

P. - 59.152

2 32 310

Case 5513A

**18 DIC. 1974**

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar

Int. Cl.: C07C//A61K

PATENTE DE INVENCION

A nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York,  
Estados Unidos de América

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE N-CARBAMOIL-2-FENI  
LETENSULFONAMIDA"

(Clase Internacional C07c, C07d)

**CONCEDIDA**  
17 MAYO 1976

11.12.74

- 1 -

Esta invención se relaciona con alquensulfona midas y con la preparación de las mismas.

5 Esta invención se relaciona con los compuestos para reducir los niveles de lípido del suero elevados en los mamíferos. La aterosclerosis, que es una forma de arteriosclerosis, se está reconociendo rápidamente como un problema de salud principal en la actualidad. La enfermedad está caracterizada por la deposición de lípidos en la aorta, y en las arterias coronaria, cerebral y periférica de las extremidades inferiores. A medida que aumentan los depósitos, existe el peligro de la formación y oclusión de trombos o coágulos. Aún cuando los orígenes de la aterosclerosis no se comprenden completamente, se ha observado que mucha gente que padece de esta enfermedad exhibe niveles de proteína de lípido de plasma elevados de los cuales, los componentes principales son el colesterol y los triglicéridos. A pesar del hecho de que los hábitos dietéticos pueden contribuir a disminuir los niveles de lipoproteína del plasma, se han empleado para este objeto, varios agentes terapéuticos tales como estrógenos, análogos de tiroxina y preparaciones de sitosterol. Recientemente, el 2-(p-clorofenoxi)isobutirato de etilo (clofibrato) ha demostrado que es un agente efectivo para reducir los niveles elevados de triglicérido en los seres humanos.

25

Esta invención se relaciona también con ciertos

11.12.74

compuestos químicos novedosos útiles para reducir los niveles de lípido del suero en los mamíferos. Estos compuestos químicos novedosos son derivados de la N-carbamoyl-2-feniletensulfonamida, que se conoce también como estirensulfonilurea.

5

Las arensulfonamidas, substituídas en el átomo de nitrógeno mediante un grupo de carbamoylo monosubstituído (arensulfonilureas) son una clase bien conocida de compuestos orgánicos, algunos de los cuales se sabe que tienen propiedades hipoglicémicas. Por ejemplo, la N-(N-n-propilcarbamoyl)p-clorobéncensulfonamida (cloropropamida) y la N-(N-n-butilcarbamoyl)p-toluensulfonamida (tolbutamida) son agentes antidiabéticos orales clínicamente útiles. Sin embargo, hay una cantidad de referencias en la literatura respecto a las sulfonilureas en donde el átomo de nitrógeno de la mitad de urea, distante del grupo sulfonilo, lleva dos substituyentes que no sean hidrógeno.

10

15

Las 2-feniletensulfonamidas, substituídas en el átomo de nitrógeno mediante un grupo carbamoylo (estirensulfonilureas), no son bien conocidas en la literatura química o de patente, aún cuando, la Patente Norteamericana Número 2,979,437, expedida el 11 de abril de 1961, da a conocer una serie de aralquensulfonilureas con propiedades hipoglicémicas.

25

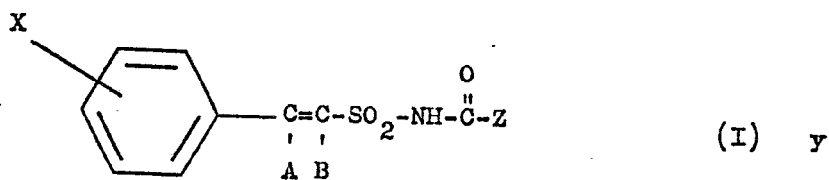
Un objeto de esta invención es proporcionar com

11.12.74

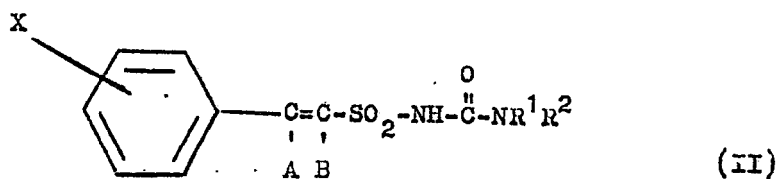
puestos y composiciones para reducir los niveles elevados del lípido del plasma en los mamíferos. Se puede administrar a un mamífero hiperlipidémico, una cantidad efectiva de un compuesto que se selecciona de los derivados de 2-feniletensulfonamida de las fórmulas:

5

10



15



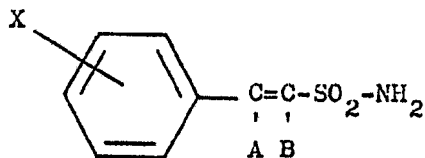
en donde X, A, B, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definirá a continuación o las sales farmacéuticamente activas de los mismos.

20

Se proporciona asimismo, un método para la preparación de las sulfonamidas novedosas, tal y como se describirá a continuación, en donde una alquensulfonamida de la fórmula

25

11.12.74



5

en donde X, A, B que son como se definirá a continuación, se hace reaccionar con un grupo carbamóilo capaz de reaccionar con un grupo  $\text{-C(=O)-L}$  en donde L es Z o  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ , y si es necesario, con la hidrólisis de  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  como alcoxycarbonilalquilo en carboxialquilo o demetilación de (metoxifenil-alquil)piperidino como Z en (hidroxifenil-alquil)-piperidino.

10

En las fórmulas anteriormente citadas:

X se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluor, cloro, bromo, trifluometilo, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono;

15

A y B, cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y fenilo;

Z se selecciona del grupo que consiste de pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, 1,2,5,6-tetrahidropiridino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, azacicloheptan-1-ilo, azaciclooctan-1-ilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-ilo, piperidina, 4-hidroxipiperidino, 4-metoxipiperidino, 4-carboxipiperidino, 4-fenil-piperidino, alquilm-piperidino que tiene

20

25

11.12.74

de uno a tres átomos de carbono en el grupo alquilo (fenil  
alquil)piperidino que tienen de uno a cinco átomos de car-  
bono en el grupo alquilo y ( $\sqrt{\text{fenilo sustituido}}$ )alquil)pi-  
peridino que tiene de uno a cinco átomos de carbono en el  
5 grupo alquilo, estando sustituido el fenilo sustituido  
mediante una mitad que se selecciona del grupo que consis-  
te de hidroxil, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos  
de carbono, y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de  
carbono;

10 y  $R^1$  y  $R^2$ , cada uno se selecciona del grupo  
que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a diez  
átomos de carbono, alqueno que tiene de tres a seis áto-  
mos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a siete áto-  
mos de carbono, fenilalquilo que tiene de uno a dos átomos  
15 de carbono en el grupo alquilo, carboxialquilo que tiene  
de uno a siete átomos de carbono en el grupo alquilo, alco-  
xicarbonilalquilo que tiene de uno a dos átomos de carbono  
en el grupo alcoxi y que tiene de uno a siete átomos de car-  
bono en el grupo alquilo, biciclo- $\sqrt{2.2.1}$ hept-2-en-5-ilme-  
20 tilo, 7-oxabicyclo $\sqrt{2.2.1}$ heptan-2-ilmetilo, biciclo $\sqrt{2.2.1}$ -  
heptan-2-ilmetilo, fenilo y fenilo sustituido mediante una  
mitad que se selecciona del grupo que consiste de fluor,  
cloro, bromo, nitro, alquilo que tiene de uno a cuatro áto-  
mos de carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos  
25 de carbono;

11.12.74

con la condición de que  $R^1$  y  $R^2$  no son ambos hidrógeno.

5 Sin embargo, los agentes hipolipidémicos preferidos de esta invención son los compuestos de las fórmulas I y II, en donde X se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y metilo; A y B, cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y etilo; y Z,  $R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido en lo que antecede.

10 Los agentes hipolipidémicos particularmente preferidos de esta invención, de la fórmula I, son aquellos compuestos de la fórmula I, en donde X se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y metilo, A y B, cada uno es hidrógeno y Z se selecciona del grupo que consiste de 4-(omega-fenilalquil)-piperidino que tiene de uno a  
15 cinco átomos de carbono en el grupo alquilo y 4-(omega-[fenil-substituido]alquil)piperidino que tiene de uno a cinco átomos de carbono en el grupo alquilo, el fenilo substituido se substituye mediante una mitad que se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo que tiene de uno a  
20 cuatro átomos de carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. En este contexto, el término omega-fenilalquilo y omega-[fenilo substituido]alquilo se destina a referirse a los grupos alquilo de cadena recta con un grupo fenilo o un grupo fenilo substituido, respectivamente,  
25 en el átomo de carbono terminal del grupo alquilo, v.gr.,

11.12.74

2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 5-fenilpentilo. El valor preferido para X es hidrógeno. Los compuestos especialmente valiosos para la fórmula I son aquellos compuestos en donde X, A y B cada uno es hidrógeno y Z es el 4-(omega-fenilalquil)piperidino.

5

Otros agentes hipolipidémicos particularmente preferidos de la fórmula I, son aquellos compuestos de la fórmula I, en donde X se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y metilo, A y B, cada uno es hidrógeno y Z es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino.

10

Los agentes hipolipidémicos particularmente preferidos de la fórmula II, son aquellos compuestos de la fórmula II, en donde X, A, B y R<sup>1</sup> son hidrógeno y R<sup>2</sup> es ya sea, alquilo especialmente n-butilo o el carboxialquilo, especialmente carboximetilo.

15

Otros agentes hipolipidémicos particularmente preferidos de la fórmula II, son aquellos compuestos de la fórmula II, en donde X, A y B cada uno es hidrógeno y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cada uno es alquilo, especialmente n-butilo.

20

Los compuestos individuales de la presente invención que son de valor específico son:

N-(N-n-butilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida,

N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida

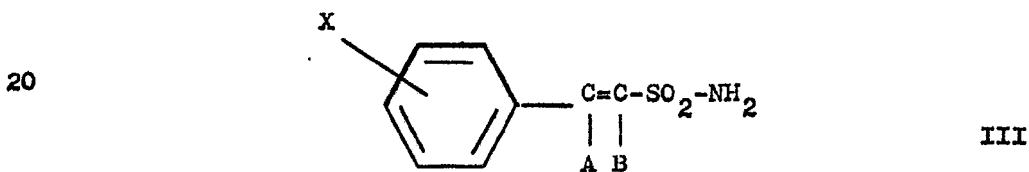
25

11.12.74

N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolincarboxil)-2-feniletensulfonamida.

5 Muchos de los agentes hipolipidémicos de esta invención son novedosos, y por lo tanto, forman una modalidad importante de la invención. De esta manera, todos los compuestos de la fórmula I son novedosos. Los compuestos de la fórmula II son novedosos con la condición de que, cuando  $R^1$  o  $R^2$  es hidrógeno, el alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, fenilo o el fenilo sustituido, y el otro  $R^1$  o  $R^2$  es otro  
10 que no sea hidrógeno o el citado alquilo.

De conformidad con la invención, los compuestos de las fórmulas I y II se sintetizan convenientemente de alquensulfonamida de la fórmula III, en donde X, A y B son como se han definido anteriormente, mediante uno de varios  
15 métodos. Cinco de dichos métodos que se designarán a continuación como Métodos A, B, C, D y E, se discutirán ahora y se describirán detalladamente.



25 El Método A consiste de la reacción de un compuesto de la Fórmula III con un isocianato orgánico de la fórmula  $R^1-N=C=O$ , en presencia de una base. La reacción

11.12.74

por lo general, se lleva a cabo poniendo en contacto los reactivos en un solvente apropiado a temperatura normalmente dentro de la escala de aproximadamente 25° C., a aproximadamente 120° C., y de preferencia a temperatura de aproximadamente 60° C., a aproximadamente 80° C. Los solventes apropiados que pueden usarse, son aquellos que servirán para disolver por lo menos uno de los reactivos y que no interaccionarán perjudicialmente, ya sea con los reactivos o con el producto. Los ejemplos de dichos solventes son los éteres, tales como el éter de dietilo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano; los hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; las cetonas alifáticas inferiores, tales como acetona, cetona de metiletilo y cetona de metilisobutilo; los ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y las amidas terciarias, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona. Pueden utilizarse una amplia variedad de bases, que pertenecen a los tipos, tanto orgánicos como inorgánicos en este procedimiento, puesto que parece ser que la función principal del agente básico es formar una sal del reactivo de sulfonamida. Las bases que se utilizan incluyen aminas terciarias, tales como trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, quinolina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio

e hidróxido de potasio, alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio y etóxido de sodio; hidruros de metal, por ejemplo, hidruro de sodio e hidruro de calcio, carbonatos de metal, por ejemplo carbonato de sodio y carbonato de potasio; y metales alcalinos, tales como sodio y potasio. En la mayoría de los casos, se emplea un equivalente molar de la base, basándose en la sulfonamida usada, pero pueden utilizarse satisfactoriamente cantidades más pequeñas o más grandes que un equivalente molar. Aún cuando la práctica común es ayudar a un exceso de isocianato uno o dos veces mayor, esto no es esencial, y algunas veces se utilizan proporciones equimolares, particularmente en aquellos casos en donde sería inconveniente mover el exceso del isocianato del producto. De hecho, es posible emplear un exceso de la sulfonamida, en cuyo caso, cierta cantidad de la sulfonamida permanece al final de la reacción. Cuando se trata a temperatura de aproximadamente 80° C., se utilizan, por lo general, periodos de tiempo de reacción de unas cuantas horas, por ejemplo, . Una manera particularmente conveniente para aislar el producto, involucra añadir la mezcla de reacción a un exceso de ácido acuoso diluido. Si esto ocasiona que se precipite el producto, se filtra directamente. Alternativamente se extrae en un solvente orgánico inmiscible en agua, que luego se separa y se evapora, dejando el producto crudo. En mu-

11.12.74

chos casos, el producto crudo es esencialmente puro pero, si se desea, puede purificarse adicionalmente mediante métodos ya conocidos en el ramo.

5 Como se apreciará por las personas expertas en el ramo, es posible preformar una sal de lasulfonamida de partida, que luego se trata con el isocianato en un paso subsecuente. En este caso, funcionan el mismo método y condiciones que se discute en lo que antecede, en el segun-  
do paso de este procedimiento de dos pasos.

10 Los isocianatos de partida que se usan en el Método A son artículos comerciales o pueden prepararse fácilmente mediante reacción de la amina apropiada con fos-  
geno, usando el método dado a conocer por Shriner, Horne y Cox en Síntesis Orgánica, Volumen Colectivo II, 453  
15 (1943).

El Método B consiste de la reacción de un com-  
puesto de la fórmula III con un cloruro de carbamóilo de  
la fórmula  $Z-C(=O)-Cl$  o  $R^1R^2N-C(=O)-Cl$ , en presencia de una  
base. En un procedimiento típico, se añade aproximadamen-  
te un equivalente molar del cloruro de carbamóilo a una so-  
lución o suspensión de la sulfonamida de la fórmula III en  
un solvente apropiado, en presencia de una base. Los mis-  
mos solventes y bases que se enumeran en lo que antecede  
para el Método A funcionan en este procedimiento y se em-  
20 plea comúnmente más o menos un equivalente molar de la ba-  
25

11.12.74

se. Por otra parte, pueden utilizarse cantidades más grandes de la base en aquellos casos, en donde el exceso de la base no afecte perjudicialmente ni los reactivos ni los productos. Desde luego, se usa comúnmente un exceso cuando la base no es soluble en el medio de reacción. La temperatura de reacción y el tiempo de la reacción varían de acuerdo con una variedad de factores, tales como la reactividad y concentraciones de los reactivos y la solubilidad de los reactivos en el sistema del solvente específico seleccionado. Sin embargo, la reacción por lo general se lleva a cabo dentro de la escala de temperatura de aproximadamente 40° C., a 120° C., y de preferencia de aproximadamente 50° C., a aproximadamente 80° C. A estas últimas temperaturas se utilizan tiempos de reacción de horas, por ejemplo, típicamente de cuatro horas. El producto puede aislarse, usando los métodos que se discuten en lo que antecede en el Método A.

Una variación alternativa para el Método B, que se aproxima al procedimiento de Schotten-Baumann y que es conveniente en ciertos casos, consiste de añadir el cloruro de carbamofilo a una solución de la sulfonamida en agua, más o menos a temperatura ambiente, con el pH manteniéndose dentro de la escala de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0, durante y después de la adición. Al final de la reacción, se requiere típicamente más o menos una hora, la mez-

cla de reacción se acidifica. Si el producto se precipita, se filtra. Alternativamente, puede extraerse en un solvente orgánico inmiscible en agua, que luego se separa y se evapora, dejando el producto crudo.

5 Los cloruros de carbamóilo que se usan en el Método B son artículos comerciales o pueden prepararse fácilmente mediante reacción de la amina apropiada con fosgeno, usando los métodos discutidos por Peterson en Houben-Wyl's "Methoden der Organischen Chemie", 8, 115-118 (1962).

10 En el Método C, una sulfonamida de la fórmula III, reacciona con un derivado de urea de la fórmula  $R^1NH-CO-NR^3R^4$ , en presencia de una base, en donde  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, alquenoilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cicloalquilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, bencilo, feniletilo y  $R^3$ , en donde cada mitad sustituida se substituye mediante hasta tres

15 miembros que se seleccionan del grupo que consiste de cloro, fluor, bromo, nitro, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos típicos de los grupos arilo son fenilo y naftilo, y los ejemplos típicos de los grupos heteroarilo

20 son piridilo, tiazolilo, oxazolilo y quinolilo. Una configuración

25

11.12.74

particularmente conveniente para la mitad de urea que se usa en este Método es aquella en donde  $R^3$  y  $R^4$ , cada una es fenilo. La reacción se lleva a cabo poniendo en contacto la sulfonamida y la urea, usando exactamente los mismos solventes, parámetros de reacción, bases y relaciones de reactivos, etc., que se han descrito en lo que antecede, para el funcionamiento del Método A. Desde luego, se supone que, bajo la influencia de la base la urea de la fórmula  $R^1NH-CO-NR^3R^4$  actúa como una fuente de isocianato. Sin embargo, esto es un asunto de teoría, y de ninguna manera afecta la conducción de la reacción.

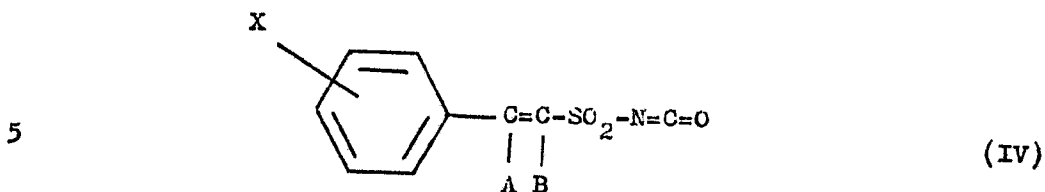
Las ureas substituidas de la fórmula  $R^1NH-CO-NR^3R^4$  se preparan a partir de la amina apropiada de la fórmula  $R^1NH_2$  y cloruro de carbamilo de la fórmula  $Cl-CO-NR^2R^4$ , usando el procedimiento de McManus y otros. (Diario de la Química Medicinal, 8, 766 (1965)), y variaciones pequeñas del mismo. Los cloruros de carbamilo de la fórmula  $Cl-CO-NR^3R^4$  se obtienen de la amina apropiada de la fórmula  $HNR^3R^4$  y fosgeno, tal y como se ha indicado en el Método B.

El Método D consiste de la reacción de un isocianato de sulfonilo de la fórmula IV, en donde X, A y B son como se ha definido anteriormente, con la amina apropiada de la fórmula  $H_2$  o  $HNR^1R^2$ . La reacción por lo general, se lleva a cabo poniendo en contacto el isocianato y

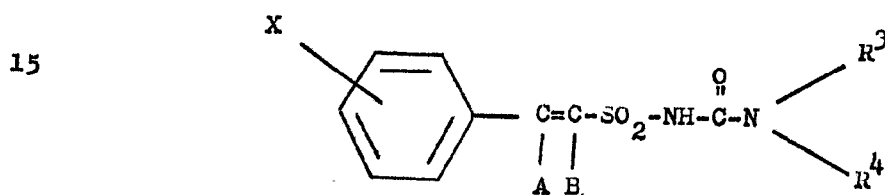
la amina en un solvente orgánico inerte a la reacción, más o menos a temperatura ambiente, hasta que se complete prácticamente la reacción. Los periodos de tiempo de reacción de unas cuantas horas, v.gr., de aproximadamente una hora a aproximadamente doce horas, son los que se utilizan comúnmente. Los mismos solventes enumerados en el Método A son útiles en el procedimiento presente, y el producto se recupera mediante métodos que se discuten en lo que antecede bajo el Método A. Aún cuando, la relación de isocianato a amina no es crítica, y el uso de un exceso de cualesquiera de los componentes conducirá satisfactoriamente a la producción del producto, es usual emplear un pequeño exceso de la amina, por ejemplo, un exceso de una sola vez.

Los isocianatos de sulfonilo de partida se preparan de la sulfonamida correspondiente de la fórmula III, mediante reacción con un exceso de cloruro de oxalilo, seguido por pirólisis del intermedio de cloruro de ácido oxámico obtenido de esta manera. Dichas transformaciones son bien conocidas en el ramo. Véase, por ejemplo, de Franz y Osuch, Diario de la Química Orgánica, 29, 2592 (1964). Un procedimiento conveniente en muchos casos es usar el isocianato de sulfonilo en el solvente, en donde se prepara, sin aislamiento. Además, si se desea, el cloruro del ácido oxámico puede tratarse directamente con la amina, y esto conducirá satisfactoriamente a la formación de un compuesto

de la fórmula I o II.



10 El Método E consiste de la reacción de una ami  
na de la fórmula  $HZ$  o  $HNR^1R^2$  con un compuesto de la fórmula  
la V, en donde  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se ha definido  
anteriormente. La reacción por lo general, se lleva a ca-  
bo calentando los dos reactivos juntos



20 en un solvente orgánico inerte a la reacción, que usualmen-  
te es un solvente polar orgánico que sirve para disolver  
los reactivos. Los solventes apropiados son, por ejemplo,  
alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y n-buta  
nol; glicoles, tales como etilenglicol y propilenglicol;  
éteres tales como dioxano y 1,2-dimetoxietano; acetonitri  
25 lo; y amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida,  
11.12.74

N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona. La temperatura y la duración de la reacción que se requiere para completar la conversión en el producto, están interrelacionados. A temperaturas más bajas, se requieren periodos de tiempo más prolongados, mientras que a temperaturas más elevadas, la reacción se completa en un periodo de tiempo más corto. Además, el regimen de la reacción depende de la nucleofilicidad de la amina reactiva y la eficiencia del grupo de salida. En cualquier caso, se usan por lo general, periodos de tiempo de reacción de unas cuantas horas y la reacción normalmente se lleva a cabo dentro de la escala de temperatura de aproximadamente 50° C., a aproximadamente 150° C., y de preferencia dentro de la escala de aproximadamente 80° C., a 100° C. A temperatura de más o menos 100° C., se usa comúnmente un periodo de reacción de aproximadamente 5 horas. Si se desea, el compuesto de partida de la fórmula V puede usarse en la forma de una sal, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de potasio. Alternativamente, el compuesto de la fórmula V puede introducirse en el medio de reacción en la forma de una sal, que luego se neutraliza mediante la adición de un ácido alcanóico, tal como el ácido acético. Aún cuando los reactivos en este Método se combinan normalmente en proporciones equimolares, la relación del reactivo no es crítica y puede usar

25

11.12.74

se satisfactoriamente un exceso de cualesquiera de los componentes. El producto puede aislarse mediante evaporación del solvente al vacío, y luego dividir el residuo entre ácido acuoso diluido y un solvente orgánico inmiscible en agua. La evaporación del solvente orgánico proporciona entonces el producto crudo, que luego puede purificarse adicionalmente mediante métodos bien conocidos, si es que se desea.

En ciertos casos, el Método D se lleva a cabo en ausencia de un solvente. En este caso, la sulfonamida de la fórmula V y la amina simplemente se calientan juntas, hasta que prácticamente se complete la conversión del producto. Como se ha indicado en lo que antecede, se usan períodos de tiempo de reacción de unas cuantas horas, v.gr., de aproximadamente 5 horas y la reacción por lo general se lleva a cabo, a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente 50° C., a aproximadamente 150° C., y de preferencia dentro de la escala de aproximadamente 80° C., a aproximadamente 100° C. Esta variación específica es conveniente cuando el compuesto de la fórmula V y la amina están presentes en la fase líquida a la temperatura de reacción.

Aún cuando no se ha elucidado la manera detallada del Método D, se tiene la hipótesis de que cierta cantidad del isocianato de sulfonilo de la fórmula IV se genera in situ durante la reacción.

Los valores preferidos para  $R^3$  son alquilo que

tiene de uno a seis átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido mediante hasta dos mitades que se seleccionan del grupo que consiste de fluor, cloro, bromo, nitro, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y alcoxi que  
5 tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y los valores preferidos para  $R^4$  son hidrógeno y  $R^3$ . Los materiales de partida, particularmente preferidos de la fórmula V, son aquellos en donde  $R^3$  y  $R^4$  cada uno es fenilo.

Los compuestos de la fórmula IV se preparan mediante reacción de la sulfonamida apropiada de la fórmula  
10 III con un cloruro de carbamoilo de la fórmula  $Cl-CO-NR^3R^4$ , usando el procedimiento que se discute en el Método B.

Como se apreciará por aquellas personas expertas en el ramo, no todos los métodos A, B, C y D son igualmente aplicables a la síntesis de todos los compuestos de  
15 las fórmulas I y II. Por ejemplo, los Métodos A y C son apropiados únicamente para preparar los compuestos de la fórmula II, en donde ya sea  $R^1$  o  $R^2$  es hidrógeno. En un caso individual, el experto seleccionará el método sintético  
20 que sea más apropiado, basándose en factores, tales como por ejemplo, la factibilidad de las reacciones químicas, la disponibilidad de los materiales de partida, la reactividad de los materiales de partida, la estabilidad de los reactivos y de los productos y la escala de reacción que  
25 debe llevarse a cabo.

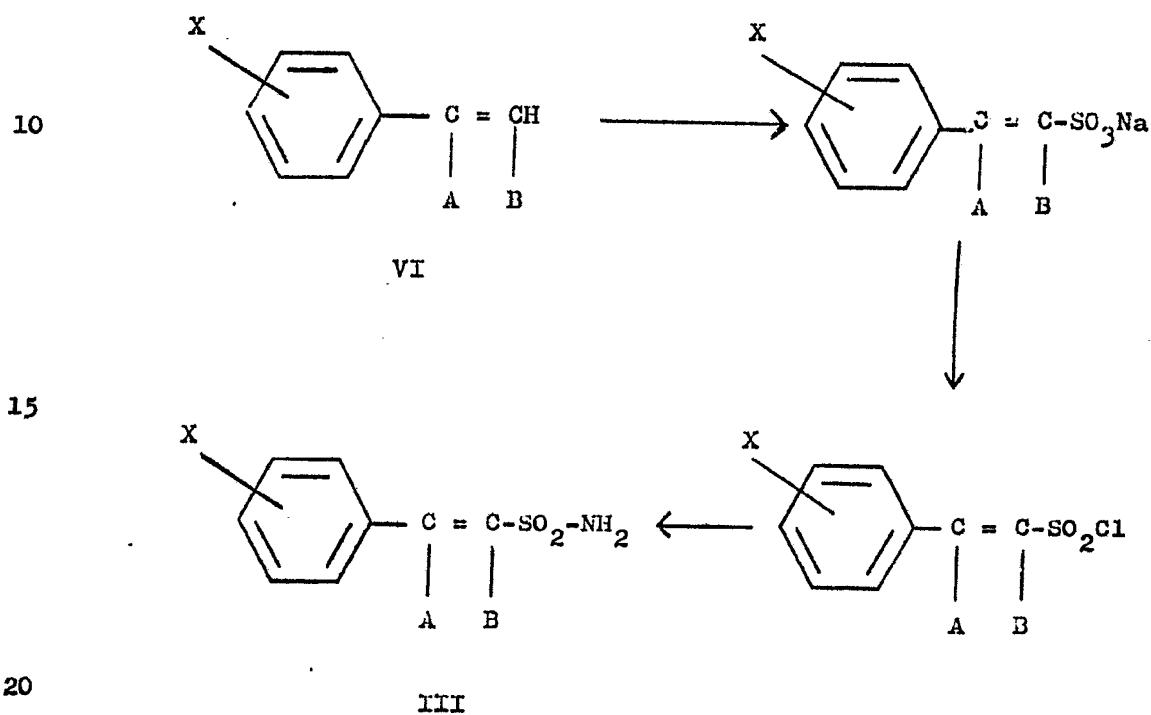
Un método sintético alternativo adicional que se usa específicamente para aquellos compuestos de la fórmula II, en donde ya sea  $R^1$  o  $R^2$  sea carboxialquilo, es la hidrólisis del compuesto correspondiente de la fórmula II, en donde ya sea  $R^1$  o  $R^2$  es alcoxicarbonilalquilo. Debido a las características de estabilidad de los citados compuestos de la fórmula II, y la facilidad de funcionamiento, la hidrólisis presente, por lo general se lleva a cabo usando condiciones básicas. En muchos casos es suficiente simplemente disolver el éster en una solución diluida de hidróxido de sodio, almacenar la solución a temperatura ambiente durante unas cuantas horas y luego acidificar la solución. El producto se precipita, ya sea en una forma que puede filtrarse o se extrae en un solvente inmiscible en agua, tal como acetato de etilo. El solvente se seca luego y se evapora a fin de recuperar el producto crudo. Sin embargo, pueden añadirse una variedad de co-solventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores, por ejemplo metanol y etanol o acetona, para ayudar a la disolución. Asimismo, son igualmente capaces de funcionar varias otras bases conocidas en el ramo, como siendo útiles para reacciones de hidrólisis alcalina, tales como por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato de sodio y carbonato de potasio. El agente básico, normalmente estará presente hasta el grado en que por lo menos

11.12.74

5 sea un equivalente molar basándose en el éster usado, pero pueden utilizarse cantidades mayores hasta de aproximadamente veinte equivalentes molares. Aún cuando la reacción se lleva a cabo comúnmente a temperatura ambiente, es posible usar temperaturas dentro de la escala de aproximadamente 0° C., a aproximadamente 100° C. El tiempo de la reacción varía de acuerdo con la temperatura, puesto que la reacción avanza más rápidamente a medida que se aumenta la temperatura de la reacción. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura de aproximadamente 25° C., a 50° C., se utilizan comúnmente periodos de tiempos de reacción de varias horas, por ejemplo, durante la noche.

10 Un método sintético alternativo adicional se usa para preparar los compuestos de la fórmula I, en donde Z es ( $\int$ hidroxifenil $\int$ alquil)piperidino. El método consiste de la desmetilación del compuesto apropiado de la fórmula I, en donde Z es el ( $\int$ metoxifenil $\int$ alquil)piperidino correspondiente. La desmetilación se lleva a cabo mediante métodos conocidos en el ramo para dicha transformación, los cuales no afectan perjudicialmente el resto de la molécula. Un reactivo conveniente específico a este respecto, es el tribromuro de boro, el uso del cual se discute por Fieser y Fieser en "Reactivos para la Síntesis Orgánica", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1967, página 66.

Como se discute en lo que antecede, los reactivos de partida usados en los Métodos A, B, C, D y E son las sulfonamidas de la fórmula III. Estas sulfonamidas pueden prepararse de los derivados de eteno de la fórmula VI, mediante cualesquiera de dos métodos. El primero de estos consiste de la siguiente secuencia de reacciones:



Los reactivos y las condiciones que se usen en esta secuencia, son aquellas que se describen, con variaciones pequeñas por Bordwell y otros, (Diario de la Sociedad Americana Química, 68, 139 (1946) para el caso en don-

25  
11.12.74

5

de A, B, y X cada uno es hidrógeno. El funcionamiento de esta secuencia de reacción se ejemplifica además en la patente Norteamericana Número 2,979,437. El segundo método usado para la conversión de los derivados de eteno de la fórmula VI en las sulfonamidas correspondientes de la fórmula III, consiste del tratamiento de los derivados de eteno con cloruro de sulfurilo en N,N-dimetilformamida seguido por amoníaco, usando las condiciones de Culbertson y Dietz (Diario de la Sociedad Química [Londres], Parte C, 992 [1968]) y variaciones pequeñas del mismo.

10

15

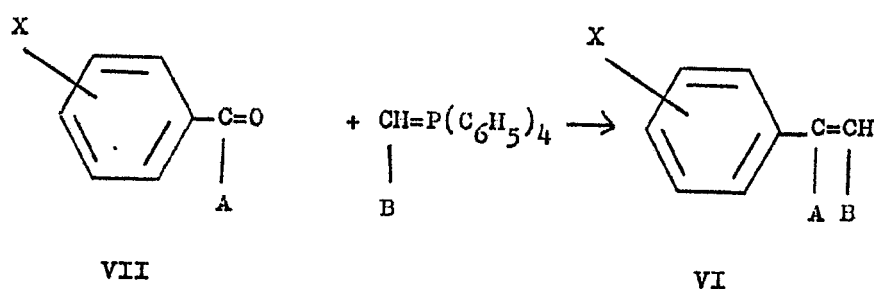
Los derivados de eteno de la fórmula VI son artículos comerciales o pueden prepararse ya sea mediante dos métodos generales, ambos bien conocidos en el ramo. El primer método consiste de una reacción de Wittig entre un compuesto de carbonilo de la fórmula VII y el derivado de ilid de una sal de fosfonio de la fórmula  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{B}^+\text{Y}^-$ , en donde Y es cloruro o bromuro, tal como se ha discutido y se describe por Maercker en "Reacciones Orgánicas, 14 270 (1965), y por Deno y otros, en el Diario de la Sociedad Americana Química, 87, 2157 (1965).

20

25

11.12.74

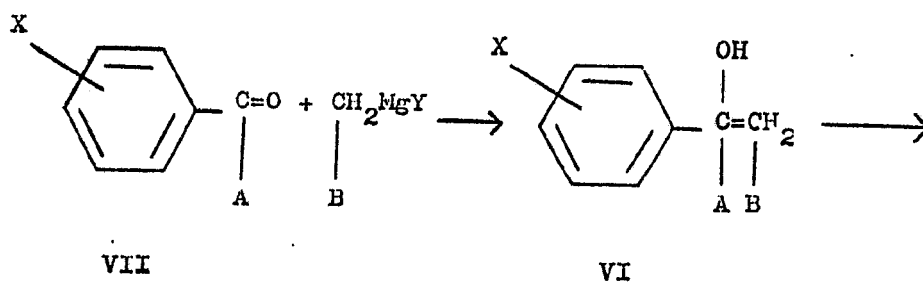
5



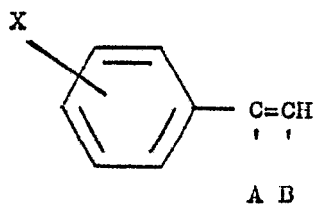
10

El segundo método consiste de la reacción de un compuesto de carbonilo de la fórmula VII con un reactivo de Grignard de la fórmula  $\text{BCl}_2\text{MgY}$ , en donde Y es cloro o bromuro, seguido por deshidratación catalizada con ácido del carbinol producida de esta manera de acuerdo con los procedimientos que se discuten por Emerson en *Revistas Químicas*, 45, 347 (1949), por ejemplo:

15



20



25

11.12.74

La elección entre estos dos métodos normalmente se efectuará por el experto sobre la base de factores tales como la disponibilidad de los materiales de partida, la facilidad de funcionamiento del método a la escala de reacción propuesta, y la reactividad de los reactivos específicos.

Los compuestos de carbonilo de la fórmula VI son artículos comerciales que se preparan mediante el método publicado en la literatura. Las sales de fosfonio de la fórmula  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2\text{B}^+\text{Y}^-$ , convenientemente se preparan a partir de trifenilforfina y el haluro de alquilo apropiado, de acuerdo con los procedimientos dados a conocer por Maercker, loc. cit., páginas 388 a 393. Los haluros de alquilo pueden todos obtenerse comercialmente.

Como se apreciará por las personas expertas en el ramo, muchas de las alquensulfonamidas de la fórmula II son útiles, no solamente como agentes hipolipidémicos, sino también como intermedios para la preparación de agentes hipolipidémicos. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula II, en donde ya sea  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo que consiste de fenilo y fenilo substituído mediante una mitad que se selecciona del grupo que consiste de fluor, cloro, bromo, nitro, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, son útiles como materiales de partida para el Método

11.12.74

E, descrito con anterioridad. Además, los compuestos de la fórmula II, en donde ya sea  $R^1$  o  $R^2$  es alcóxicarbonilalquilo, son valiosos como materiales de partida para la preparación mediante hidrólisis, de los compuestos correspondientes de la fórmula II, en donde ya sea  $R^1$  o  $R^2$  es carbóalquilo.

Las propiedades hipolipidémicas de los compuestos de la presente invención se demuestran fácilmente, mediante cualesquiera de dos métodos. En el primer método que es esencialmente el método usado por Newman y otros (Lípidos, 8, 378 1973), se demuestra la capacidad de los compuestos para inhibir en las ratas la hiperlipidemia inducida por Triton. Se inyecta una dosis de 300 miligramos por kilogramo de Triton WR-1339 en ratas macho normales, Sprague-Dawley que se han tratado oralmente con el compuesto de prueba. Después de una dosificación oral adicional, con el compuesto de prueba, las ratas se someten a exsanguinación a través de la aorta abdominal bajo anestesia de pentobarbital y se obtiene el plasma de la sangre heparinizada. Se mide la concentración del colesterol del plasma usando el Auto-Analizador (Método Technicon N-24a), y el valor se compara de aquel obtenido de los animales de control que han recibido el tratamiento con Tritón pero ningún compuesto de prueba. El nivel del colesterol del plasma en el compuesto de prueba alimentado a los animales se en-

11.12.74

cuentra que es significativamente menor cuando se compara con los niveles en los animales que no reciben el compuesto de prueba.

5 En el segundo método para medir las propiedades hipolipidémicas de los compuestos de la presente invención, se dosifican oralmente perros cruzados, adultos normales, dos veces diariamente con el compuesto de prueba durante un periodo de seis días. Durante el periodo de la prueba, los perros se alimentan una vez al día, a las 12:00 horas.

10 En la mañana del sexto día, los perros se sangran de la vena yugular y se mide el colesterol del plasma mediante el método adaptado para usarse en el Autoanalizador Technicon. El nivel obtenido en un perro determinado se compara con el valor de la línea básica para el perro, que se ha determinado al comienzo de la prueba. El nivel del colesterol

15 del plasma se encuentra que es significativamente menor al final de la prueba, cuando se compara con el valor de la línea básica que se obtiene al comienzo de la prueba.

20 Una particularidad característica de los compuestos de la presente invención, es su capacidad para formar sales. Debido a su naturaleza acídica, las sulfonilureas tienen la capacidad de formar sales con agentes básicos, y todas las sales deben considerarse como una modalidad adicional de la invención. Las sales pueden prepararse fácil y convenientemente, por ejemplo, poniendo en contacto sim-

25

11.12.74

plemente los materiales acídicos y básicos, usualmente en una relación molar de 1:1 ya sea en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, tal y como sea apropiado. Las sales se recuperan, ya sea mediante filtración, median-  
5 te precipitación con un compuesto no solvente, mediante evaporación del solvente, tal y como sea apropiado, o en el caso de soluciones acuosas mediante liofilización.

Los agentes básicos empleados apropiadamente en las formación de la sal, pertenecen a tipos tanto orgá-  
10 nicos como inorgánicos, e incluyen amoníaco, aminas orgáni- cas, hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal al- calino, bicarbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalinotérreo, hidru-  
15 ros de metal alcalinotérreo y alcóxidos de metal alcalino- térreo. Los ejemplos representativos de dichas bases son las aminas primarias, tales como n-propilamina, n-butila- mina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-toluidina y octilamina; aminas secundarias, tales como dietilamina,  
20 N-metilanilina, morfolina, pirrolidina y piperidina; ami- nas terciarias, tales como trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo [4.3.0]-non-5-eno; hidróxidos, tales como hidróxido de so- dio, alcóxidos tales como etóxido de sodio y etóxido de po-  
25 tasio; hidruros tales como hidruro de calcio e hidruro de

sodio; carbonatos, tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio; y bicarbonatos, tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

5 Como se apreciará por aquellas personas expertas en el ramo, los compuestos de la fórmula II, en donde ya sea  $R^1$  o  $R^2$  es carboxialquilo tienen la capacidad adicional de formar sales de carboxilato. Estas sales, que pueden formarse exactamente de la misma manera y usando exactamente los mismos agentes básicos, que se han descrito en lo que antecede, quedan también dentro del alcance de la invención presente. En los casos en donde, un compuesto de la fórmula II tiene dos grupos ácidos, pueden prepararse tanto la mono-sales y di-sales. Cuando se toman en cuenta las di-sales, las dos especies catiónicas, pueden ser iguales o diferentes.

10

15

Aún cuando, cuando se propone el uso terapéutico para un compuesto de la presente invención se prefiere usar una sal farmacéuticamente aceptable, pueden utilizarse sales que no sean esas para una amplia variedad de otros objetos. Dichos objetos incluyen aislar y purificar los compuestos específicos e interconvertir las sales farmacéuticamente aceptables con sus duplicados que no contienen sal.

20

Las propiedades hipolipidémicas de las alquen sulfonamidas de la presente invención las hacen particular-

25

11.12.74

mente apropiadas y valiosas para el control de la hiperlipidemia en los mamíferos, especialmente en los seres humanos. Para uso terapéutico de un compuesto de esta invención, el compuesto puede administrarse sólo, o de preferencia puede mezclarse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El portador o diluyente se selecciona sobre la base del modo de administración propuesto, así como de la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo. Por ejemplo, cuando se toma en cuenta un modo de administración oral, puede utilizarse una alquensulfonamida hipolipidémica de esta invención en la forma de pastillas, cápsulas, comprimidos, tricizcos, polvos, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones y semejantes, de acuerdo con la práctica farmacéutica normal. La relación proporcional del ingrediente activo al portador, naturalmente dependerá de la naturaleza química, la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo, así como la dosis propuesta. En el caso de pastillas para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz, y agentes lubricantes, tales como esterotex K que se añade comúnmente. Para administración oral, en forma de cápsulas, los diluyentes útiles son lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren para uso oral suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes egluco

11.12.74

rantes y/o de sabor. Para administración parenteral se incluye uso intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intravenoso, se preparan usualmente soluciones estériles del ingrediente activo y el pH de la soluciones debe ajustarse y regularse apropiadamente. Para uso intravenoso, la concentración total de los solutos debe controlarse para hacer isotónica la preparación.

Cuando se usan los compuestos hipolipidémicos de esta invención para un control, es decir, para la cura o profilaxis de la hiperlipidemia en los seres humanos, las dosificaciones diarias normalmente determinarán mediante el médico que atiende al paciente. Además, estas dosificaciones variarán de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual así como la seriedad de los síntomas del paciente. Sin embargo, en la mayoría de los casos, una dosificación diaria efectiva será dentro de la escala de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 3,0 gramos, en dosis individuales o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones que queden fuera de estos límites, en algunos casos.

Se proporcionan los siguientes ejemplos únicamente para el objeto de ilustración adicional.

Ejemplo I

N-(N-butilcarbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida

A la mezcla de 80 mililitros de trietilamina y

25  
11.12.74

50 mililitros de N,N-dimetilformamida, se añaden 39,5 gramos de 1-fenilpropen-2-sulfonamida seguido por 32,5 mililitros de isocianato de n-butilo. La mezcla se calienta a temperatura de 85° a 90° C., con agitación, durante 75 minutos. Se enfría a temperatura ambiente, y luego se vacía con agitación en 1 litro de ácido acético al 20 por ciento. Después de 30 minutos adicionales de agitación, el material precipitado que se forma se filtra y luego se disuelve en 300 mililitros de acetona caliente. La acetona se filtra y luego se deja enfriar lentamente. El producto crudo que se precipita se filtra, se lava con acetona acuosa y se deja secar. Las aguas madres de acetona se diluyen con agua, lo cual ocasiona que se precipite una segunda cosecha del producto. Se filtra. Las cosechas se combinan y luego se recristalizan de etanol, proporcionando 28 gramos de N-(N-butilcarbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida, de temperatura de fusión de 135° a 136° C.

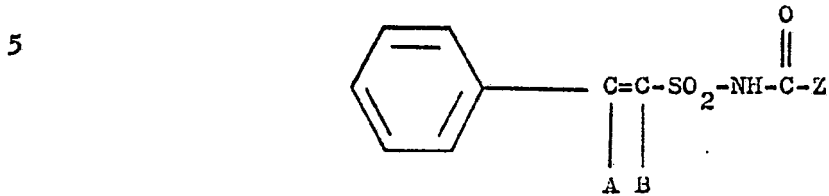
Análisis- Calculado para  $C_{14}H_{20}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 56,74; H, 6,80; N, 9,45. Encontrado: (porcentaje): C, 56,64; H, 6,78; N, 9,27.

#### Ejemplo II

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, y haciendo reaccionar ya sea 1-fenilpropen-2-sulfonamida, 2-fenilprop

11.12.74

pen-1-sulfonamida o 2,2-difeniletensulfonamida con el iso  
cianato apropiado, se preparan los siguientes compuestos



10

15

20

25

11.12.74

11.12.74

Análisis

		Calculado (%)			Encontrado (%)				
A	B	Z	temp. fusión (°C)	C	H	N	C	H	N
hidrógeno	metilo	N-isopropilamino	191-192	55,31	6,43	9,92	55,48	6,39	0,65
hidrógeno	metilo	N-propilamino	190-192	55,31	6,43	9,92	55,61	6,51	10,19
hidrógeno	metilo	N-heptadecilamino	118,5-122	68,26	9,82	5,69	68,18	10,12	5,66
metilo	hidrógeno	N-propilamino	176-178	55,31	6,43	9,92	55,22	6,40	9,84
metilo	hidrógeno	N-ciclohexilamino	155-158	59,60	6,88	8,69	59,91	7,21	8,62
hidrógeno	metilo	N-ciclohexilamino	142-146	59,60	6,88	8,69	59,52	7,01	8,79
metilo	hidrógeno	N-isopropilamino	163-165	55,31	6,43	9,92	55,23	6,32	9,81
hidrógeno	metilo	N-(m-tolil)amino	137-139	61,81	5,49	8,48	61,94	5,49	8,34
metilo	hidrógeno	N-propilamino	103-105	56,73	6,80	9,45	56,53	6,98	9,69
hidrógeno	hidrógeno	N-(etoxicarbonilmetil)amino	172-174	50,00	5,16	8,97	50,12	5,13	9,02
hidrógeno	hidrógeno	N-(1-adamantil)amino	186-187,5	63,32	6,71	7,77	63,29	6,81	7,67

131

11.12.74

A	B	Z	temp. fusión (°C.)	C	H	N
hidrógeno	metilo	N-(ter-butil)amino	181-182	56,74	6,80	9,45
hidrógeno	metilo	N-(1-adamantil)amino	168-170	64,15	7,00	7,48
hidrógeno	metilo	N-(etoxicarbonil- metil)amino	181-182	51,23	5,56	8,59
hidrógeno	hidrógeno	N-(1-metoxicarbonil- 2-feniletil)amino	168-170	51,88	5,99	7,56
hidrógeno	hidrógeno	N-(1-metoxicarbonil- 3-metilbut-1-il)amino	156-158	54,23	6,26	7,91
fenilo	hidrógeno	N-isopropilamino	209-210	62,78	5,85	8,14
fenilo	hidrógeno	N-propilamino	184-186	62,78	5,85	8,14
				56,48	6,85	9,49
				64,23	6,86	7,50
				51,61	5,59	8,56
				51,76	5,90	7,57
				54,12	6,25	7,94
				62,44	5,94	8,14
				62,56	5,89	8,00

1 36 1

EJEMPLO III

Cuando el isocianato de metilo, isocianato de etilo, isocianato de isobutilo, isocianato de n-hexilo, isocianato de n-heptilo, isocianato de n-decilo, isocianato de alilo, isocianato de 3,3-dimetilbut-2-ilo, isocianato de ciclopropilo, isocianato de ciclopentilo, isocianato de ciclohexilo, isocianato de cicloheptilo, isocianato de fenilo, isocianato de p-fluofenilo, isocianato de m-bromofenilo, isocianato de m-nitrofenilo, isocianato de p-tolilo, isocianato de p-etilfenilo, isocianato de p-clorofenilo, isocianato de o-clorofenilo, isocianato de p-metoxifenilo, isocianato de m-etoxifenilo, isocianato de p-butoxifenilo, isocianato de m-metoxifenilo, isocianato de bencilo, isocianato de 1-feniletilo, isocianato de 2-feniletilo, isocianato de etoxicarbonilmetilo e isocianato de metoxicarbonilmetilo, respectivamente, reacciona con 2-fenil-but-1-en-1-sulfonamida, 2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida, 2-(p-metoxifenil)propen-1-sulfonamida, 1-(m-clorofenil)propen-2-sulfonamida, 2-(p-clorofenil)but-1-en-1-sulfonamida, 1,2-difeniletensulfonamida, 3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida, 1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida, 1-fenilpropen-2-sulfonamida, 1,2-difenilpropen-1-sulfonamida, 1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida, 2-(p-tolilpropen-1-sulfonamida, 2-(p-isopropilfenil)propen-1-sulfonamida, 1-(p-etoxifenil)propen-

5  
10  
15  
20  
25

11.12.74

- 37 -

1-sulfonamida, 2-(p-fluofenil)propen-2-sulfonamida, 2,2-di-  
feniletensulfonamida, 2-(p-butoxifenil)propen-1-sulfonamida,  
2-(p-tolil)propen-1-sulfonamida, 1-fenilbut-1-en-2-sulfona-  
mida, 3-(m-clorofenil)but-2-en-sulfonamida, 2-(p-clorofenil)-  
5 -2-feniletensulfonamida, 2-(p-clorofenil)propen-1-sulfona-  
mida, 2-(p,n-butilfenil)propen-1-sulfonamida, 2-fenilpropen-  
-1-sulfonamida, 1-fenilpropen-2-sulfonamida, 2-(m-metoxife-  
nil)propen-1-sulfonamida, y 2-(p-bifenil)propen-1-sulfona-  
mida, respectivamente, de conformidad con el procedimiento  
10 del Ejemplo I, se producen los siguientes compuestos:  
N-(N-metilcarbamil)-2-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,  
N-(N-etilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N-isobutilcarbamoil)-2-(p-metoxifenil)propen-1-sulfona-  
mida,  
15 N-(N,n-hexilcarbamoil)-1-(m-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
N-(N,n-heptilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)but-1-en-1-sulfona-  
mida,  
N-(N-decilcarbamoil)-1,2-difeniletensulfonamida,  
N,N-alilcarbamoil)-2-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,  
20 N-(N-[3,3-dimetilbut-2-il]carbamoil)-1-(p-clorofenil)propen-  
1-sulfonamida,  
N-(N-ciclopropilcarbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-(N-ciclopentilcarbamoil)-1,2-difenilpropen-1-sulfonamida,  
N-(N-ciclohexilcarbamoil)-1-(p-clorofenil)propen-2-sulfona-  
25 mida,

N-(N-cicloheptilcarbamoil)-2-(p-tolil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N-fenilcarbamoil)-2-(p-isopropilfenil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N-p-fluofenilcarbamoil)-1-(p-etoxifenil)propen-2-sulfona  
mida,  
N-(N-m-bromofenilcarbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
5 N-(N-m-nitrofenilcarbamoil)-2-(p-fluofenil)propen-1-sulfona  
mida,  
N-(N-p-tolilcarbamoil)-2,2-difeniletensulfonamida,  
N-(N-p-etilfenilcarbamoil)-2-(p-butoxifenil)propen-1-sulfon  
amida  
10 N-(N-p-clorofenilcarbamoil)-2-(p-tolil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N-p-clorofenilcarbamoil)-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
N-(N-p-metoxifenilcarbamoil)-3-(m-clorofenil)but-2-en-2-sul  
fonamida,  
N-(N-m-etoxifenilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)-2-feniletensul  
15 fonamida,  
N-(N-p-butoxifenilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)propen-1-sul  
fonamida,  
N-(N-m-metoxifenilcarbamoil)-2-(p-n-butilfenil)-propen-1-  
-sulfonamida,  
20 N-(N-benzilcarbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
N-(N-[1-feniletil]carbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
N-(N-[2-feniletil]carbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-(N-[etoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-(m-metoxifenil)pro  
pen-1-sulfonamida, y  
25 N-(N-[metoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-(p-bifenil)propen-

-1-sulfonamida, respectivamente.

Ejemplo IV

N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida

5 A una suspensión de 35 gramos de carbonato de potasio en 500 mililitros de acetona, se añaden 16,3 gramos de 2-fenil-etensulfonamida y 35 gramos de cloruro de N,N-  
10 -difenilcarbamoilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación durante 5 y media horas. Los materia  
les insolubles se filtran de la acetona caliente, y luego la acetona se concentra hasta sequedad al vacío. El resi-  
duo se toma en una suspensión acuosa en 300 mililitros de éter y luego se filtra. Esto proporciona 43 gramos de la  
sal de potasio del producto.

15 La sal de potasio se disuelve en una mezcla de 200 mililitros de acetona y 50 mililitros de agua. La so-  
lución se acidifica usando ácido clorhídrico concentrado, y luego se añaden 50 mililitros de agua. El sólido que se  
precipita se filtra, y se lava sucesivamente con acetona  
20 y agua (1:1) y luego con agua. Esto proporciona 33 gramos (87 por ciento) de la N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-fenileten  
sulfonamida, de temperatura de fusión de 185° a 188° C. La  
recristalización del producto da la temperatura de fusión  
hasta 189° a 191° C.

25

Análisis - Calculado para  $C_{21}H_{18}N_2O_3S$  (porcen

11.12.74

- 40 -

taje): C, 66,66; H, 4,80; N, 7,40. Encontrado (porcentaje): C, 66,46; H, 4,82; N, 7,17.

#### Ejemplo V

5 Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo IV con la excepción de que el cloruro de N,N-difenilcarbamoilo, usado en el mismo, se reemplaza por una cantidad equimolar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, se produce la N-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 160° a 162° C.

10 Análisis - Calculado para  $C_{14}H_{14}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 51,96; H, 5,55, N, 11,02. Encontrado (porcentaje): C, 51,88; H, 5,56, N, 11,07.

#### Ejemplo VI

15 Se repite el procedimiento del ejemplo IV con la excepción de que la 2-feniletensulfonamida usada en el mismo, se reemplaza por una cantidad equimolar de 1-fenilpropen-2-sulfonamida. El producto es la N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida, de temperatura de fusión de 175° a 179° C.

20 Análisis. Calculado para  $C_{22}H_{20}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 67,33; H, 5,14; N, 7,14. Encontrado (Porcentaje): C, 67,09; H, 5,24; N, 7,11.

25

11.12.74

EJEMPLO VII

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo IV, y la 2-feniletensulfonamida usada en el mismo se reemplaza por una cantidad equimolar de:

- 5 2-(4-bifenil)etensulfonamida,  
2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
2,2-difeniletensulfonamida,  
1,2-difeniletensulfonamida,  
10 2-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,  
1-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,  
3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,  
2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
15 2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
2-(p-bromofenil)etensulfonamida,  
2-(m-bromofenil)etensulfonamida,  
2-(p-fluofenil)etensulfonamida,  
2-(m-tolil)etensulfonamida,  
20 2-(p-etilfenil)etensulfonamida,  
2-(p-ter-butilfenil)etensulfonamida,  
2-(o-metoxifenil)etensulfonamida,  
2-(m-isopropoxifenil)etensulfonamida,  
2-(p-butoxifenil)etensulfonamida,  
25 2-(m-clorofenil)propen-1-sulfonamida,

2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
 2-(m-bromofenil)propen-1-sulfonamida,  
 2-(p-fluofenil)propen-1-sulfonamida,  
 2-(m-tolil)propen-1-sulfonamida,  
 5 2-(p-isopropilfenil)propen-1-sulfonamida,  
 2-(p-metoxifenil)propen-1-sulfonamida,  
 1-(o-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(m-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
 10 1-(p-fluofenil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(p-tolil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(m-metoxifenil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(p-etoxifenil)propen-2-sulfonamida,  
 2-(p-clorofenil)but-1-en-1-sulfonamida,  
 15 2-(p-tolil)but-1-en-1-sulfonamida,  
 2-(m-metoxifenil)but-1-en-1-sulfonamida,  
 1-(p-clorofenil)but-1-en-2-sulfonamida,  
 1-(m-metoxifenil)but-1-en-2-sulfonamida,  
 3-(p-clorofenil)but-2-en-2-sulfonamida, y  
 20 1,2-difenilpropen-1-sulfonamida,  
 respectivamente, esto proporciona:  
E-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(4-bifenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2,2-difeniletensulfonamida,  
 25 N-(N,N-difenilcarbamoil)-1,2-difeniletensulfonamida,

N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
5 N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(o-clorofenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-bromofenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-bromofenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-fluofenil)etensulfonamida,  
10 N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-tolil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-etilfenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-ter-butilfenil)-etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(o-metoxifenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-isopropoxifenil)etensulfonamida,  
15 N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-butoxifenil)etensulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-bromofenil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-fluofenil)propen-1-sulfonamida,  
20 N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-tolil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-isopropilfenil)propen-1-sulfo  
namida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-metoxifenil)propen-1-sulfona  
mida,  
25 N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(o-clorofenil)propen-2-sulfona

mida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(m-clorofenil)propen-2-sulfona  
mida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(p-clorofenil)propen-2-sulfona  
5 mida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(p-fluofenil)propen-2-sulfonami  
da,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(p-tolil)propen-2-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(m-metoxifenil)propen-2-sulfona  
10 mida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(p-etoxifenil)propen-2-sulfona  
mida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)but-1-en-1-sulfo  
namida,  
15 N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(p-tolil)but-1-en-1-sulfonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-(m-metoxifenil)but-1-en-1-sulfo  
namida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(p-clorofenil)but-1-en-1-sulfo  
namida,  
20 N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-(m-metoxifenil)but-1-en-1-sul  
fonamida,  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-3-(p-clorofenil)but-2-en-2-sulfo  
amida, y  
N-(N,N-difenilcarbamoil)-1,2-difenilpropen-1-sulfonamida,  
25 respectivamente.

11.12.74

EJEMPLO VIII

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo IV, y el componente de alquensulfonamida es:

- 5           2-feniletensulfonamida,  
          1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
          2-(p-metoxifenil)etensulfonamida,  
          2-(m-tolil)etensulfonamida,  
          2-(feniletensulfonamida,  
10           1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
          1-(p-fluofenil)propen-2-sulfonamida,  
          3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,  
          2-feniletensulfonamida,  
          2-(o-clorofenil)etensulfonamida,  
15           2-(m-metoxifenil)propen-1-sulfonamida,  
          2-(p-tolil)etensulfonamida,  
          2-(p-fluofenil)etensulfonamida,  
          2-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,  
          2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
20           1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
          2-(p-isopropoxifenil)etensulfonamida,  
          2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
          2-feniletensulfonamida,  
          2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
25           1,2-difenileteno, y

2-feniletensulfonamida,

respectivamente, y el componente de cloruro de carbamoilo  
es:

- 5 cloruro de  
N-fenil-N-(p-clorofenil)carbamoilo  
cloruro de N-fenil-N-(p-clorofenil)carbamoilo,  
cloruro de N-fenil-N-(p-clorofenil)carbamoilo,  
cloruro de N-fenil-N-(p-clorofenil)carbamoilo,  
10 cloruro de N,N-di(p-metoxifenil)carbamoilo,  
cloruro de N,N-di(p-metoxifenil)carbamoilo,  
cloruro de N-metil-N-(p-fluofenil)carbamoilo,  
cloruro de N-metil-N-(m-bromofenil)carbamoilo,  
cloruro de N-etil-N-(p-nitrofenil)carbamoilo,  
15 cloruro de N-(n-butil)-N-(p-tolil)carbamoilo,  
cloruro de N-(n-decil)-N-(p-etilfenil)carbamoilo,  
cloruro de N-metil-N-(p-ter-butilfenil)carbamoilo,  
cloruro de N-(n-propil)-N-(m-isopropoxifenil)carbamoilo,  
cloruro de N-(isopropil)-N-(p-N-butoxifenil)carbamoilo,  
cloruro de N-alil-N-fenilcarbamoilo,  
20 cloruro de N-bencil-N-fenilcarbamoilo,  
cloruro de piperidinocarbonilo,  
cloruro de (4-bencilpiperidino(carbonilo,  
cloruro de (4- $\int$ 3-fenilprop-1-il $\int$ piperidino)carbonilo,  
cloruro de (4- $\int$ 3-fenilprop-1-il $\int$ piperidino)carbonilo,  
cloruro de morfolinocarbonilo, y  
25 cloruro de (1,2,3,4-tetrahidroquinolino)carbonilo,

11.12.74

respectivamente, se preparan los siguientes compuestos:

- N-(N-fenil-N-[p-clorofenil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida,
- 5 N-(N-fenil-N-[p-clorofenil]carbamoil)-1-fenil-propen-2-sulfonamida,
- N-(N-fenil-N-[p-clorofenil]carbamoil)-2-(p-metoxifenil)eten sulfonamida,
- 10 N-(N-fenil-N-[p-clorofenil]carbamoil)-2-(m-tolil)etensulfonamida,
- N-(N,N-di[p-metoxifenil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida,
- N-(N,N-di[p-metoxifenil]carbamoil)-1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida,
- 15 N-(N-metil-N-[p-fluofenil]carbamoil)-1-(p-fluofenil)propen-2-sulfonamida,
- N-(N-metil-N-[m-bromofenil]carbamoil)-2-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,
- N-(N-etil-N-[p-nitrofenil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida,
- 20 N-(N-[n-butil]-N-[p-tolil]carbamoil)-1-(o-clorofenil)eten sulfonamida,
- N-(N-[n-decil]-N-[p-etilfenil]carbamoil)-2-(m-metoxifenil)-propen-1-sulfonamida,
- N-(N-metil-N-[p-ter-butilfenil]carbamoil)-2-(p-tolil)eten sulfonamida,
- 25 N-(N-[n-propil]-N-[m-isopropoxifenil]carbamoil)-2-(p-fluog

- fenil)etensulfonamida,  
N-(N-[isopropil]-N-[p,n-butoxifenil]carbamoil)-2-fenilbut-  
 -1-en-1-sulfonamida,  
N-(N-alil-N-fenilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)-etensulfonami  
 5 da,  
N-(N-bencil-N-fenilcarbamoil)-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
N-(piperidinocarbonil)-2-(p-isopropoxifenil)etensulfonamida,  
N-( $\square$ 4-bencilpiperidino $\square$ carbonil)-2-(m-clorofenil)-etensul  
 fonamida,  
 10 N-( $\square$ 4-(3-fenilprop-1-il)piperidino $\square$ carbonil)-2-fenilete  
 sulfonamida,  
N-( $\square$ 4-(3-fenilprop-1-il)piperidino $\square$ carbonil)-2-(p-clorofe  
 niletensulfonamida,  
N-(morfolinocarbonil)-1,2-difeniletensulfonamida, y  
 15 N-( $\square$ 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino $\square$ carbonil)-2-fenilete  
 sulfonamida,  
 respectivamente,

EJEMPLO IX

- 20 N-(N-[biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil]carbamoil)-2-  
feniletensulfonamida

A una solución de 1,8 gramos de 2-feniletensul  
 fonamida y 4,8 gramos de 1,1-difenil-3-(biciclo[2.2.1]hept-  
 25 -2-en-5-ilmetil)urea en 20 mililitros de N,N-dimetilforma

11.12.74

mida, se añaden con agitación 0,64 gramos de una dispersión al 56,6 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, a través de cuyo periodo de tiempo se forma un precipitado espeso. A la mezcla de reacción, se añaden luego 200 mililitros de éter. Después de agitarse durante 15 minutos, el material precipitado se filtra. Se disuelven en 50 mililitros de agua y luego el producto crudo se precipita mediante acidificación usando ácido clorhídrico concentrado. Se filtra y se recristaliza de acetona acuosa. El rendimiento es de 1,9 gramos (56 por ciento) de un sólido, de temperatura de fusión de 161° a 163,5° C.

Análisis. Calculado para  $C_{17}H_{20}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 61,43; H, 6,07; N, 8,43. Encontrado (porcentaje): C, 61,13; H, 5,95; N, 8,30.

Cuando se repite el procedimiento anteriormente citado, y la 2-feniletensulfonamida se reemplaza por una cantidad equimolar de 2-fenilpropen-2-sulfonamida, 1-fenilpropen-2-sulfonamida, 3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida, 2-fenilbut-1-en-2-sulfonamida, 2,2-difeniletensulfonamida, 2-(p-clorofenil)etensulfonamida, 2-(m-tolil)etensulfonamida, 2-(p-metoxifenil)etensulfonamida y 2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida, respectivamente, se producen:

N-(N-[biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil]carbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,

$N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-1\text{-fenilpropen-1-sulfonamida.}$

$N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-3\text{-fenil-but-2-en-2-sulfonamida,}$

5  $N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-1\text{-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,}$

$N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-2,2\text{-difeniletensulfonamida,}$

10  $N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-2\text{-}(p\text{-clorofenil})\text{etensulfonamida,}$

$N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-2\text{-}(m\text{-tolil})\text{etensulfonamida,}$

$N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-2\text{-}(p\text{-metoxifenil})\text{etensulfonamida, y}$

15  $N-(N-\text{bicyclo}[2.2.1]\text{hept-2-en-5-ilmetil})\text{carbamofl})-2\text{-}(p\text{-clorofenil})\text{propen-1-sulfonamida.}$

respectivamente.

20

#### EJEMPLO X

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo IX y usando la 2-feniletensulfonamida y 1,1-difenil-3-(endo-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptan-2-ilmetil)urea como los materiales de partida, se prepara la  $N-(N-\text{endo-7-oxabicyclo}[2.2.1]\text{heptan-2-ilmetil})\text{carbamofl})-1\text{-fenilpropen-1-sulfonamida.}$

25

11.12.74

-2-ilmetil]-carbamoil)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 176° a 178° C.

Análisis - Calculado para  $C_{16}H_{20}N_2O_4S$  (porcentaje): C, 57,13; H, 5,99; N, 8,33. Encontrado (porcentaje): C, 56,83; H, 6,06; N, 8,24.

5

De nuevo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo IX, y usando la 2-feniletensulfonamida y 1,1-difenil-3-(exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)urea como los materiales de partida, se prepara la N-(N-[exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión 150° a 152° C.

10

Análisis - Calculado para  $C_{16}H_{20}N_4O_4S$  (porcentaje): C, 57,13; H, 5,99; N, 8,33. Encontrado (porcentaje): C, 56,88; H, 6,04; N, 8,28.

15

La condensación de 1,1-difenil-3-(endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)urea con 2-fenilpropen-1-sulfonamida, 3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida, 2,2-difeniletensulfonamida, 2-(m-clorofenil)etensulfonamida, 2-(m-metoxifenil)etensulfonamida y 2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida, respectivamente, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VIII, produce:

20

N-(N-[endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]carbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
N-(N-[endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]carbamoil)-3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,

25

N-(N-[endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-2,2-difeniletensulfonamida,

N-(N-[endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-2-(m-clorofenil)etensulfonamida,

5 N-(N-[endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-2-(m-metoxifenil)etensulfonamida, y

N-(N-[endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,

respectivamente.

10 De manera semejante, la condensación de 1,1-di  
fenil-3-(exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)(urea con  
1-fenilpropen-2-sulfonamida, 1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
2-(p-clorofenil)etensulfonamida, 2-(p-isopropilfenil)eten  
sulfonamida y 1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida, respec  
15 tivamente, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VIII,  
proporciona:

N-(N-[exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-1-fenilpropen-2-sulfonamida,

20 N-(N-[exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,

N-(N-[exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-2-(p-clorofenil)etensulfonamida,

N-(N-[exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-  
-2-(p-isopropilfenil)etensulfonamida,

25 N-(N-[exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil]-carbamoil)-

1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
respectivamente.

#### EJEMPLO XI

5

#### N-(piperidinocarbonil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida

Una solución de 1,9 gramos de N-(N,N-difenil  
carbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida y 1,7 gramos de pi  
peridina en 10 mililitros de N,N-dimetilformamida se man  
10 tiene a temperatura de aproximadamente 95° C., durante  
seis horas. Se enfría luego a temperatura ambiente y se  
añaden 100 mililitros de éter. La mezcla se extrae con  
50 mililitros de agua y luego el extracto de agua se aci-  
difica usando ácido clorhídrico concentrado. Esto ocasio  
15 na que el producto crudo se precipite. Se filtra, y lue-  
go se recristaliza de una mezcla de acetona y agua, pro-  
porcionando 670 miligramos de N-(piperidinocarbonil)-1-  
-fenilpropen-2-sulfonamida, de temperatura de fusión de 159°  
a 161° C.

20

Análisis - Calculado para  $C_{15}H_{20}N_2O_3S$  (por-  
centaje): C, 58,43; H, 6,54; N, 9,09. Encontrado (porcen-  
taje): C, 58,21; H, 6,50; N, 9,05.

#### EJEMPLO XII

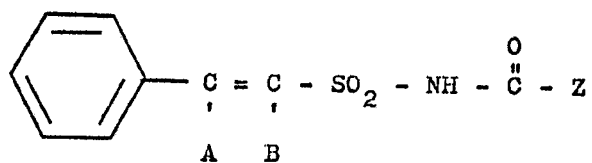
25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XI, y

11.12.74

haciendo reaccionar ya sea la N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-  
 -fenilpropen-2-sulfonamida o N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-fe  
 niletensulfonamida, con la amina apropiada, se preparan los  
 siguientes compuestos:

5



10

15

20

25

11.12.74

11.12.74

## Análisis

A	B	Z	Temp. Oº C.	Calculado (%)			Encontrado (%)		
				C	H	N	C	H	N
hidrógeno	hidrógeno	N-(bicyclo[2.2.1]heptan-2- 11-metil)amino	175-177	61,07	6,58	8,38	61,24	6,77	8,10
hidrógeno	hidrógeno	N-metil-N-(2-feniletil)- amino	143-144,5	62,78	5,85	8,14	62,77	5,89	8,06
hidrógeno	hidrógeno	4-bencilpiperidino	175-177	65,61	6,29	7,29	65,66	6,45	7,16
hidrógeno	hidrógeno	1,2,5,6-tetrahidropiridino	170-172	57,53	5,52	9,59	57,55	5,58	9,56
hidrógeno	hidrógeno	4-propilpiperidino	146-148	60,70	7,19	8,33	60,48	8,67	8,17
hidrógeno	hidrógeno	2-etilpiperidino	138-140	59,61	6,88	8,69	59,51	6,85	8,65
hidrógeno	hidrógeno	N-(azabicycloheptan-1-il)ami- no	128-129	58,43	6,54	9,09	58,20	6,51	9,04
hidrógeno	hidrógeno	2-(2-hidroxi-etil)piperidino	180-181,5	56,79	6,55	8,28	56,38	6,49	8,25
hidrógeno	hidrógeno	2-metilpiperidino	138-140	58,43	6,54	9,09	58,00	6,46	9,32
hidrógeno	hidrógeno	N,N-di(2-metilprop-1-il)- amino	157,5-158,5	60,34	7,74	8,28	60,17	7,68	8,29
hidrógeno	hidrógeno	N,N-diisopropilamino	168-169	58,00	7,15	9,03	57,60	7,08	8,91
hidrógeno	hidrógeno	N-(azabicyclooctan-1-il)amino tiomorfolino	107-109	59,61	6,88	8,69	59,45	6,79	8,68

11.12.74

A	B	Z	Temp. O°C.	C	H	N	C	H	N
hidrógeno	hidrógeno		163-166	50,00	5,16	8,97	49,95	5,25	8,90
hidrógeno	hidrógeno	3,5-dimetilpiperidino	149-151	59,61	6,88	8,69	59,64	6,88	
hidrógeno	hidrógeno	N-bencil-N-etilamino	79-80	62,78	5,85	8,14	62,66	5,82	8,13
hidrógeno	hidrógeno	4-metilpiperidino	169-171	58,43	6,54	9,09	58,09	6,40	9,07
hidrógeno	metilo	piperidino	159-161	58,43	6,54	9,09	58,21	6,50	9,05
hidrógeno	hidrógeno	N,N-di(etoxicarbonilmetil)-amino	112-114	51,25	5,57	7,03	51,10	5,60	7,02
hidrógeno	metilo	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino	147-148,5	64,03	5,66	7,86	64,01	5,67	7,89
hidrógeno	metilo	pirrolidino	151-153	57,13	6,17	9,52	56,92	6,09	9,47
hidrógeno	metilo	morfolino	145-147	54,19	5,85	9,03	54,14	5,89	8,98
hidrógeno	metilo	N,N-dietilamino	122-124	56,73	6,74	9,45	56,39	6,80	9,38
hidrógeno	hidrógeno	4-fenilpiperidino	135-137	64,78	5,98	7,56	64,90	6,28	7,41
hidrógeno	hidrógeno	4-(3-fenilpropil)piperidino	131,5-133	66,97	6,84	6,79	66,68	7,11	6,92
hidrógeno	hidrógeno	4-metoxipiperidino	154,5-156,5	55,55	6,22	8,64	55,59	6,22	8,54
hidrógeno	hidrógeno	N,N-didecilamino	154-157	65,87	9,34	5,30	66,11	9,12	5,29
hidrógeno	hidrógeno	N-(etoxicarbonilmetil)-N-bencilamino	130-133	59,69	5,51	6,96	59,54	5,53	6,89

11.12.74

A	B	Z	Temp. O°C.	C	H	N	C	H	N
hidrógeno	hidrógeno	N-(etoxicarbonilmetil)-N-metilamino	126-128	51,51	5,56	8,58	51,62	5,50	8,46
hidrógeno	metilo	4-(3-fenilpropil)piperidino	129-131	67,57	7,08	6,56	67,70	7,22	6,32
hidrógeno	hidrógeno	3,4-dicloropiperidino	195-197	46,27	4,44	7,71	46,32	4,39	7,61
hidrógeno	hidrógeno	*4-(3-[4-metoxifenil]propil)-piperidino	214-216	62,09	6,25	6,03	62,13	6,46	5,99
hidrógeno	hidrógeno	morfolino	174-176						
hidrógeno	hidrógeno	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino	165-167						
hidrógeno	hidrógeno	pirrolidino	199						
hidrógeno	hidrógeno	N,N-dietilamino	133-155						

\* Este compuesto se aísla y se analiza como su sal de sodio.

EJEMPLO XIII

La reacción de la N-(N,N-difenilcarbamoil)alquen sulfonamida apropiada, que se selecciona de aquellas que se describen en los Ejemplos IV, V y VII con la amina apropiada, de conformidad con el procedimiento del Ejemplo XI, proporciona los siguientes congéneres:

- 5
- N-(piperidinocarbonil)-2-(4-bifenil)-etensulfonamida,  
N-piperidinocarbonil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
N-(piperidinocarbonil)-2,2-difeniletensulfonamida,  
10 N-(piperidinocarbonil)-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
N-(piperidinocarbonil)-2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
N-(piperidinocarbonil)-2-(p-metoxifenil)propen-1-sulfonamida,  
N-( $\int$ 4-hidroxipiperidino $\int$ carbonil)-2-(p-fluofenil)propen-1-sulfonamida,  
15 N-( $\int$ 4-hidroxipiperidino $\int$ carbonil)-2-(p-ter-butilfenil)etensulfonamida,  
N-( $\int$ 4-metoxipiperidino $\int$ carbonil)-1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
N-( $\int$ 4-metoxipiperidino $\int$ carbonil)-2-(p-etilfenil)-etensulfonamida,  
20 N-( $\int$ 4-fenilpiperidino $\int$ carbonil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
N-( $\int$ 4-fenilpiperidino $\int$ carbonil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-( $\int$ 4-fenilpiperidino $\int$ carbonil)-2,2-difeniletensulfonamida,  
N-( $\int$ 4-fenilpiperidino $\int$ carbonil)-2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
25

- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-fenilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(p-tolil)but-1-en-1-  
-sulfonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-propilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-1-fenilpropen-2-sulfona  
mida,
- 5  $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-metilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(m-bromofenil)-propen-1-  
-sulfonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 2-metilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2,2-difeniletensulfonamida,  
 $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 3-metilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(p-butoxifenil)-etensul  
fonamida,
- 10  $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 2-etilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-1-(p-clorofenil)propen-2-  
-sulfonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 2-etilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(m-metoxifenil)-but-1-en-  
-1-sulfonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-bencilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-fenilpropen-1-sulfona  
mida,
- 15  $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-bencilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-1-(p-clorofenil)-propen-  
-2-sulfonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-bencilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(m-bromofenil)etensul  
fonamida,
- 20  $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-bencilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(p-fluofenil)-etensul  
fonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-bencilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-1-(p-etoxifenil)-propen-  
-2-sulfonamida,
- $\underline{N}$ -( $\underline{\int}$ 4-bencilpiperidino $\underline{\int}$ carbonil)-2-(p-tolil)but-1-en-1-  
-sulfonamida,
- 25

- N-(∮4-(2-feniletil)piperidino∮carbonil)-2-feniletensulfo  
namida,
- N-(∮4-(2-feniletil)piperidino∮carbonil)-2-(p-clorofenil)  
etensulfonamida,
- 5 N-(∮4-(2-feniletil)piperidino∮carbonil)-2-(p-isopropilfe  
nil)propen-1-sulfonamida,
- N-(∮4-(2-feniletil)piperidino∮carbonil)-2-(m-isopropoxife  
nil)etensulfonamida,
- N-(∮4-(2-feniletil)piperidino∮carbonil)-2-(p-fluocfenil)eten  
10 sulfonamida,
- N-(azacicloheptan-1-ilcarbonil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-(azacicloheptan-1-ilcarbonil)-2-(o-clorofenil)etensulfo  
namida,
- N-(azacicloheptan-1-ilcarbonil)-3-fenilbut-2-en-2-sulfona  
15 mida,
- N-(pirrolidinocarbonil)-2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
N-(pirrolidinocarbonil)-2-(m-tolil)etensulfonamida,  
N-(morfolinocarbonil)-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
N-(morfolinocarbonil)-2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
20 N-(morfolinocarbonil)-2-(m-isopropoxifenil)-etensulfonami  
da,
- N-(morfolinocarbonil)-(p-isopropilfenil)propen-1-sulfonami  
da,
- N-(morfolinocarbonil)-2,2-difeniletensulfonamida,  
25 N-(morfolinocarbonil)-1,2-difenilpropen-1-sulfonamida,

- N-(tiomorfolinocarbonil)-2-(p-bromofenil)etensulfonamida,  
N-(tiomorfolinocarbonil)-2-(p-fluofenil)propen-1-sulfonamida,  
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
5 N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-fenil-but-1-en-1-sulfonamida,  
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-(p-bromofenil)-  
10 etensulfonamida,  
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-(p-ter-butilfenil)-etensulfonamida,  
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-(p-fluofenil)propen-1-sulfonamida,  
15 N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-(m-metoxifenil)-but-1-en-1-sulfonamida,  
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-(p-clorofenil)-etensulfonamida,  
N-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)-etensulfonamida,  
20 N-(N,N-dietilcarbamoil)-2-(m-tolil)propen-1-sulfonamida,  
N-(N,N-diisopropilcarbamoil)-2-(m-isopropoxifenil)-etensulfonamida,  
N-(N,N-dialilcarbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-(N,N-dialilcarbamoil)-2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
25 da,

N-(N-[2-metilalil]carbamoil)-1-(p-tolil)-propen-2-sulfo  
namida,

N-(N[4-metilpen-3-enil]carbamoil)-1-(m-metoxifenil)-but-  
-1-en-2-sulfonamida,

5

N-(N-metil-N-alilcarbamoil)-2-(p-fluofenil)-etensulfonami  
da,

N-(N-metil-N-ciclohexil)-2-feniletensulfonamida,

N-(N,N-diciclohexilcarbamoil)-3-(p-clorofenil)but-2-en-2-  
-sulfonamida,

10

N-(N-[2-feniletil]carbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,

N-(N-metil-N-[feniletil]carbamoil)-2-(p-clorofenil)-etensul  
fonamida;

N-(4-[4-fenilbutil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfo-  
namida,

15

N-(4-[5-fenilpentil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfo  
namida,

N-(3-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfo  
namida,

20

N-(2-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfo  
namida,

N-(4-[2-(p-isopropoxifenil)etil]piperidinocarbonil)-2-(p-  
-clorofenil)etensulfonamida,

N-(3-[3-(p-butoxifenil)propil]piperidinocarbonil)-2-(o-to  
lil)-etensulfonamida,

25

11.12.74

- $N$ -(3- $\int$ 3-(p-isopropilfenil)propil $\int$ piperidinocarbonil)-2-  
 -fenilpropen-1-sulfonamida,  
 $N$ -(4- $\int$ 3-(p-t-butilfenil)propil $\int$ piperidinocarbonil)-1-  
 -fenilpropen-2-sulfonamida,  
 5  $N$ -(4- $\int$ m-metilbencil $\int$ piperidinocarbonil)-2-feniletensul  
 fonamida,  
 $N$ -(4- $\int$ 3-(m-metoxifenil)propil $\int$ piperidinocarbonil)-2-feni  
 letensulfonamida,  
 $N$ -(4- $\int$ 3-(o-metoxifenil)propil $\int$ piperidinocarbonil)-2-feni  
 10 etensulfonamida,  
 $N$ -(4- $\int$ 2-(p-metoxifenil)etil $\int$ piperidinocarbonil)-2-(p-clo  
 rofenil)etensulfonamida,  
 $N$ -(4- $\int$ 4-(m-metoxifenil)butil $\int$ piperidinocarbonil)-1-(o-  
 -tolil)propen-2-sulfonamida,  
 15  $N$ -(4- $\int$ 2-fenilprop-1-il $\int$ piperidinocarbonil)-2-fenil-oren  
 sulfonamida, y  
 $N$ -(4- $\int$ -2-fenilbut-1-il $\int$ piperidinocarbonil)-2-(p-clorofe  
 nil)etensulfonamida,  
 respectivamente.

20

EJEMPLO XIV

Se repite el procedimiento del Ejemplo XI con la excepción de que, la piperidina usada en el mismo se reemplaza por una cantidad equimolar de 4-(3-fenilpropil)pi

25

11.12.74

peridina y la N-(N,N-difenilcarbamoil)-1-fenilpropen-2-sul  
fonamida usada en el mismo, se reemplaza por:

N-(N-fenil-N-[p-clorofenil]carbamoil)-2-feniletensulfona  
mida,

5 N-(N-fenil-N-[p-clorofenil]carbamoil)-2-(p-metoxifenil)eten  
sulfonamida,

N-(N,N-di[p-metoxifenil]carbamoil)-1-(p-clorofenil)propen-  
-2-sulfonamida,

10 N-(N-[n-butil]-N-[p-tolil]carbamoil)-2-(o-clorofenil)eten-  
sulfonamida,

N-(N-metil-N-[p-ter-butilfenil]carbamoil)-2-(p-tolil)eten-  
sulfonamida,

N-(N-[n-propil]-N-[m-isopropoxifenil]carbamoil)-2-(p-fluo  
fenil)etensulfonamida, y

15 N-(N-bencil-N-fenilcarbamoil)-1-fenilbut-1-en-2-sulfonami  
da,

respectivamente.

Esto proporciona:

20 N-([4-(3-fenilpropil)piperidino]carbonil)-2-feniletensul  
fonamida,

N-([4-(3-fenilpropil)piperidino]carbonil)-2-(p-metoxifenil)-  
etensulfonamida,

N-([4-(3-fenilpopil)piperidino]carbonil)-1-(p-clorofenil)pro  
pen-2-sulfonamida,

25 N-([4-(3-fenilpropil)piperidino]carbonil)-2-(o-clorofenil)-

-etensulfonamida,

N-(∫4-(3-fenilpropil)piperidino∫carbonil)-2-(p-tolil)eten sulfonamida,

5 N-(∫4-(3-fenilpropil)piperidino∫carbonil)-2-(p-fluofenil) etensulfonamida, y

N-(∫4-(3-fenilpropil)piperidino∫carbonil-1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,

respectivamente.

10

EJEMPLO XV

N-(N-∫1-metoxicarboniletíl∫carbamoil)-2-  
feniletensulfonamida

15

A una solución de 3,5 gramos de hidroclicuro de éster de metilo de DL-alamina en 20 mililitros de N,N-dimetilformamida, se añaden 1,05 gramos de una suspensión al 56,6 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral.

20

La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se añaden 3,8 gramos de N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida. Toda la mezcla de reacción se mantiene luego a temperatura de aproximadamente 90° C., durante 40 minutos. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se diluye con un exceso de éter y luego se extrae con agua. La acidificación del extracto de agua con ácido .

25

11.12.74

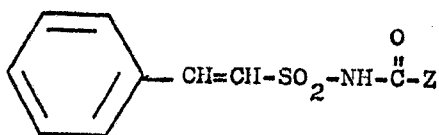
5  
10  
15  
clorhídrico diluido ocasiona la precipitación del producto  
crudo que luego se filtra. La fase del éter se lava con  
ácido clorhídrico diluido, lo cual ocasiona que se preci-  
pite una cosecha adicional del producto. Se filtra y las  
dos cosechas del producto se combinan. Esto rinde 1,55  
gramos del material que tiene una temperatura de fusión  
de 135° a 139° C. El producto crudo se recrystaliza de  
una mezcla de acetona y hexano proporcionando 0,70 gramos  
de la N-[N-(1-metoxicarboniletíl)-carbamoil]-2-feniletén  
sulfonamida, de temperatura de fusión de 138° a 140° C.

Análisis - Calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_5S$  (porcen-  
taje): C, 49,94; H, 5,12; N, 8,96. Encontrado (porcen-  
taje): C, 50,06; H, 5,56; N, 9,32.

15

#### EJEMPLO XVI

Se sigue el procedimiento del Ejemplo XIV, y  
reemplazando el hidrocioruro de éster de metilo de DL-ala-  
nina, usado en el mismo, por el hidrocioruro de amino-éster  
20 apropiado, se preparan los siguientes compuestos:



25

11.12.74

11.12.74

Z	Temp. de fusión (0°C.)	Análisis					
		Calculado (%)			Encontrado (%)		
		C	H	N	C	H	N
<u>N-(1-etoxicarbonil-2-metilprop-1-il)-amino</u>	127-129	54,23	6,26	7,91	34,23	6,29	7,93
<u>N-(1-etoxicarbonil-2-metilbut-1-il)-amino</u>	126-128	55,43	6,56	7,61	55,52	6,54	7,48
<u>N-(1-etoxicarbonil-pentil-1-il)amino</u>	81-82	55,43	6,56	7,61	55,25	6,49	7,77
<u>N-(5-etoxicarbonil-pentil-1-il)amino</u>	97-99	55,43	6,56	7,61	55,50	6,56	7,65
<u>N-(1,3-dimetoxicarbonil-prop-1-il)amino</u>	120-122	50,00	5,25	7,29	49,89	5,22	7,11
<u>N-(1-etoxicarbonil-prop-1-il)amino</u>	149-151	52,92	5,92	8,23	52,69	5,89	8,23
<u>N-(3-etoxicarbonilprop-1-il)amino</u>	120-122	51,92	5,92	8,23	52,76	5,90	8,28

108

EJEMPLO XVII

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo XV y el componente de alquensulfonamida es:

- 5 1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
2-(p-clorofenil)etensulfonamida,  
1,1-difeniletensulfonamida,  
2-(p-tolil)etensulfonamida,  
10 2-(p-tolil)etensulfonamida,  
1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
2-(m-clorofenil)etensulfonamida,  
2-(p-bromofenil)etensulfonamida,  
15 1-(m-metoxifenil)propen-2-sulfonamida,  
2-(p-fluofenil)etensulfonamida,  
3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,  
2-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,  
2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
20 2-(p-isópropilfenil)propen-1-sulfonamida,  
2-fenilpropen-1-sulfonamida,  
2-(o-clorofenil)etensulfonamida,  
1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,  
1,2-difeniletensulfonamida,  
25 2-feniletensulfonamida,

1-(m-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
 2-(m-tolil)etensulfonamida, y  
 2-(p-isopropoxifenil)etensulfonamida,  
 respectivamente, y el componente de hidrocioruro de éster  
 5 de aminoácido es la sal de hidrocioruro de:  
 éster de metilo de glicina,  
 éster de metilo de glicina,  
 éster de metilo de glicina,  
 éster de metilo de glicina,  
 10 éster de metilo de glicina,  
 éster de etilo de glicina,  
 éster de etilo de glicina,  
 éster de etilo de glicina  
 éster de etilo de glicina  
 15 éster de etilo de glicina,  
 éster de metilo de DL-alanina,  
 éster de metilo de DL-alanina,  
 éster de metilo de DL-alanina,  
 éster de metilo de DL-alanina,  
 20 éster de metilo de DL-alanina,  
 éster de etilo de DL-leucina  
 éster de etilo de DL-leucina,  
 éster de etilo de DL-leucina,  
 éster de etilo de DL-leucina,  
 25 éster de etilo del ácido omega-aminooctanoico,

éster de etilo del ácido omegaaminooctanoico y  
éster de etilo del ácido omega-aminooctanoico,  
respectivamente, se produce:

- 5 N-(N-[metoxicarbonilmetil]carbamoil)-1-fenilpropen-2-sul  
fonamida,  
N-(N-[metoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-fenilpropen-1-sul  
fonamida,  
N-(N-[metoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-(p-clorofenil)eten  
sulfonamida,  
10 N-(N-[metoxicarbonilmetil]carbamoil)-1,1-difeniletensulfo  
namida,  
N-(N-[metoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-(p-tolil)-etensul  
fonamida,  
N-(N-[etoxicarbonilmetil]carbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfon  
15 amida,  
N-(N-[etoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-fenilpropen-1-sulfon  
amida,  
N-(N-[etoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-(m-clorofenil)eten  
sulfonamida,  
20 N-(N-[etoxicarbonilmetil]carbamoil)-2-(p-bromofenil)eten  
sulfonamida,  
N-(N-[etoxicarbonilmetil]carbamoil)-1-(m-metoxifenil)pro  
pen-2-sulfonamida,  
25 N-(N-[1-metoxicarboniletil]carbamoil)-2-(p-fluofenil)eten  
sulfonamida,

- N-(N-[1-metoxicarboniletil]carbamoil)-3-fenilbut-2-en-2-  
-sulfonamida,
- N-(N-[1-metoxicarboniletil]carbamoil)-2-fenilbut-1-en-1-  
-sulfonamida,
- 5 N-(N-[1-metoxicarboniletil]carbamoil)-2-(p-clorofenil)pro-  
pen-1-sulfonamida,
- N-(N-[1-metoxicarboniletil]carbamoil)-2-(p-isopropilfenil)-  
propen-1-sulfonamida,
- N-(N-[1-etoxicarbonil-2-metilbut-1-il]carbamoil)-2-fenil  
10 propen-1-sulfonamida,
- N-(N-[1-etoxicarbonil-2-metilbut-1-il]carbamoil)-2-(o-cloro-  
-fenil)etensulfonamida,
- N-(N-[1-etoxicarbonil-2-metilbut-1-il]carbamoil)-1-fenil  
but-1-en-2-sulfonamida,
- 15 N-(N-[1-etoxicarbonil-2-metilbut-1-il]carbamoil)-1,2-dife-  
niletensulfonamida,
- N-(N-[7-etoxicarbonilhept-1-il]carbamoil)-2-feniletensul-  
fonamida,
- N-(N-[7-etoxicarbonilhept-1-il]carbamoil)-1-(m-clorofenil)-  
20 propen-2-sulfonamida,
- N-(N-[7-etoxicarbonilhept-1-il]carbamoil)-2-(m-tolil)eten-  
sulfonamida, y
- N-(N-[7-etoxicarbonilhept-1-il]carbamoil)-2-(p-isopropoxi-  
fenil)etensulfonamida,
- 25 respectivamente.

11.12.74

Los hidrocioruros del éster de aminoácido usados en este Ejemplo son artículos comerciales, o pueden prepararse a partir de los aminoácidos correspondientes (que son todos artículos comerciales) mediante esterificación. Los procedimientos para la esterificación de los aminoácidos se discuten por Greenstein y Winitz en "Química de los Aminoácidos", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York y Londres, 1961, Volumen 2, páginas 925 a 927.

5

EJEMPLO XVIII

Quando se repite el procedimiento del Ejemplo XIV y el hidrocioruro del éster de metilo de la DL-alinina, que se usa en el mismo se reemplaza por una cantidad equimolar de hidrocioruro de éster de etilo de N-fenilglicina y el hidrocioruro de éster de etilo de N-p-clorofenilglicina, respectivamente, esto proporciona:

15

N-(N-fenil-N-[etoxicarbonilmetil]carbamoyl)-2-feniletensulfonamida, y

20

N-(N-[p-clorofenil]-N-[etoxicarbonilmetil]carbamoyl)-2-feniletensulfonamida, respectivamente.

EJEMPLO XIX

25

N-(pirrolidinocarbonil)2-feniletensulfonamida

11.12.74

Una mezcla de 3,4 gramos de N-(N-(m-clorofenil)-  
-carbamoil)-2-feniletensulfonamida y 2,15 gramos de pirro-  
lidina en 100 mililitros de etanol, se calienta a reflujo  
durante 20 horas. La solución se enfría y luego se concen-  
tra al vacío hasta aproximadamente 25 mililitros. Una can-  
5 tidad pequeña del material de partida se precipita y se  
filtra. Al material filtrado de etanol se añaden luego 75  
mililitros de éter y 75 mililitros de agua. Las capas se  
separan y la capa acuosa se acidifica usando ácido clorhí-  
drico concentrado. Esto ocasiona que el producto crudo se  
10 precipite. Se filtra, y cuando se seca pesa 1,5 gramos.  
La capa de éter se lava con 50 mililitros de ácido clorhí-  
drico de concentración 1N, seguido por 25 mililitros de agua.  
Después de secarse usando sulfato de sodio anhidro, el éter  
se evapora al vacío para proporcionar una segunda cosecha  
15 del producto (0,70 gramos). La primera cosecha del produc-  
to se recristaliza de acetona hasta rendir 0,60 gramos de  
la N-(pirrolidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida pura, de  
temperatura de fusión de 201° a 204° C.

Análisis - Calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_3S$  (porcenta-  
20 je): C, 55,71; H, 5,75; N, 10,00. Encontrado (porcenta-  
je): C, 55,45; H, 5,68; N, 9,94.

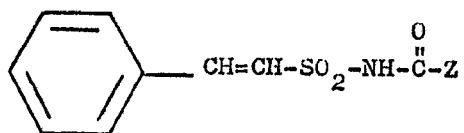
#### EJEMPLO XX

25  
11.12.74

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XIX y

reemplazando la pirrolidina por la amina apropiada, se preparan los siguientes compuestos:

5



10

15

20

25

11.12.74

11.12.74

Z	Temp. de fusión O°C.	Análisis					
		Calculado (%)			Encontrado (%)		
		C	H	N	C	H	N
<u>N,N</u> -dibutilamino	104-105,5	60,34	7,74	8,28	60,60	7,50	8,32
morfolino	176-179	52,70	5,44	9,46	52,63	5,37	9,48
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino	165-167	63,15	5,30	8,18	63,00	5,35	8,26
3-azabicyclo[3.2.2]-nona-3-ilo	181-184	61,06	6,63	8,38	61,08	6,66	8,32
<u>N,N</u> -dietilamino	110-113	55,31	6,43	9,92	55,28	6,29	9,80
4-hidroxipiperidino	160-165	54,19	5,85	9,03	54,43	5,94	9,24
<u>N,N</u> -diheptilamino		65,37	9,06	6,63	65,88	8,84	6,71

5 Cuando la N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida reacciona con la N,N-dipropilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XIX, el producto es la N-(N,N-dipropilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 128° a 130° C.

Análisis - Calculado para  $C_{15}H_{22}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 58,05; H, 7,15; N, 9,03. Encontrado (porcentaje): C, 57,77; H, 7,09; N, 8,96.

10 Comenzando con N-(N-[m-tolil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida y N,N-dibutilamina, y usando el procedimiento del Ejemplo XIX, el producto es N-(N,N-dibutilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 104° a 105° C.

15 Análisis - Calculado para  $C_{17}H_{26}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 60,34; H, 7,74; N, 8,28. Encontrado (porcentaje): C, 60,23; H, 7,58; N, 8,50.

#### EJEMPLO XXI

##### N(piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida

25 Una suspensión espesa de 6,5 gramos de 2-feniletensulfonamida en 45 mililitros de cloruro de oxalilo se agita y se somete a reflujo durante 16 horas. Se enfría a temperatura ambiente y luego el material sólido se filtra y se lava con hexano. Cuando está seco, el sólido pe-

11.12.74

sa 2,2 gramos y tiene una temperatura de fusión de 170° a 180° C.

5 El sólido anteriormente citado se añade en pequeñas porciones con agitación a temperatura ambiente a una solución de 5 mililitros de piperidina en 15 mililitros de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 1,5 horas adicionales, después del final de la adición y luego se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo se divide entre 40 mililitros de agua y 25 mililitros de éter, 10 y las capas se separan y la capa de éter se descarta. La capa acuosa se acidifica con ácido acético y luego se extrae con éter. Este último extracto de éter se lava con agua, y se seca usando sulfato de sodio anhidro y luego finalmente se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo 15 está constituido de 0,60 gramos del producto crudo de temperatura de fusión de 138° a 140° C. El producto crudo se recristaliza de una mezcla de cloruro de metileno y éter, para proporcionar una muestra pura de N-(N-piperidinocarbamoyl)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión 20 de 175° a 177° C.

Análisis - Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_3S$  (porcentaje): C, 57,13; H, 6,17; N, 9,52. Encontrado (porcentaje): C, 57,23; H, 6,11; N, 9,54.

25

11.12.74

EJEMPLO XXII

- 78 -

N-(4-carboxipiperidino)carbonil)-  
2-feniletensulfonamida

Una mezcla de 5 gramos de N-(N,N-difenilcarbamoyl)-2-feniletensulfonamida y 10,3 gramos de isonipecotato de etilo en 20 mililitros de N,N-dimetilformamida se mantiene a temperatura de aproximadamente 90° C., durante 40 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter y luego se extrae con agua. El extracto de agua se acidifica usando ácido clorhídrico concentrado y luego se extrae con cloruro de metileno. El cloruro de metileno seco se evapora hasta sequedad al vacío, dejando un aceite viscoso. El aceite se redisuelve en un pequeño volumen de tetrahidrofurano, se absorbe en una columna de gel de sílice, y luego se eluye la columna con un exceso del mismo solvente. El solvente se evapora al vacío y el residuo se disuelve en 50 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración 0.5N. Después de 1 hora se reprecipita mediante acidificación y se recupera mediante filtración al vacío en la forma de cristales blancos. Luego se disuelve en una mezcla de 100 mililitros de acetona y 100 mililitros de tetrahidrofurano y la solución se concentra lentamente para efectuar la precipitación del producto. El sólido se filtra y luego se tritura con acetona para proporcionar la N-(4-carboxipiperidino)carbonil)-

11.12.74

-2-feniletensulfonamida pura, de temperatura de fusión de 179° a 181° C.

Análisis - Calculado para  $C_{15}H_{18}N_2O_5S$  (porcentaje): C, 53,25; H, 5,32, N, 8,28. Encontrado (porcentaje): C, 52,93; H, 5,58; N, 8,04.

EJEMPLO XXIII

N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-  
2-feniletensulfonamida

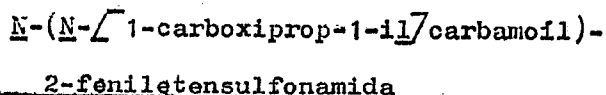
Una solución de 12 gramos de 4-(3-fenilpropil)-piperidina y 12,5 gramos de la sal de potasio de N-(N,N-difenilcarbamoil(-2-feniletensulfonamida (que se prepara, tal y como se describe en el Ejemplo IV), en 30 mililitros de N,N-dimetilformamida se calienta a temperatura de 75° C. y luego se añaden por gotas con agitación 5,7 mililitros de ácido acético glacial. La temperatura se eleva hasta 90° C., durante la adición. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura de 85° a 87° C., durante 45 minutos adicionales y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se vacía en una mezcla de 200 mililitros de una solución de hidróxido de sodio de concentración 1N y 100 gramos de hielo triturado. Se forma un producto precipitado gomoso. Se añade una porción de 50 mililitros de éter, y la mezcla se agita vigorosamente hasta que se obtiene una solución

11.12.74

turbia. Una porción de 50 mililitros de hexano se añade luego, la cual ocasiona que la sal de sodio del producto se precipite. Se filtra y se lava con agua seguido por éter. La sal de sodio cruda se redisuelve en una mezcla de 100 mililitros de acetona y 50 mililitros de agua y luego se añaden 5 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, seguido por 100 mililitros de agua. El material precipitado que se forma se filtra, se lava con acetona acuosa y finalmente se recrystaliza de acetona-hexano para proporcionar 6,8 gramos (55 por ciento) de N-(4-(fenilpropil)piperidinocarbonyl)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 131° a 133° C.

EJEMPLO XXIV

15



20

A 30 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 1N, se añade 1,0 gramo de N-(N-(1-etoxicarbonyl prop-1-il)carbonyl)-2-feniletensulfonamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtra y descarta una cantidad pequeña del material insoluble. El material filtrado se acidifica usando ácido clorhídrico concentrado, lo cual ocasiona que el producto se precipite. Se filtra, se lava con agua y luego se seca al

25

11.12.74

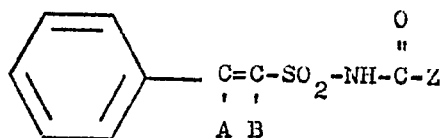
aire para proporcionar 6,0 gramos de N-(N-[1-carboxiprop-1-il]carbamofil)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 150° a 152° C.

5 Análisis - Calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_5S$  (porcentaje): C, 49,98; H, 5,16; N, 8,97. Encontrado (porcentaje): C, 49,72; H, 5,20; N, 8,85.

#### EJEMPLO XXV

10 Comenzando con el éster apropiado que se selecciona de aquellos de los Ejemplos II, XV, XVII y XVI, usando el procedimiento de hidrólisis del Ejemplo XXIV, se preparan los siguientes compuestos:

15



20

25

11.12.74

11.12.74

		Análisis					
		Calculado (%)			Encontrado (%)		
A	B	C	H	N	C	H	N
	Z	Temp. de fusión (0° C.)					
H	H	57,75	4,85	7,48	57,64	4,84	7,22
	N-(1-carboxi-2-fenil-etil)amino	167,5-169					
H	H	46,48	4,26	9,86	46,69	4,33	9,86
	N-(carboximetil)-amino	182-183					
H	CH <sub>3</sub>	48,32	4,73	9,39	47,99	4,79	9,29
	N-(carboximetil)amino	183-185					
H	H	48,32	4,73	9,39	48,31	4,71	9,14
	N-(1-carboxietil)amino	155-156					
H	H	52,92	5,87	8,23	52,56	5,75	8,02
	N-(1-carboxi-3-metilbut-1-il)amino	162-164					
H	H	47,19	4,53	7,86	46,98	4,51	7,79
	N-(1,3-dicarboxiprop-1-il)amino	170-171					
H	H	51,52	5,56	8,58	51,33	5,74	8,47
	N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)amino	155-157					
H	H	49,98	5,16	8,97	49,82	5,22	8,82
	N-(3-carboxiprop-1-il)amino	133-135					
H	H	51,92	5,92	8,23	58,85	6,00	8,22
	N-(1-carboxipent-1-il)amino	140-142					
H	H	52,92	5,92	8,23	53,07	5,98	8,17
	N-(5-carboxipent-1-il)amino	154-155,5					
H	H	50,40	5,92	7,83	50,69	5,71	7,87
	N-(1-carboxi-2-metil-but-1-il)amino*	130-133					
H	H	55,41	6,57	7,60	55,86	6,70	7,37
	N-(1-carboxihept-1-il)amino	142-144					

11.12.74

A	B	Z	Temp. de fusión (0° C.)	C	H	N	C	H	N
II	H	N-(carboximetil)- N-bencilamino	127-128	57,73	4,85	7,48	57,40	4,82	7,20

\* Este material se aísla y se analiza como un monohidrato.

EJEMPLO XXVI

Comenzando con el éster apropiado, que se selecciona de aquellos de los Ejemplos IIII, XII, XVII y XVIII, y usando el procedimiento de hidrólisis del Ejemplo XXIV, se preparan los siguientes compuestos:

5

N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-(m-metoxifenil)propen-1-sulfonamida,

10

N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-(p-bifenil)-propen-1-sulfonamida,

N-(N,N-di[carboximetil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]-N-metil)carbamoil)-2-feniletensulfonamida,

15

N-(N-[carboximetil]carbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-fenilpropen-2-sulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-(p-clorofenil)etensulfonamida,

20

N-(N-[carboximetil]carbamoil)-1,1-difeniletensulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-(p-tolil)etensulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-(m-clorofenil)etensulfonamida,

25

N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-(p-bromofenil)etensulfonamida,  
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-1-(m-metoxifenil)-propen-2-sulfonamida,

- N-(N-[1-carboxietil]carbamoil)-1-(p-fluofenil)-etensulfon  
amida,
- N-(N-[1-carboxietil]carbamoil)-3-fenilbut-2-en-2-sulfon  
amida,
- 5 N-(N-[1-carboxietil]carbamoil)-2-fenilbut-1-en-1-sulfon  
amida,
- N-(N-[1-carboxietil]carbamoil)-2-(p-clorofenil)propen-1-  
-sulfonamida,
- N-(N-[1-carboxietil]carbamoil)-2-(p-isopropilfenil)-pro  
pen-1-sulfonamida,
- 10 N-(N-[1-carboxi-2-metilbut-1-il]carbamoil)-2-(o-clorofenil)-  
-etensulfonamida,
- N-(N-[1-carboxi-2-metilbut-1-il]carbamoil)-1-fenilbut-1-  
-en-2-sulfonamida,
- 15 N-(N-[1-carboxi-2-metilbut-1-il]carbamoil)-1,2-difenilete  
sulfonamida,
- N-(N-[7-carboxihept-1-il]carbamoil)-2-feniletensulfonamida,
- N-(N-[7-carboxihept-1-il]carbamoil)-1-(m-clorofenil)-pro  
pen-2-sulfonamida,
- 20 N-(N-[7-carboxihept-1-il]carbamoil)-2-(m-tolil)-etensul  
fonamida,
- N-(N-[7-carboxihept-1-il]carbamoil)-2-(p-isopropoxifenil)-  
etensulfonamida,
- N-(N-fenil-N-[carboximetil]carbamoil)-2-feniletensulfona  
mida, y
- 25

N-(N-(7-clorofenil)-N-carboximetil)carbamoil)-2-fenile  
tensulfonamida,  
respectivamente.

5

EJEMPLO XXVII

N-(N-1-carboxihept-1-il)carbamoil)-  
2-feniletensulfonamida

A 40 mililitros de N,N-dimetilformamida, se  
añaden 10,05 gramos de hidrocioruro de 2-aminooctanoato de  
etilo seguido por 2,1 gramos de una dispersión al 56,6 por  
ciento de hidruro de sodio en aceite mineral. La mezcla  
se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego  
se añaden 7,6 gramos de N-(N,N-difenilcarbamoil)-2-fenile  
tensulfonamida. La mezcla de reacción se calienta luego  
a temperatura de aproximadamente 100° C., durante 1 hora.  
Después de dejarse enfriar en agua a temperatura ambiente,  
la mezcla se diluye con un exceso de éter y luego se extrae  
con agua. Luego el extracto de agua se acidifica usando  
ácido clorhídrico concentrado y el aceite se separa. La ca-  
pa acuosa sobrenadante se decanta y se reemplaza por 50 mi-  
lilitros de éter y 50 mililitros de agua fresca. La capa  
de éter se remueve, se seca usando sulfato de sodio anhidro  
y se evapora al vacío. El residuo es un aceite que resis-  
te los intentos de inducir el mismo a solidificarse. El

11.12.74

aceite se disuelve en acetona, y se añaden 50 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 1N. Se forma una mezcla heterogénea que se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se extrae con éter y el extracto se descarta. La fase acuosa residual se acidifica usando ácido clorhídrico concentrado y el aceite que se precipita se extrae en éter. La solución etérea se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se trata con carbón vegetal decolorante y luego se evapora al vacío. Se obtiene un aceite que se cristaliza lentamente al dejarse reposar. El sólido producido se tritura bajo benceno, se filtra y se seca, proporcionando 3,0 gramos de N-(N-[1-carboxihept-1-il]-carbamoyl)-2-feniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 142° a 144° C.

Análisis - Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (porcentaje): C, 55,41; H, 6,57; N, 7,60. Encontrado (porcentaje): C, 55,86; H, 6,70; N, 7,37.

#### EJEMPLO XXVIII

N-(4-[3-p-hidroxifenil]propil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida

A una solución de 1,37 gramos de N-(4-[3-(p-metoxifenil)propil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida en 30 mililitros de cloruro de metileno se añaden 175 microlitros de ácido acético glacial. La mezcla se enfría a temperatura ambiente.

11.12.74

peratura de  $-60^{\circ}$  C., y luego se añaden lentamente 850 micro  
litros de tribromuro de boro. La mezcla de reacción se de-  
ja luego calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas  
adicionales, se lava con agua helada, se extrae luego con  
5 hidróxido de sodio de concentración 1N. El extracto de hidró-  
xido de sodio se lava con éter y luego se acidifica usando  
ácido clorhídrico concentrado. Esto ocasiona que se preci-  
pita una goma. La capa acuosa sobrenadante, se vacía y la  
goma se disuelve en cloruro de metileno. El solvente se  
10 seca usando sulfato de sodio anhidro y luego se evapora al  
vacío para proporcionar 0,50 gramos del producto crudo. El  
producto se purifica disolviéndose en un volumen pequeño  
de acetona y reciprecipitándose añadiendo hexano. Finalmen-  
te, se obtienen 0,142 gramos de N-(4- $\square$ 3-(p-hidroxifenil)-  
15 -propil $\square$ piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida, de tem-  
peratura de fusión de  $132^{\circ}$  a  $135^{\circ}$  C.

Análisis - Calculado para  $C_{23}H_{28}N_2O_4S$  (porcen-  
taje): C, 64,47; H, 6,59; N, 6,54. Encontrado (porcenta-  
je): C, 64,08; H, 6,97; N, 6,40.

20

#### EJEMPLO XXIX

La reacción de la N-( $\square$ metoxifenil)alquil $\square$ pipe-  
ridinocarbonil)alquensulfonamida con tribromuro de boro,  
25 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXVIII, produce

11.12.74

los siguientes compuestos:

N-(4- $\int$ 3-(m-hidroxifenil)propil $\int$ piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida,

5

N-(4- $\int$ 3-(o-hidroxifenil)propil $\int$ piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida,

N-(4- $\int$ 2-(p-hidroxifenil)etil $\int$ piperidinocarbonil)-2-(p-clorofenil)etensulfonamida,

N-(4- $\int$ 4-(m-hidroxifenil)butil $\int$ piperidinocarbonil)-1-(p-tolil)-propen-2-sulfonamida, y

10

N-(4- $\int$ 5-(m-hidroxifenil)pentil $\int$ piperidinocarbonil)-2-(p-bromo-fenil)etensulfonamida,

respectivamente.

EJEMPLO XXX

15

N-(4- $\int$ 3-fenilpropil $\int$ piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida

---

20

Una mezcla agitada de 1,83 gramos de 2-feniletensulfonamida, 1,3 mililitros de cloruro oxálico y 15 mililitros de tetrahidrofurano se calienta en un baño de aceite a temperatura de 75° a 80° C., durante 1,5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución obtenida se añaden 30 mililitros de xileno y la temperatura interna se eleva hasta 138° C. a través de un periodo de 20 minutos, mientras que se dejan destilar de la solución el tetrahidrofu

25

11.12.74

rano y el exceso de cloruro de oxalilo. Durante este periodo, se añaden dos porciones adicionales de 5 mililitros de xileno. La solución resultante se mantiene a temperatura de aproximadamente 138°C., durante 15 minutos adicionales y luego se enfría a temperatura de 85° C. A esta solución de xileno de isocianato de 2-feniletensulfonilo se añaden 4,06 gramos de 4-(3-fenilpropil)piperidina en pequeñas porciones durante un periodo de 1 minuto. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se lava sucesivamente con 75 mililitros del ácido clorhídrico de concentración 1N, y dos porciones de 25 mililitros de agua. A la solución de xileno secada y filtrada se añaden luego 20 mililitros de acetona seguido por la adición por gotas de 120 mililitros de hexano. El material precipitado que se forma se remueve mediante filtración, proporcionando 2,89 gramos (rendimiento del 70 por ciento) del producto crudo. Después de recristalización de acetona/hexano, se obtienen 1,07 gramos del compuesto del encabezado que muestra una temperatura de fusión de 125° a 127°C.

20

#### EJEMPLO XXXI

La reacción de la alquensulfonamida apropiada con cloruro de oxalilo, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXX proporciona los siguientes isocianatos:

25

11.12.74

isocianato de  
2-(o-fluofenil)etensulfonilo,  
isocianato de 2-(p-clorofenil)etensulfonilo,  
isocianato de 2-(p-bromofenil)etensulfonilo,  
isocianato de 2-(m-tolil)propen-1-sulfonilo,  
5 isocianato de 1-(p-metoxifenil)buten-1-sulfonilo, y  
isocianato de 2-(p-trifluometilfenil)etensulfonilo,  
respectivamente.

La reacción de uno de los isocianatos anterior-  
mente mencionados con la amina requerida, también de acuer-  
do con el procedimiento del Ejemplo XXX, produce los siguien-  
tes compuestos:

N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-(2-fluofenil)eten  
sulfonamida, . . .  
N-(4-[3-(p-tolil)propil]piperidinocarbonil)-2-(p-clorofe  
15 nil)-etensulfonamida,  
N-(4-[5-(m-metoxifenil)pentil]piperidinocarbonil)-2-(p-  
-bromofenil)etensulfonamida,  
N-(2-metilpiperidinocarbonil)-2-(m-tolil)propen-1-sulfona  
mida,\*  
20 N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-1-(p-metoxi-fe  
nil)buten-2-sulfonamida, y  
N-(N,N-dibutilcarbamoil)-2-(p-trifluometilfenil)etensulfo  
namida,  
respectivamente.

25

11.12.74

EJEMPLO XXXII

N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida

5                   Una mezcla agitada de 1,83 gramos (0,01 mol)  
de 2-feniletensulfonamida, 3,45 gramos (0,025 moles) de car  
bonato de potasio y 4,0 gramos (0,015 moles) de cloruro de  
4-(3-fenilpropil)piperidinocarbonilo, en 75 mililitros de  
cloroformo, se calienta a reflujo durante 22 horas. El sol-  
10                   vente luego se remueve mediante evaporación al vacío y al  
residuo se añaden 75 mililitros de hidróxido de sodio de  
concentración 0,5N y 35 mililitros de éter. La mezcla se  
agita durante 1 hora y luego el sólido que queda no disuel-  
to se remueve mediante filtración. Esto proporciona 1,84  
15                   gramos (un rendimiento de aproximadamente 41 por ciento)  
del compuesto del encabezado como una mezcla y sus sales  
de sodio y de potasio.

                  Una porción de 0,5 gramos del producto crudo  
anteriormente citado, se disuelve en 6 mililitros de aceto  
20                   na y 3 mililitros de agua. El pH de la mezcla se disminuye  
hasta 2,0 y el sólido no disuelto se remueve mediante fil-  
tración. Luego se recristaliza de acetona y hexano, propor  
cionando 0,28 gramos del compuesto del encabezado, que tie-  
ne una temperatura de fusión de 127,5° a 129° C.

25

11.12.74

EJEMPLO XXXIII

N-(4-(3-fenilpropil)piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida

5 Una solución de 1,77 gramos (7,5 milimoles) de N-(N-propilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida, 3,0 gramos (15 milimoles) de 4-(3-fenilpropil)piperidina y 0,86 mililitros (15 milimoles) de ácido acético en 10 mililitros de N,N-dimetilformamida se calienta a temperatura de 100°

10 a 105° C., durante 4 horas. La solución de reacción se enfría luego a temperatura de 25° C., y se añaden 50 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 1N, seguido por 50 mililitros de éter. Las capas se separa, y a la fase de éter se añaden 50 mililitros de hidróxido de sodio de

15 concentración 1N. Esto ocasiona que aparezca un aceite como una fase intermedia. Las tres capas se separan y la fase acuosa se descarta. La fase de éter se lava con agua y luego se evapora al vacío para proporcionar 2,3 gramos de un líquido viscoso. La fase de aceite intermedia se disuelve en 25 mililitros de agua que luego se acidifica con

20 ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo y los extractos se lavan con agua y luego se evaporan al vacío. Esto proporciona 0,5 gramos de un residuo gomoso.

25

Los 2,3 gramos del aceite y los 0,5 gramos del

11.12.74

residuo gomoso se combinan y se cromatografía en una columna de gel de sílice. En las primeras cuantas fracciones se combinan y se evaporan al vacío para proporcionar 0,3 gramos de un aceite. Este último aceite se disuelve en 5 mililitros de acetona y se añaden 5 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 1N, seguido por 10 mililitros de agua. Esto ocasiona que el producto crudo se precipite como su sal de sodio. La sal de sodio se disuelve en 3 mililitros de acetona y 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado se añaden, seguido por 10 mililitros de agua. Esta solución se extrae con acetato de etilo. El extracto seco se evapora al vacío y el residuo se recrystaliza de acetona y hexano proporcionando 12 miligramos del compuesto del encabezado, de temperatura de fusión de 119° a 122° C. Después de dos recrystalizaciones adicionales de acetona y hexano, el producto tiene una temperatura de fusión de 127,5° a 129,5° C.

#### EJEMPLO XXXIV

20

Se prepara una composición farmacéutica sólida seca, mezclando los siguientes materiales juntos en las proporciones en peso especificadas:

25

N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-  
2-feniletensulfonamida

50

11.12.74

citrato de sodio	25
ácido algínico	10
pirrolidona de polivinilo	10
estearato de magnesio	5

5

Después de que se mezcla completamente la composición seca, se perforan pastillas de la mezcla, siendo cada pastilla de un tamaño tal como para contener 100 miligramos del ingrediente activo.

10

Se preparan también pastillas que contienen respectivamente 10, 25, 50 y 200 miligramos del ingrediente activo, seleccionando las proporciones apropiadas de la N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-feniletensulfonamida, y la mezcla del excipiente en cada caso.

15

EJEMPLO XXXV

Se prepara una composición farmacéutica sólida seca, combinando los siguientes materiales en las proporciones en peso indicadas:

20

<u>N</u> -(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)- 2-feniletensulfonamida,	250,0
lactosa	190,2
almidón de maíz seco	50,0
Sterotex K (un aceite vegetalhidrogenado)	9,8

11.12.74

La mezcla seca se agita completamente para obtener una mezcla completamente uniforme. Unas cápsulas de gelatina suaves, elásticas y duras, que contienen esta composición, se preparan luego empleando un material en cantidad suficiente para proporcionar en cada cápsula 250 miligramos del ingrediente activo.

Se preparan también cápsulas que contienen respectivamente 50, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo, variando las proporciones de la sulfonamida y de la mezcla del excipiente.

#### EJEMPLO XXXVI

A una solución agitada de 4,12 gramos de N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida, en 100 mililitros de n-butanol, se añade una solución que se prepara disolviendo 390 miligramos de potasio en 10 mililitros de n-butanol. La mezcla se agita durante 15 minutos adicionales y luego el solvente se remueve mediante evaporación al vacío. Al residuo se añaden 250 mililitros de éter de dietilo y la mezcla se agita durante 15 minutos. El sólido se filtra luego, y se seca al vacío proporcionando la sal de potasio de la N-(4-[3-fenilpropil]piperidino carbonil)-2-feniletensulfonamida.

25

11.12.74

EJEMPLO XXXVII

Unas ratas macho normales Sprague-Dawley (Charles River), se dejan ayunar durante 9 horas. Los grupos de prueba, consistiendo cada uno de ellos de 5 animales, se alimentan luego durante la noche (de 15 a 16 horas) con alimento para ratas molido Purina, que contiene 0,2 por ciento del compuesto de prueba. A la mañana siguiente, el alimento medicado se retira y luego, después de 1 hora, cada rata se administra con una dosis de alimento forzado oral que contiene 50 miligramos por kilogramo del compuesto de prueba. Después de 2 horas adicionales, se administra a cada rata, una dosis de 300 miligramos por kilogramo de Tritón WR-1339 (polímero de ter-octilfenolformaldehído oxietilado, Ruger Chemical Company, Philadelphia, Pa), en una solución salina y inyectándose en la vena de la cola. Después de dos horas adicionales, se proporciona a cada rata una segunda alimentación forzada oral que contiene 50 miligramos por kilogramo del compuesto de prueba. Después de cuatro horas adicionales, cada rata se somete a exsanguificación a través de la aorta abdominal bajo anestesia de pentobarbital. Las ratas de control se tratan de la misma manera, con la excepción de que reciben el alimento para ratas sólo, y los dos alimentos forzados orales no contienen el compuesto de prueba. Las ratas de control reciben la misma dosis

de Tritón que los animales de prueba.

Se obtiene plasma de las muestras de sangre heparinizada y se miden las concentraciones del colesterol del plasma, usando el autoanalizador (Technicon método N-24a). La actividad del compuesto de prueba se ensalla comparando los niveles de control del plasma de las ratas tratadas con el compuesto de prueba y las ratas de control. Los resultados se muestran a continuación en forma tabulada. Los resultados dados a conocer, se calculan restando la concentración del colesterol del plasma en las ratas tratadas, del nivel del colesterol del plasma de las ratas de control, y expresando la diferencia como un porcentaje del valor de control.

	Compuesto de Prueba	Porcentaje de disminución de colesterol
15	<u>N</u> -( <u>N</u> - <u>n</u> -butilcarbamoil)-2-( <u>p</u> -clorofenil)etensulfonamida	8
20	<u>N</u> -(piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida	5
	<u>N</u> -( <u>N</u> -[carboximetil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida	8
25	<u>N</u> -( <u>N</u> -ciclohexilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida	14

	<u>Compuesto de Prueba</u>	<u>Porcentaje de disminución de colesterol</u>
	<u>N</u> -( <u>N</u> -[ <u>etoxicarbonilmetil</u> ]/ <u>carbamoil</u> )- 2-feniletensulfonamida	9
5	<u>N</u> -( <u>N</u> , <u>N</u> -di[ <u>n-butil</u> ]/ <u>carbamoil</u> )-2- feniletensulfonamida	5
	<u>N</u> -(4-bencilpiperidinocarbonil)-2-fenil- etensulfonamida	5
10	<u>N</u> -( <u>N</u> - <u>n</u> -propilcarbamoil)-1,1-difeniletensulfonamida	12
	<u>N</u> -( <u>N</u> -alilcarbamoil)-2-feniletensulfonamida	21
15	<u>N</u> -( <u>N</u> -metil- <u>N</u> -[ <u>2-feniletil</u> ]/ <u>carbamoil</u> )-2- feniletensulfonamida	13
	<u>N</u> -(1-azaciciloheptilcarbonil)-2-feniletensulfonamida	16
20	<u>N</u> -( <u>N</u> , <u>N</u> -di[ <u>2-metilprop-1-il</u> ]/ <u>carbamoil</u> )-2- feniletensulfonamida	15
25	<u>N</u> -(morfolinocarbonil)-1-fenilpropen-2- sulfonamida	8

	<u>Compuesto de Prueba</u>	<u>Porcentaje de disminu- ción de colesterol</u>
	N-( <u>n</u> -[1-etoxicarbonil-2-metilprop-1-il]- carbamoil)-2-feniletensulfonamida	15
5	N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)- 2-feniletensulfonamida	30
	"	17
	N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)- 2-feniletensulfonamida	20
	"	31
10		

EJEMPLO XXXVIII

Un perro cruzado adulto normal, que pesa apro-  
ximadamente 10 kilogramos, se alimenta con alimento para  
perros Purina, una vez diariamente a las 12:00 del día du-  
rante varios días. Luego en las mañanas de dos días con-  
secutivos, el perro se sangra de la vena yugular y se mi-  
den las concentraciones del colesterol del plasma mediante  
el método adaptado para usarse en el autoanalizador Technicon.  
El valor medio de estos valores constituye el nivel de la  
línea básica del colesterol del plasma de ese perro. El pe-  
rro luego se dosifica oralmente dos veces al día, con el  
compuesto de prueba mientras que se continúa alimentando  
al mismo el alimento para perros Purina diariamente a las  
12:00 del día. En la mañana del sexto día después de que

se ha iniciado la administración del compuesto de prueba, el perro de nuevo se sangra de la vena yugular y de nuevo se mide el nivel del colesterol del plasma usando el autoanalizador Technicon. El nivel obtenido de esta manera, se compara con el valor de la línea básica para determinar las propiedades hipolipidémicas del compuesto de prueba. Los resultados se muestran a continuación.

5

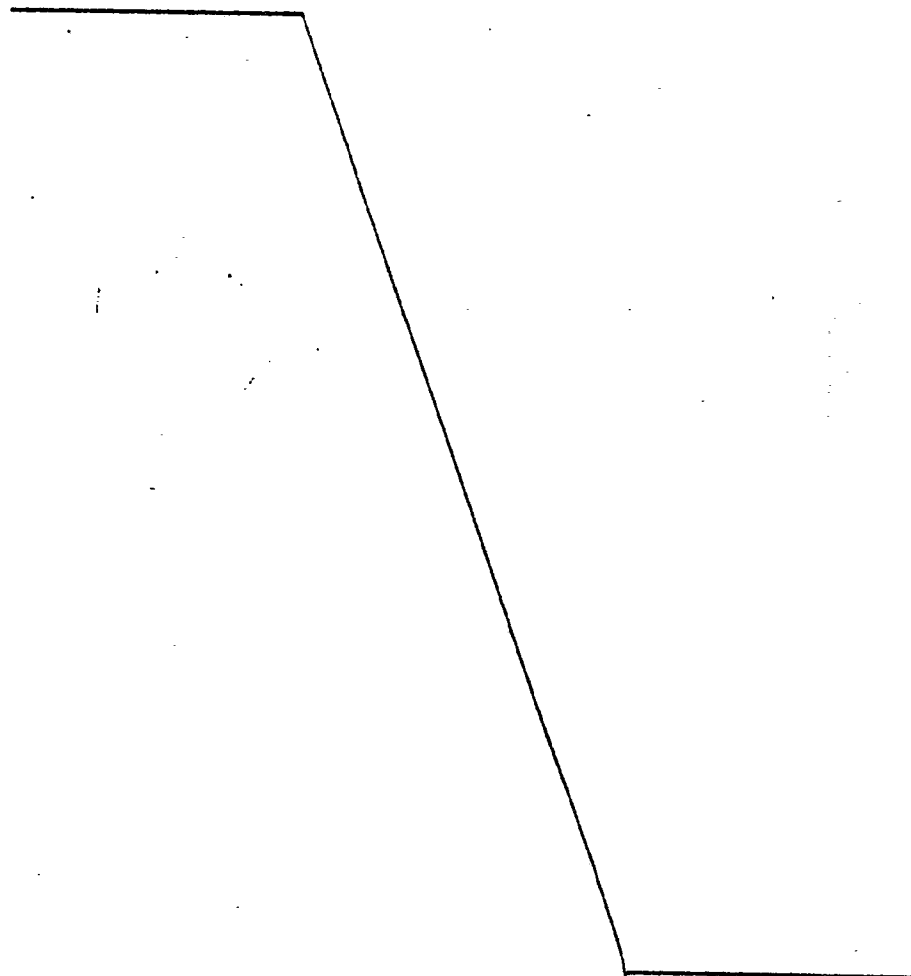
10

15

20

25

11.12.74



11.12.74

Compuesto	Dosisificación del compuesto (mg/kg.)	Sexo del perro	Nivel del Colesterol del Plasma (mg/100ml)	
			Línea Base	Después de la administración del compuesto de prueba durante 6 días.
N-(N-[n-butil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida	25	F	296	202
"	25	M	143	132
N-(N-[m-tolil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida	25	F	149	129
"	25	M	135	94
N-(N-[n-butil]carbamoil)-1-fenilpropen-2-sulfonamida	25	F	157	136
"	25	M	130	128
N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinocarbonil)-2-fenil-etensulfonamida	25	F	176	138
"	25	M	155	84
"	2,5	M	137	128
"	2,5	M	159	146
"	1	F	160	157
"	1	M	190	143

11.12.74

Compuesto	Nivel del Colesterol del Plasma (MG/100 ML)			
	Dosificación del compuesto	Sexo del perro	Línea base	Después de la administración del compuesto a prueba durante 6 días
N-(4-[3-fenilpropil]piperidinocarbonil)-2-feniletensulfonamida	5	F	150	125
	5	F	120	114
	5	M	152	127
	5	M	123	106
	1	F	170	156
	1	F	180	157
	1	M	170	141
	1	M	150	118
N-(N-[carboximetil]carbamoil)-2-feniletensulfonamida	5	F	140	118
	5	F	150	210
	5	M	140	140
	2	M	170	167

Se proporcionan las siguientes preparaciones para el objeto de ilustrar la fuente de ciertos materiales de partida que se usan en los Ejemplos anteriores.

5

Preparación A

1-Fenilpropen-2-sulfonamida

A 17,5 mililitros de N,N-dimetilformamida, enfriada a temperatura de 15° C., se añaden por gotas con agitación, durante 30 minutos, 15,5 mililitros de cloruro de sulfurilo. La temperatura se mantiene a menos de 25° C., durante la adición. La mezcla se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura de 25° C., y luego se añaden 11,3 gramos de 1-fenilpropeno. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de 90° a 93° C., durante 75 minutos. Luego se vacía en 400 gramos de hielo triturado y el producto se extrae en cloruro de metileno. El solvente se seca usando sulfato de sodio anhidro y luego se evapora al vacío para proporcionar 18,7 gramos de cloruro de 1-fenilpropen-2-sulfonilo como un líquido.

10

15

20

El cloruro de 1-fenilpropen-2-sulfonilo se añade a 200 mililitros de hidróxido de amonio concentrado. Después de 1 hora, el precipitado cristalino que se ha formado se filtra, y se lava en secuencia con agua y hexano. El producto crudo obtenido de esta manera se divide entre 150 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 1N y 50

25

11.12.74

mililitros de éter, proporcionando dos fases cristalinas. La fase de éter se separa y se lava con 50 mililitros de agua y luego el agua de la lavada se añade a la fase acuosa original. Esta solución combinada se acidifica usando ácido clorhídrico concentrado, lo cual ocasiona que el producto se precipite. Se filtra y después de secarse esto proporciona 10,9 gramos de la 1-fenilpropen-2-sulfonamida, de temperatura de fusión de 138° a 139,5° C.

10

#### Preparación B

Siguiendo el procedimiento de la Preparación A, se hace reaccionar 2-fenilpropeno con cloruro de sulfuro en N,N-dimetilformamida para proporcionar el cloruro de 2-fenilpropen-1-sulfonilo que luego se trata con amoníaco para proporcionar la 2-fenilpropen-1-sulfonamida, de temperatura de fusión de 101° a 102,5° C.

Cuando el 1,1-difeniletano reacciona con el cloruro de sulfuro en N,N-dimetilformamida seguido por tratamiento con amoníaco de acuerdo con el procedimiento de la Preparación A, se obtiene la 2,2-difeniletensulfonamida, de temperatura de fusión de 134° a 135° C.

Análisis Calculado para  $C_{14}H_{13}NO_2S$  (porcentaje): C, 64,86; H, 5,05; N, 5,40. Encontrado (porcentaje): C, 64,73; H, 5,02; N, 5,26.

11.12.74

Preparación C

Se repite el procedimiento de la Preparación A, con la excepción de que el 1-fenilpropeno que se usa en la misma se reemplaza por una cantidad equimolar del derivado de feniletano, fenilpropeno, fenilbuteno o difenilete no apropiado para producir las siguientes sulfonamidas:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 11.12.74
- 2-fenilbut-1-en-1-sulfonamida,
  - 2-(p-clorofenil)propen-1-sulfonamida,
  - 2-(p-metoxifenil)propen-1-sulfonamida,
  - 1-(m-clorofenil)propen-2-sulfonamida,
  - 2-(p-clorofenil)but-1-en-1-sulfonamida,
  - 1,2-difeniletensulfonamida,
  - 3-fenilbut-2-en-2-sulfonamida,
  - 1-(p-clorofenil)propen-2-sulfonamida,
  - 1,2-difenilpropen-1-sulfonamida,
  - 2-(p-tolil)propen-1-sulfonamida,
  - 2-(p-isopropilfenil)propen-1-sulfonamida,
  - 1-(p-etoxifenil)propen-2-sulfonamida,
  - 2-(p-fluofenil)propen-1-sulfonamida,
  - 2-(p-butoxifenil)propen-1-sulfonamida,
  - 1-fenilbut-1-en-2-sulfonamida,
  - 3-(m-clorofenil)but-2-en-2-sulfonamida,
  - 2-(p-clorofenil)-2-feniletensulfonamida,
  - 2-(p-n-butilfenil)propen-1-sulfonamida,

2-(m-metoxifenil)propen-1-sulfonamida,  
 2-(p-bifenilil)propen-1-sulfonamida,  
 2,2-difeniletensulfonamida,  
 2-(m-clorofenil)propen-1-sulfonamida,  
 5            2-(m-bromofenil)propen-1-sulfonamida,  
 2-(m-tolil)propen-1-sulfonamida,  
 1-(o-clorofenil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(p-fluofenil)propen-2-sulfonamida,  
 1-(p-tolil)propen-2-sulfonamida,  
 10            1-(m-metoxifenil)propen-2-sulfonamida,  
 2-(p-tolil)but-1-en-sulfonamida,  
 2-(m-metoxifenil)but-1-en-sulfonamida,  
 1-(p-clorofenil)but-1-en-2-sulfonamida,  
 1-(m-metoxifenil)but-1-en-2-sulfonamida y  
 15            3-(p-clorofenil)but-2-en-2-sulfonamida,  
 respectivamente.

#### Preparación D

20            Se hace reaccionar cloruro de N,N-difenilcarbamilo con N-(endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)amina, esencialmente de acuerdo con el procedimiento que se proporciona por McManus y otros, Diario de la Química Medicinal 8, 766 (1965) para la preparación de la 1,1-difenil-3-(endo-

25

11.12.74

-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)urea, de temperatura de fusión de 109° a 111° C.

5 Análisis Calculado para  $C_{20}H_{22}N_2O_2$  (porcentaje): C, 74,49; H, 6,89; N, 8,68. Encontrado (porcentaje): C, 74,28; H, 6,93; N, 8,61.

10 De manera semejante, el cloruro de N,N-difeníl carbamofilo y la N-(exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil) amina reaccionan para producir la 1,1-difenil-3-(exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)urea, de temperatura de fusión de 128° a 130° C.

Análisis Calculado para  $C_{20}H_{22}N_2O_2$  (porcentaje): C, 74,49; H, 6,89; N, 8,68. Encontrado (porcentaje): C, 74,70; H, 6,75; N, 8,87.

15

#### Preparación E

Los Endo y Exo-isómeros de la N-(7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)amina

20 A una solución agitada de 212 gramos de acrílo nitrilo, 272 gramos de furano y 50 miligramos de hidroquinona en 1 litro de benceno se añade una solución de 55 mililitros de tetracloruro de titanio en 500 mililitros de benceno. La adición se lleva a cabo a un régimen de manera tal que la temperatura de reacción interna no excede de 35° C.

25 La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente

11.12.74

5 durante cinco días. Luego se trata con 500 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 0,5N. Después de la filtración, la fase acuosa se remueve y se extrae con benceno. Las dos soluciones de benceno se combinan luego, se lavan con agua, se secan usando sulfato de sodio anhidro y luego se evaporan al vacío. Esto proporciona 156,3 gramos de una mezcla de endo y exo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilcianuro.

10 Una muestra de 130 gramos de la mezcla de isómeros anteriormente citada se disuelve en 1 litro de acetona y se hidrogena a presión de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado en presencia de 2 gramos de sulfato de paladio sobre bario. El catalizador se remueve mediante filtración y el solvente mediante evaporación bajo presión reducida. El aceite residual se destila bajo fraccionamiento para proporcionar 55,5 gramos de endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilcianuro puro de temperatura de ebullición de 45° C. (0,1 milímetro de mercurio) y 37,9 gramos de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilcianuro, puro, de temperatura de ebullición de 48° C., (0,02 milímetros de mercurio).  
15 Se obtiene también una pequeña fracción que pesa 14,7 gramos y que consiste de una mezcla de endo-exo.

20 Análisis Calculado para  $C_7H_9NO$  (porcentaje): C, 68,27; H, 7,37; N, 11,37. Calculado para el isómero endo (porcentaje): C, 67,96; H, 7,21; N, 11,37. Encon-

11.12.74

trado para el isómero exo (porcentaje): C, 68,32, H, 7,42; N, 11,64.

5 A una solución agitada de 54,3 gramos de endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilcianuro en 500 mililitros de metanol, se añaden 24 mililitros de una suspensión espesa de níquel de Raney en metanol, seguido por la adición por gotas de una solución de 33,2 gramos de borohidruro de sodio en 11 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 4N. Durante el paso de adición último, se aplica enfriamiento externo para mantener una temperatura interna de 40° a 50° C. Al final de la adición, la mezcla se agita durante 20 minutos adicionales, y luego los sólidos se filtran. El filtrado se evapora al vacío y el residuo obtenido se suspende en 500 mililitros de hidróxido de sodio de concentración 1N. La mezcla se extrae varias veces con cloroformo y luego los extractos combinados se secan y se evaporan proporcionan 55,5 gramos de N-(endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)amina, de temperatura de ebullición de 90° C., (10 milímetros de mercurio).

10  
15  
20 Una muestra de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetilcianuro se reduce mediante tratamiento con níquel de Raney y borohidruro de sodio en metanol, tal y como se describe para el endo-isómero. Se obtiene un alto rendimiento de N-(exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)amina, de temperatura de fusión de 92° a 96° C., (14 milímetros de

25  
11.12.74

mercurio.

Preparación F

5

4-(3-(p-Metoxifenil)propil)piridina

10

A una solución agitada de 3,04 gramos de 2-(p-metoxifenil)etanol en 10 mililitros de benceno, se añade por gotas una solución de 0,72 mililitros de tribromuro de fósforo en 10 mililitros de benceno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a temperatura de 60° C., durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente de nuevo, la mezcla de reacción se vacía en 50 gramos de hielo triturado. Se añade una cantidad pequeña de éter y luego la fase orgánica se separa y se lava en secuencia con hidróxido de sodio de concentración 0,5N y agua y se evapora hasta sequedad. Esto proporciona 2,8 gramos de bromuro de 2-(p-metoxifenil)etilo como un aceite.

15

20

El aceite anteriormente citado se disuelve en 15 mililitros de éter, que luego se añaden por gotas a 243 miligramos de virutas de magnesio cubiertas con 10 mililitros de éter. Se añaden unos cuantos cristales de yodo y luego el solvente se somete a reflujo hasta que se haya hecho reaccionar casi todo el magnesio. Esto proporciona una solución etérea de bromuro de 2-(p-metoxifenil)etilmagnesio.

25

La solución de Grignard anteriormente descrita

11.12.74

se añade por gotas a temperatura de 0° C., a una solución  
agitada de 1,04 gramos de 4-clanopiridina en 15 mililitros  
de éter. Al final de la adición, la mezcla de reacción se  
somete a reflujo durante 4 horas y luego se agita a tempe-  
5 ratura ambiente durante la noche. La reacción se enfría  
rápidamente con agua helada, y la fase acuosa se acidifica  
usando ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa lue-  
go se separa y se calienta a temperatura de 85° a 90° C.,  
durante 1 hora. Se enfría de nuevo a temperatura ambiente,  
10 y se extrae con cloroformo seguido por éter. Los extractos  
orgánicos combinados se secan usando sulfato de magnesio  
anhidro y luego se evaporan al vacío, proporcionando el pro-  
ducto como un aceite de color anaranjado. El producto es  
la 4-piridilcetona de 2-(p-metoxifenil)etilo.

15 La cetona anteriormente descrita (800 miligra-  
mos) se calienta a reflujo durante 2 horas con 850 miligra-  
mos de hidrato de hidrazina. En este punto, se añaden 1,6  
gramos de hidróxido de potasio pulverizado y el reflujo se  
continúa durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción  
20 se enfría luego a temperatura ambiente, se diluye con 20  
mililitros de agua y se extrae con éter. El extracto de  
éter seco se evapora hasta sequedad, dejando 260 miligramos  
de 4-(3-[p-metoxifenil]propil)piridina.

25

Preparación G

11.12.74

Comenzando con la cianopiridina apropiada y un compuesto de (hidroxialquil)benceno, y siguiendo el procedimiento de la Preparación F, se producen los siguientes compuestos:

- 5 3-(3-fenilpropil)piridina,  
2-(3-fenilisopropil)piridina,  
4-(2-[p-isopropoxifenil]etil)piridina,  
3-(3-[p-butoxifenil]propil)piridina,  
4-(3-[p-isopropilfenil]propil)piridina,  
10 4-(3-[p-ter-butilfenil]propil)piridina,  
4-(m-metilbencil)piridina,  
4-(3-[m-metoxifenil]propil)piridina,  
4-(3-[o-metoxifenil]propil)piridina,  
4-(2-[p-metoxifenil]etil)piridina,  
15 4-(4-[m-metoxifenil]butil)piridina,  
4-(3-[p-tolil]propil)piridina,  
4-(5-[m-metoxifenil]pentil)piridina,  
4-(4-fenilbutil)piridina,  
4-(5-fenilpentil)piridina,  
20 4-(2-fenilprop-1-il)piridina y  
4-(2-fenilbut-1-il)piridina,

respectivamente.

Preparación H

- 25 4-(3-[p-Metoxifenil]propil)piperidina

Una solución de 2,27 gramos de 4-(3-[p-metoxi  
fenil]propil)piperidina en 50 mililitros de ácido clorhí  
drico de concentración 1,0N se hidrogena a presión de 3.127  
kilogramos por centímetro cuadrado a temperatura ambiente,  
5 en presencia de 150 miligramos de óxido de platino. Después  
de 20 horas, se ha absorbido la cantidad teórica de hidró  
geno y el catalizador se filtra. El filtrado acuoso se hace  
básico con hidróxido de sodio de concentración 5N y luego  
se extrae con éter. El extracto se seca y se evapora al  
10 vacío, dejando 2,2 gramos de un aceite. El aceite se soli  
difica lentamente proporcionando 4-(3-[p-metoxifenil]pro  
pil)piperidina, de temperatura de fusión de 65° a 70° C.

#### Preparación I

15

La hidrogenación de los derivados de piridina  
que se enumeran en la preparación de acuerdo con el proce  
dimiento de la preparación H, produce los siguientes com  
puestos de piperidina:

20

- 3-(3-fenilpropil)piperidina,
- 2-(3-fenilpropil)piperidina,
- 4-(2-[p-isopropoxifenil]etil)piperidina,
- 3-(3-[p-butoxifenil]propil)piperidina,
- 4-(3-[p-isopropilfenil]propil)piperidina,
- 4-(3-[p-ter-butilfenil]propil)piperidina,

25

11.12.74

- 4-(m-metilbencil)piperidina,
  - 4-(3- $\int$  m-metoxifenil $\int$ propil)piperidina,
  - 4-(3-(o-metoxifenil $\int$ propil)piperidina,
  - 4-(4- $\int$  m-metoxifenil $\int$ butil)piperidina,
  - 5 4-(3- $\int$  p-tolil $\int$ propil)piperidina,
  - 4-(5- $\int$  m-metoxifenil $\int$ pentil)piperidina,
  - 4-(4-fenilbutil)piperidina,
  - 4-(5-fenilpentil)piperidina,
  - 4-(2-fenilprop-1-il)piperidina, y
  - 10 4-(2-fenilbut-1-il)piperidina,
- respectivamente.

Preparación J

15 Cloruro de 4-(3-fenilpropil)piperidinocarbonilo

Se hace pasar fosgeno hacia 150 mililitros de toluéno seco a temperatura de 0° C., hasta que se hayan absorbido 17 gramos del gas. El baño de enfriamiento se quita y a la solución de fosgeno se añaden por gotas con agitación durante una hora, una solución que se prepara a partir de 27,6 gramos de 4-(3-fenilpropil)piperidina, y 12,3 mililitros de piridina y 100 mililitros de tolueno. Al final de la adición, la mezcla de reacción se almacena a temperatura ambiente durante 16 horas. En este punto, la mezcla de reacción se filtra y el material filtrado se evapo-

ra al vacío, dejando 39 gramos del compuesto del encabeza-  
do en estado crudo. El producto se contamina con tolueno,  
pero es lo suficientemente puro para copularse con las  
alquensulfonamidas.

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Estados Unidos de América, el día 5 de Diciembre de 1973,  
bajo el N° 422.088 (parcial), se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15

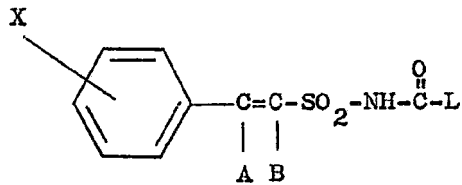
Los puntos de invención, propia y nueva, que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que  
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1°. Un método para la preparación de N-carba-  
moil-2-feniletensulfonamida de la fórmula

25

11.12.74



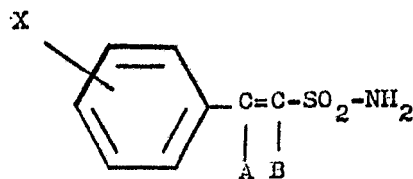
5 en donde L es Z ó  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$  X se selecciona del grupo que  
consiste de hidrógeno, cloro, fluor, bromo trifluorometilo,  
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 4 átomos  
de carbono; A y B cada uno se selecciona del grupo que con-  
siste de hidrógeno, metilo y etilo; Z se selecciona del  
10 grupo que consiste de pirrolidino, morfolino, tiomorfolino,  
1,2,5,6-tetrahidropiridino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino,  
azacicloheptan-1-ilo, azaciclooctan-1-ilo, 3-azabicyclo- $\sqrt[3]{}$ .  
2.27nona-3-ilo, piperidino, 4-hidroxipiperidino, 4-metoxi  
piperidino, 4-carboxipiperidino, 4-fenilpiperidino, alquil  
piperidino que tiene de uno a tres átomos de carbono en el  
15 grupo alquilo, (fenilalquil)piperidino que tiene de uno a  
cinco átomos de carbono en el grupo alquilo y ( $\sqrt[3]{}$  fenilo subs-  
tituido/alquil)-piperidino que tiene de 1 a cinco átomos de  
carbono en el grupo alquilo, el fenilo substituido se subs-  
tituye mediante una mitad que se selecciona del grupo que con-  
20 siste de hidroxí, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de  
carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono;  
y  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  cada uno se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbo-

25

11.12.74

no, alquenilo que tiene de tres a seis átomos de carbono,  
 cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono,  
 fenilalquilo que tiene de uno a dos átomos de carbono en  
 cada grupo alquilo, carboxialquilo que tiene de uno a siete  
 5 te átomos de carbono en el grupo alquilo, alcoxicarbonilal-  
 quilo que tiene de uno a dos átomos de carbono en el grupo  
 alcoxi y que tiene de uno a siete átomos de carbono en el  
 grupo alquilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetilo, 7-oxa  
 biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetilo, biciclo[2.2.1]heptan-1-  
 10 -ilmetilo, fenilo y fenilo substituido mediante una mitad  
 que se selecciona del grupo que consiste de flúor, cloro,  
 bromo, nitro, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de  
 carbono y alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de car-  
 bono; con la condición de que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no sean ambos hidró-  
 15 geno; con la condición de que cuando L es  $-N \begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$  y A y  
 B y uno de R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> es H, entonces el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es  
 otro que no sea H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, feni-  
 lo o fenilo substituido, en donde una alquensulfonamida  
 de la fórmula

20

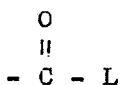


25

11.12.74

en donde X, A y B son como se ha definido en lo que antecede, o un derivado reactivo de la misma, se hace reaccionar con un reactivo de un grupo carbamilo capaz de formar un agrupamiento

5

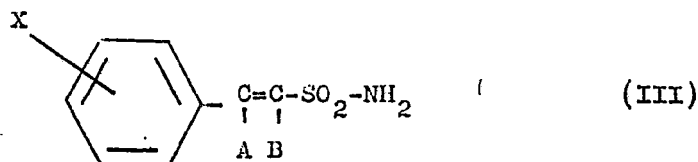


si es necesario con hidrólisis de R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> como alcoxicarbonilalquilo en carboxialquilo o la demetilación de los grupos ( $\square$ metoxifenil $\square$ alquil)piperidino como Z en ( $\square$ hidroxifenil $\square$ -alquil)piperidino.

10

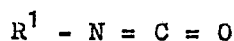
2<sup>a</sup>. Un método de conformidad con la reivindicación 1<sup>a</sup>, en donde un compuesto de la fórmula

15



20

se hace reaccionar en presencia de una base a temperatura de 25° C., a 120° C., con un isocianato de la fórmula



25

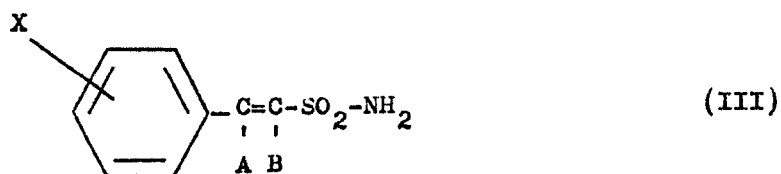
en donde X, A, B y R<sup>1</sup> son como se ha definido en la reivin-

11.12.74

dicación 1ª,

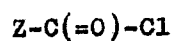
3ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde un compuesto de la fórmula

5

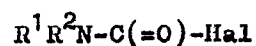


10

se hace reaccionar con un haluro de carbamilo de la fórmula



ó

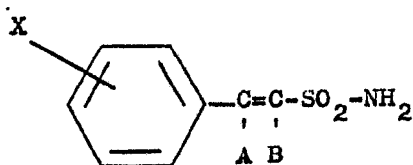


15

en presencia de una base en donde X, A, B, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1ª y Hal es cloro o bromo.

4ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde un compuesto de la fórmula

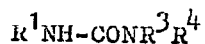
20



25

se hace reaccionar, en presencia de una base, con una urea de la fórmula

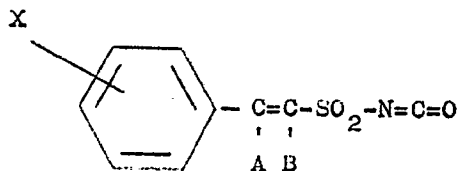
11.12.74



5 en donde X, A, B y R<sup>1</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1, y R<sup>3</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueni-  
 lo de 3 a 7, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido y R<sup>4</sup> es H, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, bencilo, feniletilo o R<sup>3</sup>, conteniendo cada mitad sustituida hasta 3 miembros del grupo Cl, Br, -NO<sub>2</sub>, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

10 5ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el derivado reactivo de la sulfonamida es de la fórmula

15



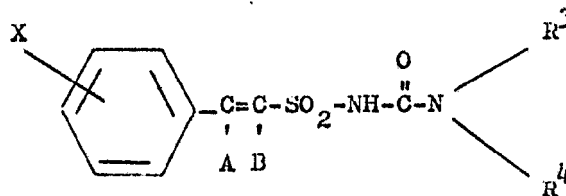
20

y se hace reaccionar con una amina de la fórmula HZ ó HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en donde X, A, B, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1ª.

25 6ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde el derivado reactivo de la sulfonamida es

25

11.12.74



5

y se hace reaccionar con una amina de la fórmula



10 en donde X, A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Z son como se ha definido en la  
 cláusula 1 y R<sup>3</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, al  
 quenilo de 3 a 7, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o  
 heteroarilo sustituido y R<sup>4</sup> es H, cicloalquilo de 3 a 8  
 15 átomos de carbono, bencilo, feniletilo o R<sup>3</sup>, cada mitad  
 sustituida contiene hasta 3 miembros del grupo C, Br,  
 -NO<sub>2</sub>, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4  
 átomos de carbono.

20 7\*. Un método de conformidad con la reivindi-  
 cación 1\*, en donde el producto A y B cada uno es H y L  
 es Z que es 4-(omega-fenilalquil)piperidino de 1 a 5 áto-  
 mos de carbono en el alquilo, ó 4-(omega-[-fenilo substi-  
 tuido]-alquil)piperidino de 1 a 5 átomos de carbono en el  
 alquilo, estando sustituido cada fenilo sustituido median-  
 te hidroxi; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi  
 25 de 1 a 4 átomos de carbono.

14 JUN 1974

8ª. Un método de conformidad con la reivindicación 7ª, en donde el producto X es hidrógeno.

9ª. Un método de conformidad con la reivindicación 7ª, en donde el producto L es Z y es 4-(3-fenilpropil)-piperidino.

10ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde el producto A y B cada uno es H y L es Z que es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

11ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde el producto L es  $-N \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ , A y B cada uno es H y X es H.

12ª. Un método de conformidad con la reivindicación 11ª, en donde el producto R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es n-butilo o carboximetilo.

13ª. Un método de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde el producto Z es 4-(fenilalquil)-piperidino de 1 a 5 átomos de carbono que no sea (fenilo sustituido/alquil)piperidino.

14ª. UN METODO PARA LA PREPARACION DE N-CARBAMOIL-2-FENILETENSULFONAMIDA.

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

25

11.12.74

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

Madrid,

22 FEB. 1975

P. A.

5

Alberto de Ezaburu

Por Poder.



10

15

20

25

11.12.74

J.E.P.

- 125 -