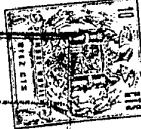


417806

PATENTE DE INVENCION

PLC.187 (P.C.5455).

F.c 30-6-75

|                    |   |
|--------------------|---|
| Int Cl: C07D//A61K |  |
|--------------------|---|

417806

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
1,4-BENCENODISULFONAMIDA.

=====

*Solicitante:* PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en  
Calle 15½, Avenida Santa Isabel, Colón, República  
de Panamá.

=====

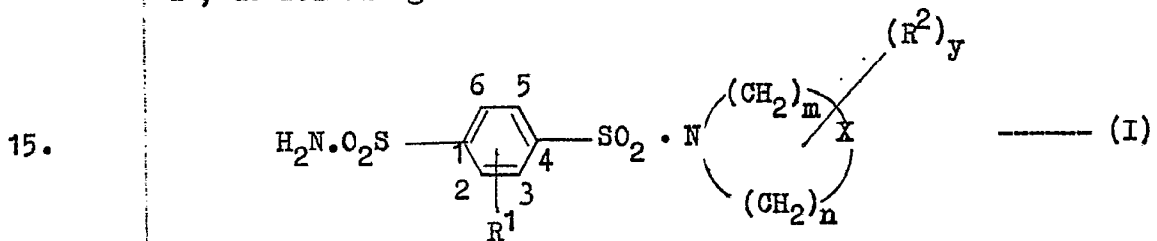
La presente invención se relaciona con un pro-  
cedimiento para la obtención de derivados de 1,4-benceno-  
disulfonamida y en particular se relaciona con un procedi-  
miento para la obtención de derivados cíclicos N-sustituf  
5. dos de los mismos, que poseen actividad vasodilatadora



cerebral y que, por consiguiente, son útiles para tratar estados atribuibles a una restricción del flujo sanguíneo del cerebro. Dichos estados incluyen arteriosclerosis, oclusión de vasos sanguíneos del cerebro, golpes y otras enfermedades

5. vasculares del cerebro. Los compuestos particularmente útiles según la presente invención, son aquellos que tienen un efecto selectivo sobre la vasculatura cerebral, con un efecto comparativamente pequeño sobre los vasos sanguíneos de otros tejidos, tales como el tejido periférico y los riñones, no causando de este modo una caída seria en la presión sanguínea o un incremento en diuresis.
- 10.

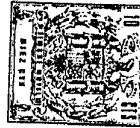
De acuerdo con la presente invención, se proporcionan derivados cíclicos N-sustituídos de 1,4-bencenodisulfonamida, de fórmula general:



20. en la que  $R^1$  representa un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo 3-trifluorometilo; X es un grupo metileno o un átomo de oxígeno o azufre o un enlace directo entre  $(CH_2)_m$  y  $(CH_2)_n$ ; y es 0, 1 ó 2; m y n son cada una 2 ó 3; y  $(R^2)_y$  representa hasta dos grupos hidroxí o alcoxi inferior o un grupo oxo o alquilendioxí inferior, enlazado al anillo heterocíclico, cuando X es metileno o un enlace directo, estando separado cualquier átomo de oxígeno en  $(R^2)_y$  del átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por dos o más átomos de carbono; o bien
25.  $(R^2)_y$  representa hasta dos grupos alquilo inferior o un grupo alquilenlo inferior, enlazado al anillo heterocíclico, cuando

417806

- 3 -



X es oxígeno o azufre; y sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables.

5. Cuando  $R^1$  representa un átomo de fluor, cloro o bromo, éste puede estar unido a la posición 2 ó 3 del anillo bencénico, mientras que el grupo o grupos representados por  $(R^2)_y$  pueden estar unidos a cualquiera de los átomos de carbono de  $(CH_2)_n$ ,  $(CH_2)_m$  ó X (cuando éste es un grupo metileno), a condición de que, cuando  $(R^2)_y$  incluye un grupo hidroxilo o alcoxi o representa un grupo oxo o alquilendioxi, ninguno de tales grupos puede estar unido a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico.

10. El término "inferior", cuando se aplica a un grupo alquilo, alquileo o alcoxi, significa que dicho grupo puede contener hasta 4 átomos de carbono en una configuración de cadena recta o ramificada. Así, cuando  $(R^2)_y$  incluye un grupo alquilo o alcoxi, dicho grupo puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o cualquiera de los grupos butilo, o cualquiera de los correspondientes grupos alcoxi. Similarmente, cuando  $(R^2)_y$  representa un grupo alquilendioxi, éste puede ser, por ejemplo, un grupo etilendioxi, propilendioxi o trimetilendioxi, y cuando está unido a un átomo de carbono simple del anillo heterocíclico, forma un cetal del correspondiente compuesto en el cual  $(R^2)_y$  representa un grupo oxo. Cuando  $(R^2)_y$  representa dos grupos alcoxi unidos al mismo átomo de carbono, forma también dicho cetal.

15. De acuerdo con los valores de n y m y la identidad de X, el anillo heterocíclico de la fórmula anterior puede representar un grupo pirrolidino, piperidino, perhidro-azepino, perhidro-azocino, morfolino, tiomorfolino, perhidro-1,4-oxazepino (homomorfolino), perhidro-1,4-tiazepino ó perhidro-



-1,5-oxazocino, o un derivado adecuadamente sustituido de los mismos cuando y es 1 ó 2. Por ejemplo, cuando X es un grupo metileno y  $(R^2)_y$  es un grupo oxo unido al mismo y n y m son cada una dos, entonces el anillo heterocíclico es un anillo piperidina 4-oxo-sustituido.

5.

Los compuestos preferidos de la invención que tienen una actividad vasodilatadora cerebral son aquellos en donde X es un átomo de oxígeno y aquellos en donde X es un grupo metileno y  $(R^2)_y$  representa o bien un grupo hidroxilo, 1 ó 2 grupos alcoxi, un grupo oxo o bien un grupo alquilendioxi, estando unidos todos ellos al átomo de carbono del grupo metileno X. De aquellos compuestos preferidos en los cuales X es un átomo de oxígeno, los particularmente preferidos son aquellos en los cuales y es cero, es decir no existen sustituyentes  $R^2$ , y

10.

aquellos en los cuales  $(R^2)_y$  representa uno o dos sustituyentes alquilo sobre el átomo o átomos de carbono adyacentes al átomo de oxígeno X. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los cuales n y m son cada una 2, por ejemplo, en el caso en donde X es metileno, aquellos en los cuales el anillo heterocíclico es un anillo piperidina 4-hidroxilo-, 4-alcoxi- ó 4-oxo-sustituido o un dialquil- ó alquilen-4-cetal del mismo, y en el caso en donde X es oxígeno, aquellos en los cuales el anillo heterocíclico es un anillo morfolina o un anillo morfolina 2-alquil- ó 2,6-dialquil-sustituido.

15.

20.

25.

Igualmente, se prefieren particularmente por su actividad vasodilatadora cerebral aquellos compuestos de la invención en donde  $R_1$  es un átomo de cloro o de bromo en la posición 2.

30.

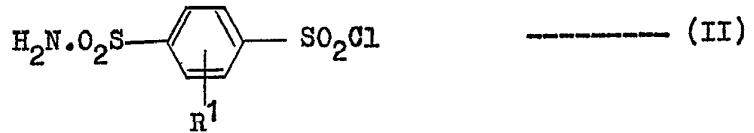
Los compuestos de la invención, distintos a aquellos en los cuales  $(R^2)_y$  es un grupo oxo, se preparan a partir de

417806

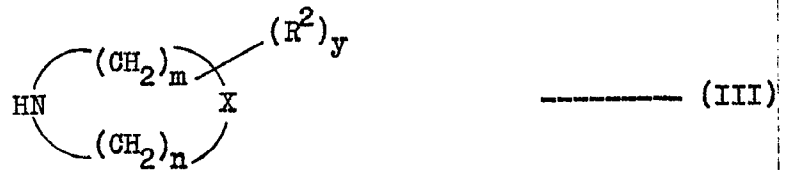
- 5 -



cloruros de 4-sulfamoil-bencenosulfonilo de fórmula:



por reacción con una amina cíclica de fórmula:



5. en un disolvente adecuado, por ejemplo acetona o diclorometano.
- Con preferencia, la reacción se efectúa en presencia de un exceso de la amina de fórmula (III) o en presencia de una cantidad equivalente de una amina terciaria orgánica para eliminar el ácido clorhídrico formado en la reacción. La reacción se completa en el espacio de 1 a 24 horas a 20°C, o puede efectuarse a temperaturas elevadas, por ejemplo 30 a 100°C, durante periodos de 1 a 8 horas. El producto puede aislarse añadiendo simplemente la mezcla de reacción a una solución acuosa normal de ácido clorhídrico, filtrando, lavando y efectuando la recristalización en un disolvente adecuado.
- 10.
- 15.
- Los compuestos en los cuales  $(\text{R}^2)_y$  es un grupo oxo se preparan a partir de los correspondientes dialquil- o alquilen-cetales, es decir los compuestos en los cuales  $(\text{R}^2)_y$  representa dos grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi unido a un átomo de carbono simple, por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en dimetilformamida acuosa.
- 20.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos



en los cuales se describe la preparación de los nuevos compuestos según la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO I

5. 2-cloro-4-(4-metoxipiperidinosulfonil) bencenosulfonamida

Se añaden 4,2 ml de trietilamina y 3,15 g de 4-metoxipiperidina a una solución de 8,7 g de cloruro de 3-cloro-4-sulfamoil-bencenosulfonilo en 100 ml de acetona. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se vierte entonces en 50 ml de ácido clorhídrico N. El producto resultante se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en isopropanol para dar 8,4 g del compuesto deseado, p.f. 165-167°.

Análisis:

15. Encontrado C, 39,16; H, 4,91; N, 7,53 %  
Calculado para  $C_{12}H_{17}ClN_2O_5S_2$ : C, 39,06; H, 4,64; N, 7,59 %

EJEMPLOS II a XXII

20. Los compuestos mostrados en la siguiente tabla se preparan por el método del ejemplo I, empleando, como materiales de partida, la amina cíclica y el cloruro de 4-sulfamoil-bencenosulfonilo sustituido, adecuados.

25. Los materiales de partida de cloruro de 4-sulfamoil-bencenosulfonilo  $R_1$ -sustituídos para estos ejemplos, así como para el ejemplo 1, o bien son compuestos conocidos, descritos en la patente USA No. 3.165.550, o bien se preparan fácilmente por los métodos allí descritos, a partir de las correspondientes 4-amino-bencenosulfonamidas  $R^1$ -sustituídas.

417800

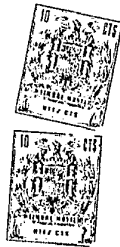
- 7 -

T A B L A - COMPUESTOS DE FORMULA (I)

| Ejemplo | R <sup>1</sup> | n | m | X               | (R <sup>2</sup> ) <sub>y</sub>                      | p.f.    | C<br>(teórico entre paréntesis) | H<br>Análisis %<br>(teórico entre paréntesis) | N            |
|---------|----------------|---|---|-----------------|---|---------|---------------------------------|---|--------------|
| II      | 3-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                                 | 122-123 | 39,08<br>(39,06)                | 4,81<br>4,64                                  | 7,96<br>7,59 |
| III     | 2-Cl           | 2 | 3 | CH <sub>2</sub> | H   | 175-177 | 40,93<br>(40,84)                | 5,09<br>4,86                                  | 7,84<br>7,94 |
| IV      | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | H   | 187-188 | 35,48<br>(35,25)                | 3,84<br>3,82                                  | 8,58<br>8,22 |
| V       | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 3-CH <sub>3</sub> O                                 | 151-152 | 39,12<br>(39,06)                | 4,76<br>4,64                                  | 7,84<br>7,59 |
| VI      | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                              | 198-199 | 38,95<br>(39,09)                | 4,62<br>4,64                                  | 7,96<br>7,59 |
| VII     | 3-Cl           | 2 | 2 | 0               | H   | 95-98   | 34,97<br>(35,25)                | 4,15<br>3,82                                  | 8,38<br>8,22 |
| VIII    | 2-F            | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                                 | 199-200 | 41,00<br>(40,90)                | 4,87<br>4,86                                  | 7,80<br>7,95 |
| IX      | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> <sup>##</sup>    | 172     | 39,52<br>(39,34)                | 4,31<br>4,31                                  | 7,15<br>7,06 |
| X       | 2-Cl           | 2 | 3 | 0               | H   | 130-132 | 37,42<br>(37,23)                | 4,43<br>4,26                                  | 8,33<br>7,90 |
| XI      | 2-F            | 2 | 2 | 0               | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                              | 176-178 | 41,02<br>(40,89)                | 4,93<br>4,86                                  | 7,95<br>7,95 |
| XII     | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | H   | 193-195 | 39,4<br>(40,0)                  | 4,3<br>4,45                                   | 8,8<br>8,3   |
| XIII    | 2-Br           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                                 | 161-163 | 34,86<br>(34,93)                | 4,14<br>4,15                                  | 6,71<br>6,79 |
| XIV     | 2-Cl           | 2 | 2 | S               | H   | 179-180 | 33,74<br>(33,67)                | 3,73<br>3,64                                  | 7,54<br>7,85 |
| XV      | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | 2-CH <sub>3</sub>                                   | 159-162 | 37,58<br>(37,23)                | 4,31<br>4,26                                  | 7,82<br>7,89 |
| XVI     | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | 2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 169-173 | 39,37<br>(39,07)                | 4,69<br>4,65                                  | 7,40<br>7,59 |
| XVII    | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | 2,6-di-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                | 123-125 | 42,78<br>(42,36)                | 5,51<br>5,33                                  | 6,85<br>7,06 |
| XVIII   | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | 2,6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>###</sup>  | 176-178 | 39,09<br>(39,29)                | 4,14<br>4,09                                  | 7,71<br>7,64 |
| XIX     | 2-Br           | 2 | 2 | 0               | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                              | 200-202 | 34,91<br>(34,94)                | 4,10<br>4,15                                  | 7,07<br>6,79 |
| XX      | 2-Cl           | 2 | 2 | 0               | 2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>####</sup> | 198-200 | 43,01<br>(42,58)                | 5,84<br>4,85                                  | 7,34<br>7,10 |
| XXI     | 2-Br           | 2 | 2 | 0               | 2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>####</sup> | 215-216 | 38,25<br>(38,25)                | 4,36<br>4,36                                  | 8,38<br>8,38 |
| XXII    | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-HO  | 230-234 | 37,50<br>(37,23)                | 4,26<br>4,26                                  | 8,12<br>7,90 |

<sup>##</sup> etilendioxi<sup>###</sup> etileno<sup>####</sup> tetrametileno

417806



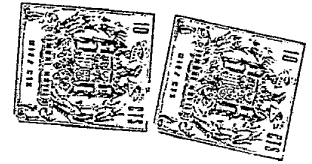
417800

- 7 -

T A B L A - COMPUESTOS DE FORMULA (I)

| Ejemplo | R <sup>1</sup> | n | m | X               | (R <sup>2</sup> ) <sub>y</sub>                     |
|---------|----------------|---|---|-----------------|--|
| II      | 3-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                                |
| III     | 2-Cl           | 2 | 3 | CH <sub>2</sub> | H  |
| IV      | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | H  |
| V       | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 3-CH <sub>3</sub> O                                |
| VI      | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                             |
| VII     | 3-Cl           | 2 | 2 | O               | H  |
| VIII    | 2-F            | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                                |
| IX      | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> <sup>≠</sup>    |
| X       | 2-Cl           | 2 | 3 | O               | H  |
| XI      | 2-F            | 2 | 2 | O               | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                             |
| XII     | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | H  |
| XIII    | 2-Br           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub> O                                |
| XIV     | 2-Cl           | 2 | 2 | S               | H  |
| XV      | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | 2-CH <sub>3</sub>                                  |
| XVI     | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | 2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    |
| XVII    | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | 2,6-di-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>               |
| XVIII   | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | 2,6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>≠≠</sup>  |
| XIX     | 2-Br           | 2 | 2 | O               | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                             |
| XX      | 2-Cl           | 2 | 2 | O               | 2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>≠≠≠</sup> |
| XXI     | 2-Br           | 2 | 2 | O               | 2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>≠≠≠</sup> |
| XXII    | 2-Cl           | 2 | 2 | CH <sub>2</sub> | 4-HO   |

<sup>≠</sup> etilendioxi<sup>≠≠</sup> etileno<sup>≠≠≠</sup> tetrametileno



417806

| P.f.    | Análisis %<br>(teórico entre paréntesis) |              |               |
|---------|--|--------------|---------------|
|         | C  | H            | N             |
| 122-123 | 39,08<br>(39,06)                         | 4,81<br>4,64 | 7,96<br>7,59) |
| 175-177 | 40,93<br>(40,84)                         | 5,09<br>4,86 | 7,84<br>7,94) |
| 187-188 | 35,48<br>(35,25)                         | 3,84<br>3,82 | 8,58<br>8,22) |
| 151-152 | 39,19<br>(39,06)                         | 4,76<br>4,64 | 7,84<br>7,59) |
| 198-199 | 38,95<br>(39,09)                         | 4,62<br>4,64 | 7,96<br>7,59) |
| 95-98   | 34,97<br>(35,25)                         | 4,15<br>3,82 | 8,38<br>8,22) |
| 199-200 | 41,00<br>(40,90)                         | 4,87<br>4,86 | 7,80<br>7,95) |
| 172     | 39,52<br>(39,34)                         | 4,31<br>4,31 | 7,15<br>7,06) |
| 130-132 | 37,42<br>(37,23)                         | 4,43<br>4,26 | 8,33<br>7,90) |
| 176-178 | 41,02<br>(40,89)                         | 4,93<br>4,86 | 7,95<br>7,95) |
| 193-195 | 39,4<br>(40,0)                           | 4,3<br>4,45  | 8,8<br>8,3)   |
| 161-163 | 34,86<br>(34,93)                         | 4,14<br>4,15 | 6,71<br>6,79) |
| 179-180 | 33,74<br>(33,67)                         | 3,73<br>3,64 | 7,54<br>7,85) |
| 159-162 | 37,58<br>(37,23)                         | 4,31<br>4,26 | 7,82<br>7,89) |
| 169-173 | 39,37<br>(39,07)                         | 4,69<br>4,65 | 7,40<br>7,59) |
| 123-125 | 42,78<br>(42,36)                         | 5,51<br>5,33 | 6,85<br>7,06) |
| 176-178 | 39,09<br>(39,29)                         | 4,14<br>4,09 | 7,71<br>7,64) |
| 200-202 | 34,91<br>(34,94)                         | 4,10<br>4,15 | 7,07<br>6,79) |
| 198-200 | 43,01<br>(42,58)                         | 5,24<br>4,85 | 7,34<br>7,10) |
| 215-216 | 38,35<br>(38,26)                         | 4,36<br>4,36 | 6,32<br>6,38) |
| 230-234 | 37,50<br>(37,23)                         | 4,26<br>4,26 | 8,12<br>7,90) |

417806

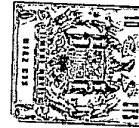
- 8 -



EJEMPLO XXIII

2-cloro-4-(4-oxopiperidinosulfonil)bencenosulfonamida

5. Se agita bajo reflujo, durante 1 hora, una solución de 1,2 g del producto del ejemplo 9 en 50 ml de dimetilformamida acuosa al 30 % y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se evapora a un pequeño volumen y el precipitado resultante se filtra y se recristaliza en una mezcla de acetona-hexano para dar 500 mg del producto deseado, p.f. 195 - 196°.
10. Análisis:  
Encontrado: C, 37,33; H, 3,82; N, 7,96 %  
Calculado para  $C_{11}H_{13}ClN_2O_5S_2$ : C, 37,50; H, 3,69; N, 7,62 %  
La actividad de los compuestos de la invención como vasodilatadores cerebrales se determina por el siguiente método.
15. Se anestesian gatos con cloralosa (80 mg/kg, intravenosamente) después de la inducción con halotano y óxido nítrico/oxígeno (3:1 v/v). Se deja que los animales respiren el aire ambiental normal y se miden la profundidad de respiración, el ritmo del corazón y la presión de la arteria femoral. Se coloca una sonda de flujo electromagnética alrededor de la arteria vertebral ipsilateral. Se establece un flujo de cero ocluyendo momentaneamente la arteria, al objeto de calibrar la sonda de flujo. El compuesto a ensayar (disuelto en hidróxido sódico N/10 en solución salina isotónica con calentamiento y mezclado y después valoración a un pH de 10 con ácido clorhídrico diluido) se suministra en una dosis de 10 ó 25 mg/kg por vía de una vena femoral tomándose las lecturas a intervalos de hasta 2 horas. Se efectúan también observaciones de control después de la administración del vehículo salino
- 20.
- 25.
- 30.



solamente. El flujo sanguíneo se evalúa midiendo el flujo pulsátil máximo (sistólico) y el flujo pulsátil medio. Los productos de los ejemplos 1, 4, 6, 19 y 22 han resultado dar en particular un incremento significativo en el flujo pulsátil máximo y medio a una dosis de 10 mg/kg, el cual se mantiene en un periodo de por lo menos 30 minutos.

El efecto de los compuestos de la invención sobre la presión sanguínea y diuresis se determina en perros mediante métodos convencionales. Los diversos compuestos han resultado ser particularmente ventajosos ya que poseen una actividad hipotensiva o diurética muy pequeña, incluyendo los productos de los ejemplos 1 y 22.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía proyectada de administración y con respecto a la práctica farmacéutica convencional.

Para la administración oral en forma de tabletas o cápsulas, se ha encontrado ventajoso disolver o dispersar el compuesto en forma finamente dividida (por ejemplo a una dimensión de 30 micras o inferior) en una matriz de un polietilenglicol sólido de alto peso molecular, por ejemplo un polietilenglicol de peso molecular promedio 6000-7500, tal como "Carbowax" 6000. Con preferencia se incluye también un agente humectante no iónico como auxiliar de dispersión, por ejemplo un monoestearato de polioxietileno con un peso molecular promedio aproximado de 1000, tal como "Myrj" 52. Para este tipo de formulación, el compuesto junto con el auxiliar de dispersión, puede disolverse en el polietilenglicol fundido y enfriarse, o alternativamente puede mezclarse como una disper-

417806

- 10 -



sión acuosa con el polietilenglicol para formar una pasta y secarse, y entonces, junto con otros excipientes si así se desea, puede granularse antes de la compresión a tabletas o llenarse directamente en cápsulas, mediante técnicas de sobra conocidas en el arte.

5.

Alternativamente, pueden formarse tabletas en las cuales una mayor parte del excipiente está compuesto de un material que, cuando se comprime, tiene una velocidad de disolución más lenta que la conseguida normalmente por la práctica de tableteo convencional. Dichos materiales incluyen azúcares y aminoácidos comestibles tales como glicina. El compuesto (en forma finamente dividida) se mezcla con preferencia en primer lugar con el citado material y se granula entonces con una cantidad comparativamente pequeña del polietilenglicol de alto peso molecular y un auxiliar de la dispersión, antes de conformarse en tabletas según el modo tradicional.

10.

15.

Para la administración parenteral, los compuestos, que son ácidos, se utilizan mejor en forma de soluciones acuosas estériles de sus sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio) pudiendo contener dichas soluciones otros solutos, por ejemplo cloruro sódico) para asegurar la estabilidad de las soluciones y su compatibilidad con los fluidos corporales, por ejemplo sangre, cuando el compuesto se ha de administrar intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente. La solución de sal de metal alcalino puede formarse convenientemente disolviendo el compuesto (y cualquier otro soluto requerido) en agua estéril y ajustando el pH a un valor del orden de 10,5 a 12 con el hidróxido de metal alcalino apropiado.

20.

25.

30.

A continuación se proporcionan ejemplos de formulaciones típicas en las cuales el ingrediente activo es el com-



puesto del ejemplo I.

EJEMPLO XXIV

Formulación para tabletas

|     |                        | <u>mg/tableta</u> |
|-----|------------------------|-------------------|
| 5.  | Ingrediente activo (1) | 100,0             |
|     | Glicina                | 320,7             |
|     | PEG 6000 (2)           | 40,0              |
|     | Myrj 52 (3)            | 20,0              |
|     | Estearato de magnesio  | 4,9               |
| 10. | gelatina               | 2,4               |
|     |                        | <hr/> 488,0 <hr/> |

- (1) Diámetro medio de partículas (a partir del área superficial/g) inferior a 16 micras.
- 15. (2) Polioxietilenglicol de peso molecular promedio 6000.
- (3) Un surfactante de calidad comestible: estearato de polioxietileno.

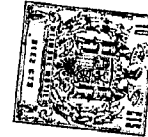
20. El compuesto activo y la glicina se granulan con una solución acuosa de PEG 6000, Myrj 52 y gelatina, antes de añadir el estearato de magnesio y se tabletea del modo usual.

EJEMPLO XXV

Formulación para cápsulas

|     |                        | <u>mg/cápsula</u> |
|-----|------------------------|-------------------|
| 25. | Ingrediente activo (1) | 100,0             |
|     | PEG 6000 (2)           | 280,0             |
|     | Myrj 52 (3)            | 20,0              |
|     |                        | <hr/> 400,0 <hr/> |

- (1) diámetro medio de partículas inferior a 3 micras.
- (2) y (3) como en el ejemplo XXIV.



El compuesto activo se moltura con bolas en agua para conseguir un pequeño tamaño de partículas, se mezcla con el PEG 6000 y Myrj 52 como una pasta y se seca entonces a 40°C para formar un polvo el cual se llena en cápsulas del modo usual.

5.

EJEMPLO XXVIFormulación parenteral

|  | <u>mg/ml</u> |
|--|--------------|
| Ingrediente activo                               | 7,5          |
| 10. Cloruro sódico                               | 7,9          |
| Hidróxido sódico (suficiente para ajustar el pH) |              |
| Agua (suficiente para completar volumen)         |              |

15.

El ingrediente activo y cloruro sódico se disuelven en agua estéril libre de pirógenos y libre de dióxido de carbono, bajo nitrógeno, se ajusta el pH a 11,75 con hidróxido sódico acuoso al 10 % y el volumen se completa con agua similar. La solución se llena entonces en ampollas de 5 ó 10 mm a través de un filtro y se autoclavea a 115°C durante 30 minutos.

20.

NOTA

25.

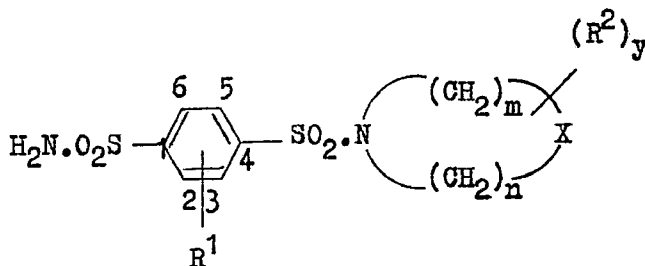
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 37.720/72 de 12 de agosto de 1.972, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de

30.

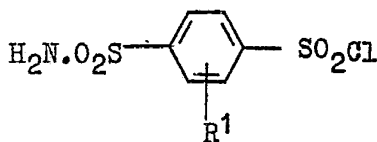


Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 1,4-BENCENODISULFONAMIDA; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4-benzenodisulfonamida, de fórmula general:



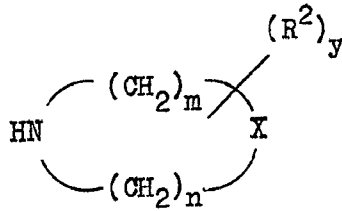
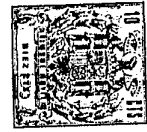
10. en la que  $R^1$  representa un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo 3-trifluometilo; X es un grupo metileno o un átomo de oxígeno o azufre o un enlace directo entre  $(CH_2)_m$  y  $(CH_2)_n$ ; y es 0, 1 ó 2; m y n son cada una 2 ó 3; y  $(R^2)_y$  representa hasta dos grupos hidroxí o alcoxi inferior o un grupo oxo o alquilendioxí inferior, enlazado al anillo heterocíclico, cuando X es metileno o un enlace directo, estando separado cualquier átomo de oxígeno en  $(R^2)_y$  del átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico por dos o más átomos de carbono; o bien
15.  $(R^2)_y$  representa hasta dos grupos alquilo inferior o un grupo alquileno inferior, enlazado al anillo heterocíclico, cuando X es oxígeno o azufre; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un cloruro de 4-sulfamoil-bencenosulfonilo de fórmula:
- 20.



con una amina cíclica de fórmula:

417806

- 14 -



y recuperar el compuesto requerido como producto.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando X es un grupo metileno y (R<sup>2</sup>)<sub>y</sub> representa dos grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi unido a un átomo de carbono simple, el producto de la reacción se convierte a un compuesto en el cual (R<sup>2</sup>)<sub>y</sub> es un grupo oxo.

10. 3.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4-bencenodisulfonamida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

PFIZER CORPORATION.

J. GOMEZ ACEBS Y NUDEI  
p. p. Encargados L. Gesta Encargados