos de pruebas estándar tal como contorción por fenilquina y pruebas Randall-Selitto. También se puede observar actividad anti-inflamatoria por pruebas conocidas en el arte tal como la granuloma de gránulo de algodón y pruebas artríticas relacionadas.

Los compuestos se administran preferentemente por vía oral como agentes anti-inflamatorios pero son aceptables otros métodos de administración igualmente conocidos, por ejemplo dermatomucosalmente (por ejemplo dérmico, rectal, y similares) y parenteralmente, por ejemplo por inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intravenosa, y similares. Igualmente se incluye administración ocular. La dosificación normalmente está comprendida dentro de la gama entre aproximadamente 1 y 500 mg/kg del peso corporal del mamífero a tratar aunque la dosificación oral normalmente no es superior a 100 mg/kg e inyecciones normalmente no son superiores a 50 mg/kg. Formas aceptables de administración oral incluyen líquidos (tal como suspensión de acacia al 4 %), tabletas (que pueden contener lactosa anhidrida, celulosa microcristalina, almidón modificado, estearato cálcico y talco, así como otros agentes de composición convencionales) y cápsulas. Vehículos apropiados para aplicación local incluyen cremas, geles, esparadrapos y similares. Se contemplan, para dosificaciones por inyección,

416223



formulaciones líquidas, tal como soluciones o suspensiones del ingrediente activo en vehículos inertes.

Los compuestos de la invención actualmente preferidos, con respecto a actividad anti-inflamatoria, incluyen: 4-

5. nitro-2-fenoxiclorometanosulfonanilida, 4-nitro-2-fenoximetano-sulfonanilida, 2-(4-clorofenoxi)-4-nitrofluorometanosulfonanilida, 4-nitro-2-fenoxifluorometanosulfonanilida, 4-nitro-2-fenoxifluorometanosulfonanilida, N-metil-2-fenoxifluorometanosulfonanilida, N-metil-4-nitro-2-fenoximetasulfonanilida, N-
10. etil-4-nitro-2-fenoximetasulfonanilida, 4-nitro-2-fenoxietanosulfonanilida, 2-(4-clorofenoxi)-4-nitroclorometanosulfonanilida, N-metil-2-(4-clorofenoxi)-4-nitrofluorometanosulfonanilida, N-metil-4-nitro-2-fenoxietanosulfonanilida, N-acetil-4-nitro-2-fenoximetasulfonanilida, y las sales farmacéuticamente
15. aceptables de estos compuestos.

Los compuestos de la invención designados como preferentes han sido probados en animales en una o más pruebas para determinar la actividad anti-inflamatoria. Todos los compuestos preferentes fueron probados en la prueba de edema en

20. pie de rata de carrageenin, y se encontraron, en una o más repeticiones, activos en la cantidad de 25 mg/kg ó inferior. La mayor parte de estos compuestos tienen una relación terapéutica ($ED_{35}/LD_{50} = T.R.$) de 5 ó más. Para algunos compuestos, la LD_{50} fué medida con precisión, mientras que para otros compuestos se estimó.
25.

Se proporcionan los siguientes ejemplos con el fin de ilustrar adicionalmente el procedimiento de la presente invención, pero no se entienden, en ningún modo, como limitativos del alcance del mismo.

30. Todos los puntos de fusión en los ejemplos se faci

416223



- 15 -

litan sin corregir. Los puntos de ebullición y fusión se facilitan en grados Centígrados y las presiones en milímetros de mercurio.

5. El Ejemplo 1 se relaciona con la preparación de un compuesto de Fórmula I por el procedimiento A.

EJEMPLO 1

10. Se disuelve 5-nitro-2-fenoxianilina (10,5 g, 0,046 mol) en piridina (100 ml), se añade cloruro de metanosulfonilo (5,22 g, 0,046 mol), y se agita la mezcla durante aproximadamente 16 horas. Se vierte la mezcla en ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento y se extrae el producto sólido por filtración. Después de dos recristalizaciones por etanol y tratamiento con carbón vegetal decolorante, se recobra el producto, 5-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, como un sólido
15. de color marrón claro, p.f. 107,5 - 108,5°C.

Análisis:	% C	% H	% N
Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_5S$:	50,6	3,9	9,1
Encontrado :	50,6	4,1	9,0

20. El Ejemplo 2 se relaciona con la preparación de un compuesto de Fórmula I por el procedimiento B.

EJEMPLO 2

25. Se agita y calienta una solución de hidróxido potásico (relación molar 4 a 1), 2-bromo-4-nitrometanosulfonanilida, fenol (equimolar a la anilida), piridina (5 ml/mmol) y benceno (10 ml/mmol), extrayendo agua por medio de un colector tipo Dean-Stark. Después de haberse destilado todo el benceno se añade más piridina y se calienta la mezcla en un baño a 150°C. Se añade una pequeña cantidad de cloruro cúprico y se continúa calentando durante varias horas. Se vierte la mezcla en
30. agua, se trata con carbón vegetal decolorante, y a continua-



416223

ción se acidifica. Se separa la capa orgánica, y se aísla el producto por evaporación del disolvente. Recristalización proporciona 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 143 - 144 °C.

5. El Ejemplo 3 se relaciona con la preparación de un compuesto de Fórmula I por nitración de 2-fenoxialcano-6 (monohalo)alcanosulfonanilidas opcionalmente sustituidas.

EJEMPLO 3

10. Se disuelve 2-fenoximetanosulfonanilida (17,3 g, 0,0675 mol) en ácido acético glacial (175 ml) por calentamiento ligero. Se agita la mezcla y se añade ácido nítrico al 70 % (5,92 g, 0,0675 mol) por goteo durante 15 minutos. Se calienta la mezcla a baño de vapor durante 4 horas, se vierte en agua, y se separa el precipitado por filtración. El producto, 15. 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, es un sólido de color marrón claro, p.f. 143 - 144,5°C, después de su recristalización desde etanol.

Análisis:	% C	% H	% N
Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_5S$:	50,6	3,9	9,1
Encontrado:	50,6	3,8	9,1

20. Los siguientes compuestos igualmente se preparan utilizando el procedimiento del Ejemplo 3: 2-(4-clorofenoxi)-4-nitrofluorometanosulfonanilida, p.f. 137 - 138,5°C; 4-nitro-2-fenoxifluorometanosulfonanilida, p.f. 104 - 105°C; 25. 2-(4-clorofenoxi)-4-nitroclorometanosulfonanilida, p.f. 148 - 149,5°C; 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida, p.f. 163 - 165°C; 5-cloro-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 137 - 139°C; 4,6-dinitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 149 - 151°C.

30. El Ejemplo 4 se relaciona con la preparación de un

416223

- 17 -



compuesto de Fórmula I donde X, Y, ó Z es amino, por reducción del compuesto de nitro correspondiente.

EJEMPLO 4

- Se reduce 2-(4-clorofenoxi)-4-nitrometanosulfonani-
5. lida, en etanol, sobre paladio en carbón vegetal a aproximada-
mente 3,16 kg/cm². Una vez que se termina la extracción de hi-
drógeno, se filtra la mezcla, entonces se evapora el filtrado
in vacuo hasta solidificación, que es sublime para proporcio-
nar un sólido blanco, 4-amino-2-(4-clorofenoxi)metanosulfonani-
10. lida, p.f. 160 - 164°C.

- Los siguientes compuestos se preparan utilizando
el procedimiento del Ejemplo 4, o se puede utilizar níquel de
Raney alternativamente como catalizador, y se prefiere general-
mente: 4-amino-2-fenoxiclorometanosulfonanilida, aislada como
15. el hidrocioruro, p.f. > 95°C (d); 4-amino-2-fenoximetanosulfo-
nanilida, p.f. 161 - 162,5°C; 4-amino-2-(4-metilfenoxi)metano-
sulfonanilida, aislada como la sal de trietilamonía, p.f. 123
- 138°C; 4-amino-2-(4-clorofenoxi)fluorometanosulfonanilida,
p.f. 140,5 - 142°C; 4-amino-2-(4-clorofenoxi)clorometanosulfo-
20. nanilida, p.f. 118 - 119,5°C; 4-amino-2-fenoxifluorometanosulfo-
fonanilida, p.f. 126 - 127,5°C; 5-amino-2-fenoximetanosulfona-
nilida, aislada como su sal clorhídrica, p.f. 185 - 205°C; 4-
amino-5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)metanosulfonanilida, p.f.
165,5 - 167,5°C; 4-amino-5-cloro-2-fenoximetanosulfonanilida,
25. aislada como su sal clorhídrica, p.f. 160°C (d); N-metil-4-ami-
no-2-fenoximetanosulfonanilida, aislada como su sal clorhídri-
ca, p.f. 90°C (d).

EJEMPLO 5

- Se hace reaccionar la sal sódica de 5-amino-2-feno-
30. ximetanosulfonanilida con cloroformato etílico en acetona para

416223



- 18 -

proporcionar un buen rendimiento de 5-(etoxicarbamoil)-2-fenoximetanosulfonanilida.

EJEMPLO 6

5. Se hace reaccionar 5-amino-2-fenoximetanosulfonanilida con formaldehído y ácido fórmico según la bien conocida reacción Eschweiler-Clarke, y se obtiene 5-(N,N-dimetilamino)-2-fenoximetanosulfonanilida.

EJEMPLO 7

10. Se disuelve 5-amino-2-fenoximetanosulfonanilida cruda en éter de isopropilo y se añade trietilamina en exceso. Se agita la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente, se filtra la solución y se aísla la sal por extracción de volátiles in vacuo. El producto es 5-amino-2-fenoximetanosulfonanilida de trietilamonía.

EJEMPLO 8

15. Se agita 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida con carbonato sódico en acetona durante 6 horas, a continuación se añade yoduro de metilo y la mezcla se agita durante aproximadamente 16 horas. Se filtra la mezcla, se evapora in vacuo y se agita el residuo con diclorometano y agua. Se separa la fracción de diclorometano, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora in vacuo. Se recristaliza el residuo dos veces de una mezcla benceno-hexano, con tratamiento en concomitancia con carbón vegetal decolorante. El producto, N-metil-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, es un sólido, p.f. 92 - 94°C.

20. Los siguientes compuestos se preparan utilizando el procedimiento del Ejemplo 8: N-metil-4,6-dinitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 135 - 137°C; N-metil-4-nitro-2-(fenoxi)etananosulfonanilida, p.f. 77,5 - 79,5°C; N-etil-4-nitro-2-feno-
- 25.
- 30.

416223

- 19 -



ximetanosulfonanilida, p.f. 94,5 - 96,5°C; N-(n-butyl)-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 82 - 84°C.

EJEMPLO 9

5. Se hace reaccionar 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida con una cantidad equimolar de bromuro de cianógeno en acetona mediante agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado in vacuo para proporcionar el producto, que se lava con agua, y a continuación se seca, proporcionando N-ciano-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida.
- 10.

EJEMPLO 10

15. Se hace reaccionar 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida sódica con una cantidad equimolar de cloruro de metanosulfonilo en N,N-dimetilformamida mediante agitación durante toda la noche, se filtra la mezcla, y a continuación se evapora in vacuo. Se lava bien el residuo con agua para proporcionar N-metilsulfonil-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 161 - 163°C.

EJEMPLO 11

20. Se hace reaccionar 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida con cloroformato de etilo en acetona mediante agitación durante toda la noche. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado in vacuo y se extrae con diclorometano. Se secan los extractos sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan in vacuo para proporcionar el producto deseado, N-etoxicarbonil-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida.
- 25.

EJEMPLO 12

30. Se hace reaccionar 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida con cloruro de acetilo en diclorometano mediante reflujo durante toda la noche. Se filtra la mezcla, se evapora el fil

416223



trado in vacuo y se lava bien el residuo con agua para proporcionar N-acetil-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 139 - 140,5°C después de recristalización desde una mezcla benceno-éter de petróleo.

5.

EJEMPLO 13

Se hace reaccionar 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida con un ligero exceso de cloruro de fluorometanosulfonilo en dimetilformamida mediante agitación durante toda la noche, se filtra la mezcla, y a continuación se evapora in vacuo. Se lava bien el residuo con agua para proporcionar N-fluorometanosulfonil-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida.

10.

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 13 se preparan los siguientes compuestos: 4-nitro-2-(fenoxi)etanosulfonanilida, p.f. 113 - 115°C; 5-metoxi-4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 150 - 152,5°C; 2,4-dinitro-6-(fenoxi)etanosulfonanilida, p.f. 108,5 - 110,5°C; 2-(4-metoxifenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida, p.f. 125 - 127°C; 2-(4-metiltiofenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida; 2-(4-acetilfenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida; 2-(4-N,N-dimetilaminofenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida; 2-(4-nitrofenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida.

15.

20.

Los productos detallados en la tabla a continuación se preparan a partir de otros compuestos de la invención según se describe.

<u>Material de Partida</u>	<u>Procedimiento Sintético</u>	<u>Producto</u>
25. 2-(4-metiltio)-4-nitrometanosulfonanilida.	Oxidación con peróxido de hidrógeno.	2-(4-metilsulfonilfenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida.

416223

- 21 -



<u>Material de Partida</u>	<u>Procedimiento Sintético</u>	<u>Producto</u>
2-(4-metiltio)-4-nitrometanosulfonanilida.	Oxidación con peróxido de hidrógeno en exceso.	2-(4-metilsulfonilfenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida.
2-(4-nitrofenoxi)-5-nitrometanosulfonanilida.	Reducción con níquel de Raney.	5-amino-2-(4-aminofenoxi)metanosulfonanilida.
4-amino-2-(4-aminofenoxi)metanosulfonanilida.	Reacción Eschweiler-Clarke.	4-(N,N-dimetilamino-4(N,N-dimetilaminofenoxi)metanosulfonanilida.
2-(4-metoxifenoxi)metanosulfonanilida.	Separación por yoduro de hidrógeno.	2-(4-hidroxifenoxi)-4-nitrometanosulfonanilida.
5-amino-2-(4-aminofenoxi)metanosulfonanilida.	Reacción con anhídrido acético.	5-acetamido-2-(4-acetamidofenoxi)metanosulfonanilida.
5-amino-2-(4-aminofenoxi)metanosulfonanilida.	Reacción con cloroformato de etilo.	5-etoxicarbamoil-2-(4-etoxicarbamoilfenoxi)metanosulfonanilida.
2-(4-trifluorometilfenoxi)metanosulfonanilida.	Nitración.	4-nitro-2-(4-trifluorometilfenoxi)metanosulfonanilida.

416223



- 22 -

<u>Material de Partida</u>	<u>Procedimiento Sintético</u>	<u>Producto</u>
4-amino-2-fenoximetanosulfonanilida.	Reacción con cloroformato de etilo.	4-etoxicarbamoil-2-fenoximetanosulfonanilida.

EJEMPLO 14

5. A una solución, enfriada con hielo, de 5,0 g (19 mmoles) de 2-fenoximetanosulfonanilida en 40 ml de ácido trifluoroacético se añade por goteo una solución de 1,3 g (19 mmoles de nitrato sódico en 10 ml de agua. Después de agitar durante una hora, se vierte la mezcla en agua y se extrae con diclorometano. Se secan los extractos sobre sulfato de magnesio y se evaporan en vacío. El residuo sólido resultante se re-
10. cristaliza tres veces desde una mezcla de cloroetano/hexano para proporcionar 3,5 g (60 %) de 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 144 - 147°C.

EJEMPLO 15

15. A una solución de 1,685 kg (8,9 moles) de 2-fenoxianilina en 1,65 litros de piridina a una temperatura de 85°C se añade lentamente 1,02 kg (8,9 moles) de cloruro de metanosulfonilo durante tres horas. Se agita la mezcla y se calienta durante una hora adicional, después se vierte en una mezcla de 6 litros de hielo y 3 litros de ácido clorhídrico concentrado.
20. Se obtiene el producto sólido mediante filtración, se lava con ácido clorhídrico al 10 % y después se lava con agua. El producto crudo 2-fenoximetanosulfonanilida (2,33 kg, 85 %, p.f. 110 - 117°C) se recrystaliza desde una mezcla etanol-agua para proporcionar un producto de mayor pureza, p.f. 118,5 -
25. 120°C.

416223

- 23 -



EJEMPLO 16

5. A una solución helada de 1,0 g (0,011 moles) de tetróxido de dinitrógeno en cloroformo (50 ml) se añade 2-fenoximetanosulfonanilida (1,0 g, 0,0038). Después de 15 minutos de agitación se evapora la mezcla en vacío hasta la sequedad. Se recristaliza el residuo sólido de etanol acuoso para proporcionar 0,77 g de 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 146 - 148°C, rendimiento 66 %.

EJEMPLO 17

10. A una porción helada de 20 ml de ácido nítrico concentrado se añaden 2,0 g (7,6 mmoles) de 2-fenoximetanosulfonanilida y se agita la mezcla durante 20 minutos. Se añade la mezcla a 100 ml de agua y se separa el producto por filtración y se lava con agua. Recristalización de etanol proporciona 1,7 g (73 %) de 4-nitro-2-fenoximetanosulfonanilida, p.f. 143 - 146°C.

EJEMPLO 18

20. Se calientan hasta 100°C 2-fenoximetanosulfonanilida (13,16 g, 0,050 mol) y 250 ml de anhídrido acético, y se añade ácido nítrico (4,5 g, 0,05 mol) por goteo durante 0,5 hora. Se mantiene la mezcla a aproximadamente 90°C durante la noche, a continuación se enfría y se vierte en agua. Se separa el producto sólido por filtración y se seca para proporcionar 13,5 g (87 %) de 2-fenoxi-4-nitrometanosulfonanilida.

EJEMPLO 19

25. A una solución helada de 2,0 g (7,6 mmoles) de 2-fenoximetanosulfonanilida en 30 ml de ácido trifluoroacético se añade por goteo una solución de 0,66 g (7,7 mmoles) de nitrato sódico en 3 ml de agua. Se permite el incremento de la temperatura de la solución hasta aproximadamente 25°C, y a con
- 30.

416223

- 24 -



tinuación se vierte en agua. Se aísla el producto por filtra-
ción y se recristaliza de etanol para proporcionar 2,0 g (86
%) de 4-nitro-2-fenoximetanosulfonamida, p.f. 144 - 147°C.

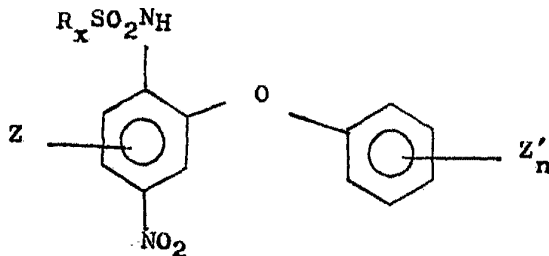
EJEMPLO 20

5 A una solución de 2,0 g (7,6mmoles) de 2-fenoxime-
tanosulfonamida en 20 ml de dicloroetileno conteniendo 0,5
g de cloruro férrico se burbujea cloruro de nitrosilo durante
20 minutos. Se vierte la mezcla en agua y se extrae con diclo-
roetano. Los extractos se evaporan en vacío, dejando un sólido
10 aceitoso oscuro. Dos recristalizaciones proporcionan un
rendimiento del 25 % de 4-nitro-2-fenoximetanosulfonamida,
p.f. 141 - 145°C.

NOTA .-

15 Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a una solicitud de Patente, presentada en
20 Norteamérica, con el No. Ser. No. 268.606, de fecha 3 de julio
de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conce-
den los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que cons-
tituye la esencia del referido invento, y por lo que se soli-
cita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCE-
25 DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE SULFONAMIDOARI-
LO; caracterizándose por lo siguiente:

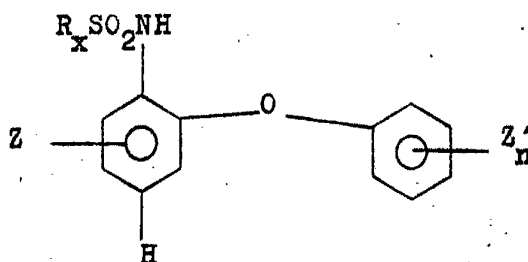
1.- Procedimiento para la preparación de compues-
tos de sulfonamidoarilo, de fórmula:



416223

- 25 -

- donde R_x es alquilo o monohaloalquilo de 1 ó 2 átomos de carbono, Z es halógeno o hidrógeno, Z' es halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, o alcanilo, siempre que cada caso Z' contenga no más de 4 átomos de carbono cada uno, y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula
- 5.



con por lo menos un equivalente de agente nitrador.

2. Procedimiento para la preparación de compuestos de sulfonamidoarilo, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 10.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 MAR. 1976

RIKER LABORATORIES, INGENIEROS ACEITE Y GASSET

Ing. Firmador: L. García Fernández