

CL. CO7D//AGAK

12-MAR. 1975

P.- 59.613

HOE 74/F 079

17 DIC. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

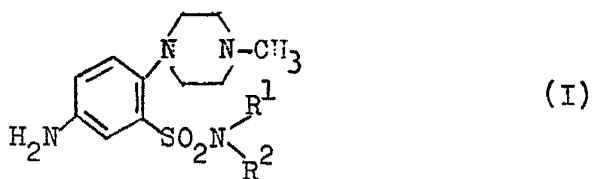
establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFO
NAMIDAS SUSTITUIDAS CON RADICALES BASICOS"

(Clase Internacional CO7c)

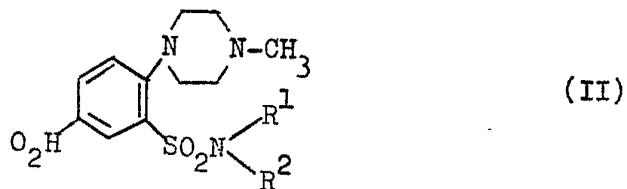
El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de bencenosulfonamidas sustituidas con radicales básicos, de la fórmula general I

5



10 en la que R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, radicales alcoholo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo o fenil alcoholo eventualmente ramificados, insaturados, interrumpidos por oxígeno o azufre o sustituidos con grupos hidroxilo, o el radical fenilo, y en que R^1 y R^2 pueden ser
15 también, eventualmente incluso junto con un átomo de oxígeno o de azufre, conjuntamente miembros de un heterociclo de 3 - 8 miembros, así como las sales de las mismas con ácidos fisiológicamente compatibles, el cual se caracteriza porque se reducen compuestos de la fórmula general
20 II

20



25

en la que R^1 y R^2 tienen el significado anteriormente mencionado, y eventualmente los compuestos amínicos obtenidos de la fórmula general I, se tratan seguidamente con ácidos.

5 Los radicales R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y, además de hidrógeno, fenilo y los radicales anteriormente mencionados, pueden significar, por ejemplo, los radicales 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetilo, 2-etilmercaptoetilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, ciclohexenilo, ciclooctilo, 1-adamantilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidrofurfurilo, piranilmetilo, bencilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-fenoxietilo, 2-fenilmercaptoetilo, o cinamilo. Además, el grupo $N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ puede significar, por ejemplo, los radicales trimetilenoimino, piperidino, piperidino, 4-metoxipiperidino, 4-metilpiperidino, morfolino, tiomorfolino, hexametilenoimino, heptametilenoimino, 4-fenilpiperidino, o isoindolino.

20 Los materiales de partida de la fórmula general II pueden prepararse, por ejemplo, de una manera sencilla, haciendo reaccionar, en una primera etapa, el cloruro de ácido de 4-cloronitrobenceno-3-sulfónico, conocido en la bibliografía, con 2 equivalentes molares de una amina de la fórmula general $HN \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ a temperaturas comprendidas entre 10 y 30°C, y haciendo reaccionar, seguidamente, la sulfonamida obtenida, a temperaturas comprendidas

entre 80 y 120°C, con 1,0 a 2,0 equivalentes molares de piperazina o de metilpiperazina.

5 La reducción de los compuestos nitrados de la fórmula general II, para formar los compuestos amínicos de la fórmula general I, se realiza de manera especialmente ventajosa mediante hidrogenación catalítica, pudiéndose trabajar tanto con hidrógeno, como también con hidrazina, como donador de hidrógeno. El catalizador preferido es níquel Raney, pero también se puede hidrogenar, 10 por ejemplo, con los otros catalizadores usuales para hidrogenaciones catalíticas, como negro de paladio o negro de platino, o bien paladio o platino sobre un soporte adecuado, como carbón animal o sulfato de bario.

15 Ventajosamente, el compuesto nitrado de la fórmula general II se disuelve en una cantidad 10 a 20 veces mayor de un alcohol, de dioxano, de tetrahidrofuranó, de acetato de etilo o de dimetilformamida, o también de mezclas de estos disolventes, y se hidrogena a la temperatura ambiente en un autoclave provisto de medios de agitación o de generación de sacudidas, a una presión de hidrógeno de 2 a 100 barías. 20

25 Cuando se utiliza hidrazina como donador de hidrógeno, se disuelve el compuesto nitrado ventajosamente en etanol, se mezcla la solución con 2,5 equivalentes molares de hidrato de hidrazina al 80-100% y se añade luego

a 30-40°C, con agitación, una suspensión alcohólica de níquel Raney, en porciones, hasta que termina el desprendimiento de hidrógeno.

5 Para terminar la preparación, se filtra con succión del catalizador, se elimina totalmente el disolvente por destilación, y el residuo se recristaliza en un disolvente adecuado, ventajosamente metanol, etanol o isopropanol o mezclas de estos alcoholes con agua. Caso de que se trate de un disolvente miscible con agua, se
10 puede también precipitar con agua los productos de reducción desde la solución de hidrogenación eventualmente concentrada y, subsiguientemente, recristalizarlos.

Caso de que uno de los radicales R^1 y R^2 contenga un doble enlace olefínico, que deba permanecer, es inapropiada la hidrogenación catalítica. En este caso se reduce el grupo nitro, ventajosamente, con estaño o polvo
15 de hierro en solución acuosa ácida. Para terminar la preparación, se alcaliniza fuertemente la solución de reacción, se separa el precipitado y se aíslan de éste los compuestos de la fórmula general I, bien sea como bases
20 por recristalización en un alcohol, o como sales por adición de ácido, por recristalización en solución acuosa o alcohólica de HCl o de otro ácido adecuado.

La reducción del grupo nitro en compuestos de
25 la fórmula general I puede realizarse, en principio, tam

bién por vía electrolítica o con sulfuro de amonio, sulfuro de sodio o ditionito sódico.

Ventajosamente, en especial cuando las bases
obtenidas de la fórmula general I muestran malas propie-
5 dades de cristalización, éstas se transforman en los mono-
o diclorhidratos con buenas propiedades de cristalización.
Se obtienen así, al efectuar la recristalización en solu-
ción acuosa en exceso de HCl 1 a 2 N, los diclorhidratos.
En estas condiciones no se obtienen triclorhidratos, pue-
10 to que el átomo de nitrógeno en posición orto respecto
del grupo sulfonamido, apenas tiene carácter básico. Con
adición de un equivalente molar de HCl, cristalizan en
agua los compuestos de la fórmula general I, como mono-
clorhidratos, teniendo lugar la formación de sales en
15 el átomo de nitrógeno del anillo de piperazina. Los mono-
o diclorhidratos de los productos del procedimiento, se
pueden obtener también, mezclando una solución alcohólica
de una base de la fórmula general I, con 1 ó 2 equivalen-
tes moladores de HCl acuoso concentrado o alcohólico, o
20 bien introduciendo en esta solución de 1 a 2 equivalentes
molares de HCl gaseoso, con lo que se separan las sales
difícilmente solubles en alcohol, por lo general en for-
ma cristalina. De esta manera, se pueden preparar también
otras sales fisiológicamente compatibles de los compues-
25 tos de acuerdo con la invención, para lo que entran en

consideración, como componentes ácidos, por ejemplo, ácido sulfúrico, bisulfato sódico, bisulfato potásico, ácido amidosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido paratolueno sulfónico, ácido fosfórico, fosfato sódico primario, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido glucurónico.

- Aparte de los productos del procedimiento mencionados en los ejemplos, se pueden preparar también, de acuerdo con la invención, los siguientes compuestos:
- 10 metilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- isopropilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 15 isobutilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 2-metoxietilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- ciclopropilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 20 ciclobutilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- ciclopentilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- ciclopentilmetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 25 ciclohexilmetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;

- 1-adamantilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 5 N-metil-n-propilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-isopropilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-n-butilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-2-hidroxi-etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 10 N-metil-2-metoxi-etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-2-etoxi-etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-2-metilmercaptoetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 15 N-metil-2-etilmercaptoetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- di-etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- di-n-propilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 20 diisopropilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- di-n-butilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- diisobutilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metil-tetrahidrofurfurilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 25 N-etiltetrahidrofurfurilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;

- N-metilciclohexilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-metilciclohexilmetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- dialilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 5 N-metilciclopentilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- trimetilenoimida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- piperidida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 10 tiomorfolida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- hexametilenoimida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 4-hidroxipiperidida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 15 4-etoxipiperidida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-etilanilida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-bencilanilida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- difenilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 20 N-metilbencilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- N-etilbencilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 2-feniletilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;
- 25 N-metil-2-feniletilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;

1
dibencilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;

cianamilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico;

isoindolinida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico; y

5
diestanlamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico.

6
Como sales por adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la invención, entran en consideración para la administración terapéutica, preferentemente los clorhidratos, sulfatos, amidosulfatos, metanosulfonatos, 10 para-toluenosulfonatos, fosfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos y glucuronatos, pudiendo efectuarse la fijación de sal en uno o, también, en dos átomos de nitrógeno.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen como se ha deducido de ensayos realizados con animales, excelentes propiedades antihipertensoras, tanto en el caso de administración por vía oral como también en el de administración por vía intraduodenal e intravenosa. Por 20 ejemplo, al ser administrados crónicamente en el alimento a una rata hipertensa, en dosis diarias comprendidas entre 50 y 100 mg/kg, determinan ya al cabo de pocos días, una disminución significativa de la presión arterial, que se mantiene durante toda la duración del tratamiento. También 25 en el perro, después de una administración de 1 a 10 mg/kg

por vía intravenosa o de 50 a 100 mg/kg por vía intraduodenal, produce una fuerte y muy duradera disminución de la presión arterial, sin influir sobre la frecuencia cardíaca.

5 Como la toxicidad de los compuestos de acuerdo con la invención es muy baja, son agentes excelentes para el tratamiento de la hipertensión sanguínea, especialmente de la hipertensión esencial. Propiedades especialmente favorables poseen, por ejemplo, la 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-dimetilamida, la 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-diethyl-amida y la 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-pirrolidida.

10 Como formas de formulación de los preparados se consideran, sobre todo, tabletas, grageas, cápsulas y supositorios, que pueden contener, por unidad de dosificación, junto a los materiales de carga y excipientes usuales, entre 10 y 100 mg de la sustancia activa, bien sea en forma de base libre bien sea en forma de una de las sales por adición de ácido anteriormente mencionadas.

20 Estos preparados pueden contener también otras sustancias activas que son adecuadas para el tratamiento de la hipertensión sanguínea, tales como, por ejemplo, agentes tranquilizantes o barbitúricos, pero, sobre todo, agentes saluréticos.

25 Así se utilizan, por ejemplo, con especial ven

taja, las sales bien cristalizadas de los productos del procedimiento con un equivalente molar de furosemida o de hidroclorotiazida.

5 Para la administración por vía intravenosa se consideran, sobre todo, soluciones acuosas de las sales por adición de ácido, preferentemente del monoclórhidrato, de los compuestos de acuerdo con la invención, en forma de ampollas con un contenido de sustancia activa de 2 a 50 mg.

10 Ejemplos de la patente.

Ejemplo 1.

Dimetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3--sulfónico

15 165 g de dimetilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se disuelven en 0,5 litros de dimetilformamida. Se diluye la solución con 2,0 litros de etanol y se hidrogena en autoclave con sistema de agitación, en presencia de níquel Raney, a la temperatura ambiente y a una presión de 2 a 3 barías,
20 hasta que no se absorbe más hidrógeno. Después de separar el catalizador, el producto filtrado se concentra intensamente en vacío y se mezcla el jarabe con 3,0 litros de agua. El producto de hidrogenación cristalino separado, se filtra con succión, se lava bien con agua y se seca sobre
25 baño de vapor.

Rendimiento bruto: 130 g (87% del teórico), punto de fusión: 193-195°C.

5 Para la transformación en el clorhidrato, se calienta el producto bruto con 0,5 litros de agua, sobre baño de vapor, y se añade, con agitación, y en porciones, ácido clorhídrico 2 N, hasta que la solución llega a un pH 6. La pequeña cantidad de resina amarilla no disuelta se fija mediante adición de carbón activo, se filtra en caliente y se enfría a la temperatura ambiente. Al cabo de un reposo durante dos horas a la temperatura ambiente, se filtra con succión el monoclorhidrato separado en forma cristalina, se lava con un poco de agua y se seca sobre baño de vapor.

10 Rendimiento: 121 g de monoclorhidrato, punto de descomposición: 280°C.

15 Las aguas madres se ajustan a pH 10 con NaOH 2 N, después de lo cual se separa el producto final restante, como base libre, en forma cristalina. Después de lavar con agua, se seca sobre el baño de vapor.

20 Rendimiento: 47 g, punto de fusión: 197 a 199°C.

Ejemplo 2

Anilida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilín-3-sulfónico

25 190 g de anilida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobeneno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan,

análogamente a como en el Ejemplo 1, en presencia de níquel Raney, y la base separada en forma cristalina por precipitación con agua, se recristaliza en ácido clorhídrico 2 N, con adición de carbón activo. Rendimiento: 165 g de diclorhidrato (78% del teórico) punto de descomposición: 270°C.

Ejemplo 3.

Morfolida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico.

185 g de morfolida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenceno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a como en el Ejemplo 1, y el producto de reducción precipitado en forma cristalina mediante agua, con la humedad con que queda del filtro de succión se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 113 g (67% del teórico); punto de fusión: 217-218°C.

Ejemplo 4.

Pirrolidida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico.

178 g de pirrolidida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenceno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a como en el Ejemplo 1, y el producto de hidrogenación precipitado en forma cristalina

mediante agua, se recristaliza en etanol y se seca a 80°C.
Rendimiento: 112 g (69% del teórico), punto de fusión:
147-149°C.

Ejemplo 5.

5

n-butilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-
-3-sulfónico

10

178 g de n-butilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a como en el Ejemplo 1, en 3 litros de metanol. Después de separar el catalizador, se elimina por completo el metanol y se mezcla el residuo con 0,5 litros de ácido en solución etanólica 2,1 N. De la solución transparente cristaliza, al triturar, el diclorhidrato del producto final. Se recristaliza en etanol y se seca a 80°C.

15

Rendimiento: 163 g del diclorhidrato con un equivalente molar de etanol de cristalización. Se descompone a partir de 184°C, con desprendimiento de gases.

Ejemplo 6.

20

Bencilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-
-sulfónico.

25

196 g de bencilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a como en el Ejemplo 1, y el producto de hidrogenación, precipitado con agua en forma

amorfa, se separa por decantación. Tratando el producto bruto con 0,5 litros de ácido clorhídrico etanólico 2 N, cristaliza el diclorhidrato, que se purifica por recristalización en etanol al 90%.

5 Rendimiento: 145 g de diclorhidrato (67% del teórico),
punto de descomposición: 271°C.

Ejemplo 7.

Amida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico.

10 150 g de amida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a cómo en el Ejemplo 1, en 2,0 litros de tetrahidrofurano. Seguidamente, se concentra la solución por evaporación y el residuo cristalino se recristaliza en

15 etanol.
Rendimiento: 115 g (85% del teórico). Punto de fusión:
242 a 243°C.

Ejemplo 8.

Ciclohexilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico.

20 192 g de ciclohexilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a como en el Ejemplo 1. El producto de hidrogenación, precipitado con agua en forma amorfa, se

25 separa por decantación y se disuelve en 0,3 litros de etanol.

nol. Después de añadir 0,6 litros de ácido clorhídrico etanólico 2 N, cristaliza la sal inmediatamente.
Rendimiento: 200 g de diclorhidrato (96% del teórico), punto de descomposición: 214°C.

5

Ejemplo 9.

Tetrahidrofurfurilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico

10

Por hidrogenación de 193 g de tetrahidrofurfurilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico, (0,5 moles), análogamente al Ejemplo 8.
Rendimiento: 195 g de diclorhidrato (91% del teórico), punto de descomposición: 248°C.

Ejemplo 10.

15

Dietilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico

20

179 g de dietilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se disuelven en 2,0 litros de etanol. Después de añadir 80 g de hidrato de hidrazina al 80%, se añade, a 40°C, con agitación y en porciones, una suspensión etanólica de níquel Raney, hasta que termina el desprendimiento de nitrógeno. Seguidamente, se filtra con succión del catalizador, se concentra fuertemente la solución y se precipita el producto de hidrogenación, mediante adición de 2,0 litros de agua, en

25

forma cristalina. El producto bruto secado al aire, se recristaliza en acetato de etilo.

Rendimiento: 123 g (75% del teórico), punto de fusión: 174-175°C.

5

Ejemplo 11.

Alilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico

10

165 g de alilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles) se suspenden en 0,7 litros de HCl 6 N. Después de añadir 135 g de grana de estaño, se calienta la mezcla, con agitación, lentamente, hasta ebullición y, seguidamente, se agita todavía durante una hora más, bajo ebullición suave. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se ajusta la solución a pH 10 con solución concentrada de NaOH y el producto de reducción que se ha separado en forma finamente cristalina, se aísla extrayendo con agitación por tres veces, con 1 litro de acetato de etilo. Las soluciones reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentran por evaporación. El residuo amorfo se disuelve en etanol y, por adición de 0,5 litros de HCl etanólico 2 N, se precipita la sal en forma cristalina.

15

20

25

Rendimiento: 118 g de diclorhidrato (61% del teórico); punto de descomposición: 261°C.

Ejemplo 12.

N-metil-anilida de ácido 4-(4-metilpiperazina-1-il)-anilin-3-sulfónico

5 Por hidrogenación de 196 g de N-metil-anilida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles), análogamente a como en el Ejemplo 10. El producto de reducción amorfo se precipita en etanol con HCl, en forma de diclorhidrato cristalino y éste se recristaliza otra vez en etanol al 90%.

10 Rendimiento: 195 g (90% del teórico), punto de descomposición: 265°C.

Ejemplo 13.

2-etoxi-etilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilin-3-sulfónico

15 Por hidrogenación de 187 g de 2-etoxietilamida de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-nitrobenzeno-3-sulfónico (0,5 moles), de manera análoga a la del Ejemplo 10. El producto bruto amorfo se precipita en etanol como diclorhidrato en forma cristalina, mediante adición de 0,6 litros de HCl etanólico 2 N.

20 Rendimiento: 187 g (89% del teórico), punto de descomposición: 232°C.

Ejemplo 14

Dimetilamida de ácido 4-piperazin-1-il-anilin-3-sulfónico.

25 158 g de dimetilamida de ácido 4-piperazin-1-il-

-nitrobenceno-3-sulfónico (0,5 moles) se hidrogenan, análogamente a como en el Ejemplo 1. Después de separar el catalizador, se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza, primeramente, en nitrometano y, después, en
5 mezcla de etanol-agua.

Rendimiento: 95 g (67% del teórico), punto de fusión: 237-238°C.

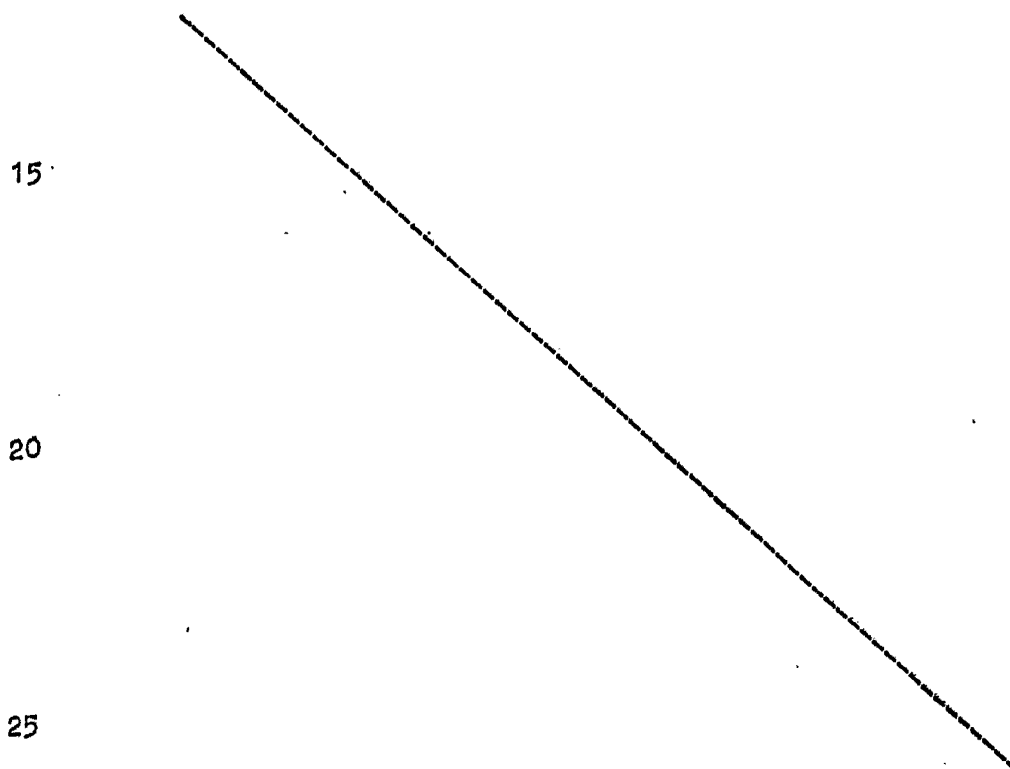
Recéta general para la preparación de los materiales de partida de la fórmula general II

10 A la solución de 256 g de cloruro de ácido 4-cloro-nitrobenceno-3-sulfónico (1,0 mol) en 3 litros de acetona, se añaden, gota a gota, a 10-15°C, 2,1 moles de la base de fórmula general $\text{HN} \begin{matrix} \swarrow \text{R}^1 \\ \searrow \text{R}^2 \end{matrix}$, bien sea sin diluir o disuelta en acetona o en agua, en el espacio de unos 30
15 minutos y, después de terminada la adición, se sigue agitando durante una hora más, a la temperatura ambiente. Seguidamente, se concentra fuertemente la solución de reacción en el evaporador rotatorio, y se mezcla el concentrado con 3 litros de HCl 1 N. El precipitado, generalmente
20 cristalino, se filtra con succión o se separa por decantación, y se lava con agua.

El producto bruto húmedo se recoge en 0,5 litros de dimetilformamida, se añaden a la solución 160 g de N-metilpiperazina o de piperazina, y se calienta la mezcla,
25 con agitación, durante una hora, a 100°C. Seguidamente, se

mezcla la solución de reacción con 3 litros de agua y se
ajusta a pH 9,5 - 10,0, con NaOH 5 N. Los compuestos de
la fórmula general II que se separan en forma cristalina,
se filtran con succión, se lavan bien con agua y se secan
5 a 50°C, en vacío, sobre KOH. Los compuestos de la fórmula
general II separados en forma amorfa, se aíslan por de-
cantación, se recogen en acetato de etilo, se seca la so-
lución sobre sulfato sódico y, seguidamente, se concentra
por evaporación.

10 Según esta receta se prepararon los siguientes
compuestos de la fórmula general II:



	$\begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \text{N} \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$	Punto de fusión (°C)
	amino	200-202
5	dimetilamino	171-173
	anilino	86
	morfolino	173-175
	pirrolidino	148
	n-butilamino	amorfo
10	bencilamino	amorfo
	dimetilamino	150-152
	ciclohexilamino	152-153
	tetrahidrofurfurilamino	153-154
	dietilamino	119-121
15	alilamino	84-86
	2-etoxietilamino	116-118
	N-metil-anilino	144-146

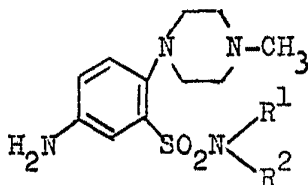
20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 18 de Marzo de 1974, bajo el Nº P 24 12 884.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

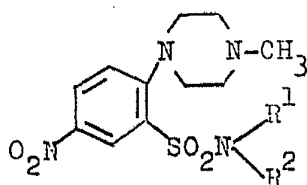
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonamidas sustituidas con radicales básicos de la fórmula general I



en la que R^1 y R^2 significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo, cicloalcohilo, cicloalcoholalcohilo o fenilalcohilo. eventualmente ramificados, insaturados, interrumpidos por oxígeno o azufre, o sustituidos con grupos hidroxilo, o el radical fenilo, y en que R^1 y R^2 pueden ser, también eventualmente incluso

junto con un átomo de oxígeno o de azufre, conjuntamente miembros de un heterociclo de 3-8 miembros, así como las sales de las mismas con ácidos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se reducen compuestos de la fórmula general II



(II)

en la que R¹ y R² tienen el significado anteriormente mencionado, y los compuestos amínicos de la fórmula general I obtenidos, se tratan eventualmente, a continuación, con ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonamidas sustituidas con radicales básicos.

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

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

Madrid,
P.A.

16 AGO. 1975

Alberto de Elzaburu

Per Fodas

