

421929



F.C. 22-10-75

Int. Cl. C07C/A61K

421929

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY.

RESIDENCIA: 345 Park Avenue, NEW YORK,

N. Y. 10022, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE SULFONANILIDAS SUSTITUIDAS".

Prioridad: Patente n.º del.....

es

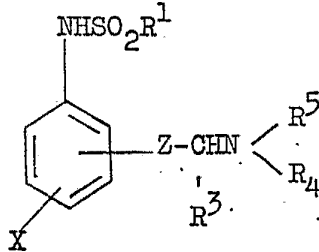


421929

1

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general:

5



FORMULA I

10

en donde X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior, benciloxi, halógeno, metilo, o R²SO₂NH-, R¹ y R² son alquilo inferior, fenilo o toliilo, Z es >C=O ó >CHOH, R³

15

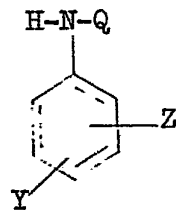
es hidrógeno o metilo, N $\begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ R^4 \end{matrix}$ es pirrolidino, morfolino,

20

piperidino o amino en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo, y R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, aralquilo sustituido en el anillo ariloxialquilo y ariloxialquilo sustituido en el anillo, dichos sustituyentes de anillo siendo hidroxilo, metoxi, o metilendioxi y en donde dichos grupos alquilo inferior y alcoxi inferior tienen hasta 4 átomos de carbono, y dichos grupos aralquilo, aralquilo sustituido en el anillo, ariloxialquilo y ariloxi alquilo sustituido en el anillo tienen hasta 10 átomos de carbono; y sus sales ácidas de adición y metálicas; caracterizado porque comprende los pasos de proporcionar un grupo de unión de metileno o metileno metil-sustituido entre un radical de la fórmula:

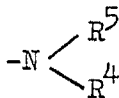
25

30





1 y un radical de la fórmula



5 en donde, en dichos radicales, Q es hidrógeno ó $-SO_2R^1$, Y es un grupo nitro o cualquiera de los sustituyentes X según se definió anteriormente, y R^1 , R^4 , R^5 y Z son según se definió anteriormente; hacer reaccionar el compuesto que contiene dicho grupo de unión con un derivado de ácido sulfónico reactivo con amina, que contiene un radical $-SO_2R^1$ cuando Q es hidrógeno; cuando Y es un grupo nitro, reducir dicho grupo a un grupo amino; y, opcionalmente, hacer reaccionar el producto así obtenido con un ácido o una base seleccionado, respectivamente, para proporcionar una sal ácida de adición o metálica.

15 Expresado de otro modo, $-N \begin{array}{l} \diagup R^5 \\ \diagdown R^4 \end{array}$ representa un grupo heterocíclico N-sustituído tal como pirrolidino, piperidino, morfolino, o un grupo amino en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, o un grupo bencilo y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo aralquilo, aralquilo sustituido, ariloxialquilo o ariloxi alquilo sustituido que tiene hasta 10 átomos de carbono. En la descripción anterior, los términos alquilo inferior y alcoxi inferior se pretende que incluyan sustituyentes que contienen hasta cuatro átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, isobutilo y butilo terciario. Los grupos $-CHOHCH(R^3)NH_4R^5$ y X pueden estar localizados en cualquiera de las posiciones orto, meta o para, del anillo de sulfanilida. Pueden ser adyacentes o separados.

30 En la lista siguiente se ilustran ejemplos de

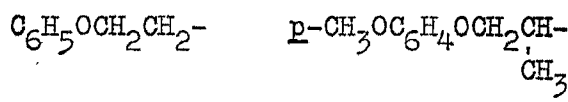


421929

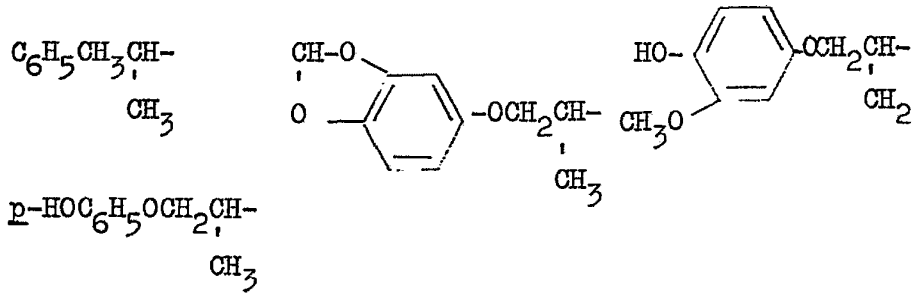
1

grupos aralquilo y ariloxi del tipo que comprende R⁵ de la fórmula I. Debe entenderse que estos grupos arilo y ariloxi pueden estar sustituidos además por los grupos hidroxí, metoxi o metilendioxí

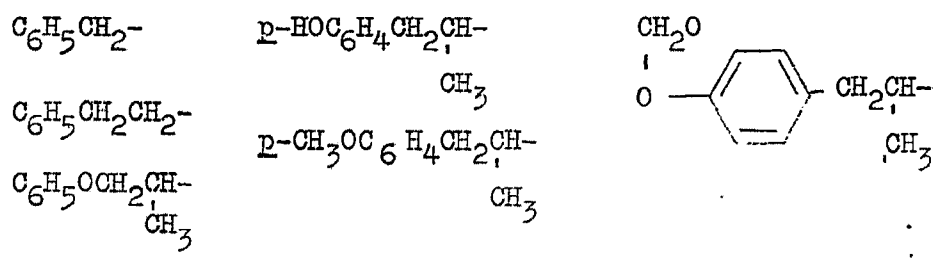
5



10



15



20

Las sulfonanilidas de la fórmula I en donde Z'es >CHOH son fenetanolaminas farmacológicamente activas que tienen acciones que se asemejan ya sea a los efectos de las hormonas medulares adrenales o enurotransmisoras adrenéngicas o se oponen a los efectos de las hormonas medulares adrenales o neurotransmisoras adrenéngicas. Algunas tienen actividad depresora muscular uniforme como la papaverina. Tienen la ventaja de menor toxicidad y una selectividad de acción novedosa que las libera en gran parte de los efectos laterales asociados con la administración de las fenetanolaminas anteriores. En el caso de sus contra-partes fenólica y aminofenetanolamínica, tienen las ventajas adicionales de mayor

25

30



1 estabilidad y de ser mejor absorbidas por administración oral.

La presente invención, en términos generales implica el procedimiento de que las fenetanólaminas nuclearmente sustituidas con alquil y aril-sulfonamido tienen efectos farmacológicos útiles que las apropian variadamente como vasopresores, vasodepresores, analgésicos, bronquio-dilatadores, estimulantes alfa-receptores, estimulantes beta-receptores, agentes bloqueadores alfa-receptores, agentes bloqueadores beta-receptores y depresores musculares uniformes como la papaverina. La dosis específica varía de un miembro de la serie a otro, con el sujeto y la condición de tratamiento, y con el efecto farmacológico particular deseado. En general, la dosis cae en la escala de 15 microgramos a 20 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo.

Un número de las sustancias de la fórmula I en donde Z es >C=O tienen también utilidad farmacológica. Son de interés particular en este aspecto la 3-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida y la 4-(2-dibencilaminoacetil)-metansulfonanilida que tienen efectos sobre el sistema central nervioso y la 3-(2-aminoacetil)metansulfonanilida que es un agente presor que tiene larga duración de acción. Estas sustancias pueden suministrarse por ruta oral en dosis de 0,35 a 25 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo o dependiendo del huésped y la condición que se está tratando.

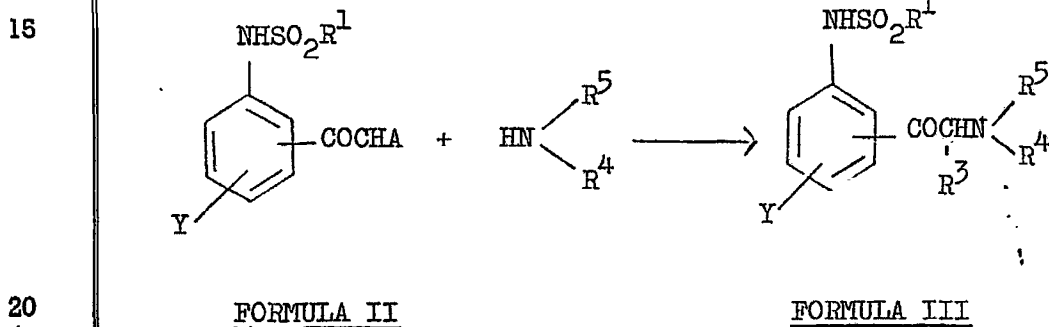
Los intermediarios útiles para preparar la sustancia de la fórmula I se definen por la fórmula II siguiente. En esta fórmula, A representa un átomo de cloro, bromo o yodo, Y define un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-

421929



1 geno, o un grupo hidroxilo, nitro, alcoxi inferior, ben-
 ciloxi, metilo o R^2SO_2NH , el grupo alcoxi inferior -
 teniendo hasta 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 ,
 5 R^4 , y R^5 tienen el mismo significado que en la fórmu-
 la I.

Los intermediarios de la fórmula II son halogenu-
 ros de fenacilo que se transforman a sustancias de la fórmu-
 la II por reacción con la amina apropiada según se ilus-
 tra en seguida. En algunos casos son convenientes ciertas
 10 operaciones adicionales para proporcionar los sustituyentes
 nucleares deseados, después de introducir el grupo fenaci-
 lamino, por ejemplo, cuando X va a ser NH_2 , o R^2SO_2NH- en
 el producto final.



Las sustancias de la fórmula I en donde Z es
 $>C=O$ comprenden una clase adicional de intermediarios que
 se convierten a las fenetanolaminas de la fórmula I en don-
 de Z es $>CHOH$, mediante reducción catalítica o química. La
 25 última es de aplicabilidad mas general, y particularmente
 en aquellos casos en los cuales el anillo bencénico del
 producto final va a contener un grupo sensible a la hidro-
 genación catalítica según será obvio para aquellos exper-
 tos en el arte.

30 La reacción representada por lo anterior es quizá

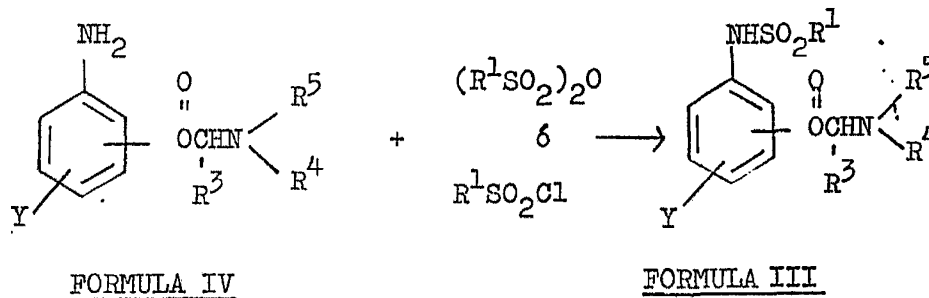


1973

421929

1 la de mayor aplicabilidad entre la serie, ya que puede ob-
 tenerse una gran variedad de las sustancias presentes uti-
 lizando varias aminas, $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$ en el procedimiento. Pueden
 emplearse aminas ya sea primarias o secundarias, pero las
 5 últimas son las preferidas. Si, por ejemplo, R^4 va a ser
 hidrógeno en el producto final, puede emplearse la amina
 $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ en el procedimiento, y el grupo metilo reem-
 plazarse por hidrógeno en la etapa final por medio de hi-
 10 drogenólisis catalítica.

Un segundo método de aplicabilidad general es ha-
 cer reaccionar anilina sustituida de la fórmula IV con un
 halogenuro de sulfonilo apropiado o con anhídrido sulfóni-
 co. De nuevo, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el mismo signi-
 15 ficado que antes.



25 El último método es útil ya que pueden prepararse
 varios compuestos de la presente invención a partir del mis-
 mo intermediario mediante uso de diferentes halogenuros de
 sulfonilo y anhídridos.

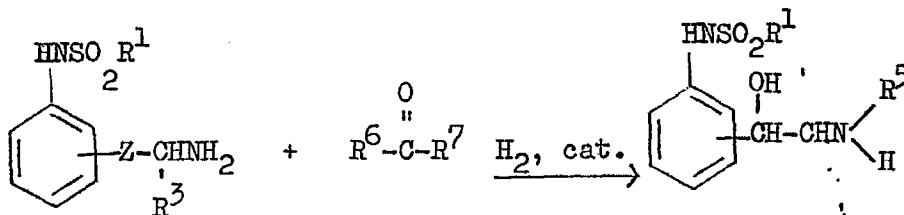
30 Los compuestos según se definen por la fórmula I
 en donde R^4 y R^5 son hidrógeno y X cualquiera otro que no

421929



1 sea amina, pueden emplearse en los procedimientos de alqui-
 lación reductiva para introducir sustituyentes R⁵ del carác-
 5 ter especificado. Este método se ilustra por las fórmulas
 siguientes en donde R⁶-CO-R⁷ es un aldehído o cetona de es-
 tructura relacionada con el sustituyente R⁵ que se desea in-
 troducir; el carbono carbonílico de R⁶-CO-R⁷ corresponde al
 átomo de carbono de R⁵ al cual está unido el átomo de nitró-
 geno. Por ejemplo, si $-N \begin{matrix} \swarrow R^5 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$ va a ser 1-fenoxi-2-propila-
 10 mino, se emplea como agente alquilante la fenoxiacetona. Me-
 diante este método pueden hacerse varios compuestos que con-
 tienen sustituyentes nucleares del carácter indicado ante-
 riormente para X, así como los tipos mas sencillos ilustra-
 dos en la ecuación siguiente:

15



20

25

30

Este procedimiento se conduce de la manera usual
 empleando cantidades aproximadamente equimolares de reac-
 tivos carbonilo y de amina y un disolvente que sea estable
 a la hidrogenación, tal como ácido acético o etanol, y con-
 diciones de hidrogenación catalítica que emplean preferible-
 mente un catalizador de platino o de níquel y presión en la
 escala de 1 a 100 atmósferas de hidrógeno.

Una técnica alternativa para la producción de com-
 puestos de la fórmula I en donde Z es >CHOH y R⁴ y R⁵ son
 hidrógeno, implica nitrosación de una acetofenona o propio-
 fenona apropiadamente sustituida en el anillo, para propor-

421929

- 9 -



1 xionar una 2-oximino-cetona que después se reduce a la fena
tanolamina o fenopropanolamina deseada.

5 Será aparente, para aquellos expertos en el arte,
que los compuestos de la fórmula I en donde Z es >CHOCH ,
contienen un átomo de carbono asimétrico, el átomo de car-
bono carbonílico. En aquellos productos en los cuales R^3
es hidrógeno, existen dos formas enantiomórficas de los
mismos. Con aquellos carbinoles de la fórmula I en donde
10 R^3 es un grupo metilo, hay dos átomos de carbono asimétri-
cos y, por lo tanto, dos modificaciones racémicas del pro-
ducto, cada una de las cuales consiste en un par de formas
enantiomórficas. Todas estas y otras formas estereoisomé-
ricas de las sustancias de la fórmula I se incluyen dentro
del alcance de la presente invención.

15 Los compuestos de la fórmula I son sustancias en-
fotéricas, que forman sales con ácidos y bases. Estas sa-
les se consideran también parte de la presente invención y,
se pretende incluir no sólo las sales farmacéuticamente
aceptables que tienen los usos fisiológicos referidos an-
20 teriormente, sino también otras sales, ya que tienen uti-
lidad como intermediarios en la preparación de las formas
farmacéuticamente preferidas de los productos presentes,
incluyendo la base libre. Por ejemplo, las sales ácidas
de adición con ácidos ópticamente activos, tales como ácido
25 D-alcanforsulfónico, ácido L- o D-tartárico, son útiles pa-
ra la resolución de pares enantiomórficos de los compues-
tos presentes y se consideran como parte de esta invención.

30 Ejemplos de sales ácidas de adición farmacéutica-
mente aceptables incluyen los clorhidratos, bromhidratos,
acetatos, propionato, fosfato, nitrato, succinato, glucona

421929

- 10 -



1 to, mucato, sulfato, metansulfonato, etansulfonato, p-to
luensulfonato, etc. Las sales de metales farmacéuticamente
aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, litio, mag
nesio, calcio, bario, zinc y aluminio. Las bases libres de
5 metansulfanilida de la fórmula I son formas también far-
macéuticamente aceptables.

Las sales presentes pueden prepararse de manera
convencional por tratamiento de uno de los presentes com-
puestos con un ácido o una base. Para la preparación de sa-
10 les con ácidos monobásicos y bases monoácidas, es convenien-
te el uso de cantidades equimolares de los dos reactivos.
En la formación de sales de bases poliácidas y ácidos po-
libásicos, es conveniente reducir la proporción molecular
del ácido o base de modo que se emplee solo un equivalente
15 químico del mismo.

Un compuesto particularmente preferido de la pre-
sente invención es 3-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfo
nanilida. Tiene una actividad vasoconstrictora adrenérgica
fuerte y selectiva de duración moderadamente prolongada. Es
20 efectiva por administración oral. Su acción se ejerce sobre
los huéspedes mamíferos por activación de los receptores
alfa-adrenérgicos, como un resultado de lo cual está libre
de muchos efectos centrales y cardíacos indeseables de las
fenetanolaminas anteriores. Se cree que es el más selecti-
25 vo de todos los agentes adrenérgicos conocidos en este as-
pecto. Es particularmente apropiado como un vasoconstrictor
sistémico para emplearse en cirugía para reducir el sangra-
do, en el alivio del choque y como un descongestionante na-
sal.

30 Como descongestionante nasal, la 3-(2-metilamino-

421929



1 l-hidroxietyl)metansulfonanilida puede aplicarse t6pica o
sistem6ticamente, preferiblemente mediante via oral. Sus
ventajas incluyen el hecho de que no se produce desarrollo
de tolerancia a su acci3n por uso repetido, carece de efec-
5 to estimulante sobre el sistema nervioso central, carece de
propensi3n a la irritaci3n, carece de acci3n anest6sica lo-
cal, y carece de los efectos dilatadores as6 llamados de
rebote o secundarios, cuando se aplica t6picamente como go-
tas nasales.

10 Para el 6ltimo prop3sito, pueden emplearse solucio-
nes que tienen concentraciones que varian de 0,05 a 0,5%,
prefiri6ndose soluciones de 0,1 a 0,25%. Es conveniente
generalmente una soluci3n isot6nica para tales preparacio-
nes, siendo muy satisfactoria la salina fisiol3gica. Adem6s,
15 es conveniente para preparaciones tales que contengan un
preservativo para evitar el desarrollo microbiol3gico en el
mismo, durante periodos en los que no se utiliza despu6s
de que se ha puesto en uso la botella. Los preservativos
apropiados incluyen los parabenos para reducir el creci-
20 miento de levadura y hongos y un agente antibacteriano tal
como timerosal o cloruro de benzalconio.

Como un vasoconstrictor sist6mico, se recomiendan
dosis orales o parenterales, en la escala de 70 microgramos
por kilogramo del peso del cuerpo hasta 20 miligramos por
25 kilogramo del peso del cuerpo del sujeto. Las sales farma-
c6uticamente aceptables de 3-(2-metilamino-1-hidroxietyl)
metansulfonanilida que incluyen sus sales met6licas y 6cidas
de adici3n, poseen propiedades farmacol3gicas equivalentes
a la sustancia principal. La dosis unitaria preferida con-
30 tiene 5 miligramos de 3-(2-metilamino-1-hidroxietyl)metan

421929



1 sulfonanilida o una cantidad proporcionada de una sal ácida de adición o metálica farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 Esta sustancia, y en realidad cada uno de los agentes terapéuticos de la presente invención pueden prepararse en varios tipos de formulaciones de dosis unitaria incluyendo tabletas, cápsulas, elixires, soluciones, suspensiones, unguentos, etc. utilizando varios tipos de excipientes, preservativos, lubricantes de tabletas y vehículos, que incluyen tanto sólidos como líquidos, tales como 10 almidón de maíz, lactosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, agua, aceite de semilla de ajonjolí, aceite de cacahuete, propilenglicol, etc. - Pueden administrarse, oral, parenteral o tópicamente. 15

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden mezclarse con una de las sulfonanilidas novedosas descritas y reivindicadas en la presente como único ingrediente activo, o, pueden incluir otros ingredientes 20 activos adicionales, incluyendo tranquilizadores, sedantes, analgésicos, analépticos, antipiréticos, hipnóticos, antibióticos, tales como polimixina, tirotricina, gramacidina tirocidina y neomicina, antihistaminas tales como maleato de cloroprofenpiridamina o clorhidrato de metodilazina, 25 agentes anti-inflamatorios tales como fosfato de cortisona, un agente tensioactivo, un antiséptico químico tal como timerasol, cloruro de benzalconio o un agente mucolítico tal como tiloxipal.

30 La descripción experimental que sigue se prefiere a la preparación de un número de compuestos específicos

421929



1 de la presente invención, con direcciones para su aplicación a la preparación de otros miembros de la serie. Se ilustran también formulaciones farmacéuticas típicas.

PROCEDIMIENTO 1. 3-(acetil)metansulfonanilida.

5 Se añaden gota a gota 114,6 gramos (1 mol) de cloruro de metansulfonilo, durante un periodo de 3 a 4 horas, a una solución agitada de 135,2 gramos (1 mol) de 3-aminoacetofenona, en 900 ml. de piridina mientras se mantiene la temperatura a 25 - 30°C con enfriamiento externo.

10 Después de agitación durante la noche, la mezcla de reacción se vierte en un litro de hielo y agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La extracción de la solución ácida con cloroformo (3 x 500 ml) y evaporación del extracto, produce 172,8 gramos (81%) de un sólido canela,

15 p.f. 73 - 87°C. Este producto se purifica cristalizándolo primero en agua, 3,5 litros, con tratamiento de la solución acuosa preparada en el curso del mismo con carbón pulverizado, y después recristalizado dos veces en isopropanol, 8 ml. por gramo de sólidos, que producen 104 gramos

20 (49%) de agujas blancas, p.f. 97 - 98°C. Una segunda cosecha del producto, que pesa 28,5 gramos se obtiene por concentración del filtrado isopropanólico, p.f. 95,5 - 98,5°C.

Sometiendo varios halogenuros de sulfonilo el procedimiento 1, se preparan otras acetilsulfonanilidas que son útiles en la presente invención.

25

La m-aminopropiofenona y la 3-cloro-4-amino-acetofenona (J. Org. Chem. 12 681 (1947)) se convierten por medio del procedimiento 1 a 3-(propionil)metansulfonanilida y 2-cloro-4-acetilmetansulfonanilida, respectivamente, que a su vez, son útiles en la presente invención según se des-

30

421929



1 criebe mas adelante.

5 El clorhidrato de 2-metansulfonamido-4-(2-metila
mino-1-hidroxietil)metansulfonanilida) (la base libre fun-
de a 196 - 197°C con descomposición) se produce mediante
la aplicación del procedimiento 1 a 2-amino-4-(2-bencilm
5 tilamino-acetil)metansulfonanilida y reducción del produc-
to resultante de conformidad con el procedimiento 17. El
compuesto amino mencionado anteriormente se obtiene median
te reducción con cloruro estanoso (procedimiento 27) de la
10 2-nitro-4-(2-bencilmetilaminoacetil)-metansulfonanilida.

PROCEDIMIENTO 2. 4-hidroxi-3-nitroacetofenona.

15 Se emplea el procedimiento para nitración de 4-
hidroxiacetofenona descrito por Bartlett y Trachtenberg,
(J. Am. Chem. Soc. 80, 5805 (1958)) rendimiento: 90%, p.f.
128 - 131°C.

PROCEDIMIENTO 3. 4-hidroxi-3-nitropropiofenona.

20 El procedimiento de Bartlett y Trachtenberg para
la preparación de 4-hidroxi-3-nitroacetofenona referida an-
teriormente, se emplea para la nitración de 4-hidroxipró-
piofenona; rendimiento 86%, p.f. 67 - 70°C.

PROCEDIMIENTO 4. 4-benciloxi-3-nitroacetofenona.

25 Una mezcla de 36,2 gramos (0,2 moles) de 4-hidroxi
-3-nitroacetofenona; 28,0 gramos (0,2 moles) de cloruro de
bencilo, 22 ml de solución de hidróxido de potasio acuosa
al 56% (0,22 moles) 2 gramos de yoduro de sodio; 200 ml.
de agua; y 300 ml. de etanol al 95%, se agita y se pone a
reflujo durante 48 horas. El etanol se separa por destila-
ción a presión reducida y la mezcla acuosa resultante se
30 filtra. La torta del filtro se lava con agua y se seca al
aire; rendimiento 43,2% gramos (80%); p.f. 110 - 120°C.



1 Después de recristalización en una mezcla de 2-butanona-
alcohol usopropílico, el material funde a 134 - 137°C cuan-
do se calienta en un tubo capilar.

PROCEDIMIENTO 5. 4-benciloxi-3-nitropropiofenona.

5 Se deja reaccionar 4-hidroxi-3-nitropropiofenona
con cloruro de bencilo de la manera descrita en el proce-
dimiento 4 para la 4-benciloxi-3-nitroacetofenona, rendi-
miento 48%, p.f. 106 - 110°C. Después de recristalización
en alcohol isopropílico, el material funde a 115 - 117°C
10 cuando se calienta en un tubo capilar.

PROCEDIMIENTO 6. 3-amino-4-benciloxiacetofenona.

Una mezcla de 13,6 gramos (0,05 moles) de 4-benci-
loxi-3-nitroacetofenona, 10 a 15 gramos de catalizador de
niquel Raney añejado, y 1 litro de metanol , se hidrogena
15 a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se
ha absorbido una cantidad de hidrógeno calculada para re-
ducir el grupo nitro. La mezcla de reacción se filtra bajo
una atmósfera de nitrógeno a una solución etanólica de clo-
ruro de hidrógeno. El etanol se separa por destilación a
20 presión reducida y el residuo se mezcla con 2-butanona. El
sólido precipitado se recoge sobre un filtro; rendimiento
11,7 gramos (85%); p.f. 181 - 184°C. La base libre se pre-
para por tratamiento de este material con un exceso de
25 hidróxido de sodio acuoso al 10%; se recristaliza en alco-
hol isopropílico, p.f. 130 - 132°C.

PROCEDIMIENTO 7. 3-amino-4-benciloxipropiofenona.

Se hidrogena 4-benciloxi-3-nitropropiofenona em-
pleando un catalizador de níquel Raney de conformidad con
el método del procedimiento 6; el producto recristaliza en
30 alcohol isopropílico, p.f. 127 - 129°C.

1421929



1 PROCEDIMIENTO 8. 5-acetil-2-benciloximetansulfonanilida.

Se añaden 4,4 g. (0,039 moles), de cloruro de metansulfonilo, gota a gota, a una solución enfriada, de 10,7 g, (0,039 moles) de clorhidrato de 3-amino-4-bencilo
5 xiacetofenona en 50 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, y después se vierte en 500 ml. de agua. El precipitado resultante se recoge sobre un filtro, produciendo 10,6 g de la sal de la sustancia deseada con 3-amino-4-benciloxiacetofenona;
10 recristalizado en alcohol isopropílico, el material funde a 108 - 110°C. La sal se descompone y la 3-amino-4-benciloxiacetofenona sin reaccionar se separa de la misma por tratamiento de la sal con un exceso de hidróxido de sodio acuoso al 10% (v.g., 25 ml por gramo de sal). El material precipi-
15 tado se separa por filtración, y el producto deseado se recupera del filtrado por acidificación con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recoge, se lava con agua, se seca y se recristaliza en alcohol isopropílico; p.f. 142 - 144°C.

20 PROCEDIMIENTO 9. 2-cloro-5-acetilmetansulfonanilida.

Se nitra 4-cloroacetofenona y el compuesto nitro resultante se reduce después a 3-amino-4-cloroacetofenona de conformidad con el método descrito en J. Org. Chem. 12, 692 (1947). Este material se convierte después a la correspondiente metansulfonanilida por tratamiento con cloruro de metansulfonilo y piridina de conformidad con el procedimiento 1.

25 PROCEDIMIENTO 10. 4-(2-bromoacetil)metansulfonanilida.

30 Se añaden en pequeñas porciones 40 g (0,3 moles) de cloruro de aluminio durante 15 minutos, a una mezcla de



1 17,1 g (0,1 moles) de metansulfonanilida, 35,6 g (0,177 mo-
les) de bromuro de bromoacetilo, y 75 ml de disulfuro de
5 carbono. El desprendimiento de bromuro de hidrógeno a par-
tir de la reacción se hace aparente durante el curso de la
adición. Resulta un sistema líquido de dos fases que se po-
ne a reflujo durante media hora y después se agita a tempe-
ratura ambiente durante 1 hora más. La capa superior (CS₂)
se decanta después con respecto a la capa inferior extremada-
mente viscosa. La última se mezcla después con 200 g de hie-
10 lo conteniendo 7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se se-
para un sólido café que se recoge sobre un filtro. Se lava
sobre el filtro a su vez con agua, etanol y éter, para pro-
ducir el producto como un sólido canela, que pesa 26,5 g
(90,3%); p.f. 161 - 171°C (descomposición). Se recristaliza
15 varias veces en etanol para producir el producto en condi-
ción analíticamente pura, p.f. 185 - 187°C (descomposición).

PROCEDIMIENTO 11. 2-benciloximetansulfonanilida.

Una mezcla de 40,2 g de 2-hidroxiacetanilida,
28,0 (0,2 moles) de cloruro de bencilo, 22 ml de solución
20 de hidróxido de potasio acuosa al 56% (0,22 moles) 2 g de
yoduro de sodio, 200 ml de agua y 300 ml de etanol al 0,5%,
se pone a reflujo con agitación durante 48 horas. La 2-ben-
ciloxiacetanilida que resulta de este procedimiento se re-
cupera de la mezcla de reacción destilando el etanol a par-
25 tir de la misma a presión reducida y recogiendo el precipita-
do sobre un filtro. Este material se hidroliza después con
hidróxido de sodio acuoso para proporcionar 2-benciloxianili-
na. La última se trata después con cloruro de metansulfonilo
bajo las condiciones del procedimiento 1, para proporcionar
30 2-benciloximetansulfonanilida.



421929

1 PROCEDIMIENTO 12. N,N-o-fenilen-bis-metansulfonanilida.

Esta sustancia se prepara por acilación de o-fenilendiamina de conformidad con el procedimiento de H. Stetter, Ber. 86, 196 - 205 (1953).

5 PROCEDIMIENTO 13. N,N'-m-fenilen-bis-metansulfonanilida.

Esta sustancia se prepara a partir de m-fenilendiamina mediante el método de H. Stetter referido en el procedimiento 12. Puede prepararse también a partir de m-nitroanilina por reacción de la misma con cloruro de metansulfonilo, bajo las condiciones del procedimiento 1, para proporcionar 3-nitrometansulfonanilida. El grupo nitro se reduce después a un grupo amino, por ejemplo, según se describió en el procedimiento 6, y después se acila con el halogenuro de alquilo o arilsulfonilo apropiado, según se ha descrito. Esto es conveniente, si se desea preparar uno de los productos de la presente invención, que contiene dos grupos sulfonamido diferentes en el anillo bencénico. Por ejemplo, la 3-(p-toluensulfonamido metansulfonanilida se obtiene en el procedimiento 13 utilizando cloruro de p-toluensulfonilo en la segunda acilación.

Las metansulfonanilidas de los procedimientos 11, 12 y 13 se tratan con bromuro de bromoacetilo bajo las condiciones de Friedels y Crafts especificadas en el procedimiento 10. El procedimiento 10 se adapta también a la preparación de las correspondientes (2-bromopropionil)metansulfonanilidas sustituyendo el bromuro de bromoacetilo en este procedimiento por bromuro de alfa-bromopropionilo.

25 PROCEDIMIENTO 14. 3-(2-bromoacetil)metansulfonanilida.

30 Se añaden gota a gota 60,5 g (0,38 moles) de bromo, durante un periodo de 2,25 horas, a una suspensión agi-



1421929

1 tada de 81 g (0,38 moles) de 3-acetilmetsulfonanilida y
0,8 g de peróxido de benzoilo en 800 ml de éter anhidro.
Después de agitación durante la noche, el producto preci-
5 pitado se recoge sobre un filtro y se lava con éter, produ-
ciendo 101 g (91%) de producto blanco, p.f. 115 - 121°C.
Una cristalización en isopropanol, 5 ml por gramo de sólidos,
produce 87,5 g (78,8%) del producto como un sólido blanco
cristalino (placas), p.f. 124,5 - 126°C.

PROCEDIMIENTO 15. 4-(2-bromoacetil)-p-toluensulfonanilida.

10 Se repite el método del procedimiento 1, utilizan-
do cloruro de p-toluensulfonilo y 4-aminoacetofenona como
materiales de partida. Al final del periodo de reacción la
mezcla se calienta a 80°C y se vierte en agua conteniendo
hielo triturado. Precipita 4-acetil-p-toluensulfonanilida
15 y se recoge sobre un filtro, y se recrystaliza en etanol,
p.f. 199 - 200°C. Este material se bromo después de confor-
midad con el procedimiento 14. El producto bromado se re-
cristaliza en acetonitrilo, p.f. 174 - 176°C, (descomposi-
ción).

20 Esta sustancia se condensa con aminos de confor-
midad con los métodos de los procedimientos 16 y 17, para
proporcionar una serie de 4-(2-amino sustituido-1-hidroxi-
etil)-p-toluensulfonanilidas correspondientes a los pro-
ductos aminoetanólicos indicados en el cuadro I.

25 Las acetofenonas 4-sustituídas se sujetan al pro-
cedimiento de nitración y reducción preferidos en el proce-
dimiento 9, para proporcionar las correspondientes acetofe-
nonas 3-amino-4-sustituídas. Las últimas pueden convertirse
después a metansulfonanilidas mediante tratamiento con clo-
30 ruro de metansulfonilo en solución piridínica mediante el

421929



1 método del procedimiento I.

5 En el procedimiento 14 se emplean varias acetil-
sulfonanilidas sustituidas en lugar de 3-(acetil)metansulfo-
nanilidas, para proporcionar las (2-bromoacetil)sulfonanili-
das sustituidas análogas que son útiles como intermediarios
para hacer los productos medicinales de sulfonanilida de la
presente invención. La preparación de cada una de las ace-
tilsulfonanilidas requeridas se describen en los procedi-
mientos anteriores, o puede lograrse por métodos normales
10 que son conocidos por aquellos expertos en el arte.

15 Las 3-cloroacetilsulfonanilidas, 2-cloropropionil-
sulfonanilidas, 2-yodoacetilsulfonanilidas y 2-yodopropio-
nilsulfonanilidas de la fórmula II, que corresponden a los
productos de los procedimientos 10 y 14, pueden prepararse
mediante aplicación de métodos conocidos a los materiales
de partida apropiados. Por ejemplo, la sustitución de bromo
por cloro en el procedimiento 14 proporciona la 2-cloroace-
tilsulfonanilida. El método de A. Lucas (Ber. 32, 601 .
20 (1899)) para la preparación de 2-yodoacetofenona mediante
la acción de yoduro de potasio alcohólico sobre 2-bromoace-
tofenona es fácilmente aplicable a las 2-bromoacetofenonas
sustituidas y 2-bromopropiofenonas sustituidas preparadas de
conformidad con los procedimientos 10 y 14, para proporcio-
nar los correspondientes compuestos yodados. Los interme-
25 diarios 2-yodoacéticos resultantes son más convenientes pa-
ra reacción con aminas, según se describe más adelante, en
algunos casos debido a la reactividad incrementada del áto-
mo de yodo. Por otra parte, los intermediarios 2-cloroacé-
licos se prefieren a menudo para producción comercial debi-
30 do al costo relativamente bajo del cloro. Los compuestos



1 bromados son generalmente convenientes para estudios de la-
boratorio.

PROCEDIMIENTO 16. Metansulfonato de 3-(2-bencilmetilamino-
acetil)metansulfonanilida.

5 Una solución de 7,27 g (0,06 moles) de N-bencil-
metilamina, en 25 ml de acetonitrilo, se añade gota a gota,
durante 10 minutos, a una solución de 8,76 g (0,03 moles)
de 3-(2-bromoacetil)metansulfonanilida con un p.f. de 118-
121°C en 100 ml de acetonitrilo. Se emplea enfriamiento ex
10 terno para mantener una temperatura de reacción de 10°C du-
rante la adición. El baño de enfriamiento se separa des-
pués y la solución se agita durante 20 minutos más. La con-
centración de la mezcla de reacción produce un aceite ama-
rillo que se disuelve en 300 ml de éter y se lava con agua
15 para separar el bromhidrato de N-bencilmetilamina sub-pro-
ducido.

La solución etérea se seca sobre sulfato de magne
sio y el disolvente se destila dejando un aceite viscoso.
El aceite se purifica disolviendo en éter (250 ml), y fil-
20 trando la solución etérea a través de tierra diatomácea pa-
ra separar las impurezas coloridas insolubles. La solución
etérea tratada se diluye con 100 ml de acetonitrilo. El tra-
tamiento de la solución de éter-acetonitrilo con una solu-
ción etérea de ácido metansulfónico produce metansulfonato
25 de 3-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida como un
precipitado blanco que se recoge y se lava con 100 ml de
acetonitrilo-éter 1/1, y se seca. Pesa 9 g (70%), y exhibe
un p.f. de 197,5 - 201°C. Se cristaliza en etanol de 96%,
produciendo 8 g (62,3%) del producto puro cristalino, p.f.
30 206 - 209°C.

421929

- 22 -



1 PROCEDIMIENTO 17. Metansulfonato de 3-(2-metilamino-1-hidroxi-
xietil)metansulfonanilida.

5 Una solución de 31,8 g (0,74 moles) de metansulfonato de 3-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida, en
700 ml de etanol absoluto, se reduce en una unidad atmosférica de hidrogenación (presión positiva de 0,14 a 0,35 kg/cm² manométricos) durante 24 horas con un catalizador de paladio al 10% preparado a partir de 320 mg de cloruro de paladio y 2 g de carbón pulverizado. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno el catalizador se filtra, el filtrado se concentra aproximadamente 100 ml, se mezcla con aproximadamente 500 ml de éter, dando como resultado una precipitación de un sólido blanco que pesa 24,3 g (96%), p.f. 201 - 203,5°C. Dos recristalizaciones en etanol (35 ml por gramo de sólidos) produce el producto analíticamente puro, 19,6 g (75%), p.f. 207 - 209°C.

15 El método del procedimiento 16 se aplica a la reacción de aminas con 3-(2-bromoacetil)metansulfonanilidas.

20 Las 3-(2-aminoacetil-sustituído)metansulfonanilidas resultantes se hidrogenan después a las correspondientes 3-(2-amino-sustituído-1-hidroxi-
xietil)metansulfonanilidas de conformidad con el método del procedimiento 17. Los intermediarios aminoacetilícos y los productos finales aminotánólicos se indican en el cuadro I.

25 Por empleo de 3-(2-bromopropionil)metansulfonanilidas como material de partida en el proceso del procedimiento 15, se obtiene metansulfonato de 3-(2-bencilmetilaminopropionil)metansulfonanilida. Esta sustancia se hidrogena después mediante el proceso del procedimiento 17 para producir metansulfonato de 3-(2-metilamino-1-hidroxi-1-

30

421929



1 propil)metansulfonanilida (p.f. 192,5 - 194°C).

De forma parecida los métodos de los procedimientos 16 y 17 en secuencia, son aplicables a otras 2-bromoacil-sulfonanilidas. El cuadro I indica también los intermedios aminoacetílicos y los productos finales aminoetanólicos obtenidos a partir de los mismos.

CUADRO I

METANSULFONANILIDAS 3-SUSTITUIDAS

	Intermediario Aminoacetílico	Producto Aminoetanólico	Punto de fusión
10	3-(2-bencil-etilaminoacetil)metansulfonanilida	3-(2-etilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	132,5- 134,5
	3-(2-(bencil-(1-fenoxi-2-propil)amino)acetil)-metansulfonanilida	3-(2-(1-fenoxi-2-propilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida.	158,5- 160,5
15	3-(2-pirrolidinoacetil)-metansulfonanilida	3-(2-pirrolidino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	3-(2-morfolinoacetil)-metansulfonanilida	3-(2-morfolino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	3-(2-piperidinoacetil)-metansulfonanilida	3-(2-piperidino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
20	3-(2-(1-fenoxi-2-propilamino)acetil)metansulfonanilida	3-(2-(1-fenoxi-2-propilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	3-(2-(2-feniletilamino)acetil)metansulfonanilida	3-(2-(2-feniletilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	3-(2-(4-fenil-2-butilamino)acetil)metansulfonanilida	3-(2-(4-fenil-2-butilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
25	3-(2-(1-(4-metoxifenil)-2-propilamino)acetil)metansulfonanilida	3-(2-(1-(4-metoxifenil)-2-propilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	3-(2-(2-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilamino)acetil)metansulfonanilida	3-(2-(1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	

30



1173

421929

1 CUADRO I (continuación)

	Intermediario Aminoacético	Producto Aminoetanólico	Punto de fusión
5	3-(2-(1-(4-benciloxifenil)-2-propilamino)-acetil)metansulfonanilida	3-(2-(1-(4-hidroxifenil)-2-propilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	3-(2-(1-(3-metoxi-4-benciloxifenoxi)-2-propilamino)-acetil)metansulfonanilida	3-(2-(1-(3-metoxi-4-hidroxifenoxi)-2-propilamino)-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
10	3-(2-bencilmetilaminoacetil)etansulfonanilida	3-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)etansulfonanilida	186,5- 188,5
	3-(2-bencilmetilaminoacetil)butansulfonanilida	3-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)butánsulfonanilida	
	3-(2-bencilmetilaminoacetil)bencensulfonanilida	3-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)bencensulfonanilida	
15	3-(2-bencilmetilaminoacetil)-p-toluensulfonanilida	3-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)-p-toluensulfonanilida	**
	5-(2-bencilmetilaminoacetil)-2-benciloximetansulfonanilida	5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetansulfonanilida	(desc.)
20	5-(2-bencilmetilaminoacetil)-2-benciloximetansulfonanilida	5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetansulfonanilida	228 - 230 (desc.)
	4-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida	4-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	4-(2-bencilmetilaminoacetil)propionil)metansulfonanilida *	4-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida **	
25	2-benciloxi-5-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida	2-hidroxi-5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	
	2-nitro-4-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida	2-amino-4-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	203- 203,5 (desc.)
30	3-metansulfonamido-4-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonanilida	3-metansulfonamido-4-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida	

421929



1 CUADRO I (continuación)

	Intermediario Aminoacetílico	Producto Aminoetanólico	Punto de fusión
5	2-metil-5-(2-bencilmetilaminoacetil)metansulfonilida	2-metil-5-(2-metilamino-1-hidroxietil)metansulfonilida	
	4-(2-bencilmetilaminoacetil)-2-metoximetansulfonilida	4-(2-metilamino-1-hidroxietil)-2-metoximetansulfonilida	

- * La 4-(2-bencilmetilaminopropionil)metansulfonilida exhibe un p.f. de 173,5 - 176,5°C (descomposición)
- 10 ** el p-toluensulfonato de 3-(2-metilamino-1-hidroxietil)-p-toluensulfonilida exhibe un p.f. de 157 - 159°C.

PROCEDIMIENTO 18. Clorhidrato de 4-(2-metilaminoacetil)-metansulfonilida.

15 Se prepara una solución casi saturada de monometilamina en 300 ml de isopropanol. Después se añaden a la misma, en porciones 14,6 g (0,05 moles) de 4-(2-bromoacetil)-metansulfonilida pulverizada, con enfriamiento externo del matraz para mantener la temperatura de los contenidos dentro de la escala de 10 - 15°C. Después se añaden 200 ml

20 de metanol a la solución, y la agitación se continua durante 10 minutos más. El exceso sustancial de monometilamina se separa al vacío y la solución amarilla que permanece se acidifica con 175 ml de ácido clorhídrico etanólico 4 normal a 15°C. La sal clorhidrato del producto deseado precipita y se recoge y se lava con 200 ml de isopropanol-metanol

25 1:1, 300 ml metanol, y con éter, en este orden. El procedimiento del lavado es necesario para separar el bromhidrato de monometilamina subproducido; el rendimiento del producto es de 37 g p.f. 201 - 209°C (descomposición). Este material se recrystaliza en agua-isopropanol 1:2 p.f. 240-242°C

30

421929



1 (descomposición).

PROCEDIMIENTO 19 - 21.

5 Por empleo de las amins apropiadas en el método del procedimiento 18, se obtienen los productos indicados en el cuadro II. Se emplea un peso de amina de un 10% en exceso con respecto a la cantidad estequiométrica en estos ejemplos. El punto de fusión se indica para cada producto.

PROCEDIMIENTO 22 - 25.

10 Se aplica el método del procedimiento 17 a las aminoacil-metansulfonilidas de los procedimientos 18 y 21, Los resultados se resumen en el cuadro II, en donde se dan el número de procedimiento, el nombre del producto y el punto de fusión.

CUADRO II

15 METANSULFONANILIDAS AMINOACETILICAS Y AMINOETANOLICAS ADICIONALES

	Procedimiento Nº	Producto	Punto de fusión
20	19	clorhidrato de 4-(2-isopropilaminoacetil)metansulfonilida	217 - 219°C (desc.)
	20	Clorhidrato de 4-(2-dietilaminoacetil)metansulfonilida	213 - 215°C (desc.)
	21	Clorhidrato de 4-(2-dibencilaminoacetil)metansulfonilida	110,5-201,5°C (desc.)
25	22	Clorhidrato de 4-(2-metilamino-1-hidroxietil)metansulfonilida	181 - 183°C
	23	Clorhidrato de 4-(2-isopropilamino-1-hidroxietil)metansulfonilida	202,5-203°C (desc.)
	24	Clorhidrato de 4-(2-dietilamino-1-hidroxietil)metansulfonilida *	86,5-88,5°C
30	25	Clorhidrato de 4-(2-bencilamino-1-hidroxietil)metansulfonilida	202,5-203,5°C (desc.)



1421929

1 * El clorhidrato crudo se convierte a la base libre por tratamiento con metóxido de sodio metanólico y se purifica y analiza como base libre.

5 PROCEDIMIENTO 26. Clorhidrato de 2-bencilisopropilamino-3'-nitroacetofenona.

10 Se añaden gota a gota 59,7 g (0,04 moles) de N-bencilisopropilamina, durante 1,75 horas, a una mezcla agitada de 48,8 g (0,2 moles) de bromuro de m-nitrofenacilo en 500 ml de acetonitrilo seco a 25 - 30°C. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas más a temperatura ambiente. El bromhidrato de N-bencilisopropilamina precipitado se separa por filtración, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 800 ml de éter y se lava con tres porciones de 150 ml de agua. La solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio y se diluye a aproximadamente 1600 ml con éter. Después se mezcla con aproximadamente un equivalente de cloruro de hidrógeno etanólico 4 normal, para precipitar la sal clorhidrato deseada como un aceite amarillo que solidifica por reposo; peso 59 g (84,7%), p.f. 140-155°C (descomposición). Se recristaliza varias veces en etanol-acetona-éter-isopropílico 1:1:2, p.f. 161 - 163°C (descomposición).

20 PROCEDIMIENTO 27. 2-bencilisopropilamino-3'-aminoacetofenona.

25 Se añaden 20,9 g (0,06 moles) de clorhidrato de 3-bencilisopropilamino-3'-nitroacetofenona, en una porción, a una solución agitada de 36 g de cloruro estanoso dihidratado en 60 ml de ácido clorhídrico concentrado, mientras se mantiene una temperatura de reacción de 40 - 45°C con enfriamiento externo ocasional. Se añaden 35 ml más de ácido

30

421929

- 28 -



1 do clorhídrico concentrado y la agitación se continua du-
rante media hora, y la mezcla se mantiene después a tempe-
ratura ambiente durante 1 hora. La mezcla se añade después
5 a un lodo acuoso con hielo triturado que contiene 120 g de
hidróxido de sodio. Se forma un precipitado adherente amari-
llo que se recupera por extracción en 300 ml de cloroformo
y la solución se seca. La evaporación del disolvente deja
un residuo amarillo que solidifica por trituración con éter
anhidro, p.f. 86 - 90°C, peso 9,2 g.

10 PROCEDIMIENTO 28. Metansulfonato de 3-(2-bencilisopropil-
aminoacetil)metansulfonilida.

Una solución de 5,65 g. (0,0325 moles) de anhídri-
do metansulfónico en 50 ml de cloroformo, se añade a una so-
lución agitada de 9,17 g (0,0325 moles) de 2-bencilisopropilamino
15 -3'-aminoacetofenona en 125 ml de cloroformo. Ocurre una
reacción exotérmica, Se emplea enfriamiento externo para
mantener la temperatura por debajo de 20°C. La solución
amarilla se mantiene después durante la noche y después se
concentra al vacío. El residuo gomoso se lava varias veces
20 con éter y después se disuelve en 75 ml de etanol caliente.
El producto deseado cristaliza en la solución por enfria-
miento. Se recoge, se lava sobre el filtro con 25 ml de
etanol absoluto frío y se seca, pesa 13,3 g (90%), p.f.
170 - 175°C. Se recristaliza en etanol-éter isopropílico
25 3:1, p.f. 178,5 - 181°C (descomposición).

PROCEDIMIENTO 29. Clorhidrato de 4-(2-aminoacetil)metansul-
fonilida.

Una mezcla de 29,2 g de 4-(2-bromoacetil)metansul-
fonilida y 21 g de hexametilentetramina en 1250 ml de clo-
30 roformo, se pone a reflujo con agitación durante 3 horas.



1421929

1
5
10
15
20
25
30

La mezcla se filtra después mientras está aún caliente, y la torta se lava con cloroformo seco y después se tritura con acetona caliente. El intermediario deseado, bromuro de 4-(2-hexametilentetramonioacetil)metansulfonanilida, permanece como un sólido blanco insoluble en acetona que pesa 42 g. Este material se suspende después en un litro de etanol conteniendo 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se pone a reflujo durante 5 minutos. La solución caliente se trata después con carbón decolorante, se filtra, y se deja enfriar. Se separa clorhidrato de 4-(2-aminoacetil)metansulfonanilida como un precipitado blanco cristalino que se recoge, se lava y se seca, pesa 29,5 g. Se obtiene una cantidad adicional por concentración del filtrado a 150 ml, y mezclando con 300 ml de éter dietílico; peso 9 g. Las porciones combinadas se recristalizan después varias veces en etanol conteniendo ácido clorhídrico. El material funde con descomposición cuando se calienta en un tubo capilar, pero es difícil de conseguir un punto de fusión reproducible; se observa un punto de fusión de 204,5 - 243°C (descomposición) cuando se utiliza un baño precalentado.

Existen máximos de absorción infrarrojo a (suspensión en aceite mineral): 2,82, 297, 311, 5,91, 6,22, 6,62, 7,50, 7,64, 7,91, 8,08, 8,43, 8,72, 9,02, 10,20, 10,27, 10,37, 10,45, 10,85, 12,11, 13,20 y 13,82 micras.

PROCEDIMIENTO 30. 3-(2-metilamino-1-hidroxietil)metansulfonanilida.

Se disuelven 17 g (0,05 moles) de metansulfonato de 3-(2-metilamino-1-hidroxietil)metansulfonanilida (el procedimiento 16), en 50 ml de hidróxido de sodio normal, produciendo una solución amarilla que tiene un pH de 8. El a-



421929

1 gua se separa de la solución por evaporación del vacío, y
el residuo se trata con varias porciones de etanol que se
evapora para separar las últimas huellas de humedad. El to-
tal del subproducto de metansulfonato de sodio se separa
5 después del residuo disolviendo el producto en 350 ml de
etanol absoluto caliente y clarificando por filtración a
través de un filtro-ayuda de tierra diatomácea. El filtra-
do etanólico se evapora a sequedad. Las últimas huellas de
metansulfonato de sodio se separan después lavando el resi-
10 duo con 15 ml de agua fría y después con dos porciones de
15 ml de agua-isopropanol helada 1:1, y finalmente con éter,
produciendo 7,7 g de un sólido blanco, p.f. 150 - 161°C.
El tratamiento de una porción pequeña de este material con
ácido metansulfónico en etanol absoluto, produce la salmea
15 tansulfonato idéntica con el material de partida de este
procedimiento, indicando que no ha ocurrido alternación es-
tructural de la metansulfonanilida durante la preparación
de la forma anfotérica de la misma, referida también en la
presente como la forma de base libre.

20 PROCEDIMIENTO 31. Clorhidrato de 2-(3-metilamino-1-hidro-
xietil)metansulfonanilida.

Se suspenden 2,44 g de 3-(2-metilamino-1-hidroxi-
etil)metansulfonanilida preparada según se describió en el
procedimiento 30, en 35 ml de isopropanol hirviente, la
25 suspensión se acidifica con aproximadamente cuatro propor-
ciones moleculares de cloruro de hidrógeno etanólico. La ba-
se libre suspendida se disuelve rápidamente y la sal clorhi-
drato deseada se deposita como un sólido blanco cristalino
por enfriamiento; peso 2,6 g, p.f. 148 - 151°C. Este mate-
30 rial se recristaliza en una combinación de 25 ml de isopro-
panol y 10 ml de etanol, produciendo 2,4 g de la sal clor-



421929

1 hidrato cristalina blanca, purificada, p.f. 154 - 155,5°C.

5 El empleo de los ácidos siguientes en vez de cloruro de hidrógeno en el procedimiento 31 proporciona otras sales ácidas de adición ilustrativas de aquellas que están dentro del alcance de la presente invención: bromuro de hidrógeno, ácido acético, ácido propiónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido succínico, ácido glucónico, ácido múico, ácido sulfúrico, ácido etansulfónico, ácido p-toluen sulfónico, ácido pamóico, ácido sulfosuccínico, etc.

10 PROCEDIMIENTO 32. Sal de sodio de 2-(2-metilamino-1-hidroxi-
xietil)metansulfonilida.

15 Una solución libre de hilacha, de 0,23 gramos (0,01 moles) de sodio en aproximadamente 12 ml de metanol, se mezcla con una solución de 2,44 gramos (0,01 moles) de 3-(2-metilamino-1-hidroxi-
20 étil)metansulfonilida en 125 ml de metanol. Después se añade un volumen igual de éter, anhidro a la solución metanólica dando como resultado la formación inmediata de un precipitado blanco. El precipitado se recoge, se lava con 50 ml de una mezcla 1:1 de metanol-éter anhidro, y después con éter, produciendo la sal de sodio deseada como un sólido blanco cristalino; p.f. 249 - 251°C (descomposición).

25 La sustitución de metóxido de sodio en el procedimiento 32 por bases apropiadas tales como las siguientes, proporciona las sales metálicas correspondientes: t-butóxido de potasio, metóxido de litio, isopropóxido de aluminio, etc. Los procedimientos de doble descomposición en los cuales se deja reaccionar una sal de sodio, tal como la descrita en el procedimiento 32, con una sal metálica tal como cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de bario o clo-

30

421929



1 ruro de cinc, en un disolvente apropiado permitiendo la precipitación de la sal deseada o la precipitación de cloruro de sodio subproducido con retención de la sal deseada en solución, son también apropiados.

5 PROCEDIMIENTO 33. Clorhidrato de 4-(2-isopropilamino-1-hidroxietil)metansulfonilida por reducción con borohidruro de sodio.

10 Se añaden 0,38 gramos (0,01 moles) de borohidruro de sodio en porciones durante 10 minutos a una solución de clorhidrato de 4-(2-isopropilaminoacetil)metansulfonilida (procedimiento 19) en 40 ml de metanol y 10 ml de hidróxido de sodio 2N (0,02 moles) a 15 - 20°C. El baño de enfriamiento se agita y la mezcla de reacción se agita durante 15 30 minutos a temperatura ambiente. Después se concentra a una masa en forma de jarabe al vacío, se añaden 50 ml de etanol anhidro al residuo y el disolvente se destila después dejando un residuo sólido blanco, este material se disuelve parcialmente en 25 ml de metanol, el material insoluble se separa por filtración, y el filtrado se acidifica 20 con ácido clorhídrico etanólico, dando como resultado la formación de una solución del producto deseado, que contiene una pequeña cantidad de material insoluble. El último se separa por filtración, el filtrado se concentra a sequedad y el residuo se tritura con 15 ml de alcohol isopropílico. 25 El producto que pesa 2,5 gramos, se recupera a partir de la suspensión en alcohol isopropílico, mediante filtración; p.f. 195 - 198°C. Se recristaliza en una mezcla de metanol y etanol para proporcionar la sustancia deseada, p.f. 201,5 - 202,5°C (descomposición), que es idéntica en todos los aspectos con el producto producido anteriormente en el proce-

30

421929



1

dimiento 23.

Otras sales ácidas de adición de las sulfonanilidas que pueden prepararse de conformidad con esta invención, se indican en el cuadro III.

5

CUADRO III

OTRAS SALES ACIDAS DE ADICION DE SULFONANILIDAS

	Producto	Punto de fusión
10	Clorhidrato de 4-(2-dibencilaminopropil)-metan-sulfonanilida	211,5 - 216 (descomposición)
	Clorhidrato de 4-(2-metilamino-1-hidroxi propil)metansulfonanilida	217 - 218
	Clorhidrato de 3-(2-aminoacetil)metansulfonanilida	200 - 201,5
15	Clorhidrato de 4-(2-amino-1-hidroxi etil) metansulfonanilida	189 - 189,5 (descomposición)
	Clorhidrato de 3-(2-amino-1-hidroxi etil) metansulfonanilida	160 - 161,5
	Clorhidrato de 4-(2-(1-fenoxi-2-propilamino)-1-hidroxi etil)metansulfonanilida	122 - 126

20

Se dejan reaccionar halogenuros de fenacilo nuclearmente sustituidos, con metilamina, bajo las condiciones del procedimiento 18 y las dos metilaminoacetilmetansulfonanilidas resultantes se reducen con borohidruro de sodio de conformidad con el procedimiento 33. Las metilaminoacetilmetansulfonanilidas intermediarias, y los productos de reducción resultantes, se indican también en el cuadro IV.

25

30

29 DIC. 1973



421929

CUADRO IV

SULFONANILIDAS HALOGENADAS Y BENCILOXI-SULFONANILIDAS

1

5

10

15

20

25

30

Intermediarios

Productos

2-cloro-5-(2-metilaminoacetil)-metansulfonanilida	2-cloro-5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida
2-bromo-5-(2-metilamino-acetil)metansulfonanilida	2-bromo-5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida
2-fluoro-5-(2-metilaminoacetil)metansulfonanilida	2-fluoro-5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida
2-yodo-5-(2-metilamino-acetil)metansulfonanilida	2-yodo-5-(2-metilamino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida
2-cloro-4-(2-metilamino-acetil)metansulfonanilida	2-cloro-4-(2-metil)amino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida
2-benciloxi-5-(2-metil-amino acetil)metansulfonanilida	2-benciloxi-5-(2-metil-amino-1-hidroxi-etil)metansulfonanilida

Las sulfonanilidas de la presente invención, que tienen grupos alcoxi ligados al anillo bencénico, tales como etoxi, propoxi, isorpopoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi o t-butoxi se preparan mediante alquilación del grupo hidroxilo fenólico de intermediarios tales como 4-hidroxi-3-nitroacetofenona o 4-hidroxi-3-nitropropiofenona con halogenuros de alquilo o sulfatos de alquilo que incluyen yoduro de n-butilo, yoduro de sec-butilo, yoduro de etilo, bromuro de isopropilo, y sulfato de dietilo, bajo las condiciones del procedimiento 4. Las alcoxinitroacetofenonas resultantes se convierten después a las sulfonanilidas deseadas según se describió en la presente. Para aquellos expertos en el arte serán aparentes otros métodos.

421929



1 Las sustancias indicadas en el cuadro V, por ejem
plo, se preparan a partir de 4-hidroxi-3-nitroacetofenona
(procedimiento 2) mediante adaptación del procedimiento 4
a unhalogenuro de alquilo apropiado y transformación del
5 producto resultante de conformidad con los procedimientos
6, 8, 14, 16 y 17.

CUADRO V

SULFONANILIDAS ALCOXI-SUSTITUIDAS

10

5-(2-metilamino-1-hidroxietil)-2-(n-bu
toxi)metansulfonanilida

5-(2-metilamino-1-hidroxietil)-2-(sec-
butoxi)metansulfonanilida

5-(2-metilamino-1-hidroxietil)-2-eto-
ximetansulfonanilida

15

5-(2-metilamino-1-hidroxietil)-2-iso-
propoximetansulfonanilida

PROCEDIMIENTO 34. 3-benciloxi-4-nitroacetofenona.

20

Una mezcla de 4,25 gramos (0,174 moles) de magne-
sio, 4,0 ml de metanol absoluto y 0,4 ml de tetracloruro de
carbono, se calienta sobre un baño de vapor durante varios
minutos. A estamezcla se le añaden 120 ml de éter anhidro,
seguidos por una solución de 27,8 gramos (0,174 moles) de
malonato de dietilo en 16 ml de etanol absoluto y 20 ml de
éter anhidro a una solución tal que se mantenga a reflujo
25 vigoroso. La mezcla se pone a reflujo 3 horas más y después
se añade una suspensión de 46,0 gramos (0,158 moles) de clo-
ruro de 3-benciloxi-4-nitrobenzoilo, p.f. 101 -104°C prepa-
rado por tratamiento de ácido 3-benciloxi-4-nitrobenzoico
con PCl₅, en 950 ml de éter anhidro, en porciones y en 30
30 minutos. El ácido 3-benciloxi-4-nitrobenzoico, p.f. 212 -

421929



1 214°C requerido en lo anterior, puede prepararse por trata-
miento de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo con cloruro
de bencilo sustancialmente según se describió en el proce-
5 dimiento 4. El sólido verde ceroso precipitado cambia gra-
dualmente a una suspensión blanca, después de que la mezcla
de reacción se pone a reflujo durante 3 horas. Después se
añade una solución de 20 ml de ácido sulfúrico concentrado
en 160 ml de agua a la mezcla helada. La capa acuosa se se-
para y se extrae con éter y las soluciones etéreas combina-
10 das se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio
anhidro. El éter se separa por destilación a presión redu-
cida, dejándose 33 gramos de un aceite amarillo. A este acei-
te se le añaden 47,5 ml de ácido acético glacial, 6,3 ml de
ácido sulfúrico concentrado y 32 ml de agua, y la mezcla se
15 pone a reflujo durante 7 horas. La mezcla enfriada se ajus-
ta a un pH alcalino con 175 ml de solución acuosa al 20% de
hidróxido de sodio y se extrae con éter. Los extractos eté-
reos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio
anhidro. El éter se separa por destilación a presión redu-
20 cida, dejando 47,0 gramos de un aceite amarillo que se soli-
difica por reposo. La recristalización del sólido ceroso re-
sultante en metanol, produce 23,5 gramos (55%) de material,
p.f. 74 - 92°C. El material se purifica por disolución en
200 ml de acetato de etilo y tratamiento con 100 g de alú-
25 mina para absorción. El producto se recupera por filtración,
destilación del disolvente y recristalización en éter iso-
propílico; 18,5 gramos p.f. 92 - 102°C.

PROCEDIMIENTO 35. 4-amino-3-benciloxiacetofenona.

30 Una mezcla de 35 gramos (0,13 moles) de 3-bencilo-
xi-4-nitroacetofenona, se disuelven en 600 ml de etanol ab-

421929



1 soluto con agitación y calentamiento. La fuente de calor
se separa y se añaden 3 cucharaditas de una suspensión de
catalizador de níquel Raney y una solución de 19,4 gramos
(0,39 moles) de hidrato de hidrazina (99 - 100%), en 15 ml
5 de etanol, el último gota a gota. La mezcla se pone a re-
flujo durante una hora y se agita a temperatura ambiente du-
rante 1 hora más. El catalizador se separa por filtración y
el filtrado se concentra por destilación a presión reducida.
El residuo se tritura con éter isopropílico frío y el pro-
10 ducto cristalino se filtra; 28,8 gramos, p.f. 70 - 76°C.
Después de recristalización en alcohol isopropílico, el ma-
terial funde a 79 - 81°C.

Los procedimientos 36 y 37 que siguen ilustran el
15 método alternativo para la producción de aquellas sustan-
cias de la fórmula I en donde Z es >CHOH y R^4 y R^5 son
hidrógeno, que implica la nitrosación de una acetofenona
o propiofenona apropiadamente sustituida en el anillo para
proporcionar la 2-oximino-cetona que se reduce después a la
fenetanolamina o fenopropanolamina deseada.

20 PROCEDIMIENTO 36. 2-benciloxi-5-(2-oximinopropionil)metan-
sulfonanilida.

Se mezclan 10 gramos (0,03 moles) de 2-benciloxi-
5-propionilmetansulfonanilida y 4 ml de cloruro de hidróge-
no etanólico 6,9 N en 50 ml de benceno anhidro a 0°C. Se
25 añade una solución de 4,1 gramos (0,035 moles) de nitrito
de amilo en 25 ml de benceno a la mezcla, y se continua la
agitación durante 2 horas a 0°C. La mezcla se filtra y el
producto se cristaliza lentamente en el filtrado bencénico.
Después de recristalización en 2-butanona, la sustancia exhi-
30 be un p.f. de 150 - 152°C.



421929

1 PROCEDIMIENTO 37. 5-(2-amina-hidroxipropil)-2-hidroxi-metan
sulfonanilida.

5 Una mezcla de 2-benciloxi-5-(2-oximinopropionil)-
metansulfonanilida, paladio sobre carbono al 10%, ácido
clorhídrico 4N y etanol, se sujeta a hidrogenación a 4,2 ki
logramos por centímetro cuadrado y a temperatura ambiente
hasta que se han absorbido tres equivalentes moleculares de
10 hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el ex-
ceso de ácido clorhídrico se neutraliza con hidróxido de
sodio acuoso al 20%. La solución neutralizada se concentra
a un cuarto de su volumen por destilación a presión reduci-
da. Se añade un volumen igual de agua y una carga fresca
de catalizador de paladio sobre carbono al 10%, al concen-
15 trado, y la mezcla resultante se hidrogena hasta que se ha
absorbido un equivalente molecular adicional de hidrógeno.
El catalizador se separa por filtración y el producto se re-
cupera a partir del filtrado.

20 Los procedimientos anteriores son aplicables a la
preparación de un gran número de compuestos adicionales de
la presente invención, por utilización de los materiales de
partida apropiados en los mismos. El cuadro VI contiene un
resumen del método para la preparación de aminoalcanosulfo-
25 nanilidas adicionales de la presente invención mediante
aplicación de estos procedimientos a los otros materiales
de partida mencionados, según sea apropiado en cada caso.
Cada material de partida es un compuesto conocido, o puede
prepararse mediante métodos conocidos.

30 Las propiedades físicas de un número de las amino
alcanosulfonanilidas de la presente invención, se indican
en el cuadro VI. Las porciones de la presente descripción



421929

1 que se refieren a la preparaci3n de cada uno de estos com-
puestos espec3ficos, se indican en este cuadro en la colum-
na intitulada "Procedimiento".

5

CUADRO VI

AMINOALCANOSULFONANILIDAS MEDIANTE ADAPTACION DE
LOS PROCEDIMIENTOS 1 - 45

	Producto	Procedi- miento	Punto de fusi3n
10	2-hidroxi-5-(2-amino-1-hidroxietil) metansulfonanilida	29 17	177-178
	2-hidroxi-5-(2-isopropilamino-1-hi droxietil)metansulfonanilida	26 17	200-201
	2-hidroxi-5-(2-amino-1-hidroxipropil) metansulfonanilida	16 17	214-216 (desc.)
15	2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-fenetilamino propil)metansulfonanilida	16 17	187-189 187-189
	2-metoxi-5-(2-metilamino-1-hidroxi- etil)metansulfonanilida	4 6 8 14 16 17	166-169
20	2-hidroxi-5-(2-piperidino-1-hidroxi propil)metansulfonanilida	16 17	238-240 (desc.)
	2-cloro-4-(2-isopropilamino-1-hidro xietil)metansulfonanilida	18 33	106,5-207,5
	2-metoxi-5-(2-amino-1-hidroxietil) metansulfonanilida	4 6 8 14 29 17	178-180
25	2-hidroxi-5-(2-isopropilamino-1-hi droxipropil)metansulfonanilida	26 17	216-217 (desc.)
	2-metoxi-5-(2-isopropilamino-1-hi- droxietil)metansulfonanilida	4 6 8 14 26 17	216-221
30			

421929



1 CUADRO VI (continuación)

	Producto	Procedi- miento	Punto de fusión
5	2-cloro-5-(2-isopropilamino-1-hidroxi- etil)metansulfonilida	18 33	194,5-196
	4-(2-isopropilamino-1-hidroxi- etil)-4-toluensulfonilida	10 13 33	189,5-190,5 (desc.)
	3-(2-isopropilamino-1-hidroxi- etil)-4-toluensulfonilida	18 33	159-161
10	2-(2-amino-1-hidroxi- etil)metansulfonilida	1 14 29 33	186,5-188
	2-amino-4-(2-amino-1-hidroxi- etil)metansulfonilida	2 14 29 17	178-179 (desc.)
15	2-cloro-4-(2-amino-1-hidroxi- etil)metansulfonilida	1 10 29 33	181-182,5
	2-cloro-5-(2-amino-1-hidroxi- etil)metansulfonilida	8 14 29 33	142-144
20	Metansulfonato de 3-(2-isopropil- amino-1-hidroxi- etil)metansulfonilida	17	146-148 (se ablanda a 143,5)

CUADRO VII

	Producto	Procedi- miento
25	2-hidroxi-4-(2-metilamino- q-hidroximetil)metansulfo- nilida	4-amino-3-benciloxi acetofenona
		1 14 16 17
30	2-hidroxi-4-(2-amino-1-hi- droxi- etil)metansulfonilida	4-amino-3-benciloxi acetofenona
		1 14 29

421929



1

CUADRO VII (continuación)

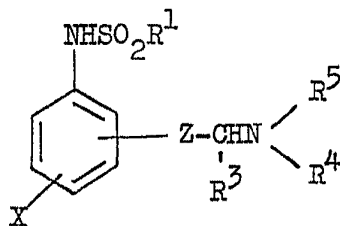
	Producto	Procedimiento
5	2-hidroxi-4-(2-isopropilamino-1-hidroxietil)metansulfonanilida	4-amino-3-benciloxiacetofenona 1 14 26 17
	4-hidroxi-3-(2-metilamino-1-hidroxietil)metansulfonanilida	2-hidroxiacetofenona 2 4 35 1 14 16 17
10	4-hidroxi-3-(2-amino-1-hidroxietil)metansulfonanilida	2-hidroxiacetofenona 2 4 35 1 14 29
15	4-hidroxi-3-(2-isopropilamino-1-hidroxietil)metansulfonanilida	2-hidroxiacetofenona 2 4 35 1 14 26 17

20 En resumen la Patente de Introducción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de sulfonanilidas sustituidas de fórmula general:

25

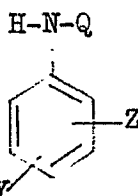


FORMULA I

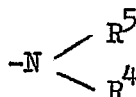
30



1 en donde X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior,
 benciloxi, halógeno, metilo o R^2SO_2NH- , R^1 y R^2 son alqui-
 lo inferior, fenilo, o toliilo, Z es >C=O ó >CHOH , R^3 es
 5 hidrógeno o metilo, $-N \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$ es pirrolidino, morfolino, pi-
 peridino o amino en donde R^4 es hidrógeno, alquilo infe-
 rior, o bencilo, y R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, aral-
 quilo, aralquilo sustituido en el anillo, ariloxialquilo y
 ariloxialquilo sustituido en el anillo, dichos sustituyen-
 10 tes de anillo siendo hidroxilo, metoxi o metilendioxi y en
 donde dichos grupos alquilo inferior y alcoxi inferior tie-
 nen hasta 4 átomos de carbono y dichos grupos aralquilo,
 aralquilo sustituido en el anillo, ariloxialquilo y ariloxi-
 15 alquilo sustituido en el anillo, tienen hasta 10 átomos de
 carbono; y sus sales ácidas de adición y metálicas; carac-
 terizado porque comprende los pasos de proporcionar un gru-
 po de unión de metileno o metileno metil-sustituido entre
 un radical de la fórmula



20 y un radical de la fórmula



25 en donde dicho radical Q es hidrógeno ó $-SO_2R^1$, Y es un gru-
 po nitro o cualquiera de los sustituyentes X según se de-
 finió anteriormente, y R^1 , R^4 , R^5 y Z son según se definió
 anteriormente; hacer reaccionar el compuesto que contiene
 30 dicho grupo de unión con un derivado de ácido sulfónico

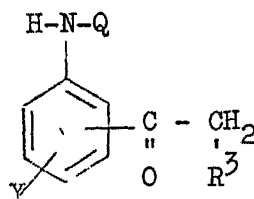
421929

- 43 -



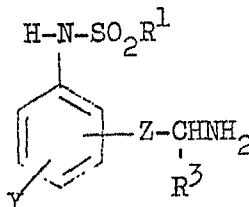
1 reactivo con amina, que contiene el radical $-\text{SO}_2\text{R}^1$ cuando
 Q es hidrógeno; cuando Y es un grupo nitro, reducir dicho
 grupo a un grupo amino; y, opcionalmente, hacer reaccionar
 el producto así obtenido con un ácido o una base seleccio-
 5 nada, respectivamente, para proporcionar una sal ácida de
 adición o metálica.

2. El procedimiento de conformidad con la reivin-
 dicación 1, caracterizado porque dicho grupo de unión se
 prevé en un compuesto en el canal Z es $>\text{CHOH}$ y R^4 y R^5
 10 son hidrógeno por nitrosación de una cetona de la fórmula:



15 en donde, Q, Y y R^3 son según se definió en la reivindica-
 ción 1, y reducir catalíticamente la alfa-nitrosoacetofeno-
 na o alfa-nitrosopropiofenona así obtenida.

3. El procedimiento de conformidad con la reivin-
 20 dicación 1 ó 2, caracterizado porque incluye el paso de al-
 quilar reductivamente, bajo condiciones de hidrogenación
 catalítica, un compuesto de la fórmula

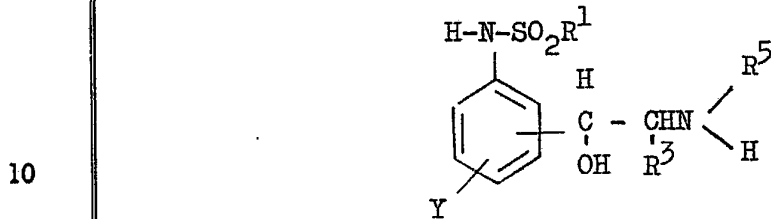


25 en donde Y es un grupo según se definió en la reivindica-
 30 ción 1 diferente a amino, y Z, R^1 y R^3 son según se definió

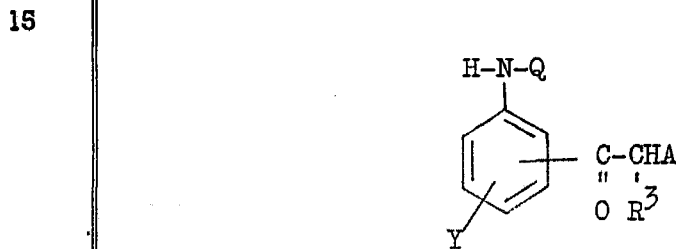
421929



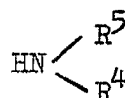
1 en la reivindicación 1, con un aldehído o cetona de la fórmula R^6-CO-R^7 que se relaciona en estructura al sustituyente R^5 según se definió en la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono carbonílico corresponde al átomo de carbono de R^5 al cual está ligado el átomo de nitrógeno, para producir un compuesto de la fórmula



4. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo de unión se prevé haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



20 con una amina de la fórmula:



en donde A es un átomo de halógeno y Q, R^3 , R^4 , R^5 e Y son según se definió en la reivindicación 1.

25 5. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque incluye el paso de reducir, por medios químicos catalíticos, un compuesto de la fórmula I en donde Z es $>C=O$, para obtener el compuesto correspondiente en donde Z es $>CHOH$.

30 6. El procedimiento de conformidad con cualquier-

421929



1 ra de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque in-
cluye el paso de introducir cualquiera de los sustituyen-
tes de anillo X, según se definió en la reivindicación 1,
diferentes a hidrógeno, en un compuesto de la fórmula gene-
5 ral I, en donde X es hidrógeno.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Introducción que se solici-
ta: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFONANILIDAS
SUSTITUIDAS".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 de diciembre de 1973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30