

443359

10 DIC. 1975

P.- 61.772

HOE 74/F 375
BASISCH SUBSTITUI-
ERTE DISULFONAMIDE

COTD // A61K

MINISTERIO DE ECONOMIA Y FINANZAS
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS
Y LA CENTRAL DE INVESTIGACIONES

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

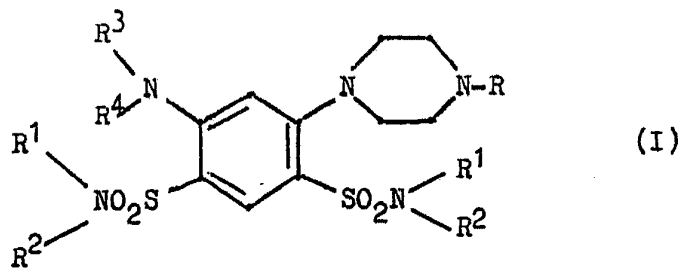
por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENO-1,3-
-DISULFONAMIDAS SUSTITUIDAS CON RADICALES BASICOS"

15.11.75

De la DOS 2.239.846 se conocen benceno-1,3-disulfonamidas sustituidas con radicales básicos que tienen propiedades de disminución de la presión sanguínea (hipotensivos).

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

10



15

20

25

en donde R significa un radical alcoholo de bajo peso molecular; R¹ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de hasta 8 átomos de carbono, eventualmente ramificado, interrumpido por O, S, SO₂ ó N, o sustituido con un grupo hidroxilo; R² significa un radical alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono eventualmente ramificado, interrumpido por O, S ó N, o sustituido con un grupo hidroxilo, significa un radical arilo, aralcoholo o heteroaralcoholo,

que eventualmente está sustituido en el anillo aromático con radicales alcoholo o alcoxi de bajo peso molecular y/o con átomos de halógeno y/o está interrumpido en la porción alifática por O, S, SO, SO₂ ó N;

5 R³ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de bajo peso molecular; y R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un radical alilo, un radical alcoholo de bajo peso molecular, que eventualmente está interrumpido por O, S, SO, SO₂ ó N, un radical cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical aralcoholo, que en el anillo aromático puede estar sustituido una o dos veces con átomos de halógeno, con radicales alcoholo o alcoxi, o con un grupo amino eventualmente monosustituido con alcoholo o disustituido con alcoholo, o significa el

10 radical 2-furilmetilo, el radical 2-tetrahidrofurilmetilo o uno de los radicales piridilmetilo isómeros, pudiendo los radicales R¹ y R² estar unidos entre sí también por un enlace simple de carbonos, o a través de O, S ó N y/o el grupo

15
$$\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^3 \\ \searrow \text{R}^4 \end{array}$$
 puede significar un radical pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino o 4-alcoholpiperazin-1-ilo, así como sales de adición con ácidos de estos compuestos.

20

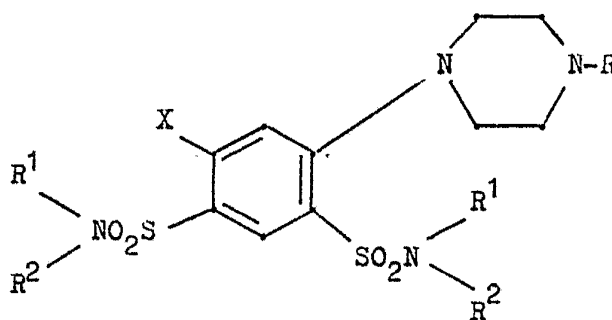
Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de estos compuestos, el cual

25

está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5

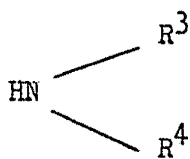
10



(II)

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

15

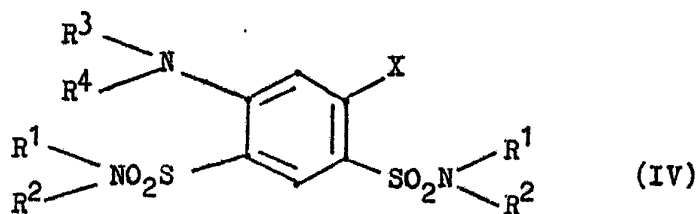


(III)

20

o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general
IV

5



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

10



15

20

en donde R, R¹, R², R³ y R⁴ poseen los significados antedichos; y eventualmente a continuación se somete a alcoholación o aralcoholación un compuesto de la fórmula general I, en el que está presente por lo menos un grupo NH, se somete a oxidación un tioéter para formar la correspondiente sulfona o para formar el compuesto sulfoxílico, y/o los compuestos obtenidos se transforman eventualmente a continuación, por tratamiento con ácidos en sales de adición con ácidos.

25

A diferencia de los compuestos anteriormente conocidos de la DOS 2.239.846, los grupos sulfonamido de los compuestos de acuerdo con el invento están sus-

tituídos una o dos veces con radicales de elevado peso molecular. Mediante esta sustitución resulta sorprendentemente una duración prolongada del efecto en comparación con los compuestos de este tipo que antes se han descrito, y en muchos casos resulta también una
5 dosis terapéutica más baja.

Como radicales alcohilo de bajo peso molecular para R, R³ y R⁴ entran en consideración, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo o uno de los grupos propilo, butilo, amilo y hexilo isómeros. R⁴ puede ser, además de ello, un radical ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, un radical bencilo, uno de los radicales feniletilo o fenilpropilo isómeros, o uno de los radicales
10 2-propoxietilo o 2-butoxietilo isómeros, el radical 3-metoxipropilo, el radical 3-etoxipropilo, uno de los radicales 3-propoxi propilo isómeros, uno de los radicales 2-propiltioetilo isómeros, uno de los radicales 2-butiltioetilo isómeros, el radical 3-metiltio-
15 propilo, el radical 3-etiltiopropilo, el radical 2-metilsulfiniletilo, el radical 2-etilsulfiniletilo, uno de los radicales 2-propilsulfiniletilo isómeros, uno de los radicales 2-butilsulfiniletilo isómeros, uno de los radicales 2-propilsulfoniletilo isómeros, uno
20 de los radicales 2-butilsulfoniletilo isómeros, el
25

radical 2-dimetilaminoetilo, el radical 3-dimetilami-
 nopropilo, el radical 3-dietilaminopropilo, el radical
 2-pirrolidinoetilo, el radical 3-pirrolidinopropilo, el
 radical 2-morfolinoetilo, el radical 3-morfolinopropilo,
 5 el radical 2-piperidinoetilo, el radical 3-piperidino-
 propilo, un radical clorobencilo, bromobencilo, metil-
 bencilo, etilbencilo, metoxibencilo o etoxibencilo, pu-
 diendo estar presentes los sustituyentes del núcleo en
 una cualquiera de las posiciones. Además de ello el nú-
 cleo aromático del radical bencilo puede llevar también
 10 2 sustituyentes en cualquier posición, por ejemplo R^4
 puede significar diclorobencilo, clorobromobencilo, clo-
 ro-metilbencilo, cloro-metoxi-bencilo, dimetilbencilo,
 dimetoxibencilo, metilmetoxibencilo o piperonilo; R^4
 15 puede representar también uno de los radicales metoxi-
 -fenil-etilo isómeros o los radicales 3- ó 4-piridilme-
 tilo, el radical 2-furilmetilo, un radical 3- ó 4-amino-
 bencilo, un radical 2-, 3- ó 4-metilaminobencilo o un
 radical 2-, 3- ó 4-dimetilaminobencilo.

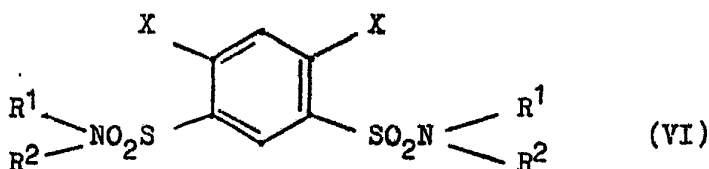
20 Además de ello, el grupo $N \begin{matrix} / R^3 \\ \backslash R^4 \end{matrix}$ puede signi-
 ficar también un radical N-metilpiperazino, N-etilpipe-
 razino, así como uno de los radicales N-propil- o N-hu-
 til-piperazino isómeros.

25 El radical R^1 puede significar, por ejemplo,

un grupo metilo o etilo. R¹ y R² pueden significar, además, uno de los radicales propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo isómeros, el radical 2-hidroxi-etilo o uno de los radicales hidroxipropilo isómeros, los radicales 2-metoxi-, 2-etoxi-, 2-metilmercapto-, 2-etilmercapto-, 2-metilsulfonil- o 2-dimetilamino-etilo, uno de los radicales metoxi-, etoxi-, metilmercapto-, etilmercapto-, metilsulfonil-, dimetilemino- o pirrolidino-propilo isómeros; los radicales adamantil-, ciclopentil-, ciclohexil-, ciclohexenil-, cicloheptil-, ciclooctil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, ciclohexiloxietil-, tetrahidrofurfuril- o tetrahidropiranimetilo; R² puede significar además de ello el radical fenilo, uno de los radicales fenilo sustituidos una o dos veces con átomos de cloro, grupos metilo o radicales metoxi, el radical bencilo, uno de los radicales bencilo sustituidos una o dos veces con átomos de cloro, grupos metilo o metoxi, el radical piperonilo o 3,4,5-trimetoxibencilo, el radical fenilo, fenoxi, feniltio o anilinoetilo, uno de los radicales fenilpropilo isómeros, el radical furfurilo o 2-tenilo o el grupo $N \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$, los radicales pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, 4-hidroxipiperidino, 4-fenilpiperidino, N-metilpiperazino, N-etilpiperazino, N-butilpiperazino, N-bencilpiperazino, N-fenilpiperazino, N-2-hidroxiethylpiperazino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoleína

o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleíno.

Para la preparación de las sustancias de
partida de las fórmulas generales II y IV, en las que
X significa un átomo de cloro o de bromo, se utiliza
5 ventajosamente el procedimiento descrito en la memo-
ria de patente alemana 1.119.290. De acuerdo con esta
memoria de patente, éstas se obtienen de manera sen-
cilla por reacción de una bencenodisulfonamida de la
fórmula general VI



en la que los dos radicales X significan átomos de
cloro o de bromo, con una correspondiente amina, hacién-
dose posible con facilidad intercambiar de modo selec-
tivo sólo un átomo de halógeno, ya que el segundo áto-
mo de halógeno sólo pasa a reaccionar a temperaturas
20 que se encuentran esencialmente por encima de la tem-
peratura mínima necesaria para el intercambio del
primer átomo de halógeno por el radical amino.

Análogamente a este procedimiento pueden
25 prepararse también las sustancias de partida de las

fórmulas generales II y IV, en las que X significa un átomo de flúor o yodo o un radical alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, partiéndose ventajosamente de compuestos de la fórmula general VI, en la que los dos radicales X son idénticos.

5


Para la síntesis técnica de los productos del procedimiento entran en consideración predominantemente productos intermedios de las fórmulas generales II y IV, en los que X significa un átomo de cloro. Sustancias de partida en las que X significa flúor son ventajosas cuando se debe introducir un radical básico especialmente sensible a la temperatura. El intercambio del átomo de flúor por el radical amino puede realizarse la mayor parte de las veces ya a temperaturas que se encuentran aproximadamente 30° C por debajo de la temperatura de reacción mínima necesaria en el caso de la reacción del correspondiente compuesto clorado con la misma base.

10

15

Para la preparación de los productos del procedimiento de la fórmula I, en la que los dos radicales básicos son idénticos, es decir en donde

20

$\begin{matrix} & R^3 \\ & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \\ & R^4 \end{matrix}$ significan el radical piperazino $R-N$  $-N-$, y ambos radicales R son idénticos, ventajosamente no

25

se aislarán los productos intermedios de las fórmulas generales II ó IV sino que se calentará un compuesto

de la fórmula general VI, preferiblemente el compuesto diclorado, a temperaturas a las que pasan a reaccionar sucesivamente ambos radicales X.

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

10 Si se trabaja con adición de un disolvente, uno se puede contentar con un equivalente molar del correspondiente componente básico, si para la fijación del ácido HX que se libera se añade por lo menos un equivalente molar de una base terciaria, tal como por
15 ejemplo trietilamina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilani-
lina, piridina o quinoleína, o también una base inor-
gánica tal como bicarbonato de sodio, carbonato de po-
tasio, NaOH ó KOH. Esta adición puede suprimirse cuan-
do el participante básico en la reacción es un deriva-
do de piperazina, ya que el segundo átomo de nitróge-
no de éste es todavía lo suficientemente básico des-
pués de la reacción para fijar el ácido HX que se ha
20 liberado. En general, cuando se trabaje en un disol-
vente se renunciará también, a una base adicional pa-
25 ra la fijación del ácido, y la base a reaccionar de

la fórmula general III ó V se empleará en un exceso de dos a tres veces la cantidad equimolar.

5 Si se trabaja sin disolvente, se utilizará intencionadamente un exceso del correspondiente participante básico en la reacción, para mantener líquida la mezcla de reacción.

10 Como disolventes se utilizan ventajosamente etilénglicol, dietilénglicol y sus semiéteres o diéteres, tales como por ejemplo glicolmonoetiléter, glicolmonobutiléter o dietilenglicoldimetiléter, ya que éstos, por un lado, son miscibles con agua y químicamente inertes frente a los componentes básicos y, por otro lado, hierven a una temperatura tan elevada que la reacción no se debe llevar a cabo en un autoclave.

15 En ciertos casos entran en consideración también dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y hexametiltriamida de ácido fosfórico. Si la reacción se lleva a cabo bajo presión en un autoclave, además de agua son apropiados como disolventes también metanol, etanol y los propanoles y butanoles isómeros.

20

En calidad de participantes básicos en la reacción, de la fórmula general V, se mencionarán a modo de ejemplo N-metil-, N-etil-N-(n-propil)-, N-isopropil-, -N-(n-butil), N-isobutil-, y N-isoamilpiperazinas. Participantes básicos en la reacción, de la fór-

25

mula general III, pueden ser, además de los derivados de piperazina antes mencionados, por ejemplo: amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, las propil-, dipropil-, butil-, dibutil-, émil- y
5 hexilaminas isómeras, 2-metoxi-, 2-etoxi-, 2-butoxi-, 2-metilmercapto-, 2-etilmercapto-, 2-propilmercapto-, y 2-butylmercapto-etilaminas, así como sus derivados N-metílicos y las sulfonas derivadas de los tioéteres, ciclopentilamina, ciclohexilamina, ciclohexenilamina,
10 alilamina, N-metilciclohexilamina, ciclohexilmetilamina, N-metilciclohexilmetilamina, bencilamina, N-metil-bencilamina y N-otil-bencilamina, las fenilpropilaminas isómeras, las bencilaminas sustituidas una vez o dos veces con átomos de cloro, con grupos metilo o metoxi,
15 así como sus derivados N-metílicos, piperonilamina, cinamilamina, 2-fenoxi-, 2-feniltio- y 2-anilinoetilaminas, 4-dimetilaminobencilamina, 2-dimetilaminoetilamina, 2-dietilaminoetilamina, 2-pirrolidinoetilamina, 2-piperidinoetilamina, 2-morfolinoetilamina, 3-piperidino
20 dinopropilamina, 3-morfolinopropilamina, 2-, 3- y 4-pirridilmetilamina, piperidina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina.

Las temperaturas de reacción necesarias son determinadas tanto por el radical X que ha de ser
25 intercambiado como también por la naturaleza del parti-

5 cipante básico en la reacción. Si X es un átomo de
 cloro, las temperaturas necesarias de la reacción se
 encuentran entre 120 y 180° C. Del modo más fácil reac-
 cionan derivados de piperazina, pirrolidina, piperidi-
 na y morfolina, y del modo más difícil reaccionan amo-
 níaco y aminas secundarias impedidas estéricamente. El
 reemplazamiento de X = Cl por un radical tosiloxi o
 mesiloxi aumenta la temperatura de reacción en alre-
 dedor de 20° C, y mediante flúor esta temperatura se
10 disminuye en alrededor de 30° C.

 Los productos del procedimiento con un átomo
 de hidrógeno en lugar de R¹ son compuestos anfóteros
 con un punto isoeléctrico superior a 8. Si los susti-
 tuyentes R y R² hasta R⁴ representan radicales de bajo
15 peso molecular, se disuelven muy bien tanto en lejía
 acuosa de sosa o de potasa como también en ácidos acu-
 sos diluidos, de modo muy bueno. Si R¹ no es ningún
 átomo de hidrógeno, los productos del procedimiento
 son prácticamente insolubles en álcalis acuosos y
20 asimismo en agua. La solubilidad en ácidos minerales
 acuosos, por ejemplo en ácido clorhídrico 1 N, es muy
 variable, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R¹ hasta R⁴, y a la temperatura ambiente puede
 ser menor de 0,1 % pero también puede ser superior a
25 10 %. Una solubilidad especialmente buena en ácidos

acuosos diluídos producen, por ejemplo, radicales 2-piperazino en la molécula y radicales alcoholo interrumpidos por oxígeno, de bajo peso molecular, en calidad de sustituyentes en los grupos sulfonamido.

5 El tratamiento de la solución de reacción, caso de que el componente básico de la reacción, empleado en exceso sea bien soluble en agua, se efectúa de modo ventajoso incorporándolo en agua. Las mezclas de reacción viscosas son diluídas ventajosamente de modo
10 previo con metanol o con etanol. A partir de la mezcla alcalina se separan los productos de la reacción en general de modo cuantitativo, y en muchos casos también inmediatamente en forma cristalina. Para el aislamiento de productos anfóteros del procedimiento el pH de
15 la mezcla es ajustado a un valor de pH entre 8,0 y 9,0.

Si el componente básico en la reacción, empleado en exceso, es difícilmente soluble en agua, la mezcla de reacción puede ser incorporada por ejemplo en una solución acuosa del ácido correspondiente al
20 radical X intercambiado, y el producto del procedimiento puede ser aislado en forma de correspondiente sal adición con de ácido.

Este método fracasa si la correspondiente sal de adición con ácido es demasiado fácilmente soluble en agua. En este caso se incorporará ventajosamente
25

la mezcla de reacción en lejía de sosa diluida, se recogerá el precipitado en acetato de etilo y a partir de la solución secada y eventualmente concentrada se precipitará el producto final por adición de éter de petróleo. Caso de que éste cristalice difícilmente como base, se le transformará ventajosamente, en medio anhidro, en una sal de adición con ácido, por ejemplo mediante edición chlorhídrico.etanólico a la solución de acetato de etilo, se le transformará en el chlorhidrato.

Para la recristalización de los productos del procedimiento son apropiados, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y mezclas de estos disolventes con agua. Además son apropiados también acetato de etilo, diisopropiléter, nitrometano y acetato de butilo.

Caso de que los productos del procedimiento contengan una agrupación tioéter, pueden ser oxidados subsiguientemente de modo usual para formar los correspondientes sulfóxidos o las correspondientes sulfonas. La oxidación se lleva a cabo ventajosamente con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial, y para la transformación de un tioéter en el correspondiente sulfóxido se utilizan 1,1 equivalentes molares de H_2O_2 , así como para la transformación de un tioéter

en la correspondiente sulfona se utilizan aproximadamente 3 equivalentes molares de H_2O_2 .

Además, los productos del procedimiento de la fórmula general I, en la que por lo menos uno de los radicales R^1 , R^3 o R^4 signifique un átomo de hidrógeno, pueden estar sustituidos de modo usual en el átomo de nitrógeno con radicales alifáticos o aralifáticos. La sustitución en el átomo de nitrógeno de sulfonamida se realiza ventajosamente en lejía acuosa de sosa o de potasa a la temperatura ambiente. La sustitución en el grupo amino unido con un radical aromático se lleva a cabo ventajosamente en condiciones anhidras en disolventes orgánicos en presencia de un agente de fijación de ácidos, por ejemplo en dimetilformamida/carbonato de potasio, dioxano/trietilamina, o piridina. Como participantes en la reacción entran en consideración, sobre todo, los halogenuros y ésteres de ácido sulfónico derivados de los radicales R^1 , R^3 y R^4 , tales como por ejemplo bromuro de bencilo, bromuro de alilo, yoduro de etilo, bromuro de butilo, sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo.

Las bases de la fórmula general I pueden ser transformadas posteriormente en sus sales de ácidos, recristalizándose, por ejemplo, a partir de un exceso del correspondiente ácido acuoso, eventualmente con

adición de metanol o etanol. Si las sales deseadas son muy fácilmente solubles en agua, se pueden disolver las bases, por ejemplo, en la cantidad calculada del correspondiente ácido acuoso, se puede liofilizar la solución así como recristalizar el residuo en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo etanol, isopropanol, etanol-acetato de etilo o etanol-diisopropiléter. No obstante, la formación de sal se puede llevar a cabo también de antemano en un disolvente orgánico, añadiendo a una solución de la base, por ejemplo en dietiléter, diisopropiléter, acetato de etilo, acetato de butilo, acetona o etanol, la cantidad calculada del ácido correspondiente, o eventualmente también un exceso del mismo, disuelta preferiblemente en metanol o etanol, después de lo cual se separa la sal en general inmediatamente por cristalización.

Además de los productos del procedimiento que se mencionan en los ejemplos se pueden preparar siguiendo el procedimiento de acuerdo con el invento por ejemplo, los siguientes compuestos:

Bis-n-propilamida, bis-alilamida, bis-isopropilamida, bis-di-n-propilamida, bis-diisopropilamida, bis-N-metil-2-etoxietilamida, bis-tiomorfolida bis-N-metilpiperazida, bis-2-hidroxietilamida y bis-

-furfurilamida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-isopropilamida, bis-diisopropilamida, bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-N-metil-4-cloroanilida, bis-N-bencilpiperazida, bis-adamantilamida y bis-piperidida de ácido 4-(2-metoxibencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-tiomorfolida, bis-isopropilamida, bis-ciclohexilamida, bis-N-metil-2-hidroxi-etilamida, bis-N-metilbencilamida y bis-N-metilanilida de ácido 4-(3-metoxibencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-diisopropilamida, bis-di-n-butilamida, bis-adamantilamida, bis-ciclohexilamida, bis-morfolida y bis-N-fenilpiperazida de ácido 4-(4-metoxibencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-isopropilamida, bis-bencilamida, bis-2-etoxietilamida, bis-di-n-butilamida, bis-ciclohexilamida y bis-4-metoxianilida de ácido 4-(2-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-morfolida, bis-piperidida, bis-N-metil-2-hidroxi-etilamida y bis-isopropilamida de ácido 4-(3-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-N-metilbencilamida, bis-tiomorfolida, bis-N-

-fenilpiperazida, bis-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína-
mida, bis-tetrahidrofurfurilamida y bis-2-etoxietila-
mida de ácido 4-(4-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperaza-
zin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-morfolida, bis-
5 -piperidida, bis-N-metil-tetrahidrofurfurilamida, bis-
-N-(2-hidroxietil)-piperazida, bis-ciclohexilamida y
bis-n-propilamida de ácido 4-(4-metilbencilamino)-6-
(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-
-morfolida, bis-di-n-propilamida, bis-piperidida,
10 bis-2-etoxietilamida, bis-N-metilbencilamida y bis-
-tetrahidrofurfurilamida de ácido 4-(4-dimetilamino-
bencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-
-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-N-
metil-furfurilamida, bis-2-tenilamida y bis-adamanti-
15 lamida de ácido 4-(2-piridilmetilamino)-6-(4-metilpi-
perazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-n-propila-
mida, bis-n-butilamida, bis-N-metil-hidroxietilamida,
bis-4-cloro-N-metilanilida, bis-2-tenilamida y bis-ci-
clohexilamida de ácido 4-(3-piridilmetilamino)-6-(4-
20 metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-mor-
folida, bis-pirrolidida, bis-isobutilamida, bis-diiso-
propilamida, bis-2-etoxietilamida, bis-N-fenilpiperaza-
zida, bis-N-metiltetrahidrofurfurilamida y bis-furfu-
rilamida de ácido 4-(4-piridilmetilamino)-6-(4-metil-
25 -piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-morfoli-

da, bis-di-n-propilamida, bis-n-butilamida y bis-n-
-metilpiperazida de ácido 4-(N-metilbencilamino)-6-
(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-
-pirrolidida, bis-morfolida, bis-piperidida, bis-2-eto-
5 xietilamida, bis-N-metil-2-etoxietilamida, bis-N-metil-
-tetrahidrofurfurilamida, bis-n-propilamida, bis-iso-
propilamida, bis-di-n-propilamida y bis-diisopropila-
mida de ácido 4-(2-metilmercaptoetilamino)-6-(4-metil-
piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirroli-
10 dida, bis-morfolida, bis-tiomorfolida, bis-diisopro-
pilamida, bis-N-metilbencilamida, bis-ciclohexilamida
y bis-N-metil-2-hidroxietilamida de ácido 4-(2-etil-
mercaptoetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-
1,3-disulfónico; bis-morfolida, bis-piperidida, bis-
15 -furfurilamida y bis-ciclohexilamida de ácido 4-(2-
-etoxietilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-
1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-
-n-propilamida y bis-furfurilamida de ácido 4-(N-me-
til-tetrahidrofurfurilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-
20 il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-mor-
folida, bis-piperidida, bis-n-propilamida, bis-isopro-
pilamida, bis-di-n-propilamida, bis-N-fenilpiperazida,
bis-ciclohexilamida, bis-N-metilanilida y bis-bencil-
25 amida de ácido 4-(2-metilsulfonietilamino)-6-(4-metil-
piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-n-butyl-

amida, bis-isobutilamida, bis-pirrolidida, bis-2-etoxietilamida, bis-morfolida, bis-N-metilbencilamida, bis-2,4-dicloroanilida y bis-ciclohexilamida de ácido 4-(2-etilsulfoniletilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-morfolida, bis-piperidida, bis-N-metilpiperazida, bis-diisopropilamida, bis-n-butilamida, bis-isopropilamida, bis-bencilamida y bis-N-metilanilida de ácido 4-pirrolidino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-isopropilamida, bis-di-n-propilamida, bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-tetrahidrofurfurilamida, bis-4-cloroanilida y bis-N-metilbencilamida de ácido 4-morfolino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-di-n-propilamida, bis-diisopropilamida, bis-n-propilamida, bis-isobutilamida, bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-N-metilbencilamida, bis-anilida y bis-2-etoxietilamida de ácido 4-ciclohexilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-di-n-propilamida, bis-2-metoxi-N-metilanilida, bis-bencilamida y bis-isobutilamida de ácido 4-dietilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-piperidida, bis-n-propilamida, bis-isobutilamida, bis-di-n-propilamida, bis-2-hidroxietilamida, bis-2-etoxietilamida y bis-bencilamida de ácido 4-te-

trahidrofurfurilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-morfolida, bis-n-propilamida, bis-diisopropilamida, bis-bencilamida, bis-furfurilamida, bis-anilida y bis-N-metil-anilida de ácido 4-dietilaminoetilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-diisopropilamida, bis-anilida, bis-n-butilamida, bis-tetrahidrofurfurilamida, bis-N-fenilpiperazida, bis-N-metil-2-etoxietilamida y bis-dibencilamida de ácido 4,6-bis-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico; bis-pirrolidida, bis-piperidida, bis-hexametilenimida, bis-morfolida, bis-n-propilamida, bis-isopropilamida, bis-2-hidroxi-N-metiletilamida, bis-di-n-propilamida, bis-furfurilamida, bis-N-metil-anilida y bis-bencilamida de ácido 4-alilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

Como sales de los compuestos de acuerdo con el invento entran en consideración para la administración terapéutica predominantemente el clorhidrato, el sulfato, el amidosulfato, el metanosulfonato, el para-toluenosulfonato, el fosfato, el citrato, el lactato, el fumarato y el glucuronato.

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen tal como lo han demostrado experiencias con animales, pronunciadas propiedades hipotensivas, tanto

en el caso de administración por vía oral como también en el caso de administración por vía intraduodenal y por vía intravenosa, y además manifiestan también un efecto dilatador de la coronaria e inótrofo positivo débilmente pronunciado. Dado que no se presentan otros tipos de efectos farmacológicos y además de ello la toxicidad es muy baja, estos compuestos son excelentes agentes para el tratamiento de la alta presión sanguínea (hipertensión), especialmente de la hipertensión esencial.

Como formas de presentación de los preparados entran en consideración, sobre todo, tabletas, grageas, cápsulas y supositorios, que por cada unidad de dosificación pueden contener entre 10 y 200 mg de la sustancia activa, bien sea en forma libre bien sea en forma de las sales de ácido o de metales alcalinos que antes se han mencionado, pudiendo contener la unidad de dosificación hasta 90 % de material de carga y material excipiente.

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

Todos estos preparados pueden contener otros componentes terapéuticamente activos, que son apropiados para el tratamiento de la alta presión sanguínea, por ejemplo agentes tranquilizantes, tales como Meprobramato o barbituratos, pero sobre todo agentes saluréticos, como por ejemplo Furosemida o Hidroclorotiazida.

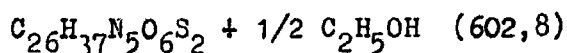
Ejemplos

Ejemplo 1

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

54,4 g de clorhidrato de bis-morfolida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son agitados a 110°C durante 2,5 horas con 120 ml de bencilamina y la solución de reacción caliente es incorporada seguidamente en 1,0 litros de agua. Después de enfriar durante tres horas en hielo/agua, el precipitado cristalino es filtrado con succión y recristalizado en etanol.

Rendimiento 48,5 g (80% de la teoría), Punto de fusión 179-181°C



Calculado: N 11,6% S 10,6%

Encontrado: N 11,6% S 10,6%

4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son hechos reaccionar con bencilamina de modo análogo al Ejemplo 1 y el producto bruto es recristalizado en isopropanol.

5

Rendimiento 50,0 g (77% de la teoría) punto de fusión
142-143°C

$C_{34}H_{41}N_5O_4S_2$ (647,8)

Calculado: N 10,9% S 9,9%

10

Encontrado: N 10,9% S 9,7%

Ejemplo 4.

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

15

47,0 g de bis-ciclohexilamida de ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son calentados sobre un baño de vapor, con agitación, durante 0,5 horas, con 100 ml de N-metilpiperazina. Después de enfriar a 80°C se diluye la solución de reacción con el mismo volumen de etanol y la mezcla se incorpora con agitación en 1,0 litros de agua. El precipitado cristalino es filtrado con succión, lavado con agua, secado en aire y luego recristalizado en metanol/dimetilformamida.

20

25

Rendimiento 35,2 g (59% de la teoría), punto de descom-

posición 231°C.

$C_{28}H_{48}N_6O_4S_2$ (596,9)

Calculado: N 14,0% S 10,7%

Encontrado: N 13,9% S 10,5%

5

Ejemplo 5.

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

10

A partir de 53,3 g de bis-ciclohexilamida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) análogamente al Ejemplo 1. El producto bruto es recristalizado en isopropanol.

15

Rendimiento 39,5 g (65% de la teoría), punto de descomposición 194°C

$C_{30}H_{45}N_5O_4S_2$ (603,9)

Calculado: N 11,6% S 10,6%

Encontrado: N 11,6% S 10,6%

20

Ejemplo 6

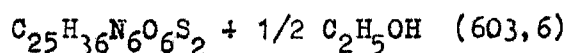
Bis-morfolida de ácido 4-(4-piridilmetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

25

11,0 g de clorhidrato de bis-morfolida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disul-

fónico (20 milimoles) son agitados a 100°C durante 4 horas con 20 ml de 4-piridilmetilamina. A continuación se incorpora la mezcla de reacción en 0,2 litros de agua y el precipitado cristalino se recristaliza en etanol.

Rendimiento 7,9 g (65% de la teoría), punto de descomposición 218°C



Calculado: N 14,0% S 10,6%

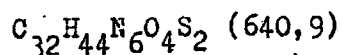
Encontrado: N 13,8% S 10,4%

Ejemplo 7

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

15,4 g de bis-N-metilbencilamida de ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (30 milimoles) son calentados sobre un baño de vapor, con agitación, con 20 ml de N-metilpiperazina. Al llegarse a alrededor de 80°C la temperatura interior sube espontáneamente a aproximadamente 130°C. Se deja enfriar, continuando la agitación, a 100°C, la mezcla de reacción es mezclada luego con 0,3 litros de agua y el precipitado es recristalizado en etanol.

Rendimiento: 17,4 g (91% de la teoría), punto de fusión 124°C



5 Calculado: N 13,1% S 10,0%

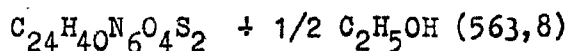
 Encontrado: N 13,1% S 9,9%

Ejemplo 8.

10 Bis-pirrolidida de ácido 4,6-di-(4-metil-piperazin-1-il)
-benceno-1,3-disulfónico

A partir de 12,4 g de bis-pirrolidida de ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (30 milimoles) y 20 ml de N-metilpiperazina, análogamente al Ejemplo 7.

15 Rendimiento 11,8 g (70% de la teoría), punto de fusión 195°C



 Calculado: N 14,9% S 11,3%

20 Encontrado: N 15,1% S 11,3%

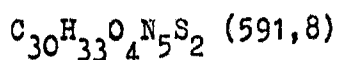
Ejemplo 9.

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

25 A partir de 52,1 g de bis-anilida de ácido

4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) y bencilamina, análogamente al Ejemplo 1. El producto bruto es recristalizado en etanol.

Rendimiento 28,3 g (47% de la teoría), punto de fusión 211°C



Calculado: N 11,8% S 10,8%

Encontrado: N 11,6% S 10,6%

10

Ejemplo 10

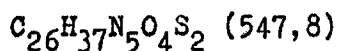
Bis-pirrolidida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

15

51-4 g de clorhidrato de bis-pirrolidida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son hechos reaccionar con bencilamina análogamente al Ejemplo 1, y el producto bruto es recristalizado en etanol.

20

Rendimiento: 34,2 g (62% de la teoría), punto de fusión 173°C



Calculado: N 12,8% S 11,7%

Encontrado: N 12,6% S 11,6%

25

15.11.75

Ejemplo 11

Bis-pirrolidida de ácido 4-pirrolidino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

5 44,8 g de bis-pirrolidida de ácido 4-pirrolidino-6-clorobenceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son agitados a 130°C durante 2 horas con 100 ml de N-metilpiperazina. La solución de reacción caliente es incorporada seguidamente, con agitación, en 1,0 litros de agua
10 y el precipitado cristalino es filtrado con succión. Después de lavar con agua se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 34,5 g (67% de la teoría), punto de fusión 183 - 184°C.

15 $C_{23}H_{37}N_5O_4S_2$ (511,7)

Calculado: N 13,7% S 12,5%

Encontrado: N 13,9% S 12,6%

Ejemplo 12

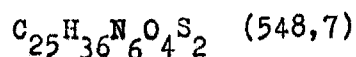
20 Bis-pirrolidida de ácido 4-(2-piridilmetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

25 A partir de 51,4 g de clorhidrato de bis-pirrolidida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico y 100 ml de 2-piridilmetilamina,

análogamente al Ejemplo 1. El producto final es purificado por recristalización en etanol.

Rendimiento 37,8g (69% de la teoría), punto de fusión 208°C.

5



Calculado: N 15,3% S 11,6%

Encontrado: N 15,5% S 11,5%

Ejemplo 13

10

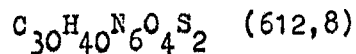
Bis-bencilamida de ácido 4,6-di-(4-metilpiperazin-1-il)-
-benceno-1,3-disulfónico

A partir de 16,5 g de bis-bencilamida de ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (30 milimoles) y 20 ml de N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 7. El producto de reacción bruto es recristalizado primero en etanol, y luego en acetato de etilo.

15

Rendimiento: 11,8 g (64% de la teoría), punto de fusión 189°C.

20



Calculado: N 13,7% S 10,5%

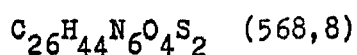
Encontrado: N 13,7% S 10,6%

Ejemplo 14

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

5 A partir de 13,6 g de bis-piperidida de ácido
4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (30 milimoles) y 20
ml de N-metilpiperazina, análogamente al Ejemplo 7. Pu-
rificación del producto final por recristalización en
acetato de etilo.

10 Rendimiento 17,1 g (81% de la teoría), punto de fusión
203°C



Calculado: N 14,7% S 11,2%

Encontrado: N 14,5% S 11,1%

15

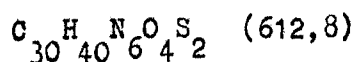
Ejemplo 15

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

20 A partir de 14,6 g de bis-N-metilanilida de
ácido 4,6-diclorobenceno-1,3-disulfónico (30 milimoles)
y 20 ml de N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 7.
Purificación del producto final por recristalización
en acetato de etilo.

25 Rendimiento 16,8 g (91% de la teoría), punto de fusión

175°C.



Calculado: N 13,7% S 10,4%

Encontrado: N 13,6% S 10,6%

5

Ejemplo 16

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

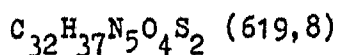
10

55,6 g de bis-bencilamida de ácido 6-cloro-4-bencilaminobenceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son agitados a 120°C durante 2 horas con 100 ml de N-metilpiperazina. Al verter seguidamente la solución caliente de reacción en 1,0 litros de agua, precipita inmediatamente en forma cristalina el producto de la reacción. El producto bruto lavado con agua y luego secado es purificado por recristalización en etanol.

15

Rendimiento 52,5 g (85% de la teoría), punto de fusión 206°C

20



Calculado: N 11,3% S 10,4%

Encontrado: N 11,3% S 10,3%

Ejemplo 17

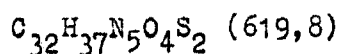
25

Bis-N-metilenilida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metil-

piperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

5 A partir de 55,6 g de bis-N-metilanilida de ácido 6-cloro-4-bencilaminobenceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) y 100 ml de N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 16.

Rendimiento 48,3 g (78% de la teoría), punto de fusión 149°C



10 Calculado: N 11,3% S 10,4%

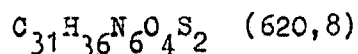
Encontrado: N 11,5% S 10,4%

Ejemplo 18

15 Bis-N-metilanilida de ácido 4-(2-piridilmetilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

20 A partir de 55,6 g de bis-N-metilanilida de ácido 6-cloro-4-(2-piridilmetilamino)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) y 100 ml de N-metilpiperazina análogamente al Ejemplo 16.

Rendimiento 42,5 g (68% de la teoría), punto de fusión 155 - 156°C.



25 Calculado: N 13,6% S 10,3%

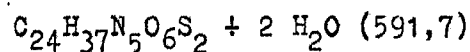
Encontrado: N 13,5% S 10,4%

Ejemplo 19

Bis-N-metil-2-hidroxi-etilamida de ácido 4-bencilamino-
-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

5 42,1 g de bis-N-metil-2-hidroxi-etilamida de
 ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-di-
 sulfónico (0,1 moles) son hechos reaccionar con benci-
 lamina análogamente al Ejemplo 1 y el producto final
 es purificado por recristalización en acetato de eti-
10 lo.

Rendimiento 30,5 g (51% de la teoría), punto de fusión
115 - 116°C.



15 Calculado: C 48,5% H 6,9% N 11,8% S 10,8%
 Encontrado: C 49,2% H 6,8% N 11,8% S 10,6%

Ejemplo 20

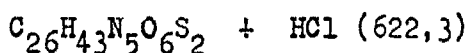
20 Clorhidrato de bis-morfolida de ácido 4-ciclohexilmeti-
 lamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfó-
 nico.

 Análogamente al Ejemplo 1, con ciclohexilme-
 tilamina en lugar de la bencilamina. La solución de reac-
 ción es incorporada en 1 litro de HCl 2 N y el clorhi-
25 drato separado en forma cristalina es recristalizado en

acetato de etilo-etanol (1:1) tras lavar con agua y
secar a 100°C.

Rendimiento 42,5 g (68% de la teoría), punto de fusión
248 - 250°C

5



Calculado: N 11,3% S 10,3% Cl 5,7%

Encontrado: N 11,2% S 10,2% Cl 6,0%

Ejemplo 21

10

Bis-N-metilanilida de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-
-4-tetrahidrofurfurilemino-benceno-1,3-disulfónico

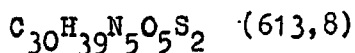
54,8 g de bis-N-metilanilida de ácido 4-cloro-
-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

15

(0,1 moles) son calentados a 110°C durante 2 horas con
100 ml de tetrahidrofurfurilamina y la solución de reac-
ción es incorporada luego en 1,5 litros de agua. El
precipitado cristalino es filtrado con succión, lava-
do con agua, secado sobre un baño de vapor y recrista-
lizado en acetato de etilo.

20

Rendimiento 35,8 g (58% de la teoría); punto de fusión
147 - 148°C



Calculado: N 11,4% S 10,4%

Encontrado: N 11,2% S 10,5%

Ejemplo 22

5 Clorhidrato de bis-isobutilamida de ácido 4-ciclohexilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

10 51,8 g de clorhidrato de bis-isobutilamida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son agitados a 110°C durante 2 horas con 80 ml de ciclohexilamina y luego la solución de reacción es incorporada en 2 litros de HCl 1 N. El precipitado cristalino es filtrado con succión, lavado con agua y el producto bruto, con la humedad que tiene según sale del filtro de succión, es recristalizado en etanol.

15

Rendimiento 44,5 g (77% de la teoría), punto de fusión 245 - 246°C

$C_{25}H_{45}N_5O_4S_2 + HCl$ (580,3)

20

Calculado: N 12,1% S 11,1% Cl 6,1%

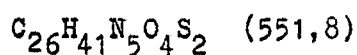
Encontrado: N 12,0% S 11,1% Cl 6,3%

Ejemplo 23

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

Análogamente al Ejemplo 22, con bencilamina en lugar de la ciclohexilamina. La solución de reacción es incorporada en 1,5 litros de agua y el producto bruto separado en forma cristalina es purificado por recristalización en isopropanol.

Rendimiento 40,0 g (72% de la teoría), punto de fusión 169°C



Calculado: N 12,7% S 11,6%

Encontrado: N 12,4% S 11,6%

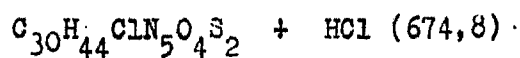
Ejemplo 24

Clorhidrato de bis-hexametilenimida de ácido 4-(2-clorobencilamino)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

57,0 g de clorhidrato de bis-hexametilenimida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son agitados a 110°C durante 3 horas con 80 ml de 2-clorobencilamina. Luego la solución caliente de reacción es diluída con 0,3 litros de etanol y la mezcla es incorporada con agitación en 1,5 litros de HCl 2 N. El clorhidrato separado en forma cristalina es purificado por recristalización en etanol-ace-

tato de etilo (1:1)

Rendimiento 38,2 g (56% de la teoría), punto de fusión
176 - 178°C



Calculado: N 10,4% S 9,5% Cl 10,5%

Encontrado: N 10,2% S 9,6% Cl 10,8%

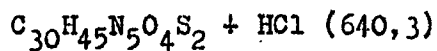
Ejemplo 25

10 Clorhidrato de bis-hexametilenimida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

Análogamente al Ejemplo 24, con bencilamina
en lugar de la 2-clorobencilamina.

15

Rendimiento 51,8 g (81% de la teoría), punto de fusión
137 - 138°C



Calculado: N 10,9% S 10,0% Cl 5,5%

20

Encontrado: N 11,0% S 9,9% Cl 5,8%

Ejemplo 26

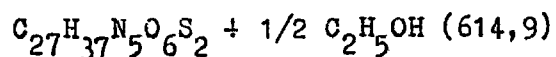
Bis-pirrolidida de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-
-piperonilaminobenceno-1,3-disulfónico

25

Análogamente al Ejemplo 10, con 80 ml de piperonilamina en lugar de la bencilamina. El producto de reacción recristalizado en etanol y secado a 80°C contiene medio equivalente molar de etanol de cristalización.

5

Rendimiento 37,3 g (61% de la teoría), punto de fusión 118°C y desprendimiento de gases



10

Calculado: N 11,4% S 10,4%

Encontrado: N 11,4% S 10,5%

Ejemplo 27

15

Clorhidrato de bis-morfolida de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(3-fenilpropilamino)-benceno-1,3-disulfónico

Análogamente al Ejemplo 1, con 3-fenilpropilamina en lugar de la bencilamina y una temperatura de reacción de 120°C.

20

Rendimiento: 45,8g (71% de la teoría), punto de fusión 167°C y desprendimiento de gases.

Ejemplo 28

25

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

66,0 g de bis-(4-fenil-piperazida) de ácido 4-cloro-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son calentados a 110°C durante 2 horas con 130 ml de bencilamina y la solución de la reacción es incorporada seguidamente, con agitación, en 0,6 litros de agua. Tras la filtración con succión y el lavado con agua, el precipitado con la humedad que tiene según sale del filtro de succión, es recristalizado en etanoldimetilformamida (aproximadamente 3:1).

Rendimiento: 38,5 g (53% de la teoría), punto de fusión: 201-202°C.

Ejemplo 29

Bis-(2-clorobencilamida) de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

A partir de 61,8 g de bis-(2-clorobencilamida) de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) y bencilamina, análogamente al Ejemplo 28.

Rendimiento: 48,8 g (71% de la teoría), punto de fusión 204°C.

Ejemplo 30

Bis-isobutilamida de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-morfolinobenceno-1,3-disulfónico.

5 Análogamente al Ejemplo 22, con morfolina en lugar de la ciclohexilamina. Después de la incorporación de la solución de reacción en agua, el precipitado es recristalizado en etanol.

10 Rendimiento: 33,5 g (63% de la teoría), punto de fusión 180°C.

Ejemplo 31

15 Bis-(4-fenil-piperazida) de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-tetrahidrofurfurilaminobenceno-1,3-disulfónico

20 Análogamente al Ejemplo 28, con tetrahidrofurfurilamina en lugar de la bencilamina. El producto bruto es recristalizado primero en etanol-acetato de etilo (1:1) y luego en nitrometano.

Rendimiento: 28,0 g (39% de la teoría), punto de fusión 140 - 142°C.

Ejemplo 32

25 Bis-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleída) de ácido 4-ben-

cilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico

5
60,1 g de bis-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleída) de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) y 100 ml de bencilamina son calentados a 110°C durante 2 horas. Después de haber incorporado la solución de reacción en 0,6 litros de agua el precipitado cristalino es filtrado con succión, lavado con agua, secado y recristalizado en nitrometano.
10

Rendimiento: 40,5 g (60% de la teoría), punto de fusión: 184°C.

15 Ejemplo 33

Bis-(2-etoxietilamida) de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

20 55,0 g de clorhidrato de bis-(2-etoxietilamida) de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son calentados a 110°C durante 2 horas con 80 ml de bencilamina, la solución de reacción es incorporada seguidamente en 0,6 litros de agua y el precipitado cristalino, tras lavar con agua,
25 es recristalizado en etanol.

Rendimiento: 32,6 g (56% de la teoría), punto de fusión 154-155°C.

Ejemplo 34.

5 Bis-(2-etoxietilamida) de ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-piperidinobenceno-1,3-disulfónico.

Análogamente al Ejemplo 33, con piperidina en lugar de la bencilamina y a reflujo durante 2 horas.

10 Rendimiento: 43,8 g (78% de la teoría), punto de fusión 168°C.

Ejemplo 35

15 Clorhidrato de bis-N-metilfurfurilamida de ácido 4-bencilamino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico.

20 59,4 g de bis-N-metilfurfurilamida de ácido 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-1,3-disulfónico (0,1 moles) son calentados a 110°C durante 2 horas con 120 ml de bencilamina. La solución de reacción es incorporada en 1,0 litros de HCl 1 N, el precipitado amorfo es separado por decantación, es reprecipitado en etanol/HCl 1 N (1:10) y el producto bruto cristalino es recristalizado en etanol.

25

Rendimiento: 43,5 g (65% de la teoría), punto de fusión 165-166°C.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 16 de Diciembre de 1974, con el número P 24 59 394.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

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

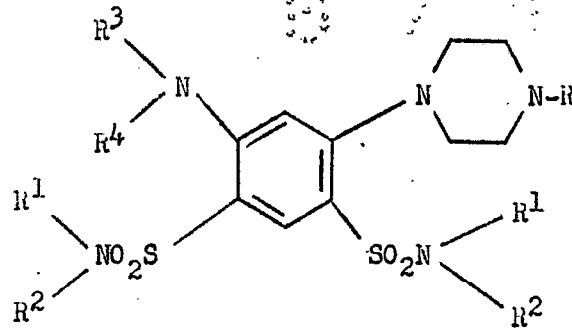
20

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

15.11.75

- 47 -

**POOR
QUALITY**



5

10

15

20

25

en donde R significa un radical alcoholo de bajo peso molecular; R¹ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de hasta 8 átomos de carbono, eventualmente ramificado, interrumpido por O, S, SO₂ ó N, o sustituido con un grupo hidroxilo; R² significa un radical alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono eventualmente ramificado, interrumpido por O, S ó N, o sustituido con un grupo hidroxilo, significa un radical arilo, aralcoholo o heteroaralcoholo, que eventualmente está sustituido en el anillo aromático con radicales alcoholo o alcoxi de bajo peso molecular y/o con átomos de halógeno y/o está interrumpido en la porción alifática por O, S, SO, SO₂ ó N; R³ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo de bajo peso molecular; y R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un radical alilo, un radical alcoholo de bajo peso molecular, que

**POOR
QUALITY**

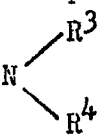
5

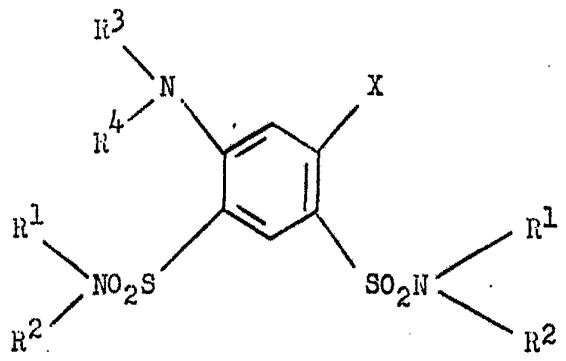
10

15

20

25

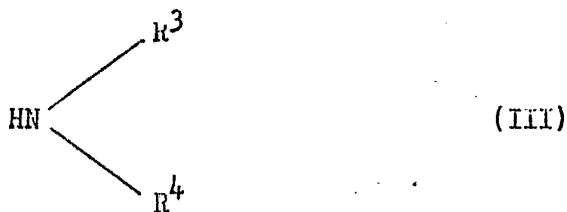
eventualmente está interrumpido por O, S, SO, SO₂ ó N, un radical cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical aralcoholo, que en el anillo aromático puede estar sustituido una o dos veces con átomos de halógeno, con radicales alcoholo o alcoxí, o con un grupo amino eventualmente monosustituido con alcoholo o disustituido con alcoholo, o significa el radical 2-furilmetilo, el radical 2-tetrahidrofurilmetilo o uno de los radicales piridilmetilo isómeros, pudiendo los radicales R¹ y R² estar unidos entre sí también por un enlace simple de carbonos o a través de O, S ó N y/o el grupo N  puede significar un radical pirolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino o 4-alcoholpiperazin-1-ilo, así como de sus sales de adición con ácidos de estos compuestos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV



(IV)

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

5



10

debiendo contener, bien la amina de la fórmula III o
bien el compuesto de la fórmula IV, un radical piperazi
na que en la posición 4 está sustituido por el sustituyente R, y eventualmente a continuación se somete a al
coholación o aralcoholación a un compuesto de la fórmula
general I, en la que por lo menos está presente un gru
po NH, se oxida un tioéter para formar la correspondien
te sulfona o el correspondiente compuesto sulfoxílico
y/o los compuestos obtenidos se transforman eventualmente
a continuación por tratamiento con ácidos en sales de áci
do.

15

20

2^a.- Procedimiento para la preparación de
benceno-1,3-disulfonamidas sustituidas con radicales bá
sicos.

15.11.75

- 50 -

**POOR
QUALITY**

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

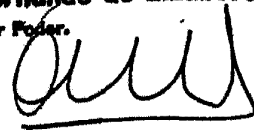
Esta Memoria consta de cincuenta y una
hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 08 JUL 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Feder.



15.11.75

FE.

- 51 -

**POOR
QUALITY**