



P.- 55.073

Int. Cl. <sup>2</sup> : CO7D//A61K
------------------------------------

HOE 72/F 249K

417700

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & ERUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

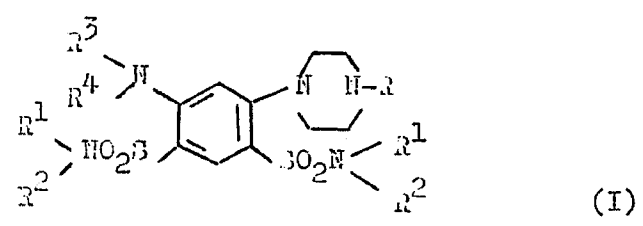
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENO-1,3-DI-  
SULFORAMIDAS SUSTITUIDAS CON RADICALES BASICOS"  
(Clase Internacional CO7d)



417700

Objeto del invento son nuevas benceno-1,3-disulfonamidas sustituidas con radicales básicos, de la fórmula general I

5



10

en donde R significa un radical alcoholo de bajo peso molecular; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan átomos de hidrógeno, grupos metilo o etilo; R<sup>3</sup> significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de bajo peso molecular; y R<sup>4</sup> significa un átomo de hidrógeno, un radical alilo, un radical alcoholo de bajo peso molecular que eventualmente está interrumpido por grupos O, S, SO-, SO<sub>2</sub>- ó N-alcoholo, pudiendo el átomo de nitrógeno ser también miembro de un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros, un radical cicloalcoholo o cicloalcoholalconilo con hasta 8 átomos de carbono ó un radical aralcoholo, que en el anillo aromático puede estar sustituido una o dos veces por átomos de halógeno, radicales alcoholo o alcoxi o un grupo amino eventualmente sustituido por monoalcoholo o dialcoholo, o el radical 2-furilmetilo, el radical 2-tetrahidrofurilmetilo o un radical piridil-metilo o el grupo  $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ , un

15

20

25

417700

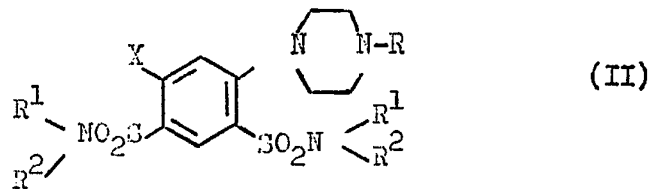
=7



radical pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino o un radical 4-alcohol-piperazin-1-ilo, así como sales de ácidos de estos compuestos.

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de estos compuestos, el cual está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10



15

en donde X significa un átomo de halógeno o un radical alcohol-sulfoniloxi o arilsulfoniloxi, con una amina de la fórmula general III

20

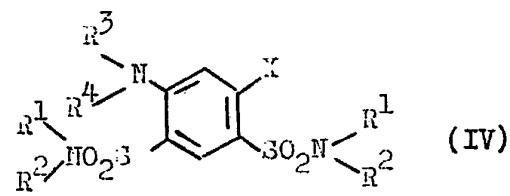


o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV

25

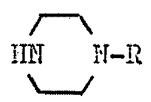


417700



5

donde X tiene los significados anteriores, con un derivado de piperazina de la fórmula general V



10

(V)

15

en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> poseen los significados indicados en la reivindicación 1ª; eventualmente a continuación se somete a metilación un compuesto de la fórmula general I, en que al menos uno de los radicales R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> representa hidrógeno, o se someten a oxidación compuestos de la fórmula general I, en que R<sup>4</sup> significa un radical alcoholo interrumpido por S o SO, y a continuación los compuestos obtenidos se transforman eventualmente en sales de ácidos mediante tratamiento con ácidos.

20

25

En calidad de radicales alcoholo de bajo peso molecular para R, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> entran en consideración a modo de ejemplo un grupo metilo, etilo o uno de los grupos propilo, butilo, amilo y hexilo isómeros. Además de ello R<sup>4</sup> puede significar un radical ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohep-

417700



tilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, un radical bencilo, uno de los radicales feniletilo o fenilpropilo isómeros o uno de los radicales 2-propoxietilo o 2-butoxietilo isómeros, los radicales 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, uno de  
5 los radicales 3-propoxipropilo isómeros, uno de los radicales 2-propiltioetilo isómeros, uno de los radicales 2-butiltioetilo isómeros, el radical 3-metiltiopropilo, el radical 3-etiltiopropilo, el radical 2-metilsulfiniletilo, el radical 2-etilsulfiniletilo, uno de los radicales 2-propilsulfiniletilo isómeros,  
10 uno de los radicales 2-butilsulfiniletilo isómeros, uno de los radicales 2-propilsulfoniletilo isómeros, uno de los radicales 2-butilsulfoniletilo isómeros, el radical 2-dimetilaminoetilo, el radical 3-dimetilaminopropilo, el radical 3-dietilaminopropilo, el radical 2-pirrolidinoetilo, el  
15 radical 3-pirrolidinopropilo, el radical 2-morfolinoetilo, el radical 3-morfolinopropilo, el radical 2-piperidinoetilo, el radical 3-piperidinopropilo, un radical clorobencilo, bromobencilo, metilbencilo, etilbencilo, metoxibencilo o etoxibencilo, pudiendo estar presentes los sustituyentes de los  
20 núcleos en una posición cualquiera. Además de ello el núcleo aromático del radical bencilo puede llevar también dos sustituyentes en una posición cualquiera; por ejemplo,  $R^4$  puede significar diclorobencilo, clorobromobencilo, cloro-metilbencilo, cloro-metoxibencilo, dimetilbencilo, dimetoxibencilo, metilmetoxibencilo o piperonilo,  $R^4$  puede representar  
25



417700



te por encima de la temperatura mínima que es necesaria para efectuar el intercambio del primer átomo de nalgéno por el radical amino.

5 De modo análogo a este procedimiento pueden prepararse también las sustancias de partida de las fórmulas generales II y IV, en las cuales X significa un átomo de flúor, o yodo o un radical alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, partiéndose ventajosamente de compuestos de la fórmula general VI en los que los dos radicales X son  
10 idénticos.

Para la síntesis técnica de los productos del procedimiento entran en consideración predominantemente productos intermedios de las fórmulas generales II y IV, en los cuales X significa un átomo de cloro. Sustancias de  
15 partida en las que X significa flúor son ventajosas cuando se debe introducir un radical básico especialmente sensible a la temperatura.


20 El intercambio del átomo de flúor por el radical amino puede llevarse a cabo la mayor parte de las veces ya a temperaturas que se encuentran alrededor de 30°C por debajo de la temperatura de reacción mínima necesaria en la reacción del correspondiente compuesto clorado con la misma base.

25 Para la preparación de los productos del procedimiento de la fórmula general I, en la que los dos radi-

23-7-73



417700

cales básicos son idénticos, es decir en donde  $-h$   $\begin{cases} R^3 \\ 4 \\ R \end{cases}$  significa el radical piperazino,  $R-N$    $N-$ , y ambos radicales R son idénticos, ventajosamente no se aislarán los productos intermedios de las fórmulas generales II o IV, sino que se calentará un compuesto de la fórmula general VI, preferiblemente el compuesto diclorado, a temperaturas a las cuales entren en reacción sucesivamente ambos radicales X.

5

Las reacciones de los compuestos de la fórmula general II con amoníaco o con aminas de la fórmula general III, y también la reacción de los compuestos de la fórmula general IV, con derivados de piperazina de la fórmula general V, pueden llevarse a cabo con o sin disolventes.

10

Si se trabaja con adición de un disolvente, uno puede contentarse con un equivalente molar del componente básico correspondiente, si para la fijación del ácido HX, que se libera, se agrega al menos un equivalente molar de una base terciaria, tal como por ejemplo trietilamina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, piridina o quinoleína, o asimismo una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, NaOH o KOH. Puede suprimirse esta adición cuando el participante básico en la reacción es un derivado de piperazina, dado que el segundo átomo de nitrógeno de éste es todavía suficientemente básico después de la reacción para poder fijar el ácido HX que se li-

15

20

25

417700



bera. En general, también al trabajar en un disolvente se renunciará a una base adicional para la fijación de ácidos y se empleará la base de la fórmula III o V que ha de ser hecha reaccionar, en un exceso de desde dos a tres molar.

5 Si se trabaja sin disolventes, debe utilizarse a ser posible un exceso del correspondiente participante básico en la reacción, con el fin de mantener líquida la mezcla de reacción.

10 En calidad de disolvente se utilizan de modo ventajoso etilénglicol, dietilénglicol y sus semiéteres o diéteres, tales como por ejemplo glicolmonoetiléter, glicolmonobutiléter o dietilénglicoldimetiléter dado que éstos, por un lado, son miscibles con agua y químicamente inertes frente al componente básico y, por otro lado, hierven a una temperatura tan elevada que la reacción no debe llevarse a cabo en un autoclave. En ciertos casos entran en consideración también dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y triamida de ácido hexametilfosfórico. Si la reacción se  
15 lleva a cabo en un autoclave bajo presión, además de agua son apropiados también metanol, etanol y los propanoles y  
20 butanoles isómeros, en calidad de disolventes.

Como participantes básicos en la reacción, de la fórmula general V, se citarán a modo de ejemplo N-metil-, N-etil-, N-(n-propil)-, N-isopropil-, N-(n-butil)-, N-isobutil-  
25 y N-isoamil-piperazina. Los participantes básicos en la reac-

417700



ción de la fórmula general III, además de los derivados de  
piperazina antes citados pueden ser, por ejemplo; amoníaco,  
metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-buti-  
lamina, isobutilamina, las amilaminas y hexilaminas isómeras,  
5 alilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, ciclohexilmetil-  
amina, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, di-n-buti-  
lamina, N-metil-etilamina, N-metil-isobutilamina, 2-n-butoxi-  
etilamina, 2-etiltioetilamina, pirrolidina, piperidina, morfo-  
lina, bencilamina, N-metil-bencilamina, N-etil-bencilamina,  
10 2-fenil-etilamina, 1-fenil-etilamina, 2-metoxi-bencilamina,  
2,4-dimetoxi-bencilamina, piperonilamina, N-metil-piperonila-  
mina, 3,4-dimetoxi-bencilamina, 2-cloro-bencilamina, 3-cloro-  
bencilamina, N-metil-4-clorobencilamina, 2,4-diclorobencilami-  
na, 2-metil-bencilamina, 4-metil-bencilamina, N-etil-4-metil-  
15 bencilamina y 4-bromo-bencilamina, 4-dimetilaminobencilamina,  
3-piridilmetil-metilamina, 3-morfolinopropilamina y 2-piperi-  
dinoetilamina.

Las temperaturas necesarias para la reacción son de-  
terminadas tanto por el radical X que ha de ser intercambiado  
20 como también por la naturaleza del participante básico en  
la reacción. Si X es un átomo de cloro, las temperaturas ne-  
cesarias para la reacción se encuentran entre 120 y 130°C.  
Del modo más fácil reaccionan derivados de piperazina, pirro-  
lidina, piperidina y morfolina, y de modo más difícil lo hacen  
25 amoníaco y aminas secundarias impedidas estéricamente. La  
sustitución de X = Cl por un radical tosiloxi o mesiloxi  
aumenta la temperatura de reacción en alrededor de 20°C; median-  
te flúor esta temperatura disminuye en alrededor de 30°C.

Los productos de reacción de la fórmula general I

417700

-7



en la que  $R^1$  o  $R^1$  y  $R^2$  significan átomos de hidrógeno, son  
anfóteros y se disuelven tanto en lejías acuosas como también  
en ácidos acuosos. Dependiendo del número total de átomos  
de nitrógeno en los dos sustituyentes básicos, reaccionan  
5 de modo desde neutro hasta débilmente básico. Si ninguno de  
los radicales  $R^1$  y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, los produc-  
tos del procedimiento son bases con fuerza media, especial-  
mente cuando ambos sustituyentes básicos son derivados de  
piperazina, y como tales únicamente solubles en ácidos acuo-  
10 sos. Al valor de pH isoeléctrico, que puede encontrarse den-  
tro del margen de 7,0 a 9,5, los productos del procedimiento  
apenas son solubles en agua. Por lo tanto el tratamiento de  
la mezcla de reacción se efectúa de modo ventajoso diluyendo  
la solución de reacción enfriada, caso de que sea muy viscosa,  
15 con metanol o etanol, y luego incorporando la mezcla en mucha  
cantidad de agua. Después de ajustar el valor de pH isoeléct-  
rico el producto del procedimiento precipita en la mayor  
parte de los casos de modo inmediato en forma cristalina. Se  
obtienen en general precipitados amorfos si se había empleado  
20 en exceso un componente de reacción básico difícilmente solu-  
ble en agua, que por lo tanto también precipita. En dichos  
casos se separa ventajosamente el precipitado mediante decan-  
tación o extracción por agitación con acetato de etilo y  
luego se tritura el producto bruto con éter de petróleo, ci-  
25 clohexano, dietiléter o diisopropiléter, pasando a disolu-



ción la amina impurificadora, mientras que el producto del procedimiento permanece en general en forma cristalina. Para la purificación de los productos de procedimiento anfóteros se recristaliza ventajosamente en agua, alcoholes o mezclas de alcohol y agua. Productos del procedimiento puramente básicos con grupos sulfonamido sustituidos dos veces cristalizan por el contrario mejor en acetato de etilo, en acetato de etilo-éter de petróleo, en acetato de butilo, en diisopropiléter, en acetonitrilo, en nitrometano o en disolventes afines.

Los compuestos del procedimiento, si contienen una agrupación tioéter, pueden eventualmente ser oxidados a continuación de manera usual para formar los correspondientes sulfóxidos o sulfonas, o los compuestos que contienen una agrupación sulfóxido pueden ser oxidados para formar las correspondientes sulfonas.

La oxidación se lleva a cabo ventajosamente con  $H_2O_2$  en ácido acético glacial y para la transformación de un tioéter en el sulfóxido se utilizan 1,1 equivalentes, y para la transformación de un tioéter en la sulfona se utiliza un exceso (de alrededor de 3 equivalentes) de  $H_2O_2$ .

Aparte de los productos de procedimiento citados en los Ejemplos pueden prepararse según el procedimiento del invento, por ejemplo, los siguientes compuestos:

Bis-metilamida de ácido 4-bencilamino-6-(4-etilpipe-



417700

razin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, bis-dimetilamida de  
ácido 4-bencilamino-6-(4-etilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-di-  
sulfónico, bis-dimetilamida de ácido 4-bencilamino-6-(4-n-  
propilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, bis-dietilami-  
5 da de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-  
1,3-disulfónico, bis-dimetilamida de ácido 4-piperonilamino-  
6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, 4-(2-clo-  
robencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno,1,3-disul-  
fonamida, bis-metilamida de ácido 4-(2-clorobencilamino)-6-  
10 (4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, 4-dimetila-  
mino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno,1,3-disulfonamida,  
bis-dimetilamida de ácido 4-dietilamino-6-(4-metilpiperazin-  
-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, bis-metilamida de ácido  
4-di-n-propilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-  
15 -disulfónico, bis-dimetilamida de ácido 4-amino-6-(4-metil-  
piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, 4-(3-metoxi-benci-  
lamino)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida,  
4-(2-metoxi-4-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-  
benceno-1,3-disulfonamida, 4-(2,4-dimetoxibencilamino)-6-  
20 (4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida, bis-dime-  
tilamida de ácido 4-(2,4-dimetoxi-bencilamino)-6-(4-metilpi-  
perazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, bis-dimetilamida de  
ácido 4-(2-metil-4-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-  
il)-benceno-1,3-disulfónico, 4-isopropilamino-6-(4-metilpi-  
25 perazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida, 4-piperidino-6-(4-

417700



5 etilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida, bis-dimetilamida de ácido 4-morfolino-o-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico, 4,6-bis-(4-etilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida, bis-dimetilamida de ácido 4-(N-metil-tetrahidrofurfurilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico así como las correspondientes bis-dietilamida, bis-metilamida y bis-etilamida, bis-dimetilamida de ácido 4(4-piridilmetilamino)-o-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico así como las correspondientes bis-dietilamida, 10 bis-metilamida y bis-etilamida, 4-(4-dimetil-aminobencilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida así como la correspondiente 1,3-bis-dimetilamida de ácido disulfónico, bis-dimetilamida de ácido 4-(di-etilamino-etilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-disulfónico así como las 15 correspondientes bis-dietilamida, bis-metilamida y bis-etilamida, bis-dimetilamida de ácido 4-(2-etoxietilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico así como las correspondientes bis-dietilamida, bis-metilamida y bis-etilamida, 4-(2-isobutoxi-etil-amino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- 20 benceno-1,3-disulfonamida así como la correspondiente 1,3-bis-dimetilamida de ácido disulfónico y 1,3-bis-dietilamida de ácido disulfónico, bis-dimetilamida de ácido 4-(2-etiltioetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico así como las correspondientes bis-etilamida y bis-dietilamida, 25 bis-dimetilamida de ácido 4-(2-n-propilsulfiniletilamino)-



417700

5 -6-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico así como las correspondientes bis-dietilamida y bis-etilamida, bis-dimetilamida de ácido 4-(2-metil-sulfoniletilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico así como las correspondientes bis-dietilamida, bis-metilamida y bis-etilamida.

Los productos del procedimiento pueden ser transformados a continuación de modo usual en sales de ácidos o de metales alcalinos terapéuticamente utilizables.

10 En calidad de sales de los compuestos de acuerdo con el invento entran en consideración para la administración terapéutica preferiblemente sales de ácidos tales como, por ejemplo, el clorhidrato, sulfato, fosfato, metansulfonato, para-toluénsulfonato, maleato o citrato. No obstante, para fines especiales pueden ser apropiadas también sales de metales alcalinos, preferiblemente la sal monosódica o la sal monopotásica.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento poseen, tal como lo han demostrado ensayos con animales, pronunciadas propiedades hipotensoras, tanto en el caso de administración por vía oral como también en el caso de administración por vía intraduodenal e intravenosa, y además también un efecto dilatador de la coronaria débilmente pronunciado y un efecto inótropo positivo. Dado que no se presentan otros tipos de efectos farmacológicos y además de ello es muy baja

25



la toxicidad, éstos constituyen excelentes agentes para el tratamiento de estados de alta presión sanguínea, especialmente de la hipertonia esencial.

5 Poseen propiedades especialmente favorables, por ejemplo, la 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida y la correspondiente bis-dimetilemida de ácido disulfónico.

10 Como formas de administración de los preparados entran en consideración sobre todo tabletas, grageas, cápsulas y supositorios, que por cada unidad de dosificación pueden contener entre 10 y 200 mg de la sustancia activa, bien sea en forma libre bien sea en forma de las sales de ácidos o de metal alcalino que arriba se han citado, pudiendo contener la unidad de dosificación hasta 90% de material de carga y excipientes.

15 Para la administración por vía intravenosa entran en consideración sobre todo soluciones acuosas de las sales de ácidos de los compuestos de acuerdo con el invento en forma de ampollas con un contenido de 2 a 50 mg de la sustancia activa correspondiente.

20 Todos estos preparados pueden contener otros componentes terapéuticamente activos, que sean apropiados para el tratamiento de estados de alta presión sanguínea, por ejemplo agentes tranquilizantes, tales como Meproamato o barbituratos, pero sobre todo agentes saluréticos, tales

417700



como por ejemplo Furosemida o Hidroclorotiazida.

Ejemplo 1.

4,6-di-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida

5                   30,5 g de 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) son calentados a reflujo durante 2 horas con 40 g de N-metil-piperazina en 60 cm<sup>3</sup> de dietilenglicoldimetiléter. Al verter la solución de reacción en 0,4 litros de agua se separan cristales incoloros. Se filtra con succión, se lava  
10 con agua y se recristaliza en etanol al 50%. Después del secado sobre baño de vapor el compuesto se presenta en forma de dihidrato.

Rendimiento: 32 g (68% de la teoría), punto de descomposición 253°C.

15

Ejemplo 2.

4-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida

La mezcla de 57 g de 4-amino-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (0,2 moles), 60 g de N-metilpiperazina y 40 cm<sup>3</sup>  
20 de dimetilformamida es calentada a reflujo durante 3 horas (temperatura interior alrededor de 140°C). El precipitado obtenido vertiendo la solución de reacción en 0,6 litros de agua y ajustando la mezcla a pH 5 con HCl 2 N es recristalizado en agua y secado sobre baño de vapor. Se obtiene  
25 el clorhidrato de la base en forma de dihidrato.

417700



Rendimiento: 24 g (34,3 de la teoría); punto de fusión 262°C.

Ejemplo 3.

4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

5

40,6 g de clorhidrato de 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) son agitados a 125-130°C durante 1 hora con 110 g de bencilamina. Se vierte a continuación la solución de reacción caliente en 0,6 litros de agua, el precipitado cristalino se filtra con succión y se lava con agua. El producto bruto es puesto en ebullición durante corto tiempo con 0,2 litros de etanol y después de reposar durante dos horas a la temperatura ambiente es filtrado con succión.

10

15

Rendimiento: 32 g (73,3 de la teoría); punto de fusión 241°C.

Ejemplo 4.

4-morfolino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

20

De modo análogo al Ejemplo 3, con 120 cm<sup>3</sup> de morfina en lugar de la bencilamina.

Rendimiento: 37 g (91,3 de la teoría), punto de descomposición 276°C.

25

23-7-73

417700 =7



Ejemplo 5.

4-(2-fenil-etilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

5 40,6 g de clorhidrato de 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) son agitados a 150°C durante 2 horas con 120 cm<sup>3</sup> de 2-feniletilamina. A continuación la solución de reacción caliente es incorporada por agitación en 0,6 litros de agua. El aceite que se sedimenta es separado por decantación y es lavado varias  
10 veces por decantación con agua, con lo que cristaliza a fondo con lentitud. La purificación se efectúa por recristalización en etanol-agua.  
Rendimiento: 20,5 g (45% de la teoría), punto de fusión: 217-219°C.

15

Ejemplo 6.

4-(2-metoxibencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

20 De modo análogo al Ejemplo 3, con 100 cm<sup>3</sup> de 2-metoxi-bencilamina en lugar de la bencilamina. Al incorporarse en 0,6 litros de agua se separa un aceite. Se efectúa la separación por decantación y se trata a la temperatura ambiente con 100 cm<sup>3</sup> de etanol, separándose en forma cristalina el producto de reacción. La purificación final  
25 se efectúa por recristalización en nitrometano.



Rendimiento: 36,0 g (76,3 de la teoría); punto de descomposición 247°C.

Ejemplo 7.

5 Clorhidrato de 4-(N-metil-bencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

La mezcla de 40,6 g de clorhidrato de 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) y 120 cm<sup>3</sup> de N-metil-bencilamina es calentada a 10 150°C durante 2 horas. Al incorporarse la mezcla de reacción en 0,6 litros de agua precipita un aceite. Este es separado por decantación, y por digestión repetida con éter de petróleo es liberado de N-metilbencilamina. A continuación se disuelve en acetato de etilo y mediante incorporación 15 de HCl gaseoso se precipita el clorhidrato cristalino. Rendimiento: 16,7 g (34,3 de la teoría); punto de descomposición: 233°C.

Ejemplo 8.

20 Bis-metilamida de ácido 4,6-di-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

Análogamente al Ejemplo 1, con 33,3 g de bis-metilamida de ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) en lugar de la 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfonamida. 25 Rendimiento: 29,0 g (63,3 de la teoría); punto de fusión : 232-233°C.

417700

=7



Ejemplo 9.

Bis-dimetilamida de ácido 4,6-di-(4-metilpiperazin-1-il)-  
benceno-1,3-disulfónico.

5 Análogamente al Ejemplo 1, con 36,1 g de bis-  
dimetilamida de ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico  
(0,1 moles) en lugar de la 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfo-  
namida.

Rendimiento: 38,6 g (79% de la teoría); punto de fusión  
227-228°C.

10

Ejemplo 10.

Bis-metilamida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-  
-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

15 39,8 g de bis-metilamida de ácido 4-cloro-6-(4-  
metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles)  
son calentados a 130°C, con agitación, durante 2 horas con  
120 cm<sup>3</sup> de bencilamina. Al verter subsiguientemente la so-  
lución de reacción transparente en 1,2 litros de agua pre-  
cipita inmediatamente en forma cristalina el producto de  
20 la reacción. Se filtra con succión, se lava con agua y el  
producto húmedo del filtro es recristalizado en etanol-di-  
metilformamida.

Rendimiento: 29,5 g (63% de la teoría); punto de fusión:  
233-235°C.

25

23-7-73



Ejemplo 11.

Bis-dimetilamida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

5 Análogamente al Ejemplo 10, con 42,5 g de bis-dimetilamida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) en lugar de la bis-metilamida. La purificación del producto bruto se efectúa por recristalización en etanol.

Rendimiento: 37,8 g (76% de la teoría); punto de fusión: 157-158°C.

10 Para la transformación en el monoclóhidrato se suspenden 10 g de la base en 0,1 litros de agua caliente. Bajo agitación se añaden de una sola vez 20 cm<sup>3</sup> de HCl 2 N. Resulta una solución transparente, a partir de la cual después de enfriar a 10°C y triturar cristaliza el clóhidrato.

15 Después de lavar con agua se seca sobre el baño de vapor. Rendimiento: 9,0 g; punto de fusión: 272-274°C.

Ejemplo 12.

20 Bis-dimetilamida de ácido 4-(2-metoxibencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

42,5 g de bis-dimetilamida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) y 120 cm<sup>3</sup> de 2-metoxibencilamina son calentados a 130°C durante 2 horas. Al verter la solución de reacción en 4 li-  
25 tros de agua se separa un aceite. Este es separado por de-

417700

-7



cantación y es disuelto en 1,0 litros de isopropanol. La solución es mezclada a la temperatura ambiente con 1,0 litros de HCl 1 N. Al triturar cristaliza el clorhidrato de la base.

5 Rendimiento: 32,6 g (58% de la teoría); punto de fusión: 265-266°C.

Ejemplo 13.

10 4-piperonilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

40,6 g de clorhidrato de 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) y 80 g de piperonilemina son calentados a 130°C durante 2 horas. A continuación la solución de reacción es incorporada en 15 1,0 litros de ácido acético al 10%. Se separa por filtración de los subproductos resinosos que precipitan, y el producto filtrado es ajustado a pH 7 con solución de amoníaco. El producto final precipita en primer término en forma resinosa, pero en el transcurso de algunos días cristaliza a fondo. Se filtra con succión, se lava con etanol y se recristaliza en nitrometano.

20 Rendimiento: 18,6 g (38% de la teoría), punto de fusión 245°C con descomposición.

25

23-7-73

417700



Ejemplo 14.

4-(4-metilbencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida

5 Análogamente al Ejemplo 13, con 100 g de 4-metilbencilamina en lugar de la piperonilamina.

Rendimiento: 23,5 g (52,3 de la teoría); punto de fusión: 215-216°C.

Ejemplo 15.

10 4-bencilamino-6-(4-n-butilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

15 La mezcla de 37,6 g de 4-bencilamino-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) y 40 g de N-(n-butil)piperazina es agitada a 125°C durante 2 horas. Al verter subsiguientemente la solución de reacción en 0,8 litros de agua se separa el producto final en forma cristalina. La purificación del producto bruto lavado con agua se efectúa por recristalización en etanol.

20 Rendimiento: 32,5 g (67,3 de la teoría); punto de fusión: 212-213°C.

Ejemplo 16.

4-bencilamino-6-(4-etilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

25 Análogamente al Ejemplo 15, con 40 g de N-etilpi-

417700

-7



perazina en lugar del derivado butílico. Purificación del producto bruto por recristalización en metanol.

Rendimiento: 25,0 g (55% de la teoría); punto de fusión: 240-244°C.

5

Ejemplo 17.

4-bencilamino-6-(4-n-propilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

Análogamente al Ejemplo 15, con 40 g de N-(n-propil)-piperazina en lugar del derivado butílico.

10

Rendimiento: 27,6 g (59% de la teoría), punto de fusión: 200-201°C.

Ejemplo 18.

15 4-ciclohexilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

36,8 g de 4-ciclohexilamino-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) son mezclados con 60 cm<sup>3</sup> de N-metilpiperazina y la mezcla es calentada con agitación a 20 130°C durante 2 horas. La solución de reacción transparente, de color amarillento, es enfriada a continuación a alrededor de 80°C, es diluida con el mismo volumen de etanol y la mezcla es incorporada por agitación en 0,5 litros de agua. El producto de reacción que se separa en forma cristalina es filtrado con succión, lavado con agua y recrista- 25

417700



lizado en metanol.

Rendimiento: 18,4 g (42,3 de la teoría); punto de fusión:  
214-216°C.

5

Ejemplo 19

4-isobutilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-di-  
sulfonamida.

10

34,2 g de 4-isobutilamino-6-clorobenceno-1,3-  
disulfonamida (0,1 moles) son hechos reaccionar de modo aná-  
logo al Ejemplo 18 con N-metilpiperazina. El producto bru-  
to que se separa en forma cristalina al incorporarse en  
agua es purificado por recristalización en nitrometano.  
Rendimiento: 17,5 g (42,3 de la teoría), punto de fusión:  
194-195°C.

15

Ejemplo 20,

4-pirrolidino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disul-  
fonamida.

20

34,0 g de 4-pirrolidino-6-clorobenceno-1,3-disul-  
fonamida (0,1 moles) son hechos reaccionar análogamente al  
Ejemplo 18 con N-metilpiperazina, y el producto bruto es  
recristalizado en nitrometano.  
Rendimiento: 21,2 g (52,3 de la teoría), punto de fusión:  
225-227°C con descomposición.

25

417700

-7



Ejemplo 21.

4-ciclohexilmetilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

5 38,2 g de 4-ciclohexilmetilamino-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 18 con N-metilpiperazina y el producto bruto es recristalizado en nitrometano.

Rendimiento: 23,1 g (52% de la teoría), punto de fusión 224°C.

10

Ejemplo 22.

4-(4-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

15 41,0 g de 4-(4-clorobencilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (0,1 moles) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 18 con N-metilpiperazina y el producto bruto es recristalizado en nitrometano.

Rendimiento: 13,4 g (45% de la teoría), punto de fusión: 212-214°C.

20

Ejemplo 23

4-(2-tetrahidrofurilmetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

25 La mezcla de 11,1 g de 4-(2-tetrahidrofurilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (30 milimoles) y 15 cm<sup>3</sup>

417700

-7



de N-metilpiperazina es calentada a 130°C con agitación durante 2 horas. A continuación se vierte la solución de reacción en 0,2 litros de agua, el precipitado cristalino se filtra con succión y se lava con agua. El producto bruto es recristalizado en etanol. Después del secado sobre baño de vapor, el compuesto contiene todavía 1 equivalente de etanol de cristalización.

Rendimiento: 9,8 g (68% de la teoría), punto de fusión: 128°C (con desprendimiento de gases).

10

Ejemplo 24.

4-(2-etoxietilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

10,8 g de 4-(2-etoxietilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (30 milimoles) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 1 con N-metilpiperazina y el producto bruto es recristalizado en etanol-dimetilformamida (10:1). Rendimiento: 8,1 g (64% de la teoría), punto de fusión: 220-221°C.

15

20

Ejemplo 25.

4-(2-metoxietilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

La mezcla de 20 g de clorhidrato de 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida (50 mili-

417700



moles), 26 cm<sup>3</sup> de N-metilpiperazina y 50 cm<sup>3</sup> de etilén-gli-  
col es agitada a 130°C durante 3 horas. A continuación  
la solución de reacción caliente es vertida en 0,2 litros  
de agua, el precipitado cristalino, se filtra con succión  
5 se lava bien con agua y el producto húmedo del filtro se  
recristaliza en metanol.

Rendimiento: 8,1 g (40,6 de la teoría), punto de fusión:  
216-217°C.

10

Ejemplo 26.

4-(2,2-dietoxietilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-  
1,3-disulfonamida.

La mezcla de 16,1 g de 4-(2,2-dietoxietilamino)-  
-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (40 milimoles), 16 cm<sup>3</sup>  
15 de N-metil-piperazina y 20 cm<sup>3</sup> de etilén-glicol es agitada  
a 130°C durante 3 horas y a continuación es incorporada en  
0,4 litros de agua. Se obtiene un precipitado amorfo, de  
color parduzco, el cual cristaliza a fondo durante la no-  
che bajo agua. El producto bruto secado en aire es recri-  
20 talizado primero en acetato de etilo-diisopropiléter (10:1)  
y luego en acetato de etilo-etanol (3:1),

Rendimiento: 8,1 g (43,3 de la teoría); punto de fusión:  
210-212°C.

25

23-7-73



Ejemplo 27

4-(3-piridilmetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

15,1 g de 4-(3-piridilmetilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (40 milimoles) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 4 con N-metil-piperazina y el producto bruto cristalino es recristalizado en etanol-dimetilformamida (aproximadamente 4:1). Después del secado sobre baño de vapor el compuesto todavía contiene 1 equivalente de etanol de cristalización.

Rendimiento: 11,6 g (59% de la teoría); punto de fusión: 149°C con desprendimiento de gases.

Ejemplo 28.

4-(N-metil-2-tetrahidrofurilmetilamino)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

16,5 g de 4-(N-metil-2-tetrahidrofurilmetilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (40 milimoles) son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 4 con N-metilpiperazina y el producto bruto cristalino es recristalizado en etanol.

Rendimiento: 13,0 g (68% de la teoría), punto de fusión: 176-177°C.

25

23-7-73

417700

=7



Ejemplo 29

Clorhidrato de bis-dimetilamida de ácido 4-(3-metoxi-2-propilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

5                   19,5 g de bis-dimetilamida de ácido 4-(3-metoxi-2-propilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfónico (47 milimoles) y 40 cm<sup>3</sup> de N-metil-piperazina son agitados a 130°C durante 2 horas y luego la solución de reacción es incorporada en 0,25 litros de agua. El precipitado amorfo se separa por decantación y se le recristaliza en 100 cm<sup>3</sup> de HCl 1 N.

10

Rendimiento: 17,4 g (72,3 de la teoría), punto de fusión: 235-237°C.

15

Ejemplo 30.

Clorhidrato de 4-alilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

20                   13 g de 4-alilamino-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (40 milimoles) y 26 cm<sup>3</sup> de N-metil-piperazina son agitados a 135°C durante 3 horas. Luego la solución de reacción es vertida en 0,2 litros de agua y es ajustada a pH 9 con HCl 2 N. El precipitado cristalino es filtrado con succión y recristalizado en 0,3 litros de HCl 0,2 N.

20

25

Rendimiento: 6,7 g (39,3 de la teoría), punto de descomposición: 255°C.



Ejemplo 31.

Clorhidrato de 4-(2-etiltioetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

La mezcla de 15,0 g de 4-(2-etiltioetilamino)-6-  
5 clorobenceno-1,3-disulfonamida (40 milimoles), 20 cm<sup>3</sup> de  
N-metil-piperazina y 25 cm<sup>3</sup> de etilénglicol es agitada a  
130°C durante 3 horas y luego es incorporada en 0,2 litros  
de agua. El precipitado cristalino es filtrado con succión  
y recristalizado primero en HCl 1 N y luego en etanol al  
10 85%.

Rendimiento: 7,9 g (41% de la teoría), punto de descom-  
posición: 241°C.

Ejemplo 32.

15 Clorhidrato de bis-dimetilamida de ácido 4-(2-metiltioetil-  
amino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

A partir de 19,0 g de bis-dimetilamida de ácido  
4-(2-metiltioetilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfónico  
(40 milimoles) y 30 cm<sup>3</sup> de N-metilpiperazina análogamente  
20 al Ejemplo 9.

Rendimiento 14,3 g (69% de la teoría), punto de fusión:  
230-231°C.

Ejemplo 33.

25 4-(2-etilsulfoniletilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-ben-  
ceno-1,3-disulfonamida.

417700

-7



12,2 g de 4-(2-etilsulfoniletilamino)-6-cloroben-  
ceno-1,3-disulfonamida (30 milimoles) y 25 cm<sup>3</sup> de N-metil-  
piperazina son agitados a 130°C durante 2 horas y luego  
la solución es incorporada en 0,2 litros de agua. El preci-  
5 pitado cristalino es filtrado con succión, disuelto en ca-  
liente en dimetilformamida y precipitado en forma cristali-  
na con un volumen alrededor de 5 veces mayor de etanol.  
Después de lavar con etanol se seca sobre baño de vapor.  
Rendimiento: 10,8 g (76,5 de la teoría) punto de descomposi-  
10 ción: 239°C.

Ejemplo 34.

4-(2-metilsulfoniletilamino)-6-(4-etilpiperazin-1-il)-ben-  
ceno-1,3-disulfonamida.

15 A partir de 11,7 g de 4-(2-metilsulfoniletilamino)-  
-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (30 milimoles) y 25 cm<sup>3</sup>  
de N-etilpiperazina análogamente al Ejemplo 11.  
Rendimiento: 8,7 g (62,5 de la teoría); punto de descompo-  
sición: 242°C.

20

Ejemplo 35.

4-(2-dietilaminoetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-bence-  
no-1,3-disulfonamida.

12,2 g de clorhidrato de 4-cloro-6-(4-metilpiperaza-  
25 zin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida (30 milimoles) y 24 g



de 2-dietilaminoetilamina son agitados a 130°C durante 4 horas. A continuación la solución de reacción es incorporada en 0,25 litros de agua y ajustada a pH 10 con HCl 2 N. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente el precipitado cristalino se filtra con succión y se recristaliza en etanol. La sustancia secada sobre baño de vapor contiene 1 equivalente de etanol de cristalización. Rendimiento: 9,0 g (61% de la teoría), punto de fusión: 195-197°C.

#### Ejemplo 36

4-(2-aminobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfonamida.

14,7 g de 4-(2-aminobencilamino)-6-clorobenceno-1,3-disulfonamida (38 milimoles), 15 g de N-metilpiperazina y 20 cm<sup>3</sup> de etilenglicol son agitados a 135°C durante 4 horas. Después, la solución de reacción es incorporada en 150 ml de HCl 2 N y la solución de color parduzco es aclarada mediante tratamiento con carbón activo. Después de ajustar la solución a pH con amoníaco concentrado, se separa por filtración de los subproductos amorfos precipitados y se ajusta al producto filtrado a pH 7,5 con amoníaco. El precipitado cristalino, de color amarillento, es filtrado con succión y lavado con agua y etanol caliente.

Rendimiento: 3,5 g (20% de la teoría), punto de descomposición: 225°C.



41770

5 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 12 de Agosto de 1972 con el nº P 22 39 846.5 y el 7 de Julio de 1973 con el nº P 23 34 562.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

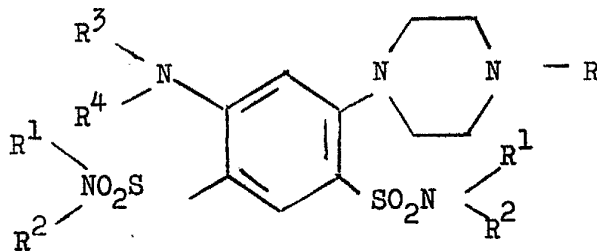
10

#### REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Procedimiento para la preparación de benceno-1,3-disulfonamidas sustituidas con radicales básicos, de la fórmula general I

20



(I)

417700



en donde R significa un radical alcohol de bajo peso molecular,  $R^1$  y  $R^2$  significan átomos de hidrógeno, grupos metilo o etilo;  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohol de bajo peso molecular; y  $R^4$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alilo, un radical alcohol de bajo peso molecular que eventualmente está interrumpido por grupos O, S, SO-, SO<sub>2</sub>- o N-alcohol, pudiendo el átomo de nitrógeno ser también miembro de un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros, un radical cicloalcohol o cicloalcoholalcohol con hasta 8 átomos de carbono o un radical aralcohol, que en el anillo aromático puede estar sustituido una o dos veces por átomos de halógeno, radicales alcohol o radicales alcoxi o un grupo amino eventualmente sustituido por monoalcohol o por dialcohol, o el radical 2-furilmetilo, el radical 2-tetrahidrofuril-metilo o un radical piridil-metilo o el grupo  $N \begin{matrix} \swarrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$ , un radical pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino o un radical 4-alcohol-piperazin-1-ilo, así como sales de ácidos de estos compuestos, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

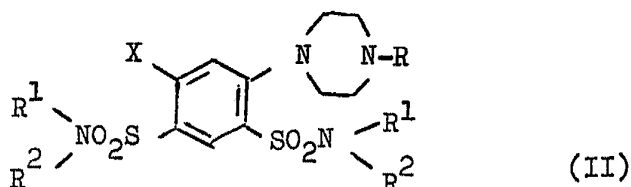
25

18-4-74

ME



417700



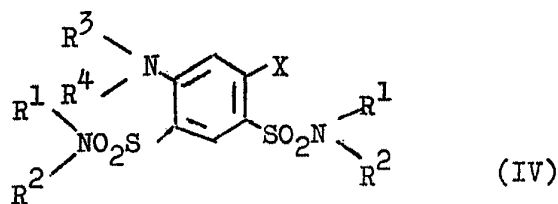
5 en donde X significa un átomo de halógeno o un radical  
alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, con una amina de la  
fórmula general III

10



o b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula gene-  
ral IV

15



20

en donde X tiene los significados arriba citados, con  
un derivado de piperazina de la fórmula general V

25



41770



5 en donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1<sup>a</sup>, eventualmente a continuación se somete a metilación a un compuesto de la fórmula general I, en la que al menos uno de los radicales R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup> representa hidrógeno, o se someten a oxidación compuestos de la fórmula general I, en la que R<sup>4</sup> significa un radical alcoholo interrumpido por S o SO, y los compuestos obtenidos se transforman eventualmente a continuación en sales de ácidos mediante tratamiento con ácidos.

10 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el radical X significa un átomo de cloro y la reacción de los compuestos de las fórmulas generales II o IV con las bases correspondientes se lleva a cabo a temperaturas entre 120 y 160°C con un exceso de la base, sin disolvente.

15 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizado porque se añade un disolvente inerte durante la reacción.

20 4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de benceno-1,3-disulfonamidas sustituidas con radicales básicos.

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

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras-

Madrid, 29 FEB 1974  
P.A.

ME