



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	469648		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	28770/75		8-7-75		Inglaterra.
	28775/75		8-7-75		W
	28774/75		8-7-75		W
	28773/75		8-7-75		W
	28772/75		8-7-75		W

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C, C07D; A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	METODO PARA PRODUCIR NUEVAS 3,4-DISUSTITUIDAS 5-SULFAMILBENZILAMINAS.

71	SOLICITANTE (S)
	LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	DK-2750 BALLERUP (Dinamarca).

72	INVENTOR (ES)
	1.- Peter Werner Felt, alemán. 2.- Ole Bent Tvaerose Nielsen, danes. 3.- Claus Aage Svendsgaard Bretting, danes. 4.- Herta Braun, alemán.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. Francisco GARCIA CABRERIZO.

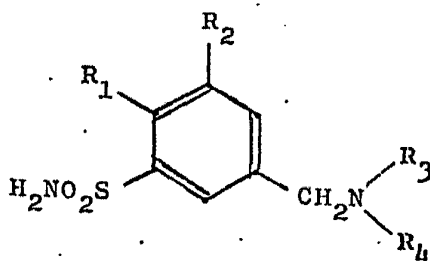
S/Ref.: Ry/hs/452

N/Ref.: O.G. 31.659/AV

"METODO PARA PRODUCIR NUEVAS 3,4-DISUSTITUIDAS 5-SULFAMILBENZILAMINAS".

5. Esta invención se refiere a un método para la preparación de una serie de nuevos compuestos, que son valiosos en la práctica humana y veterinaria y tiene la fórmula general I

10.



(I)

15.

en la que

R₁ significa un radical fenoxi, feniltio, bencilo, fenilsulfinilo, o anilino sin sustituir o sustituido;

R₂ significa un radical -YR₂', en el que Y representa -O-, -S-, o -NH-, y R₂' representa alquilo en C₁-C₆, alqueno o alquinilo en C₂-C₆; o metilo o etilo sustituido con fenilo, furilo, tienilo o piridilo;

R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes y sin sustituir o sustituidos, son hidrógeno, o un radical alquilo en C₁-C₈, alqueno o alquinilo en C₂-C₈ recto o ramificado, un cicloalquilo en C₅-C₇, un fenilo, o un sistema de anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que no contiene más de dos heteroátomos seleccionado del grupo consistente en oxígeno



no, azufre y nitrógeno, o bien un radical alquilo en C_1-C_3 sustituido con fenilo o con un sistema de anillo heterocíclico - de 5, 6 ó 7 miembros que no contiene más de dos heteroátomos - seleccionado del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno;

5. no; y

R_4 significa además un radical carbalcoxi inferior, un radical alcanoilo en C_1-C_6 , o un radical benzoilo; y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, cuando R_2 representa un radical alquenilo o alquinilo, significa un radical con tres a cinco átomos de carbono.

Más específicamente, R_3 y R_4 pueden representar cada uno el hidrógeno, alquilo en C_1-C_8 , alquenilo en C_3-C_5 , cicloalquilo en C_5-C_7 , fenilo, furilo, tienilo, morfolinilo, piridilo, o R_3 y R_4 representan cada uno alquilo en C_1-C_3 sustituido con uno o dos radicales fenilo o con furilo, tetrahydrofurilo, piridilo y piperidilo, o R_4 representa carbetoxi, alcanoilo en C_2-C_4 o benzoilo.

Como ejemplos de radicales que entran dentro de las definiciones antes citadas y las definiciones usadas en la presente descripción, puede mencionarse especialmente los siguientes:

Alquilo: metilo, etilo, diferentes isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo;

25. cicloalquilo: ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

alquenilo: diferentes isómeros de propenilo, butenilo, pentenilo;

alquinilo: 1- y 2-propenilo;

30. radicales heterocíclicos: furilo, tienilo, pirrolidilo;



lo. pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, tia--
zolilo, tiadiazolilo, piridilo, piperidilo, tetrahidropiridazi
nilo, hexahidropiridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, morfolini
lo, tiazinilo, perhidroazepinilo, hexahidrooxepinilo.

5. Los sustituyentes R_1 , R_2' , R_3 y R_4 antes citados pue
den ser sustituidos en diferentes posiciones con diferentes --
grupos, tal como uno o más átomos de hálgeno, por ejemplo áto
mos de fluor, cloro o bromo, alquilo inferior, alquilo halo-in
ferior, por ejemplo trifluorometilo; grupos nitro y amino, gru
10. pos mono- o dialquilamino o acilamino, grupos hidroxí, que pue
den ser eterificados, por ejemplo alcoxi inferior, tal como me
toxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi, o es
terificados con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, ta
les como ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo ácido acéti
15. co, propiónico o piválico, ácidos alquenóicos inferiores, por
ejemplo ácido acrílico o metacrílico, o con ácidos dicarboxí
licos alifáticos inferiores, por ejemplo ácido oxálico, malóni
co, succínico, glutárico, adíptico, maleico o fumérico o sus és
teres ácidos con alcoholes inferiores, por ejemplo metanol o --
20. etanol; o grupos mercapto eterificados tales como radicales me
tíltio, etíltio, isopropíltio, butíltio, isobutíltio o fenil--
tíltio.

- Siempre que se use la expresión "inferior" en lo --
que precede y en lo que sigue en relación con un radical - --
25. orgánico es para indicar un contenido de 1 a 6 átomos de carbo
no.

- Las sales de los compuestos preparadas de acuerdo --
con la invención son sales farmacéuticamente aceptables, e in
cluyen, por ejemplo, las sales con ácidos no tóxicos, farmacéu
30. ticamente aceptables, tal como el ácido clorhídrico y bromhí--



drico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Son de un valor particular las siguientes combinaciones de sustituyentes:

5. nes de sustituyentes:

a) Compuestos de fórmula I en la que R_1 significa un radical fenoxi o feniltio sin sustituir o sustituido e Y significa -NH-.

10. b) Compuestos de fórmula I en la que R_1 significa un radical fenoxi o feniltio sin sustituir o sustituido e Y significa -S-.

c) Compuestos de fórmula I en la que R_1 significa un radical anilino sin sustituir o sustituido e Y significa -NH-.

15. d) Compuestos de fórmula I en la que R_1 significa un radical bencilo sin sustituir o sustituido e Y significa -NH-.

20. e) Compuestos de fórmula I en la que R_1 significa un radical bencilo sin sustituir o sustituido e Y significa -O- o -S-.

25. Se ha descubierto que los compuestos preparados de acuerdo con la invención poseen una pronunciada actividad diurética y/o salurética con una excreción muy baja de iones potasio. La baja toxicidad hace también a los presentes compuestos particularmente valiosos en la práctica humana y veterinaria.

30. Igualmente los presentes compuestos son capaces de producir un gran efecto natriurético máximo superior al de los diuréticos del tipo de las tiazidas y tiazida a este respecto. Ello es particularmente importante en el tratamiento de los pacientes con grave fallo renal y/o grave insuficiencia cardíaca.



Las drogas racionales usadas para esta indicación son el ácido etacrínico, la furosemida y bumetanido. Estas drogas son ácidos orgánicos y son excretadas por consiguiente por el mecanismo secretor de ácidos orgánicos. Los presentes compuestos se distinguen de estas drogas por no ser ácidos carboxílicos y por consiguiente no compiten con otras drogas ácidas como la penicilina ni con los metabolitos ácidos naturales. Esto es de gran importancia con respecto a la interacción de las drogas debido a una capacidad limitada del transporte secretor de los ácidos.

Las solicitudes de patentes japonesas números 45228/62 y 27746/63 describen un método para la preparación de clorosulfamilbencilaminas, teniendo estos compuestos valor como productos intermedios y, de acuerdo con las mencionadas descripciones de patentes japonesas, poseen algún efecto diurético cuando son administradas a las ratas. No obstante, en los experimentos realizados en relación con la presente invención, fue imposible comprobar un efecto diurético útil cuando fueron administrados en dosis de la misma magnitud que las usadas para los presentes compuestos.

Los presente compuestos son eficaces después de su administración oral, enteral o parenteral, y son prescritos preferentemente en forma de tabletas, píldoras, grageas, o cápsulas conteniendo un compuesto de fórmula I o una sal del mismo tal como ha sido definido más arriba, mezclada con transportadores y/o agentes auxiliares.

Las sales, que son hidrosolubles, pueden ser administradas ventajosamente por inyección como soluciones acuosas. Los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de los estados adematosos, por ejemplo el edema cardíaco, hepático, re-



nal y pulmonar, y de los estados patológicos que producen una retención anormal de los electrólitos del cuerpo, así como en el tratamiento de la hipertensión.

- En las composiciones farmacéuticas que contienen --
5. los presentes compuestos, puede usarse transportadores orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, apropiados para administración oral, enteral o parenteral para formar la composición. La gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, grasas y aceites vegetales y animales, goma, glicol polialquilénico, u otros transportadores conocidos para medicamentos son todos ellos apropiados como transportadores.
- 10.

- Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas como formulaciones de liberación lenta. No obstante, debería destacarse que ciertos compuestos de fórmula I muestran en
15. sí un ventajoso efecto diurético prolongado.

En las composiciones farmacéuticas, la proporción entre el material terapéuticamente activo y las sustancias transportadoras puede variar entre el 0,5 y el 90%.

- Las composiciones pueden contener además otros compuestos terapéuticos aplicados en el tratamiento de, por ejemplo los edemas y la hiperpensión, además de los agentes auxiliares bien conocidos. Tales otros compuestos pueden ser, por ejemplo drogas bloqueadoras de receptores β -adrenérgicos por ejemplo propanolol o timolol, u otros compuestos hipotensores
20. sintéticos, por ejemplo hidralazina, u otros diuréticos y saluréticos, tales como los diuréticos bien conocidos de benzotiadiazina y del tipo de la tiazida, por ejemplo hidroflumetiazida y clortalidona, puede usarse también diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo triamtereno en la preparación de
25. las composiciones. Puede ser también deseable añadir pequeñas
- 30.

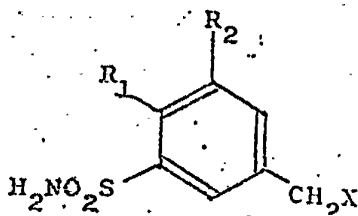


5. cantidades de antagonistas de la aldosterona, por ejemplo espi-
ronolactona, o combinar los compuestos de la invención con una
formulación de liberación lenta de una sal de potasio. Se ha
comprobado también que combinando un compuesto de la fórmula
general I con alguno de los compuestos terapéuticos descritos
más arriba, puede mejorarse la actividad de uno o ambos com-
puestos. De tal modo se consigue un efecto superior con la com-
binación que con cualquiera de los dos compuestos solo.

10. Es un objeto de la invención proporcionar un método
de preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados --
por diferentes vías. En una realización, se hace reaccionar un
compuesto de fórmula II

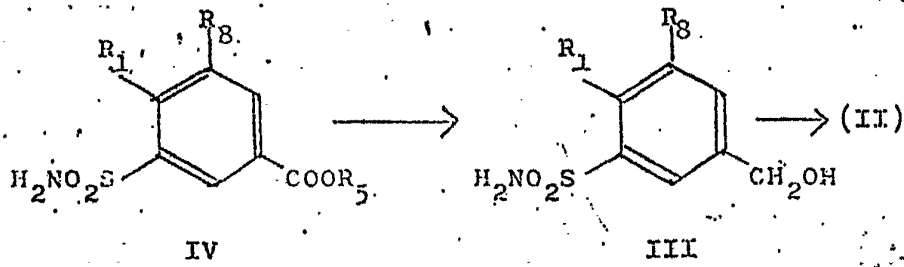
15.



(II)

20. en la que R₁ y R₂ tienen los significados definidos anterior-
mente, y X es capaz de formar un "buen grupo de partida" repre-
sentando así X por ejemplo un átomo de halógeno tal como cloro,
bromo o yodo, un grupo alquilo- o arilsulfoniloxi, un grupo clo-
rosulfoniloxi, un grupo alquilsulfato, un grupo hidrogensulfa-
25. to, un grupo alquilsulfito, un grupo mono- o dialquilsulfato,
un grupo alquiloclorofosfato o un grupo nitrato, con una amina
H-N $\begin{matrix} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{matrix}$, en la que R₃ y R₄ tienen los significados definidos
anteriormente, para formar el compuesto deseado de fórmula I.

30. El material de partida de fórmula II puede ser prepa-
rado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

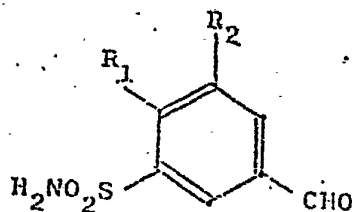


5. fórmulas en las que R_1 tiene los significados anteriormente ex-
 puestos, $-COOR_5$ indica un grupo de éster carbóxico, siendo
 R_5 , por ejemplo, alquilo inferior, y R_8 significa R_2 o $-YE$. -
 En caso de que R_8 signifique $-YH$, el compuesto obtenido de fó-
 mula III es alquilado posteriormente para formar un compuesto
 10. de fórmula III, en el que R_8 significa R_2 .

Los compuestos de fórmula IV son conocidos (por ejem-
 plo por las patentes británicas números 1.249.490, y 1.327.481,
 y las solicitudes de patentes británicas números 19959/72, --
 32909/72, 51384/72, 53043/72, 3658/73 y 42050/73) o pueden ser
 15. preparados por métodos convencionales para la preparación de
 compuestos conocidos análogos.

El paso de conversión de un compuesto de fórmula IV
 en un compuesto de fórmula III es llevado a cabo por un proce-
 so de reducción, por ejemplo usando un hidruro de litio y alu-
 20. minio, pero puede usarse igualmente otros agentes y procesos.
 El derivado del alcohol bencílico de fórmula III se convierte
 posteriormente en un compuesto de fórmula II por métodos con-
 vencionales para la preparación de ésteres de ácidos minera-
 les y sulfónicos con alcoholes, bien conocidos por los especia-
 25. listas en la materia.

En otra realización, se convierte un compuesto de -
 la fórmula V



(V)

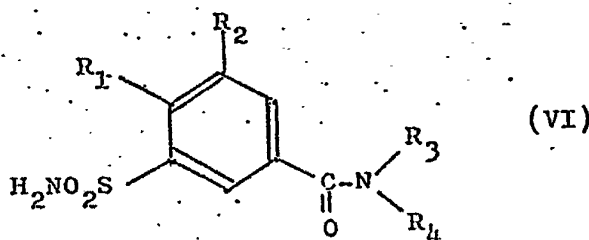


en la que R_1 y R_2 tienen los significados citados anteriormente, en un compuesto de fórmula I por una alquilación reductora, por ejemplo por reacción con una amina H_2NR_3 , en la que R_3 tiene los significados antes citados, seguido por una hidrogenación en presencia de un catalizador apropiado, o por reducción, por ejemplo con borohidruros de metal alcalino. Puede llevarse a cabo también la hidrogenación simultáneamente con la reacción con la amina H_2NR_3 .

El material de partida de fórmula V puede ser preparado por ejemplo por oxidación de un compuesto de fórmula III, por ejemplo con anhídrido crómico en piridina, o con otro agente oxidante apropiado. Los compuestos de fórmula V puede ser preparados también a partir de un compuesto de fórmula IV u otro derivado ácido apropiado, por ejemplo un halogenuro o anhídrico ácido correspondiente a la fórmula IV sometiendo tales compuestos a una reducción bajo condiciones más suaves que las descritas más arriba en relación con el primer método.

Según otra forma de realización adicional, se somete un compuesto de fórmula VI

20.



25. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados antes citados, a un proceso de reducción, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio, para formar el compuesto deseado de fórmula I.

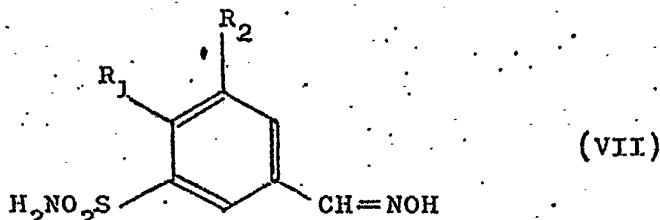
Los compuestos de fórmula VI pueden ser preparados a partir de los ácidos libres correspondientes a los compuestos de fórmula IV, siendo convertidos los ácidos libres en un

30.



derivado reactivo de los mismos, tal como un halogenuro o anhídrido ácido, haciendo reaccionar al derivado reactivo así - obtenido con una amina HNR_3R_4 , teniendo R_3 y R_4 los significados indicados anteriormente.

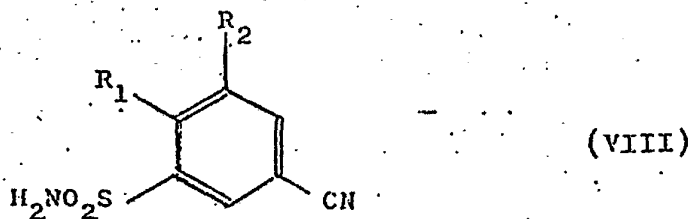
5. Según otra forma de realización, se somete un compuesto de la fórmula VII



en la que R_1 y R_2 tienen los significados citados anteriormente, a un proceso de reducción, formando un compuesto de fórmula I, en la que R_3 y R_4 son hidrógeno.

15. Los compuestos de fórmula VII pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula V por reacción con hidroxilamina.

20. Según otra forma de realización adicional para producir un compuesto de fórmula I, en la que R_3 y R_4 son hidrógeno, se somete un compuesto de fórmula VIII



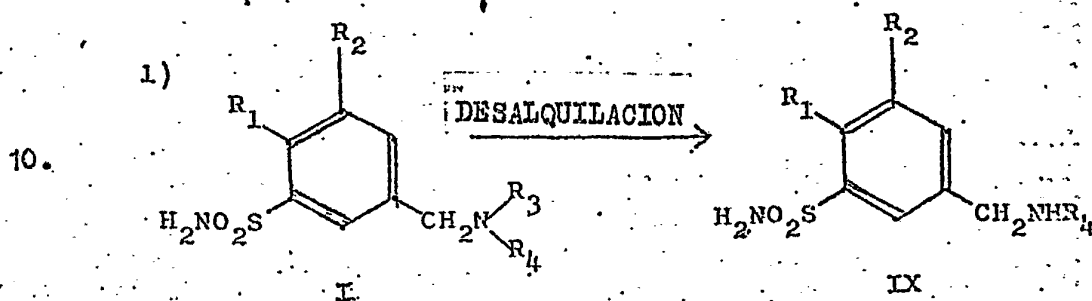
en la que R_1 y R_2 tienen los significados definidos más arriba, a un proceso de reducción.

30. El material de partida de fórmula VIII puede ser preparado a partir de los compuestos de fórmula VI ($\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$) por deshidratación.

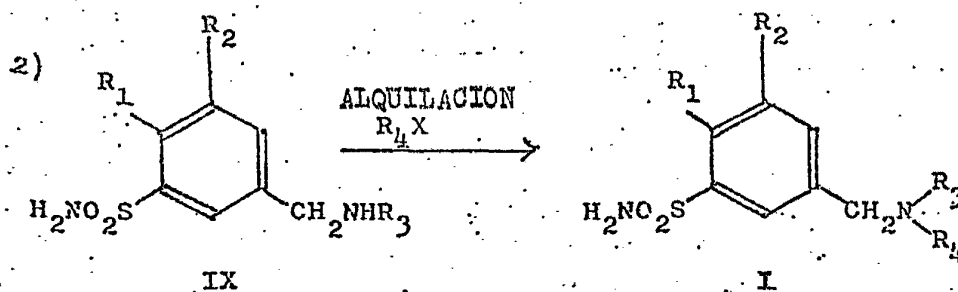


Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados - adicionalmente por otras realizaciones del método de la invención, por ejemplo según se ilustra por uno de los siguientes esquemas de reacción:

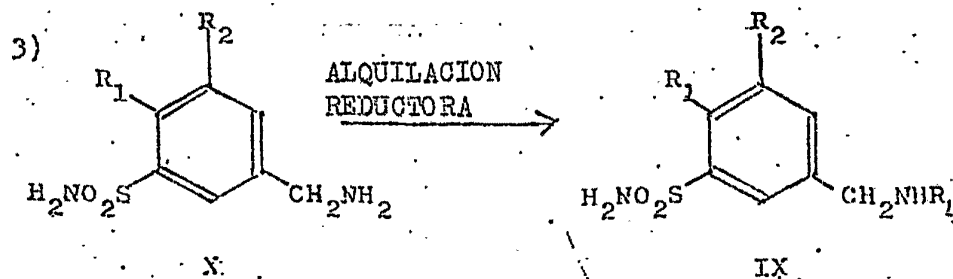
5.



15.

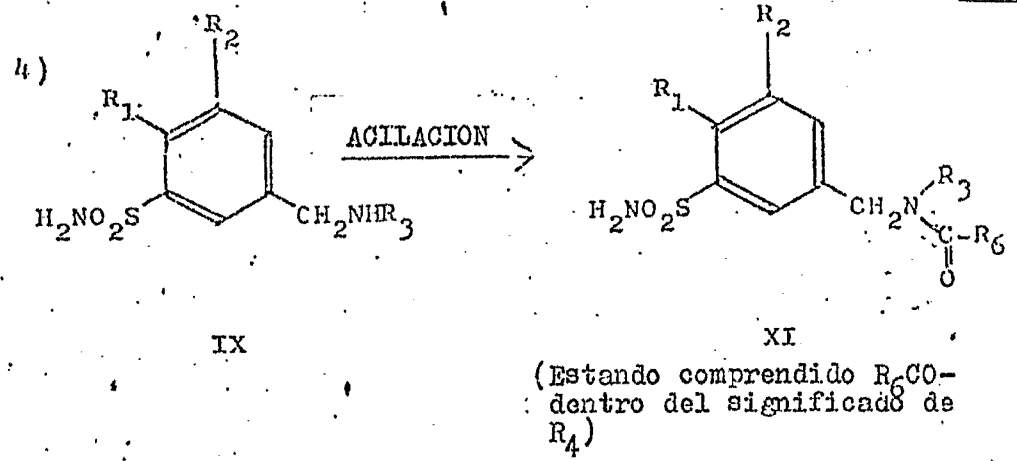


20.

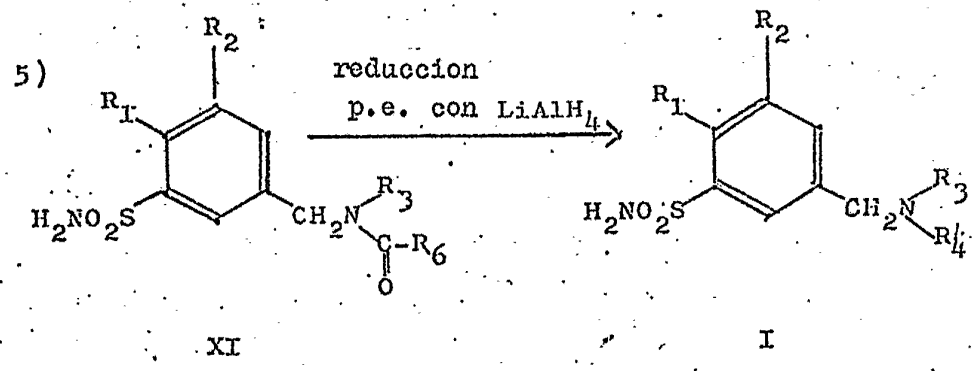


25.

30.

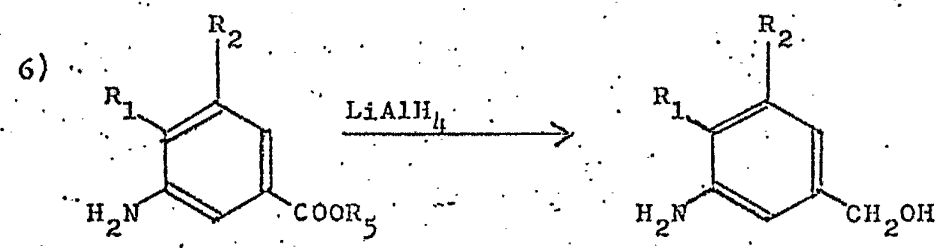


5.

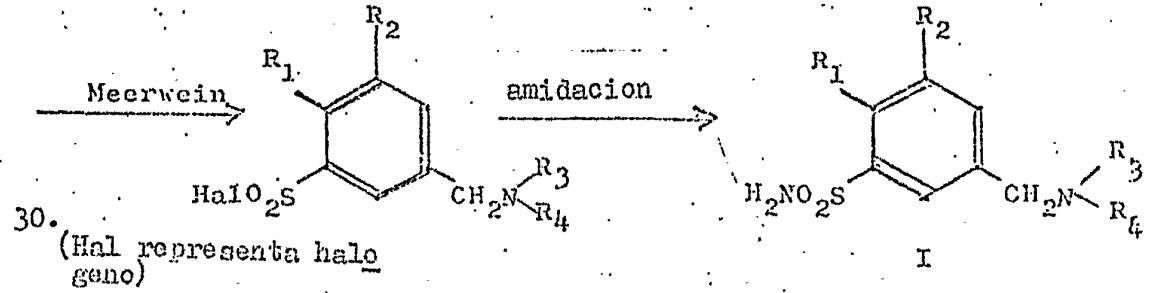
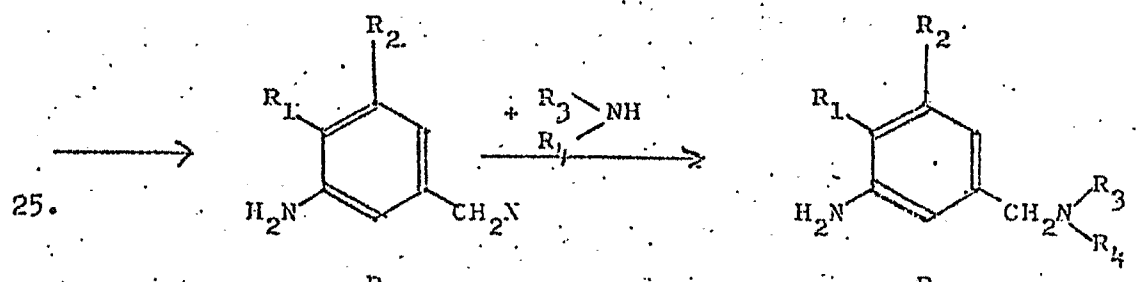


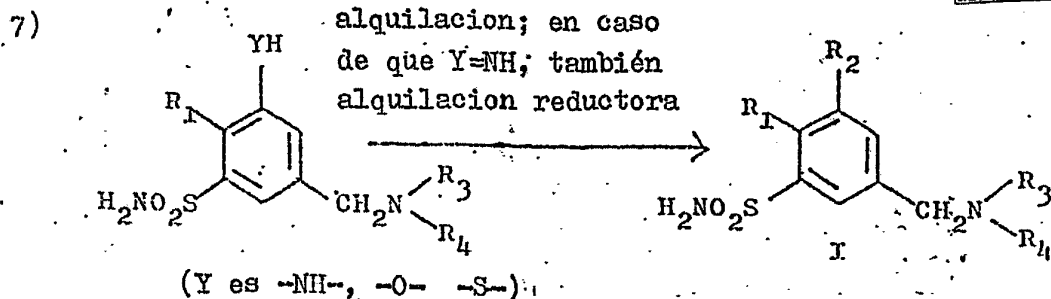
10.

15.

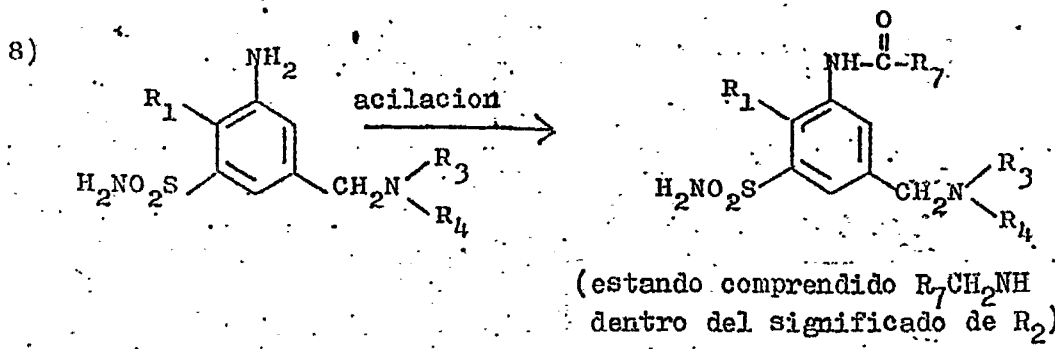


20.

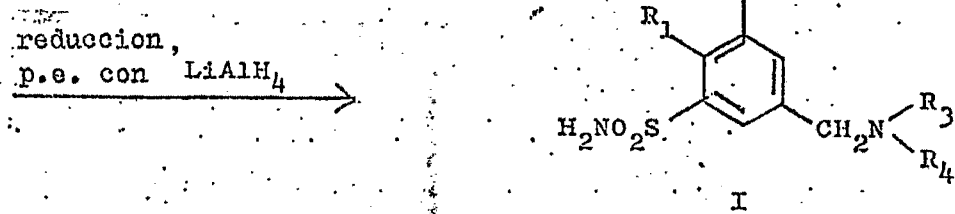




15.



10.



15.

Los productos intermedios de las fórmulas III, V y VII son nuevos compuestos, que pueden ser usados también para la producción de otros compuestos finales distintos de los cubiertos por la fórmula I. Por consiguiente, los compuestos de las fórmulas III, V y VII forman también parte de la presente invencion.

20.

Debería mencionarse, también, que los compuestos de fórmula III y V muestran una pronunciada actividad diurética y salurética. Los compuestos de fórmula VII son especialmente valiosos para producir una excreción urinaria incrementada de agua y cloruro sódico mientras que la excreción de potasio no se ve influida.

25.

Los presentes compuestos pueden ser administrados en dosis tales que se consiga la actividad deseada sin efectos

30.



secundarios simultáneos. En la terapia humana, los compuestos y sus sales son administrados convenientemente (a adultos) en unidades de dosificación conteniendo no menos de 0,1 mg. y — hasta 50 mg, preferentemente de 0,25 a 25 mg, calculado como el compuesto de fórmula I.

Por el término "unidad de dosificación" se entiende una dosis unitaria, es decir sencilla que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser fácilmente manipulada y empaquetada, permaneciendo como una dosis unitaria físicamente estable comprendiendo el material activo como tal o bien una mezcla de él con diluyentes o transportadores farmacéuticos sólidos o líquidos.

Bajo la forma de una unidad de dosificación, los compuestos pueden ser administrados una o más veces al día a intervalos apropiados, dependiendo siempre, no obstante, del estado del paciente, y de acuerdo con la prescripción realizada por el médico.

Así pues, una dosis diaria apropiada sería una cantidad de 0,25 a 100 mg. de un compuesto de fórmula I.

Si la composición ha de ser inyectada, puede preverse una ampolla herméticamente cerrada, un vial o un envase similar conteniendo una solución o dispersión inyectable acuosa u oleosa, parenteralmente aceptable, del material activo con unidad de dosificación.

Las preparaciones parenterales son particularmente útiles en el tratamiento de estados en los que es deseable obtener una rápida respuesta al tratamiento. En la terapia continua las tabletas o cápsulas pueden ser la forma apropiada de preparación farmacéutica, por ejemplo debido al prolongado efecto obtenido cuando se administra la droga por vía oral. —



Si se desea, los compuestos pueden ser administrados bajo la forma de formulaciones de liberación prolongada.

En el tratamiento de varias enfermedades, tales tabletas pueden contener ventajosamente otros agentes activos como se ha mencionado anteriormente.

5.

Los pacientes que sufren estados edematosos, por ejemplo edema cardíaco, hepático, renal, y pulmonar, así como estados patológicos que provocan una retención anormal de los electrolitos en el cuerpo, y/o hipertensión, son tratados administrando (a pacientes adultos) de 0,25 a 100 mg. por día de un compuesto de fórmula I o una cantidad equivalente de una sal tal como ha sido definida más arriba, opcionalmente junto con otros agentes activos como se ha descrito anteriormente.

10.

15.

Se comprenderá que no es necesario administrar tanto los componentes activos de la fórmula I como otros agentes terapéuticos, según se ha descrito anteriormente, usando una composición preparada de acuerdo con la invención que contenga estos dos componentes. Lo más importante es que ambos componentes activos sean administrados de tal modo que sean capaces de actuar sinérgicamente dentro del cuerpo. Como norma ello quiere decir que ambos componentes deben ser administrados simultáneamente, es decir a un intervalo tal que sea posible que los compuestos actúen sinérgicamente.

20.

25.

Preferentemente, el compuesto es administrado bajo la forma de las dosis unitarias antes mencionadas.

La invención será descrita adicionalmente en los ejemplos siguientes que no han de ser considerados como limitativos de la invención.

30.

Ejemplo 1



Alcohol 4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbencílico.

A una mezcla agitada de hidruro de litio y aluminio (24 gr.) y éter dietílico seco (500 ml.), se añade gota a gota una solución de 4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbenzoato etílico (85 gr.) en éter dietílico seco (3 litros) durante 1-1,5 horas, Después de la agitación adicional por espacio de 3 horas, se enfría la mezcla y se añade con mucho cuidado, gota a gota, acetato de etilo (60 ml.) seguido de agua (100 ml.) y ácido clorhídrico 4 N (1 litro). La capa orgánica es separada, lavada con ácido clorhídrico 4 N y con agua, y secada en presencia de sulfato de magnesio. Después de la filtración, se retira los disolventes en vacío para dar alcohol 4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 190-192°C.

Ejemplo 2

Alcohol 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.

A una mezcla agitada de hidruro de litio y aluminio (12,5 gr.) y dioxano seco (250 ml.), se añade gota a gota una solución de 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoato etílico (50 gr.) en dioxano seco (250 ml.) a 90°C durante una hora aproximadamente. Después de la agitación adicional y el calentamiento por espacio de 3 horas, se enfría la mezcla, y se añade con mucho cuidado, gota a gota, acetato de etilo (25 ml.) seguido por agua (50 ml.) y ácido acético 4 N (310 ml.). Los disolventes son retirados posteriormente en vacío, y el residuo es extraído con acetato de etilo (1 litro). El material inorgánico insoluble es retirado por filtración, y el filtrado es lavado con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y con agua, y es secado entonces en presencia de sulfato de magnesio. Después de la



filtración, se retira el disolvente en vacío para dar alcohol 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de 170°C.

5.

Ejemplo 3

Alcohol 3-amino-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbencílico.

- A una mezcla agitada de hidruro de litio y aluminio (5,0 gr.) y 1,2-dimetoxietano seco (100 ml.), se añade una solución de 3-amino-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbenzoato etílico (20 gr.) en 1,2-dimetoxietano seco (100 ml.) gota a gota, a 100°C, durante una hora aproximadamente. Después de la agitación adicional y el calentamiento por espacio de 3 horas, la mezcla es enfriada, y se añade con mucho cuidado, gota a gota, acetato de etilo (10 ml.) seguido por agua (20 ml.) y ácido acético 4 N (125 ml.). Los disolventes son retirados posteriormente en vacío y el residuo es extraído con acetato de etilo (300 ml.). El material inorgánico insoluble es retirado por filtración, y el filtrado es lavado con carbonato de hidrógeno sódico acuoso y con agua, y es secado entonces en presencia de sulfato de magnesio. Después de la filtración, se retira el disolvente en vacío para dar alcohol 3-amino-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de éter dietílico/éter de petróleo, se obtiene el producto con un punto de fusión de 133-134°C.

10.
15.
20.
25.

Ejemplo 4

Alcohol 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencílico.

- A una mezcla agitada de hidruro de litio y aluminio (12 gr.) y éter dietílico seco (350 ml.), se añade gota a gota una solución de 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoato metílico -

30.



- (30 gr.) en piridina seca (300 ml.) durante 1-1,5 horas. Después de la agitación adicional por espacio de 3 horas, la mezcla es enfriada y se añade con mucho cuidado, gota a gota, acetato de etilo (25 ml.) seguido por agua (50 ml.). Después de la agitación durante 30 minutos más, los sólidos son recogidos por filtración y secados al aire. La torta de filtro es tratada con ácido clorhídrico 4 N caliente (aproximadamente 500 ml.) para disolver el material inorgánico. Después del enfriamiento se recoge alcohol 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencílico por filtración y se seca al aire. Después de la recristalización a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de 159-161°C.

Ejemplo 5

Alcohol 3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.

15. Se agita a 22-25°C por espacio de 18 horas una mezcla de alcohol 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico (8,8 gr.; preparada como se ha descrito en el ejemplo 2), yoduro de metilo (2,1 ml.), carbonato de hidrógeno sódico (5,0 gr.) y triamida hexametilfosfórica (45 ml.). Se diluye entonces la mezcla con agua (aproximadamente 500 ml.) para precipitar el alcohol 3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de 167-168°C.

Ejemplo 6

25. Alcohol 3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.

- Una solución de alcohol 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico (14,7 gr; preparada como se ha descrito en el ejemplo 2) y furfural (6 ml.) en metanol (150 ml.), se trata en el reflujo durante 18 horas. Se añade posteriormente borohidruro sódico (4,0 gr.) durante aproximadamente una hora en porciones a -



la solución agitada, manteniendo la temperatura a 0-5°C por enfriamiento externo. Después de la agitación adicional por espacio de 2 horas, se añade con cuidado y gota a gota ácido acético 2 N (100 ml.), después de lo cual se retira el metanol en vacío. El residuo es diluido con agua para precipitar el alcohol 3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 162-163°C.

Ejemplos 7-50

10. Siguiendo, como se ha descrito en la Tabla I que sigue, los procedimientos descritos en los ejemplos 1-6, pero usando como materiales de partida una cantidad equimolar del 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbenzoato de alquilo apropiado o el alcohol 4-R₁-3-NH₂-5-sulfamilbencílico apropiado y, cuando se sigue --
15. los procedimientos de los ejemplos 5 ó 6, el halogenuro o aldehído de alquilo apropiado, respectivamente, se obtiene los alcoholes 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencílicos de la Tabla I.

Tabla I

Ejemplo nº	Ejemplo(s) donde se describe el procedimiento o procedimientos usado(s).	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
20.	7	5	Alcohol 3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	165-167
	8	5	Alcohol 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	141-142
25.	9	4 y 5	Alcohol 4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamilbencílico.	164-166
	10	4 y 5	Alcohol 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	157-158
30.	11	5	Alcohol 3-crotilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	171-173



Tabla I (Continuación).

Ejemplo nº.	Ejemplo(s) donde se describe el procedimiento o procedimientos usado(s).	Producto de reacción	Punto de fusión °C.	
5.	12	5	Alcohol 3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	142-144
	13	5	Alcohol 3-isopentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	121-123
	14	4 y 5	Alcohol 3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico.	205-206
10.	15	6	Alcohol 4-fenoxi-3-(2'-tenilamino)-5-sulfamilbencílico.	194-196
	16	6	Alcohol 4-fenoxi-3-(2'-piridilmetilamino)-5-sulfamilbencílico.	169-170
15.	17	6	Alcohol 4-fenoxi-3-(3'-piridilmetilamino)-5-sulfamilbencílico.	198-200
	18	2	Alcohol 3-amino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencílico.	172-173
	19	5	Alcohol 3-n-butilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencílico.	129-131
20.	20	5	Alcohol 3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencílico.	200-202
	21	5	Alcohol 3-bencilamino-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbencílico.	153-155
25.	22	2	Alcohol 3-amino-4-feniltio-5-sulfamilbencílico.	168
	23	5	Alcohol 3-n-butilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencílico.	103-105
30.	24	5	Alcohol 3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencílico.	172-174



Tabla I (Continuación).

Ejemplo nº.	Ejemplo(s) donde describe el procedimiento o procedimientos usado(s).	Producto de reacción.	Punto de fusión °C.
5.	25	2	Alcohol 3-amino-4-(2'-metilfeniltio)-5-sulfamilbencílico. 170-171
	26	5	Alcohol 3-n-butilamino-4-(2'-metilfeniltio)-5-sulfamilbencílico. 86-88
	27	5	Alcohol 3-bencilamino-4-(2'-metilfeniltio)-5-sulfamilbencílico. 170-172
10.	28	2	Alcohol 3-amino-4-anilino-5-sulfamilbencílico. 144-145
	29	5	Alcohol 4-anilino-3-n-butilamino-5-sulfamilbencílico. 144-145
15.	30	5	Alcohol 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamilbencílico. 135-137
	31	2	Alcohol 3-amino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencílico. 137-139
	32	5	Alcohol 3-n-butilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencílico. 129-131
20.	33	5	Alcohol 3-bencilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencílico. 145-147
	34	1 y 5	Alcohol 4-bencil-3-etilamino-5-sulfamilbencílico. 163-165
	35	4 y 5	Alcohol 4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencílico. 145-147
25.	36	4 y 5	Alcohol 4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencílico. 179-180
	37	6	Alcohol 4-bencil-3-(2'-furfurilamino)-5-sulfamilbencílico. 166-168
30.			



Tabla I (Continuación).

Ejemplo n°.	Ejemplo(s) describe el procedimiento o procedimientos usado(s).	Producto de reacción.	Punto de fusión °C.	
5.	38	4	Alcohol 4-bencil-3-metoxi-5-sulfamilbencílico.	186-188
	39	4	Alcohol 4-bencil-3-etoxi-5-sulfamilbencílico.	115-117
	40	4	Alcohol 4-bencil-3-n-propoxi-5-sulfamilbencílico.	118-119
10.	41	1	alcohol 4-bencil-3-isopropoxi-5-sulfamilbencílico.	152-153
	42	4	Alcohol 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencílico.	111-115
	43	4	Alcohol 4-bencil-3-isopentiloxi-5-sulfamilbencílico.	92-95
	44	4	Alcohol 4-bencil-3-benciloxi-5-sulfamilbencílico.	142-144
15.	45	1	Alcohol 4-bencil-3-etil-5-sulfamilbencílico.	117-118
	46	1	Alcohol 3-aliltio-4-bencil-5-sulfamilbencílico.	93-94
	47	1	Alcohol 4-bencil-3-n-butiltio-5-sulfamilbencílico.	109-111
20.	48	1	Alcohol 4-bencil-3-bencil-5-sulfamilbencílico.	113-114
	49	1	Alcohol 4-bencil-3-(2'-feniltio)-5-sulfamilbencílico.	124-125
	50	2	Alcohol 4-bencil-3-(2'-piridilmetiltio)-5-sulfamilbencílico.	129-131

25.

Ejemplo 51

Alcohol 4-fenoxi-3-(4'-piridiletio)-(2)-amino)-5-sulfamilbencílico.

30. Se calentó una solución de alcohol 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico (14,7 gr; preparada como se ha descrito en



el ejemplo 2), 4-vinilpiridina (10 ml.) y ácido acético (10 ml.) en 2-metoxietanol (75 ml.) sobre un baño de vapor por espacio de 24 horas. Se diluye posteriormente la solución con agua (75 ml.) para precipitar el alcohol 4-fenoxi-3-
5. (4'-piridiletil-(2)-amino)-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 188-189°C.

Ejemplo 52

Alcohol 3-bencilamino-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbencílico.

10. Se agita una mezcla de alcohol 3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencílico (8,0 gr; preparada como se ha descrito en el ejemplo 24), peróxido de hidrógeno (10 ml, 30% en agua) y ácido acético (80 ml.) a 22-25°C por espacio de 24 horas. La solución resultante es diluida con agua (40 ml.)
15. y enfriada para precipitar el alcohol 3-bencilamino-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y 2-metoxietanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 213-214°C.

Ejemplo 53

20. Bromuro 4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbencílico.

- Se añade en porciones el alcohol 4-3-metiltio-5-sulfamilbencílico (10 gr; preparado como se ha descrito en el ejemplo 1) mientras se agita, el ácido acético saturado con bromuro de hidrógeno seco (50 ml.), y la mezcla es agitada durante 24 horas. La solución resultante es diluida con agua
25. (100 ml.) y enfriada para precipitar el bromuro 4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbencílico crudo. Después de la recristalización a partir de metanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 149-150°C.

Ejemplos 54 - 60

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 53 pero sustituyendo el alcohol 4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbencílico por otros alcoholes 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencílicos como se ha definido en la Tabla II que sigue, se obtiene los correspondientes bromuros 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencílicos de la Tabla II.

Tabla II

Ejemplo nº.	Ejemplo en el que se describe el material de partida.	Producto de reacción.	Punto de fusión °C.	
10.	54	42	Bromuro de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencilo.	129-130
	55	45	Bromuro de 4-bencil-3-etiltio-5-sulfamilbencilo.	129-131
15.	56	46	Bromuro de 3-aliltio-4-bencil-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.
	57	47	Bromuro de 4-bencil-3-n-butiltio-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.
	58	48	Bromuro de 4-bencil-3-benciltio-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.
20.	59	49	Bromuro de 4-bencil-3-(2'-feniltio)-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.
	60	50	Bromuro de 4-bencil-3-(2'-piridilmetiltio)-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.

25. Los bromuros de bencilo de los ejemplos 56-60 son obtenidos como aceites o materiales amorfos higroscópicos que son usados como tales en el paso siguiente sin purificación.

Ejemplo 61

Bromhidruro de bromuro de 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencilo.

30.

Se añade alcohol 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencílico

30



-25-

(12,5 gr; preparado como se ha descrito en el ejemplo 4) mien-
tras se agita, en porciones, al ácido acético saturado con bro-
muro de hidrógeno seco (60 ml.), y la mezcla es agitada duran-
te 24 horas. La solución resultante es diluida con éter dietí-
lico (150 ml.) y enfriada para precipitar el bromhidruro de
5. bromuro de 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencilo bajo la forma de
un material higroscópico con un punto de fusión de 195-199°C.

Ejemplos 62-88

10. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 61
pero sustituyendo el alcohol 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbenci-
lico por otros alcoholes 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencílicos como
se define en la Tabla III que sigue, se obtiene los correspon-
dientes bromhidruros de bromuro de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbenci-
lo de la Tabla III.

15.

Tabla III

Ejemplo nº.	Ejemplo en el que se describe el material de partida.	Producto de reacción.	Punto de fusión °C.	
62	2	Bromhidruro de bromuro de 3-amino-4-fenoxi-5-sulfa- milbencilo.	202-206	
20.	63	5	Bromhidruro de bromuro de 3 metilamino-4-fenoxi-5- sulfamilbencilo.	185-187
	64	7	Bromhidruro de bromuro de 3-etilamino-4-fenoxi-5- sulfamilbencilo.	136-138
25.	65	8	Bromhidruro de bromuro de 3-alilamino-4-fenoxi-5- sulfamilbencilo.	146-149
	66	9	Bromhidruro de bromuro de 4-fenoxi-3-propargilamino 5-sulfamilbencilo.	146-148
30.	67	10	Bromhidruro de bromuro de × 3-n-butilamino-4-fenoxi-5- sulfamilbencilo.	178-181



Tabla III (continuación)

Ejemplo Nº.	Ejemplo en el que se describe el material de partida.	Producto de reaccion.	Punto de fusión °C
5.	68	12	Bromhidruro de bromuro de 3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilo. 177-180
	69	13	Bromhidruro de bromuro de 3-isopentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilo. véase el pie.
	70	14	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilo. 146-147
10.	71	16	Dihidrobromuro de bromuro de 4-fenoxi-3-(2'-piridil metilamino)-5-sulfamilben- cilo. véase el pie.
	72	17	Dihidrobromuro de bromuro de 4-fenoxi-3-(3'-piridilmetil amino)-5-sulfamilbencilo. véase el pie.
15.	73	19	Bromhidruro de bromuro de 3-n-butilamino-4-(4'-meto xifenoxi)-5-sulfamilbenci- lo. 178-180
	74	20	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-(4'-meto- xifenoxi)-5-sulfamilbenci- lo. 220-225
20.	75	21	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-(3'-tri- fluorometil-fenoxi)-5-sul- familbencilo. Véase el pie.
	76	23	Bromhidruro de bromuro de 3-n-butilamino-4-feniltio- 5-sulfamilbencilo. véase el pie.
25.	77	24	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-feniltio- 5-sulfamilbencilo. 139-141
	78	26	Bromhidruro de bromuro de 3-n-butilamino-4-(2'-metilfeniltio)- 5-sulfamilbencilo. véase el pie.
30.	79	27	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-(2'-metil feniltio)-5-sulfamilbenci- lo. 144-145



Tabla III (continuación)

Ejemplo Nº	Ejemplo en el que se describe el material de partida.	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	80	29	Bromhidruro de bromuro de 4-amilino-3-n-butilamino-5-sulfamilbencilo.	195-200
	81	30	Bromhidruro de bromuro de 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamilbencilo.	108-111
	82	32	Bromhidruro de bromuro de 3-n-butilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencilo.	215-218
10.	83	33	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencilo	véase el pie.
	84	34	Bromhidruro de bromuro de 4-bencil-3-etilamino-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.
15.	85	35	bromhidruro de bromuro de 4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencilo.	213-215
	86	36	Bromhidruro de bromuro de 4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencilo.	176-177
	87	51	Dihidrobromuro de bromuro de 4-fenoxi-3-(4'-piridil etil-(2)-amino)-5-sulfamilbencilo.	203-205
20.	88	52	Bromhidruro de bromuro de 3-bencilamino-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbencilo.	véase el pie.

25. Los bromhidruros de bromuro de bencilo de los ejemplos 69, 71, 72, 75, 76, 78, 83, 84 y 88 son obtenidos como sólidos o semisólidos higroscópicos, que son usados como tales en el paso siguiente sin purificación.

Ejemplo 89

3-Metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.

30.

A una mezcla agitada de piridina seca (15 ml.) y cloru



ro de metileno seco (225 ml.), se añade anhídrido crómico - - (9,0 gr.) en una porción, y la mezcla es agitada durante 15 minutos. se añade después en una porción una solución de alcohol 3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico (4,6 gr; preparado como se ha descrito en el ejemplo 5) en acetona (25 ml.) y se agita la mezcla durante 15 minutos más. El precipitado inorgánico resultante es retirado por filtración y el filtrado es evaporado en vacío. El residuo es extraído con éter dietílico (300 ml.) y filtrado para retirar una pequeña cantidad de material insoluble. El éter dietílico es retirado en vacío para dar el 3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido crudo. Después de la recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 166-167°C.

Ejemplos 90-109

15. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo - 89 pero sustituyendo el alcohol 3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencílico por cantidades equimolares de otros alcoholes de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencilo tal como se define en la Tabla IV que sigue, se obtiene los correspondientes 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbenzaldehydos de la Tabla IV.

Tabla IV

Ejemplo Nº	Ejemplo en el que se describe el material de partida.	Producto de reacción	Punto de fusión °C
90	7	3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	165-166
25. 91	8	3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	109-111
92	9	4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamilbenzaldehido.	105-108
93	10	3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	152-153
30.			



Tabla IV (Continuación)

Ejemplo N°	Ejemplo en el que se describe el material de partida.	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	94	11	3-crotilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	176-178
	95	12	3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	147-149
	96	6	3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	154-156
	97	15	4-fenoxi-5-sulfamil-3-(2'-tenilamino)benzaldehido.	164-166
10.	98	51	4-fenoxi-3-(4'-piridiletil-(2)-amino)-5-sulfamilbenzaldehido.	175-177
	99	19	3-n-butilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzaldehido.	133-135
15.	100	20	3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzaldehido.	191-193
	101	35	4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbenzaldehido.	127-129
	102	37	4-bencil-3-(2'-furfurilamino)-5-sulfamilbenzaldehido	147-149
20.	103	38	4-bencil-3-metoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	139-141
	104	39	4-bencil-3-etoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	137-138
	105	40	4-bencil-3-n-propoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	133-134
	106	41	4-bencil-3-isopropoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	128-130
25.	107	42	4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbenzaldehido.	136-137
	108	43	4-bencil-3-isopentiloxi-5-sulfamilbenzaldehido.	115-117
	109	44	4-bencil-3-benciloxi-5-sulfamilbenzaldehido.	173-174



(3-Amino-4-bencil-5-sulfamilbencil)-n-butilamina.

Se agita una mezcla de bromhidruro de bromuro de 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencilo (1,1 gr; preparada según se describe en el ejemplo 61), n-butilamina (5,0 ml.) y metanol (10 ml.) a 22-25°C durante 24 horas. La solución resultante es diluida posteriormente con agua (20 ml.) para precipitar la (3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencil)-n-butilamina cruda. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de 141-143°C.

Ejemplos 111-190

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 110 pero usando como materiales de partida el bromuro de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencilo apropiado (o su bromhidruro) y amina como se define en la Tabla V que sigue, se obtiene las correspondientes bencilaminas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo N-sustituidas de la Tabla V.

Tabla V

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado.	Amina usada en la reacción.	Producto de reacción	Punto de fusión °C
20.	62	Alilamina	hidrato de (3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)alilamina.	95-98
25.	63	isopentilamina	hidrato de (3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil) isopentilamina.	86-88
	65	isopropilamina	(3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina.	97-100
30.	66	isopropilamina	(4-fenoxi-3-propagilamino-5-sulfamilbencil)isopropilamina.	155-157



Tabla V (continuación).

Ejem- plo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usa do.	Amina usa da en la reacción.	Producto de reacción	Punto de fusión °C.
5.	115	67	metilamina (3-n-butilamino-4-feno noxi-5-sulfamilbencil) metilamina	156-158
	116	67	etilamina (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)e- tilamina	152-153
10.	117	67	n-propila- mina (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)- n-propilamina.	127-129
	118	67	isopropila mina (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)isopro- pilamina.	131-133
	119	67	n-butilami na (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)- n-butilamina.	108-110
15.	120	67	isobutila- mina. (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)isobutil- amina.	126-127
	121	67	sec-butila mina. (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil) sec-butilamina.	162-163
20.	122	67	terc-butil- lamina hidrato de (3-n-butilami no-4-fenoxi-5-sulfamil- bencil) terc-butilamina	109-111
	123	67	n-hexilami na (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)-n- hexilamina.	74-76
	124	67	alilamina (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil) alilamina.	111-113
25.	125	67	2-metilami na (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)-2-metil- alilamina.	63-64
	126	67	dimetilami na (40% en agua) (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)di- metilamina.	97-98
30.	127	67	dietilami- na (3-n-butilamino-4-feno xi-5-sulfamilbencil)die- tilamina.	116-117

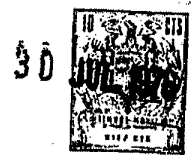


Tabla V (Continuación).

Ejem plo nº	Ejemplo en el que se describe - el bromuro de bencilo usado.	Amina usada en la reac- cion.	Producto de reacción	Punto de fusión °C.
5.				
128	67	n-butilmetila mina.	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilben- cil)-n-butilmetilami na	103-105
129	67	etanolamina	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilben- cil)etanolamina	182-183
10.	130	N-metiletano- lamina	N-(3-n-butilamino-4- fenoxi-5-sulfamilben cil)-N-metil-2-hidroxi- etilamina	121-122
131	67	3-aminopropa nol	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilben- cil)-3-hidroxi propi- lamina	163-164
15.	132	1-amino-2- propanol	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilben- cil)-2-hidroxi propi- lamina	169-170
133	67	2-amino-2-me- til-1-propa- nol	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilbencil) -1,1-dimetil-2-hidroxi eti lamina	119-121
20.	134	dietanolamina	(3-n-butilamino-4-fe- noxi-5-sulfamilben- cil)dietanolamina	60-62
135	67	2-metoxietila mina	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilben- cil)-2-metoxi-etila- mina	100-101
25.	136	bencilamina	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilbencil) bencilamina	86-87
137	67	aminodifenil metano	(3-n-butilamino-4-fe noxi-5-sulfamilben- cil)-x-fenilbencil amina	134-136
138	67	4-metoxiben cil-amina	hidrato de (3-n-butila mino-4-fenoxi-5-sulfa- milbencil)-4-metoxibencil amina	76-78
30.				



Tabla V (Continuación).

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción.	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	139	67	2-fenetilamina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-fenetilamina	128-129
	140	67	homoveratrilamina	hidrato de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3,4-dimetoxi-2-fenetilamina	76-80
10.	141	67	2-feniltioetilamina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-feniltioetilamina	97-99
	142	67	2-furfurilamina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-furfurilamina	104-105
	143	67	2-tetrahidrofurfurilamina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-tetrahidrofurfurilamina	114-116
15.	144	67	N-metil-2-furfurilamina	N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-metil-2-furfurilamina	79-81
	145	67	N-metil-2-tetrahidrofurfurilamina	N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-metil-2-tetrahidrofurfurilamina	127-128
20.	146	67	2-picolilamina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-picolilamina	112-114
	147	68	isopropilamina	(3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	116-117
25.	148	69	n-pentilamina	semihidrato de (3-isopentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-n-pentilamina	100-103
	149	70	dimetilamina	(3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina	156-158
30.					



Tabla V (continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C
5.	150	70	alilamina (3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)alilamina	139-141
	151	70	n-butilamina (3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	108-110
	152	70	bencilamina (3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina	129-131
10.	153	73	isopropilamina hidrato de (3-n-butilamino-4-(4'-metoxi-fenoxi)-5-sulfamilbencil)isopropilamina	91-94
	154	74	alilamina (3-bencilamino-4-(4'-metoxi-fenoxi)-5-sulfamilbencil)alilamina	166-167
15.	155	74	bencilamina (3-bencilamino-4-(4'-metoxi-fenoxi)-5-sulfamilbencil)-bencilamina	181-183
	156	75	dimetilamina dihidrato de (3-bencilamino-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbencil)-dimetilamina	97-100
20.	157	76	isopropilamina (3-n-butilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencil)isopropilamina	130-131
	158	76	alilamina (3-n-butilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencil)alilamina	124-126
25.	159	77	isopropilamina hidrato de (3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencil)isopropilamina	57-59
	160	77	alilamina (3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencil)alilamina	118-119

30.



Tabla V(Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe - el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	161	77	bencilamina	(3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencil)bencilamina	100-102
	162	79	3-picolilamina	dihidrato de (3-bencilamino-4-(2'-metilfeniltio)-5-sulfamilbencil)-3-picolilamina	96-99
10.	163	80	isopropilamina	(4-anilino-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)isopropilamina	123-125
	164	80	alilamina	(4-anilino-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)alilamina	163-165
	165	81	alilamina	(4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)alilamina	192-194
15.	166	81	bencilamina	(4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)bencilamina	153-156
	167	83	isopropilamina	(3-bencilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencil)isopropilamina	190-191
20.	168	83	alilamina	(3-bencilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencil)alilamina	163-164
	169	83	bencilamina	(3-bencilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencil)bencilamina	153-155
	170	61	bencilamina	sesquihidrato de (3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencil)bencilamina	61-63
25.	171	84	metilamina	semihidrato de (4-bencil-3-etilamino-5-sulfamilbencil)metilamina	101-103
	172	85	dimetilamina	(4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina	112-113
30.	173	85	alilamina	(4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)alilamina	154-155



Tabla V (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C
5.	174	85	n-butilamina (4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	139-141
	175	85	bencilamina semihidrato de (4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)bencilamina	103-105
10.	176	86	dimetilamina hidrato de (4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina	79-81
	177	86	alilamina (4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)alilamina	141-143
	178	86	n-butilamina (4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	139-140
15.	179	86	bencilamina (4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)bencilamina	140-141
	180	54	dimetilamina (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina	110-111
	181	54	alilamina (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)alilamina	117-118
20.	182	54	isopropilamina (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	138-140
	183	54	n-butilamina (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	120-123
25.	184	54	bencilamina (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina	86-87
	185	53	dimetilamina hidrato de (4-bencil-3-metiltio-5-sulfamilbencil)dimetilamina	88-91
	186	55	4-picolilamina (4-bencil-3-etiltio-5-sulfamilbencil)-4-picolilamina	110-112
30.				



Tabla V (Continuación).

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión°C
5.	187	56	n-hexilamina hidrato de (3-aliltio-4-bencil-5-sulfamilbencil)-n-hexilamina	90-93
	188	57	isopropilamina (4-bencil-3-n-butiltio-5-sulfamilbencil)isopropilamina	157-159
	189	57	alilamina (4-bencil-3-n-butiltio-5-sulfamilbencil)alilamina	140-142
10.	190	59	n-butilamina dihidrato de (4-bencil-3-(2'-fenetiltio)-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	96-100

Ejemplo 191

15. Clorhidruro de (3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina.

Se agita una mezcla de bromhidruro de bromuro de 3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilo (2,5 gr; preparada como se ha descrito en el ejemplo 64), bencilamina (10 ml.) y metanol (20 ml). a 22-25°C por espacio de 24 horas. La solución resultante es diluida posteriormente con agua (60 ml.) para precipitar la (3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina como un aceite. Se separa el aceite y se disuelve en etanol (20 ml) después de lo cual se añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno seco en etanol (2 ml.) para precipitar el clorhidruro.

20. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol, se obtiene el clorhidruro de (3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina con un punto de fusión de 220-223°C.

Ejemplos 192-215

30. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 191 pero usando como materiales de partida el bromuro (o bromhi



druro) de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencilo apropiado y amina según se define en la Tabla VI que sigue, se obtiene los correspondientes clorhidruros de bencilamina N-sustituídos de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo de la Tabla VI.

5.

Tabla VI

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe - el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
10.	192	67	isopentilamina	Dihidrocloruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopentilamina	211-213
	193	67	ciclohexilamina	clorhidruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)ciclohexilamina	238-239
15.	194	67	di-n-propilamina	clorhidruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)di-n-propilamina	218-220
	195	67	N-etilciclohexilamina	clorhidruro de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)N-etilciclohexilamina	164-166
20.	196	67	2-etilamino-etanol	hidrato de clorhidruro de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-etil-2-hidroxi-etilamina	156-157
	197	67	2-isopropilamino-etanol	hidrato de clorhidruro de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-isopropil-2-hidroxi-etilamina	150-152
25.	198	67	2-dietilamino-etilamina	dihidrocloruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-dietilamino-etilamina	205-206
30.	199	67	N-bencilmetilamina	clorhidruro de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-bencilmetilamina	219-220



Tabla VI (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo -- usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	200	67	3-clorobencilamina	hidrato de clorhidru- ro de (3-n-butilami- no-4-fenoxi-5-sulfamil bencil)-3-clorobencilamina	106-108
	201	67	dibencilamina	clorhidru- ro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)dibencilamina	208-210
10.	202	67	3-piperidino-propilamina	trihidrato de dihidro- cloruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamil bencil)-3-piperidino-propilamina	138-140
	203	71	diethylamina	dihidrocloruro de (4-fenoxi-3-(2'-piridilmetilamino)-5-sulfamilbencil)diethylamina	superior a 260
15.	204	72	isopropilamina	dihidrocloruro de (4-fenoxi-3-(3'-piridilmetilamino)-5-sulfamilbencil)isopropilamina	superior a 260
	205	78	metilamina (40% en agua)	clorhidru- ro de (3-n-butilamino-4-(2'-metilfeniltio)-5-sulfamilbencil)metilamina	210-212
20.	206	82	n-propilamina	clorhidru- ro de (3-n-butilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencil)-n-propilamina	222-224
	207	87	crotilamina	dihidrocloruro de (4-fenoxi-3-(4'-piridimetil(2)-amino)-5-sulfamilbencil)-crotilamina	superior a 260
25.	208	88	isobutilamina	clorhidru- ro de (3-bencilamino-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbencil)isobutilamina	210-213
	209	61	dimetilamina	semihidrato de dihidro- cloruro de (3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencil)dimetilamina	216-218
30.					



Tabla VI (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	210	54	veratrilamina	hidrato de clorhidru- ro de (4-bencil-3-n- butoxi-5-sulfamilben- cil)-3,4-dimetoxiben- cilamina	161-163
	211	57	bencilamina	clorhidruro de (4-ben- cil-3-n-butiltio-5- sulfamilbencil)benci- lamina	116-117
10.	212	58	isopropila- mina	clorhidruro de (4-ben- cil-3-benciltio-5-sul- familbencil)isopropi- lamina	183-185
	213	58	alilamina	clorhidruro de (4-ben- cil-3-benciltio-5-sul- familbencil)alilamina	189-191
15.	214	58	bencilamina	clorhidruro de (4-ben- cil-3-benciltio-5-sul- familbencil)bencilami- na	178-180
	215	60	etilemina	dihidrocloruro de - - superior (4-bencil-3-(2'-piri- dilmetiltio)-5-sulfa- milbencil)etilemina	a 260

Ejemplo 216

20. (3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina.

Se trata el reflujo por espacio de 16 horas una so-
lución de bromhidruro de bromuro de 3-n-butilamino-4-fenoxi
-5-sulfamilbencilo (2,5 gr; preparada como se ha descrito en
el ejemplo 67) y anilina (10 ml.) en metanol (20 ml). Después
25. del enfriamiento, se diluye la mezcla con agua (aproximadamen-
te 80 ml); el precipitado semisólido resultante es lavado dos
veces con agua, se decanta, y se cristaliza después a partir
de etanol acuoso. Después de la filtración y recristalización
a partir de etanol, se obtiene la (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-
30. sulfamilbencil)anilina con un punto de fusión de 142-143°C.



Ejemplos 217-230

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 216, pero usando como materiales de partida el bromuro (o bromhidruro) de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencilo apropiado y amina según se define en la Tabla VII que sigue, se obtiene las correspondientes bencilaminas N-sustituidas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo de la Tabla VII.

TABLA VII

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usa <u>do</u> .	Amina usada en la reac <u>cion</u> .	Producto de reacción	Punto de fusión °C.	
10.	217	65	anilina	(3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	118-119
15.	218	66	anilina	(4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamilbencil)anilina	125-126
	219	67	o-toluidina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-metilamilina	142-144
	220	67	2,6-dimetilanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2,6-dimetilanilina	125-127
20.	221	67	m-fluoroanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-fluoroanilina	156-158
	222	68	anilina	(3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	142-143
25.	223	70	anilina	(3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	134-136
	224	74	anilina	(3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencil)-anilina	170-172
30.	225	77	anilina	semihidrato de (3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamilbencil)anilina	68-70



TABLA VII (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el bromuro de bencilo usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C
5.				
226	81	anilina	(4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)anilina	173-175
227	83	anilina	(3-bencilamino-4-(4'-cloroanilino)-5-sulfamilbencil)-anilina	164-165
10.				
228	85	anilina	semihidrato de (4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)anilina	98-99
229	86	anilina	(4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)anilina	99-101
230	54	anilina	(4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)anilina	77-80
15.				

Ejemplo 231

(3-Alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina.

Se agita una mezcla de 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehído (10 gr; preparada como se ha descrito en el ejemplo 91), isopropilamina (4,0 ml.) y metanol (100 ml.) a 22-25°C por espacio de 24 horas y luego se trata el reflujo durante 2 horas. A la solución agitada, se añade borohidruro sódico (4,0 gr) en pequeñas porciones durante 45 minutos aproximadamente, manteniendo la temperatura a 0-5°C por enfriamiento externo. Después de completar la adición, se agita la mezcla de reacción a 0-5°C durante 2 horas más, después de lo cual se añade con cuidado ácido acético (4 ml.) seguido de agua (300 ml.) para precipitar la (3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina cruda. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto -

30 JUL



de fusión de 98-100°C. El material (análisis IR) es idéntico -
al material preparado en el ejemplo 113.

Ejemplos 232 - 288

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 231

5. pero usando como materiales de partida el 4-R₁-3-R₂-5-sulfamil benzaldehído apropiado y amina como se define en la Tabla VIII que sigue, se obtiene las correspondientes bencilaminas N-sustituidas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo de la Tabla VIII.

Tabla VIII

10.	Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el benzaldehído usado	Amina usada en la reacción.	Producto de reacción	Punto de fusión °C
	232	89	ciclopentilamina	hidrato de (3-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)ciclopentilamina	88-92
15.	233	90	sec-butilamina	dihidrato de (3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)sec-butilamina	96-98
	234	91	anilina	(3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	117-119
20.	235	92	isopropilamina	(4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamilbencil)isopropilamina	155-156
	236	92	anilina	(4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamilbencil)anilina	125-127
	237	93	isobutilamina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isobutilamina	126-127
25.	238	93	anilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	140-141
	239	93	o-toluidina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-metilanilina	143-144
30.	240	93	p-toluidina	etanol de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-metilanilina	95-97



TABLA VIII (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe - el benzaldehído usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	241	93	3,4-dimetilanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3,4-dimetilanilina	127-130
	242	93	o-hidroxianilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-hidroxianilina	107-109
10.	243	93	m-hidroxianilina	hidrato de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-hidroxianilina	100-102
	244	93	p-hidroxianilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-hidroxianilina	173-174
	245	93	o-anisidina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-metoxianilina	183-184
15.	246	93	m-fenetidina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-etoxianilina	161-163
	247	93	o-trifluorometilanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-trifluorometilanilina	180-181
20.	248	93	m-fluoroanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-fluoroanilina	156-157
	249	93	m-cloroanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-cloroanilina	145-146
	250	93	4-cloro-2-metilanilina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-cloro-2-metilanilina	160-162
25.	251	93	p-bromoanilina	etanol de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-bromoanilina	146-148
	252	93	3-aminopiridina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-aminopiridina	195-196
30.					



TABLA VIII

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el benzaldehído usado	Amina usada en la reacción.	Producto de reacción	Punto de fusión °C
5.				
253	93	6-amino-2-metilpiridina	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-6-amino-2-metilpiridina	136-138
254	94	isopropilamina	etanol de (3-crotilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	106-109
10.				
255	94	anilina	(3-crotilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	99-101
256	95	isopropilamina	(3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	116-117
15.				
257	95	anilina	(3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)anilina	142-143
258	96	isopropilamina	trihidrato de (3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	125-127
259	96	alilamina	acetato de (3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-alilamina	201-203 (véase el pie)
20.				
260	96	bencilamina	acetato de (3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-bencilamina	153-154 (véase el pie)
261	96	anilina	(3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-anilina	155-156
25.				
262	97	isopropilamina	semihidrato de (4-fenoxi-5-sulfamil-3-(2'-tenilamino)bencil)isopropilamina	113-115
263	97	alilamina	semihidrato de (4-fenoxi-5-sulfamil-3-(2'-tenilamino)bencil)alilamina	81-83
264	97	bencilamina	(4-fenoxi-5-sulfamil-3-(2'-tenilamino)bencil)bencilamina	185-187
30.				

TABLA VIII (Continuación)

30 JUL



Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe el benzaldehído usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	265	97	anilina	semihidrato de (4-fenoxi-5-sulfamil-3-(2'-fenilamino)bencil)anilina	95-97
	266	98	isopropilamina	dihidrato de (4-fenoxi-3-(4'-piridiletil-(2)-amino)-5-sulfamilbencil)isopropilamina	86-90
10.	267	99	anilina	semihidrato de (3-n-butilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencil)-anilina	102-105
	268	100	isopropilamina	(3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencil)isopropilamina	193-195
15.	269	100	alilamina	(3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencil)-alilamina	166-167
	270	100	bencilamina	(3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencil)-bencilamina	182-183
	271	100	anilina	(3-bencilamino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbencil)-anilina	171-172
20.	272	101	n-butilamina	(4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	139-141
	273	101	anilina	semihidrato de (4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)anilina	98-99
25.	274	102	alilamina	hidrato de (4-bencil-3-(2'-furfurilamino)-5-sulfamilbencil)alilamina	96-98
	275	102	anilina	(4-bencil-3-(2'-furfurilamino)-5-sulfamilbencil)anilina	148-150
30.	276	103	2-fenetilamina	semihidrato de (4-bencil-3-metoxi-5-sulfamilbencil)-2-fenetilamina	103-105



TABLA VIII (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe - el benzaldehído usado	Amina usada en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	277	104	crotilamina	dihidrato de (4-bencil-3-etoxi-5-sulfamilbencil)crotilamina	87-90
	278	105	n-propilamina	semihidrato de (4-bencil-3-n-propoxi-5-sulfamilbencil)-n-propilamina	106-108
10.	279	106	alilamina	sesquihidrato de (4-bencil-3-isopropoxi-5-sulfamilbencil)alilamina	94-96
	280	107	asopropilamina	(4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	139-141
15.	281	107	n-butilamina	(4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	121-122
	282	107	veratrilamina	clorhidruro de (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-3,4-dimetoxibencilamina	161-162 (véase el pie)
20.	283	107	anilina	(4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)anilina	79-80
	284	108	2-fenetilamina	hidrato de (4-bencil-3-isopentiloxi-5-sulfamilbencil)-2-fenetilamina	82-86
25.	285	109	isopropilamina	acetato de (4-bencil-3-benciloxi-5-sulfamilbencil)isopropilamina	213-215 (véase el pie)
	286	109	alilamina	(4-bencil-3-benciloxi-5-sulfamilbencil)alilamina	123-125
	287	109	bencilamina	acetato de (4-bencil-3-benciloxi-5-sulfamilbencil)bencilamina	144-146 (véase el pie)
30.	288	109	anilina	(4-bencil-3-benciloxi-5-sulfamilbencil)anilina	134-136

30 JUL 1976



- Los materiales preparados en los ejemplos 234, 235, 236, 237, 238, 239, 248, 256, 257, 269, 270, 271, 272, 273, 280, 281, 282, y 283 son idénticos (análisis IR) a los materiales preparados en los ejemplos 217, 114, 218, 120, 216, 219, 221, 147, 222, 154, 155, 224, 174, 228, 182, 183, 210 y 230 respectivamente.

- Los compuestos de los ejemplos 259, 260, 285 y 287 son aislados como acetatos, mientras que el compuesto del ejemplo 282 se convierte en el clorhidruro siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 191.

Ejemplo 289

3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamino.

- A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1,6 gr.) y tetrahidrofurano seco (10 ml.), se añade una solución de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida (2,25 gr.) en piridina seca (20 ml), y la mezcla es tratada en reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento, se añade con mucho cuidado y gota a gota acetato de etilo (1 ml.) seguido por agua (6 ml), después de lo cual se agita la mezcla durante 30 minutos más. Se calienta entonces sobre un baño de vapor y se filtra en caliente; la torta de filtro es lavada cuidadosamente con 2-metoxietanol caliente (3 porciones de 20 ml.). Los filtrados combinados son evaporados en vacío y el residuo cristalizado a partir de etanol para dar la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina con un punto de fusión de 195-198°C.

Ejemplo 290

(3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)metilamina.

- Sustituyendo en el ejemplo 289 la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida por una cantidad equimolar de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-N-metilbenzamida y siguiendo -



el procedimiento descrito, se obtiene la (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)metilamina con un punto de fusión de 157-159°C. El material (análisis IR) es idéntico al material preparado en el ejemplo 115.

5.

Ejemplo 291

(4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

A. 4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N,N-dimetilbenzamida.

Se trata en reflujo durante una hora una mezcla de ácido 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbenzónico (3,6 gr.), cloruro de tionilo (20 ml.) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml.) y luego se evapora en vacío. El cloruro de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbenzoilo crudo resultante se disuelve en cloruro de metileno (30 ml.), y se añade gota a gota la solución resultante, durante 15 minutos aproximadamente, a una mezcla agitada de dimetilamina (10 ml.; 40% en agua) y cloruro de metileno (20 ml.), manteniendo la temperatura a 0-5°C por enfriamiento externo. Después de la agitación durante 2 horas más a 22-25°C., se lava la mezcla con agua y se separa la capa orgánica y se seca a la misma en presencia de sulfato de magnesio. La filtración seguida de la evaporación en vacío da la 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N,N-dimetilbenzamida cruda. Después de la recristalización a partir de benceno, se obtiene el producto con un punto de fusión de 199-201°C.

25. B. (4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

Sustituyendo en el ejemplo 289 la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida por una cantidad equimolar de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N,N-dimetilbenzamida y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina con un punto de fusión de -

30 JUN



110-111°C. El material (análisis IR) es idéntico al material preparado en el ejemplo 180.

Ejemplo 292

(4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-2-dietilaminoetilamina.

5. A. 4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N-(2'-dietilaminoetil)benzamida.

Sustituyendo en el ejemplo 291, paso A, la dimetilamina por una cantidad equimolar de 2-dietilaminoetilamina y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N-(2'-dietilaminoetil)benzamida con un punto de fusión de 163°C.

10. B. (4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-2-dietilaminoetilamina.

Sustituyendo en el ejemplo 289 la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida por una cantidad equimolar de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N-(2'-dietilaminoetil)-benzamida y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-2-dietilaminoetilamina bajo la forma de un dihidrato con un punto de fusión de 89-93°C.

20. EJEMPLO 293

(4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-3-piperidinopropilamina.

- A. 4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N-(3'-piperidinopropil)-benzamida.

Sustituyendo en el ejemplo 291, paso A, la dimetilamina por una cantidad equimolar de 3-piperidinopropilamina y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N-(3'-piperidinopropil)benzamida con un punto de fusión de 138°C.

25. B. (4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-3-piperidinopropilamina.
- 30.



Sustituyendo en el ejemplo 289 la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida por una cantidad equimolar de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamil-N-(3'-piperidinopropil)benzamida y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)-3-piperidinopropilamina como semihidrato con un punto de fusión de 98-101°C.

Ejemplo 294

Clorhidruro de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina.

- A. 3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldoxima.
10. A una solución de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldehído (10 gr; preparada como en el ejemplo 93) en metanol caliente (100 ml.) se añade una solución de clorhidruro de hidroxilamina (10 gr.) y acetato amónico (10 gr.) en agua (25 ml.), y se deja la mezcla durante 3 días. Se añade entonces agua (500 ml.), y el precipitado resultante es recogido por filtración, lavado con agua y secado al aire. Después de la recristalización a partir de una mezcla de etanol y 2-metoxietanol, se obtiene la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldoxima con un punto de fusión de 226-228°C.
20. B. Clorhidruro de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina.
- Se calienta una mezcla de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzaldoxima (3,6 gr.), dihidrato de cloruro estannoso (12 gr.), ácido clorhídrico concentrado (25 ml) y ácido acético (50 ml.) sobre un baño de vapor durante 2-3 horas. Después de la concentración en vacío a 50 ml. aproximadamente, comienza a cristalizar el clorhidruro de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina a partir de la solución. Después del enfriamiento, se recoge el clorhidruro por filtración, se lava con etanol y se seca al aire. Después de la recristaliza
- 30.



ción a partir de 2-metoxietanol, se obtiene el producto con un punto de fusión superior a 300°C.

Ejemplo 295

3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina.

5. A. 3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzotrilo.

Se calienta una mezcla de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida (8,5 gr.) y oxiclóruo de fósforo (25 ml.) a 120°C por espacio de 2 horas. Posteriormente se evapora la mezcla en vacío y se tritura el residuo con agua helada (120 ml.) para dar el 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzotrilo crudo. Después de la filtración, el lavado cuidadoso con agua, el secado y la recristalización a partir de metanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 217-218°C.

10. B. 3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina.

15. A una mezcla agitada de hidruro de litio y aluminio (5,0 gr.) y 1,2-dimetoxietano (100 ml.) se añade gota a gota, aproximadamente durante una hora y a 100°C, una solución de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzotrilo (15 gr.) en 1,2-dimetoxietano seco (150 ml.), y la mezcla es agitada y tratada en reflujo durante 16 horas más. Después del enfriamiento, se añade con mucho cuidado y gota a gota acetato de etilo (10 ml.) seguido de agua (20 ml.), después de lo cual se agita la mezcla durante 30 minutos más. Luego se calienta sobre un baño de vapor y se filtra en caliente; la torta del filtro es lavada cuidadosamente con 2-metoxietanol caliente (3 porciones de 50 ml.). Los filtrados combinados son evaporados en vacío para dar la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina cruda. Después de la recristalización a partir de 2-metoxietanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 197-198°C. El material (análisis IR) es idéntico al material preparado en el

20.

25.

30.



ejemplo 289.

Ejemplo 296

Semihidrato de formato de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina.

5. A una solución de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil) bencilamina (8,8 gr; preparada como se describe en el ejemplo 136) en 2-metoxietanol (90 ml.), se añade paladio (10%) sobre carbono (4,0 gr.) y la mezcla es hidrogenada. Al cabo de 5 horas aproximadamente, ha sido absorbida la cantidad
10. teórica de hidrógeno, y se calienta la mezcla sobre un baño de vapor y se filtra para retirar el catalizador. El filtrado es evaporado en vacío y el residuo triturado con agua para dar la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina cruda. Se disuelve la amina cruda en ácido fórmico (50 ml.), después de lo cual
15. se evapora la solución en vacío. El residuo es recristalizado a partir de una mezcla de etanol y 2-metoxietanol para dar, -- después de la filtración y el secado, el semihidrato de formato de 3-n-butil-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina con un punto de fusión de 224-226°C.

Ejemplo 297

Hidrato de clorhidruro de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencilamina.

25. Sustituyendo en el ejemplo 296 la (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil) bencilamina por una cantidad equimolar de (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil) bencilamina (preparada como se describe en el ejemplo 184) y siguiendo el procedimiento de hidrogenación descrito, se obtiene la 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencilamina cruda. Se disuelve en etanol (50 ml.) la amina cruda y se añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno seco en etanol (2 ml) para precipitar, después
- 30.

30 JUL



del enfriamiento, el clorhidruo de 4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencilamina. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto como un hidrato con un punto de fusión de 176-179°C.

5.

Ejemplo 298

(3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-n-butylmetilamina.

A una mezcla agitada de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)metilamina (3,6; preparada como se describe en el ejemplo 115), carbonato de hidrógeno sódico (0,9 gr.) --

10. y triamida hexametilfosfórica (15 ml.), se añade gota a gota -- y durante una hora aproximadamente una solución de yoduro de n-butilo (1,85 gr.) en triamida hexametilfosfórica (5 ml.). --

15. Después de la agitación adicional durante 30 minutos, se diluye la mezcla con agua para precipitar la (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-n-butylmetilamina cruda. Después de la filtración y recristalización por dos veces a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 103-104°C. El material (análisis IR) es idéntico al material preparado en el ejemplo 128.

20.

Ejemplos 299-302

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo --

298 pero usando como materiales de partida cantidades equimolares de la bencilamina N-sustituída de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo --

apropiada y halogenuro de alquilo como se define en la tabla

25. IX que sigue, se obtiene las correspondientes bencilaminas -- N,N-disustituídas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo de la Tabla IX.

.

.

.

. /...

30.



TABLA IX

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe la bencilamina usada	Halogenuro de alquilo usado en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
5.	299	116	yoduro de etilo	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil) dietilamina	116-117
	300	117	yoduro de n-propilo	clorhidruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil) di-n-propilamina	218-219 (véase el pie)
10.	301	129	yoduro de isopropilo	hidrato de clorhidruro de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-isopropil-2-hidroxi-etilamina	150-152 (véase el pie)
	302	115	bromuro de bencilo	clorhidruro de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-bencilmetilamina	218-220 (véase el pie)
15.					

Los materiales preparados en los ejemplos 299, 300, 301 y 302 son idénticos (análisis IR) a los materiales preparados en los ejemplos 127, 194, 197 y 199 respectivamente.

20. Los compuestos de los ejemplos 300, 301 y 302 se convierten en los clorhidruros de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 191.

Ejemplo 303

(3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-hidroxi-bencilamina.

25. Se trata en reflujo durante 16 horas una solución -- de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina (1,05; preparada como se describe en el ejemplo 289) y m-hidroxibenzaldehído (0,45 gr.) en metanol (7 ml.). La solución resultante es enfriada a 0-5°C, después de lo cual se añade borohidruro sódico --

30. (0,25 gr.) en porciones durante 5 minutos mientras se agita. --



Después de la agitación a 22-25°C durante 3 horas más, se añade ácido acético (0,5 ml.) seguido por agua (20 ml.) para precipitar la (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-hidroxibencilamina cruda. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 174-175°C.

Ejemplos 304-311

10. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo -- 303, pero usando como materiales de partida cantidades equimolares de la 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencilamina apropiada y aldehído como se describe en la Tabla X que sigue, se obtiene las correspondientes bencilaminas N-sustituidas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilbencilamina de la Tabla X.

Tabla X

15.	Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe la bencilamina usada	Aldehído usado en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C
	304	289	benzaldehído	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina	86-87
20.	305	289	p-metilbenzaldehído	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-metilbencilamina	64-66
	306	289	p-metoxibenzaldehído	hidrato de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-metoxibencilamina	77-78
25.	307	289	furfural	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-2-furfurilamina	103-105
	308	289	piridina-3-aldehído	semihidrato de dihidrocloruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-3-picolilamina	263-265 (véase el pie)
30.	309	289	piridina-4-aldehído	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-4-picolilamina	193-194



Tabla X (Continuación)

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe la bencilamina usada	Aldehido usado en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C
5. 310	297	benzaldehido	(4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)bencilamina	86-87
311	297	veratraldehido	hidrato de clorhidru- ro de (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilben- cil)-3,4-dimetoxi-ben- cilamina	162-163 (véase el pie)

10.

Los materiales preparados en los ejemplos 304, 306, 307, 310 y 311 son idénticos (análisis IR) a los materiales preparados en los ejemplos 136, 138, 142, 184 y 210 respectivamente.

Los compuestos de los ejemplos 308 y 311 se convierten en los clorhidruros de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 191.

15.

Ejemplo 312

N-(3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)acetamida.

20. A una solución de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencilamina (1,05 gr; preparada como se describe en el ejemplo 289) en ácido acético (10 ml.), se añade anhídrido acético (0,4 ml.) y se deja la mezcla durante 24 horas. La dilución con agua (25 ml.) precipita la N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)acetamida, que es recogida por filtración, lava-
25. da con agua y secada al aire. Después de la recristalización a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de 190-191°C.

Ejemplo 313

N-(3-n-Butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)uretano.

30.

A una solución agitada de 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-

30



- sulfamilbencilamina (1,05 gr; preparada como se describe en el ejemplo 289) en piridina (7 ml.) se añade gota a gota a 22-25°C cloroformato de etilo (0,3 ml.) y se agita la mezcla durante 1,5 horas más. La mezcla es diluida posteriormente con agua (30 ml.) y ácido acético (10 ml.) para precipitar el N-(3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)uretano crudo. Después de la filtración y recristalización a partir de etanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 105-107°C.

Ejemplo 314

10. N-Bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)-acetamida.

- A una solución de (3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)bencilamina (1,1 gr; preparada como se describe en el ejemplo 136) en piridina (6 ml.), se añade anhídrido acético (0,26 ml.) y se deja la mezcla durante 3 horas. Se añade entonces agua (25 ml.) seguida por ácido clorhídrico concentrado (3 ml.) para precipitar una material semisólido. Después de la recristalización por dos veces a partir de etanol acuoso, se obtiene la N-bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)acetamida con un punto de fusión de 75-77°C.

Ejemplo 315

N-Bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)-isobutirilamida.

25. Sustituyendo en el ejemplo 314 el anhídrido acético por una cantidad equimolar de anhídrido isobutírico y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la N-bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)isobutirilamida con un punto de fusión de 118-120°C.

Ejemplo 316

30. N-Bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxy-5-sulfamilbencil)benzamida.

30 JUL 1978

Sustituyendo en el ejemplo 314 el anhídrido acético por una cantidad equimolar de cloruro de benzoilo y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la N-bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)benzamida con un punto de fusión de 137-138°C.

Ejemplo 317

N-Bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-uretano.

Sustituyendo en el ejemplo 314 el anhídrido acético por una cantidad equimolar de cloroformato de etilo y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene N-bencil-N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)uretano con un punto de fusión de 82-83°C.

Ejemplos 318-320

Sustituyendo en el ejemplo 289 la 3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzamida por cantidades equimolares de las amidas definidas en la Tabla IX que sigue y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene las bencilaminas N-sustituidas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo de la Tabla XI.

Tabla XI

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe la amida usada	Producto de reacción	Punto de fusión °C
318	312	(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)etilamina	152-153
25.	314	hidrato de N-(3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-N-bencil-etilamina	86-89
320	316	clorhidruro de (3-n-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)dibencilamina	207-210 (Vease el pie)

Los materiales preparados en los ejemplos 318 y 320 son idénticos.



ticos (análisis IR) a los materiales preparados en los ejemplos 116 y 201 respectivamente.

El compuesto del ejemplo 320 se convierte en el clorhidruro de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 191.

5.

Ejemplo 321

(4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

A. Alcohol 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencílico.

Sustituyendo en el ejemplo 4 el 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoato de metilo por una cantidad equimolar de 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibenzoato de metilo (punto de fusión 82-83°C) y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene el alcohol 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencílico con un punto de fusión de 105-107°C.

10. B. Bromhidruro de bromuro de 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencilo.

Sustituyendo en el ejemplo 61 el alcohol 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencílico por alcohol 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencílico y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene el bromhidruro de bromuro de 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencilo con un punto de fusión de 159-162°C.

20. C. (5-Amino-4-bencil-3-n-butoxibencil)dimetilamina.

Sustituyendo en el ejemplo 110 el bromhidruro de 3-amino-4-bencil-5-sulfamil-bencilbromuro y la n-butylamina por bromhidruro de bromuro de 5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencilo y dimetilamina (40% en agua) respectivamente, y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la (5-amino-4-bencil-3-n-butoxibencil)dimetilamina bajo la forma de un material semisólido.

25. D. (4-Bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina

30. A una solución agitada de (5-amino-4-bencil-3-n-bu



- toxi-bencil)dimetilamina (6,25 gr) en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (10 ml.) y ácido acético (10 ml.) se añade gota a gota y durante 30 minutos una solución de nitrito sódico (1,4 gr.) en agua (5 ml.), manteniendo la temperatura a 0-3°C por enfriamiento externo. Después de la agitación adicional a 0°C durante 10 minutos, se añade lentamente la solución de diazonio resultante a una solución de dihidrato de cloruro cúprico (1,5 gr.) en agua (4 ml.) ácido acético (25 ml.) saturado con dióxido de azufre seco mientras se agita a 22-25°C.
5. Después de la agitación durante una hora más, se enfria la mezcla para precipitar el clorhidruro de (4-bencil-3-n-butoxi-5-clorosulfonilbencil)dimetilamina crudo. Se recoge el clorhidruro por filtración y se lava con una pequeña cantidad de ácido acético helado. Se añade después en porciones a una solución saturada y agitada de amoníaco seco en metanol (30 ml.) manteniendo la temperatura a 10-12°C por enfriamiento externo. La solución resultante es agitada durante 16 horas a 22-25°C y posteriormente es diluida con agua (100 ml.) para precipitar la (4-bencil-3-n-butoxi-5-sulfamilbencil)dimetilamina cruda.
10. Después de la filtración y recristalización por dos veces a partir de etanol acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de 109-111°C. El material (análisis IR) es idéntico al material preparado en el ejemplo 180.

Ejemplo 322

25. (4-Bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

Se agita una mezcla de semihidrato de dihidrocloruro de (3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencil)dimetilamina (4,0 gr; secada en vacío a 78°C durante 16 horas; preparada como se describe en el ejemplo 209), yoduro de n-butilo (1,9 gr.), carbonato de hidrógeno sódico (5,0 gr.) y triamida hexametil

30.

30 JUL 1978



fosfórica (20 ml.) a 22-25°C durante 24 horas, y se diluye --
posteriormente con agua (200 ml.) para precipitar la (4-bencil
-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina cruda. Después
de la filtración y recristalización a partir de etanol, se --
5. obtiene el producto con un punto de fusión de 111-113°C. El --
material (análisis IR) es idéntico al material preparado en --
el ejemplo 172.

Ejemplo 323

(4-Bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

10. Sustituyendo en el ejemplo 322 el yoduro de n-butilo
por una cantidad equimolar de bromuro de bencilo y siguiendo
el procedimiento descrito, se obtiene la (4-bencil-3-bencilami
no-5-sulfamilbencil)-dimetilamina con un punto de fusión de --
79-80°C. El material (análisis IR) es idéntico al material --
15. preparado en el ejemplo 176.

Ejemplo 324

(3-Bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)alilamina.

Se trata en reflujo durante 16 horas una solución -
de hidrato de (3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-alilamina -
20. (3,3 gr; preparada como se describe en el ejemplo 111) y ben-
zaldehído (1,2 gr.) en metanol (35 ml.). Se añade entonces bo
rohidruro sódico (1,0 gr.) durante 30 minutos, en porciones,
mientras se agita a 0-5°C. Después de la agitación adicional
durante 2 horas, se añade con cuidado ácido acético (1,0 ml.)
25. seguido por agua (120 ml.) para precipitar la (3-bencilamino-
4-fenoxi-5-sulfamilbencil)alilamina cruda. Después de la fil-
tración y recristalización por dos veces a partir de etanol -
acuoso, se obtiene el producto con un punto de fusión de --
139-140°C. El material (análisis IR) es idéntico al material
30. preparado en el ejemplo 150.



Ejemplos 325 - 330

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo - 324, pero usando como materiales de partida cantidades equimolares de la bencilamina N-sustituida de 3-amino-4-R₁-5-sulfamilo apropiada y aldehido según se define en la Tabla XII que sigue, se obtiene las correspondientes bencilaminas N-sustituidas de 4-R₁-3-R₂-5-sulfamilo de la Tabla XII.

Tabla XII

Ejemplo nº	Ejemplo en el que se describe - la bencilamina usada	Aldehido usado en la reacción	Producto de reacción	Punto de fusión °C	
10	325	111	furfural	acetato de (3-(2'-furfurilamino)-4-fenoxi-5-sulfamilbencil)-alilamina	200-202 (véase el pie)
15.	326	111	2-tenaldehido	semihidrato de (4-fenoxi-5-sulfamil-3-(2'-tenilamino)bencil)alilamina	81-83
	327	111	3-tenaldehido	hidrato de (4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3'-tenilamino)bencil)alilamina	85-87
20.	328	110	benzaldehido	(4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)-n-butilamina	138-140
	329	209	benzaldehido	hidrato de (4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina	79-80
25.	330	170	benzaldehido	(4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)bencilamina	140-141

Los materiales preparados en los ejemplos 325, 326, 328, 329 y 330 son idénticos (análisis IR) a los materiales preparados en los ejemplos 259, 263, 178, 176 y 179 respectivamente.

El compuesto del ejemplo 325 es aislado como acetato.



(4-Bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

A una mezcla agitada de forma vigorosa de semihidra-
to de dihidrocloruro de (3-amino-4-bencil-5-sulfamilbencil)di-
metilamina (4,0 gr; preparada como se describe en el ejemplo -
5. 209), hidróxido sódico 2 N (60 ml.) y cloruro de metileno (40
ml.) se añade gota a gota una solución de cloruro de n-butiri-
lo (1,1 gr.) en cloruro de metileno (12 ml.) durante 30 minu-
tos manteniendo la temperatura a 0-5°C por enfriamiento exter-
no. Después de la agitación adicional a 22-25°C durante 2 hc-
10. ras, se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca -
en presencia de sulfato de magnesio. Se retira entonces el clo-
ruro de metileno en vacío para dar la (4-bencil-3-n-butirilemi-
do-5-sulfamilbencil)dimetilamina cruda en forma de aceite. Se
disuelve la amina cruda en 1,2-dimetoxietanol seco (50 ml.) --
15. y se añade la solución resultante, gota a gota a 100°C y duran-
te 45 minutos, a una mezcla agitada de hidruro de litio y alu-
minio (2,0 gr.) y 1,2-dimetoxietano (40 ml.) después del refluj-
o adicional y la agitación durante 16 horas, se enfria la mez-
cla, y se añade con mucho cuidado acetato de etilo (4 ml.) se-
20. guido por agua (8 ml.). La mezcla es agitada durante 30 minutos
más y posteriormente calentada sobre un baño de vapor y filtra-
da en caliente. La torta del filtro es lavada cuidadosamente -
con 1,2-dimetoxietano caliente (3 porciones de 25 ml.), después
de lo cual se evapora los filtrados combinados en vacío para -
25. dar la (4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina
cruda. Después de la recristalización a partir de etanol, se
obtiene el producto con un punto de fusión de 111-113°C. El ma-
terial (análisis IR) es idéntico al material preparado en el -
ejemplo 172.

30.

Ejemplo 332

(4-Bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina.

Sustituyendo en el ejemplo 331 el cloruro de n-butirilo por una cantidad equimolar de cloruro de benzoilo y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la (4-bencil-5. 3-bencilamino-5-sulfamilbencil)dimetilamina en forma de hidrato con un punto de fusión de 78-80°C. El material (análisis IR) es idéntico al material preparado en el ejemplo 176.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO PARA PRODUCIR NUEVAS 3,4-DISUSTITUIDAS 5-SULFAMILBENZILAMINAS", con Prioridades de las solicitudes de Patente en Inglaterra nº 28770/75 del 8-7-75; nº 28775/75 del 8-7-75; nº 28774/75 del 8-7-75; nº 28773/75 del 15. 8-7-75 y nº 28772/75 del 8-7-75, según las características esenciales de las siguientes:

20.

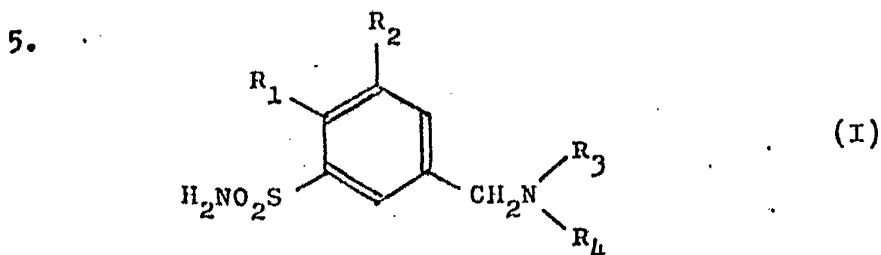
25.

30.

.../...

REIVINDICACIONES

1a.- Método para producir nuevas 3,4-disustituidas 5-sulfamilbenzilaminas, que responden a la fórmula general:



10. en la que

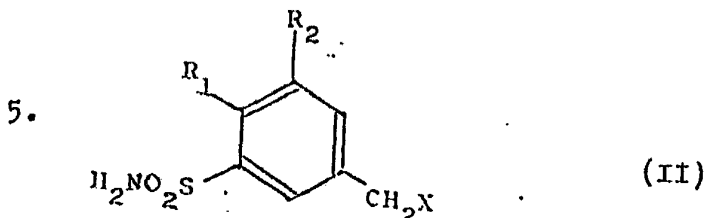
R_1 significa un radical fenoxi, feniltio, bencilo, fenilsulfinilo o anilino sin sustituir o sustituido;

R_2 significa un radical $-YR_2'$, en el que Y representa $-O-$, $-S-$, o $-NH-$, y R_2' , que puede estar sustituido o sin sustituir, representa alquilo en C_1-C_6 , alquenilo o alquini-
15. lo en C_2-C_6 ; o metilo o etilo sustituido con fenilo, furilo, tienilo o piridilo;

R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes y sin sustituir o sustituidos, son hidrógeno o un radical alquilo
20. en C_1-C_8 , alquenilo o alquinilo en C_2-C_8 recto o ramificado, un cicloalquilo en C_5-C_7 , un fenilo, o un sistema de anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que no contiene más de 2 heteroátomos seleccionado del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno, o un radical alquilo en C_1-C_3 sustituido
25. con fenilo o con un sistema de anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que no contiene más de dos heteroátomos seleccionado del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno;
y

R_4 significa además un radical carbalcoxi inferior,
30. un radical alcanilo en C_1-C_6 , o un radical benzoilo; y las

sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que R₁ y R₂ tienen los significados definidos anteriormente, y X es capaz de formar un "buen grupo de partida", con una amina H-N $\begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$, en la que R₃ y R₄ tienen los significados definidos anteriormente, para formar el compuesto deseado de fórmula I.

2^a.- Método para producir nuevas 3,4-disustituidas
15. 5-sulfamilbenzilaminas, según reivindicación 1^a, en el que se desalquila un compuesto de fórmula I en la que R₃ es diferente de hidrógeno en un compuesto de fórmula I en la que R₃ es hidrógeno.

3^a.- Método para producir nuevas 3,4-disustituidas
20. 5-sulfamilbenzilaminas, según reivindicación 1^a, en el que se alquila un compuesto de fórmula I en la que R₃ es hidrógeno, en un compuesto de fórmula I en la que R₃ es diferente del hidrógeno.

4^a.- Método para producir nuevas 3,4-disustituidas
25. 5-sulfamilbenzilaminas, según reivindicación 1^a, en el que se somete un compuesto de fórmula I, en la que R₃ y R₄ son hidrógeno ambos, a una alquilación reductora, formando un compuesto de fórmula I en la que uno de R₃ y R₄ es diferente del hidrógeno.

30. 5^a.- Método para producir nuevas 3,4-disustituidas

5-sulfamilbenzilaminas, según reivindicación 1ª, en el que se acila un compuesto de fórmula I, en la que R_3 es hidrógeno, formando un compuesto de fórmula I en la que R_3 es -alcanoilo en C_1-C_6 o benzoilo.

5. 6ª.- Método para producir nuevas 3,4-disustituidas 5-sulfamilbenzilaminas, según reivindicación 1ª, en el que se somete un compuesto de fórmula I, en la que R_3 es un -- grupo acilo, a un proceso de reducción, formando un compuesto de fórmula I, en la que R_3 es diferente de un grupo acilo.

10. 7ª.- "MÉTODO PARA PRODUCIR NUEVAS 3,4-DISUSTITUIDAS 5-SULFAMILBENZILAMINAS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de sesenta y ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid,

14 JUL. 1977

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSAK
TIESELSKAB).

P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.


Firma: M. Dolores Jaquero