

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



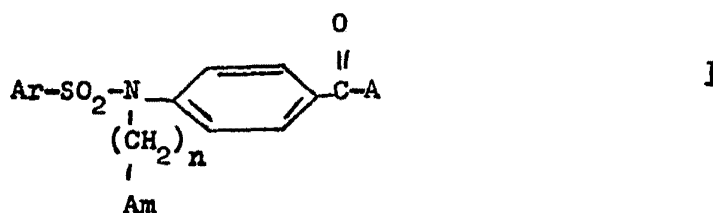
19	ES	21	456610	10	AI
		22	FECHA DE PRESENTACION		
		3 MAR. 1977			

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:		
41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
9253/76	8 de marzo de 1.976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 11/16	
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados de sulfonamida.		
Int. Cl. C07C 11/16; C07D 307/84, 333/68 // A 6 L K 31/18		
21 NOV. 1977		
71 SOLICITANTE (S)		
LABAZ.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenue Pierre 1er de Serbie, 39, F.75008 Paris, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Marcel DESCAMPS, Charles GOLDENBERG.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos heterocíclicos y, en particular, para preparar nuevas sulfonamidas sustituidas con propiedades farmacéuticas.

5 Los compuestos de sulfonamida sustituida obtenidos según el procedimiento de esta invención, son compuestos representados por la fórmula general:

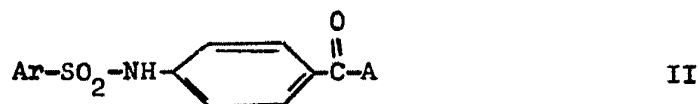


10 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en donde Ar representa un grupo fenilo insustituído, un grupo fenilo sustituido tal como p-clorofenilo, p-metilfenilo, p-metoxifenilo o p-nitrofenilo, o un grupo heterocíclico tal como un grupo piridilo; Am representa un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino ó di-n-butilamino, o un grupo heterocíclico saturado tal como un grupo piperidino ó 4-metil-piperazino; A representa un grupo 3-benzofurilo ó 3-benzo**b**/tienilo, sustituido en la posición 2 por un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y opcionalmente sustituido en la posición 5 por un

15

20 átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior tal como un grupo metoxi; y n es el entero 2 ó 3.

25 El procedimiento de la invención para preparar las sulfonamidas sustituidas de fórmula I, comprende condensar, en un medio alcalino, una sulfonamida adecuadamente sustituida de fórmula general:



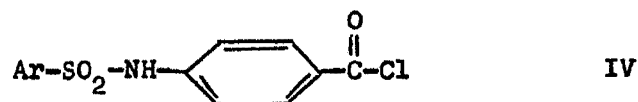
en la que Ar y A se definen como en la fórmula I, con una alquilamina halogenada de fórmula general:



5 en la que Am y n se definen como en la fórmula I y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, para formar la sulfonamida sustituida requerida de fórmula I, la cual, si se desea, puede hacerse reaccionar con un ácido adecuado para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar, utilizando la reacción de Friedel-Crafts, haciendo reaccionar un cloruro de acilo de fórmula general:



15 en la que Ar se define como en la fórmula I, con un benzofurano o benzo [b]tiofeno opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula IV son o bien compuestos conocidos, que han sido descritos por D.I. WEISBLAT, B.G. MARGELEIN, A.P. HANZE, D.R. MYERS y S.T. ROLFSON en J. Am. Chem. Soc. 75, 3625 (1953), o bien pueden prepararse por métodos bien conocidos a partir de los correspondientes ácidos, cuyos métodos de preparación son conocidos, habiéndolo sido descritos por B.J. MERGELEIN y D.I. WEISBLAT en J. Am. Chem. Soc. 76, 1702 (1954), H. K. HALL Jr. en J. Am. Chem. Soc. 78, 2570 (1956) o por F.E. REINHART en J. Franklin Inst. 236, 316 (1943).

20

25

Los benzofuranos y benzo/b/tiofenos adecuadamente sustituidos, que reaccionan con los compuestos de fórmula IV, son compuestos conocidos, habiendo sido descritos por A. ARESCHKA et al. en Ind. Chim. Belg. 37, 89 (1972), M. BISAGNI, N.P. BUU-HOI y R. ROYER en J. Chem. Soc. 3688 (1955). C. HANSCH y A. BLONDON en J. Am. Chem. Soc. 70, 1561 (1948) y por N. KUCHARCZYK y V. HORAK en Coll. Czech. Chem. Comm. 33, 92 (1968), o pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en las citadas referencias.

Las sulfonamidas sustituidas obtenidas según el procedimiento de la invención, han resultado poseer propiedades farmacológicas que les hacen probablemente de valor en el tratamiento de estados patológicos del corazón. En particular, los compuestos obtenidos por la invención han resultado poseer propiedades capaces de hacerles extremadamente útiles en el tratamiento de angina pectoris.

De este modo, los compuestos obtenidos según la invención son útiles para aplicarse en un método de tratamiento de estados patológicos del corazón, particularmente angina pectoris, en un sujeto necesario de dicho tratamiento, mediante administración al sujeto de una cantidad eficaz de una sulfonamida sustituida de fórmula I o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

Es bien sabido que los estados patológicos del corazón son enfermedades muy difíciles de vencer. Esto es particularmente cierto en el caso de angina pectoris, debido principalmente a que existen numerosos factores que pueden precipitar un ataque de ángor.

Estos factores precipitantes han sido cuidadosamente investigados durante varios años y ahora es posible definir sus características con exactitud y, como una consecuencia de esto,

es posible enumerar las condiciones que un agente anti-anginal deberá satisfacer al objeto de que sea eficaz en la mayoría de los casos.

De acuerdo con R. CHARLIER en Nouvelle Presse Médicale, 3, 2407-2410, 1974, un agente anti-anginal ideal deberá:

- 1) Reducir las necesidades de oxígeno del miocardio,
- 2) Aumentar el suministro de oxígeno al miocardio,
- 3) Poseer propiedades anti-adrenérgicas y de este modo combatir, al menos parcialmente, la taquicardia y presión sanguínea arterial incrementada que resulta de la estimulación del sistema nervioso simpático,
- 4) No deprimir el comportamiento del músculo cardiaco con respecto a su papel hemodinámico. De hecho, deberá estimularse en un cierto grado.

Entre los agentes anti-anginales hasta ahora utilizados, muy pocos poseen las cuatro cualidades que, según la presente práctica médica, se requieren para combatir eficazmente un estado anginal.

Por ejemplo, los nitritos mejoran el suministro de oxígeno al miocardio sin deprimir el funcionamiento cardiaco, pero no reducen la frecuencia cardiaca. Los vasodilatadores coronarios, tales como prenilamina, dipyridamol, etc., aumentan el suministro de oxígeno al miocardio y no deprimen la función cardiaca, pero los mismos no reducen las necesidades de oxígeno del miocardio y no inhiben las reacciones cardiovasculares a los estimulantes adrenérgicos.

Los agentes β -bloqueantes, tales como propanolol, practolol, etc., reducen considerablemente la frecuencia cardiaca y con ello disminuyen las necesidades de oxígeno del miocardio.

Igualmente, ejercen un efecto anti-adrenérgico. Sin embargo, dichos agentes disminuyen el suministro de oxígeno al miocardio y deprimen el funcionamiento cardiaco.

5 Otro agente, más reciente, es el maleato de perhexilina que combina las cualidades de aumentar el suministro de oxígeno al miocardio y disminuir, al mismo tiempo, la frecuencia cardiaca, reduciendo con ello las necesidades de oxígeno del miocardio. En adición, el maleato de perhexilina parece no ejercer un efecto depresivo sobre el funcionamiento cardiaco. Sin embargo, esta sustancia no posee ninguna propiedad anti-adrenérgica.

15 La amiodarona es un agente anti-anginal de gran éxito que ha sido utilizado clínicamente durante algunos años y que posee las cuatro cualidades que en la actualidad se reconocen como necesarias para proporcionar una droga anti-anginal eficaz y sobresaliente. Sin embargo, la amiodarona produce, a lo largo de su acción anti-anginal, ciertos efectos secundarios que toman la forma de un microdepósito en la córnea y, en unos cuantos casos raros, el desarrollo de una sensibilidad cutánea a la luz que puede conducir a una pigmentación de la piel de color apizarrado.

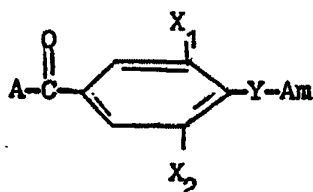
20 Ambos efectos secundarios son reversibles o bien suspendiendo la administración del producto o bien, en ciertos casos, reduciendo la dosificación. No obstante, dichos efectos implican una supervisión constante del paciente bajo tratamiento.

25 Adicionalmente, la amiodarona puede producir, cuando se utiliza como una medicación de larga duración, una disfunción de la glándula tiroidea y desde este punto de vista se requiere también una supervisión constante del paciente, principalmente cuando se trata un paciente con una historia de tiroides.

30

Se ha encontrado una serie de compuestos, clínicamente próximos a la amiodarona, que poseen las cuatro propiedades farmacológicas que en la actualidad se consideran como indicativas de una acción anti-anginal potencial. Ejemplos de tales compuestos se describen en las Patentes británicas Nos. 1.299.247, 1.357.212, 1.382.742 y 1.456.323. Sin embargo, se ha encontrado que ninguno de estos compuestos, al menos al ser utilizados clínicamente, son tan útiles como la amiodarona y, por consiguiente, su estudio ha sido abandonado.

Esta serie de compuestos similares a la amiodarona, que puede representarse por la fórmula general:



en la que A representa un grupo 3-benzofurilo ó 3-benzo/b/tienilo sustituido, X_1 y X_2 representan un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo inferior, Y representa un átomo de oxígeno y Am representa una cadena aminoalquilo N-sustituido, ha sido desarrollada adicionalmente, en primer lugar preparando compuestos de fórmula general V en donde Y representa un grupo -NH-, permaneciendo inalterables los otros sustituyentes. A pesar de la analogía química bien conocida entre los átomos de oxígeno y nitrógeno, se ha encontrado que todos los compuestos así obtenidos son farmacológicamente inactivos.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula general V en donde Y representa un grupo $>N-\overset{O}{\parallel}-Ar$, Ar representa un radical alquilo, han resultado ser inactivos.

Muy sorprendentemente, los compuestos de fórmula I,

que pueden considerados como compuestos de fórmula V en donde Y representa un grupo $\text{>N-SO}_2\text{-Ar}$, representando Ar un radical arilo, han resultado poseer propiedades farmacológicas muy valiosas.

5 Se llevo a cabo una primera serie de ensayos, que constituyen una exploración inicial de las posibilidades farmacológicas de las moléculas ensayadas. Estos ensayos son también considerados como una guía fiable con respecto a la selección de compuestos que probablemente serán útiles como un medio de
10 tratamiento de estados patológicos del corazón y en particular de angina pectoris.

 Dichos ensayos totalizan 4 y llevan las referencias A, B, C y D.

Ensayo A

15 Se administra intravenosamente una dosis del compuesto a un perro normal al objeto de reducir la frecuencia cardiaca. La reducción en la frecuencia cardiaca se anota en términos de un porcentaje del ritmo inicial del corazón. En la siguiente Tabla, se expresan los grados de reducción del siguiente modo:

10% a 19%	= 1
20% a 29%	= 2
30% a 35%	= 3
36% a 40%	= 4

25 Ensayo B

 La finalidad de este experimento consiste en determinar la reducción en la presión sanguínea arterial obtenida por la administración intravenosa a un perro normal de una dosis del compuesto bajo estudio. La reducción en la presión
30 sanguínea arterial se registra como un porcentaje de la presión inicial. Para este ensayo, los grados de reducción se expresan

en la tabla como sigue:

5% a 9 % = 1
10% a 15 % = 2
16% a 20 % = 3

5

Ensayo C

10

La finalidad de este experimento consiste en determinar el porcentaje en el cual una dosis del compuesto bajo estudio reduce el ritmo del corazón acelerado con isoprenalina en un perro que previamente había recibido una dosis intravenosa de 1 mg/kg de sulfato de atropina. La diferencia entre el ritmo cardiaco acelerado máximo y el ritmo cardiaco inicial es anotada y expresada como un porcentaje de este último. Este porcentaje, y con fines de conveniencia, viene denominado como X.

15

20

Una vez desaparecidos los efectos de la isoprenalina, se administra intravenosamente una dosis del compuesto a ensayar. A continuación, el animal recibe la misma cantidad de isoprenalina que anteriormente y se observa que el grado de aceleración máxima en la frecuencia cardiaca es inferior al registrado anteriormente. Se anota esta nueva diferencia y se convierte a un porcentaje de la cifra de ritmo cardiaco registrada antes de la segunda administración de isoprenalina. Este último porcentaje se denomina aquí Y. Por último, se resta Y de X y el resultado se registra como un porcentaje de X. Los resultados obtenidos en este ensayo se expresan en la siguiente

25

Tabla:

20% a 29% = 1
30% a 39% = 2
40% a 44% = 3
45% a 50% = 4

Ensayo D

La finalidad de este experimento consiste en determinar la capacidad de los compuestos de la invención para reducir la presión sanguínea incrementada con epinefrina en el perro que previamente había recibido una dosis intravenosa de 1 mg/kg de sulfato de atropina. Se sigue el mismo procedimiento que en el experimento C con respecto al cálculo del porcentaje de reducción de la presión obtenido, indicándose los resultados en la Tabla de acuerdo con el mismo sistema. Los compuestos indicados a continuación fueron ensayados en forma de una sal de adición de ácido y los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla.

- 1) 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butylaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 2) 2-etil-3- \sqrt{N} -dimetilaminoetil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 3) 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 4) 2-etil-3- \sqrt{N} -di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 5) 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 6) 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 7) 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 8) 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 9) 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butylaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonyl)-4-amino-benzoil/-benzofurano

- 10) 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosul-
fonil)-4-amino-benzoil/-benzo/b/tiofeno
- 11) 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butilaminopropil)-N-(4-metil-ben-
cenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 5 12) 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-
4-amino-benzoil/-benzo/b/tiofeno
- 13) 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-nitro-bence-
nosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano
- 10 14) 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butilaminopropil)-N-(4-metoxi-ben-
cenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano.

Utilizando una inyección intravenosa de 10 mg/kg del compuesto a ensayar, se obtuvieron los siguientes resulta-
dos:

Compues- tos	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D
15 1	3	3	2	2
2	2	3	2	3
3	3	3	2	2
4	3	3	2	3
5	3	3	2	3
20 6	3	3	2	2
7	3	3	3	3
8	3	3	2	2
9	3	3	3	3
10	2	3	2	2
25 11	2	3	2	2
12	2	3	2	2
13	3	3	3	3
14	3	3	3	2

En conexión con los experimentos A y B, deberá indicarse que las cifras de reducción son óptimas. Resulta muy evidente que existe un límite por debajo del cual es indeseable ir a parar cuando se trata de reducir la presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca. Dichas reducciones son esenciales, según las creencias médicas modernas, cuando se trata de disminuir el trabajo del corazón al objeto de aliviar deficiencias cardíacas pero, como se ha establecido anteriormente, dichas reducciones no pueden encontrarse por debajo de un cierto límite sin provocar efectos secundarios indeseables. De este modo, puede decirse que, para los fines requeridos, los compuestos anteriores han demostrado que poseen las cualidades necesarias en el grado más recomendable.

En adición, estos compuestos han demostrado (Ensayos C y D) que poseen propiedades anti-adrenérgicas, es decir que dichos compuestos satisfacen la tercera condición que debe reunir un agente anti-anginal ideal.

Se llevaron a cabo otros ensayos farmacológicos con el compuesto preferido de la presente invención, es decir 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil-7-benzofurano (Compuesto No. 7) el cual se utilizó en forma de hidrocloreuro, especialmente:

1) La capacidad del compuesto No. 7 para incrementar el flujo sanguíneo al miocardio y de este modo escalonar el suministro de oxígeno a este músculo, se determinó de acuerdo con la técnica descrita por R. CHARLIER y J. BAUTHIER en *Arzneimittel Forschung "Drug Research"* 23, 1305-1311 (1973).

Se efectuaron 7 experimentos en 7 perros, utilizando una inyección intravenosa de 10 mg/kg de compuesto No. 7.

En cada animal se midió el flujo sanguíneo coronario

arterial y se encontró que el efecto del compuesto No. 7 era aproximadamente idéntico para todos los animales, siendo, después de 3 minutos, del 94 % el incremento máximo en el flujo sanguíneo al miocardio. El incremento en flujo sanguíneo fue regular y el retorno a los valores de control tuvo lugar progresivamente en el espacio de 20 minutos.

A partir del ensayo anterior, puede llegarse a la conclusión de que el compuesto No. 7 aumenta, en un grado muy notable, el suministro de oxígeno al miocardio, cumplimentando así con la segunda condición que debe reunir un agente anti-anginal ideal.

2) Se llevó a cabo una serie de ensayos con vistas a demostrar que el compuesto No. 7 no deprime el comportamiento del músculo cardíaco.

Se observaron las mismas condiciones experimentales que anteriormente, midiéndose los siguientes parámetros:

a) Caudal cardíaco

Se encontraron aumentos en el caudal cardíaco del 70 % y 50 % después de 2,5 minutos y 5 minutos respectivamente, teniendo lugar el retorno al valor de control progresivamente en el espacio de 20 minutos.

b) Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca descendió en un grado altamente significativo durante 60 minutos, es decir toda la duración del experimento.

c) Volúmen de golpeeó o embolada

En la actualidad, no existe ningún medio establecido para medir el volúmen de golpeeó, pero el caudal cardíaco y la frecuencia cardíaca pueden medirse con exactitud. De este modo, y con el fin de determinar el efecto de cualquier sustancia

particular sobre el volúmen de golpeo, es suficiente dividir el caudal cardiaco por el número de latidos del corazón por minuto.

A partir de un valor inicial del 100 %, se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA II

Tiempo min.	2,5	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Volúmen de golpeo por %	213	200	172	152	143	136	137	137	127	127	130	120	117

El volúmen de golpeo aumenta en un grado muy notable (superior al 100 %) durante los primeros 5 minutos del experimento, disminuyendo progresivamente a continuación pero siendo siempre superior a los valores de control.

A partir de esta serie de ensayos, puede suponerse que el compuesto No. 7 no deprime el comportamiento del músculo cardiaco e incluso estimula este factor extremadamente importante del funcionamiento cardiaco. El compuesto No. 7 satisface por consiguiente la cuarta condición que debe reunir un agente anti-anginal ideal.

Se llevó a cabo también un ensayo farmacológico con vistas a determinar si el compuesto No. 7 cumple la primera condición que debe reunir un agente anti-anginal ideal.

Debido a la importancia particular de este ensayo, se llevó a cabo un ensayo comparativo con el Compuesto No. 7 y amiodarona, la cual es uno de los agentes anti-anginales de más éxito utilizados hasta el presente.

Este experimento comparativo tenía por objeto deter-

minar las respectivas capacidades de las dos sustancias para reducir el consumo de oxígeno del miocardio. Esta propiedad fue medida por el método indirecto conocido como el "producto ritmo-presión" que constituye un índice hemodinámico exacto y ampliamente utilizado del consumo de oxígeno miocárdial.

Este método requiere la medición simultánea de dos parámetros cardiovasculares, especialmente la presión sanguínea media sistólica aórtica y el ritmo cardíaco.

El "producto ritmo-presión" se obtiene multiplicando el número de latidos cardíacos por minuto por la presión sanguínea media sistólica aórtica. Este producto proporciona un índice de la cantidad total de oxígeno utilizada por el miocardio en un periodo de 1 minuto. Como tal, representa así una indicación exacta del consumo de oxígeno del miocardio, indicando cualquier disminución del "producto ritmo-presión" una caída correspondiente en el consumo de oxígeno del miocardio.

El valor de este sistema de medición está ya claramente descrito, por ejemplo, por B.ROBINSON en Circulation, 35, 1073 (1967).

Estos ensayos fueron realizados en perros que previamente habían sido anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg por vía intravenosa).

Tanto el compuesto No. 7 como la amiodarona se administraron intravenosamente en una dosis de 10 mg/kg. El compuesto No. 7 fue administrado en forma de una solución acuosa al 2 % de su sal hidrocloreuro y la amiodarona en forma de una solución acuosa al 5 % de su sal hidrocloreuro. En ambos casos, la inyección de 10 mg/kg tuvo lugar en 2 minutos.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA III

Intervalos de medición					Consumo de oxígeno	
					Compuesto No. 7	Amiodarona
					100	100
				2,5 minutos después de la administración	54,4	80,9
5	5	"	"	" "	57,8	79,1
	10	"	"	" "	63,5	81,7
	15	"	"	" "	64,8	79,7
	20	"	"	" "	64,8	79,6
	25	"	"	" "	65,2	80,4
10	30	"	"	" "	65,6	80,2
	35	"	"	" "	66,0	79,6
	40	"	"	" "	66,8	79,6
	45	"	"	" "	67,2	79,6
	50	"	"	" "	67,6	80,9
15	55	"	"	" "	68,9	80,0
	60	"	"	" "	68,9	79,1

20 A partir de los resultados anteriores, puede llegarse a la conclusión de que el compuesto preferido de la presente invención es notablemente superior a la amiodarona con respecto a la reducción del consumo de oxígeno del miocardio.

25 Finalmente, se llevaron a cabo ensayos de toxicidad aguda sobre ratas y ratones con el compuesto No. 7 y sobre ratas con los compuestos Nos. 13 y 14, manteniéndose los animales bajo observación durante 12 días después de una sola administración.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

a) Compuesto No. 7

Animales	Administración	LD ₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₉₅ mg/kg
Ratas	Intraperitoneal	160	600	1400
	Intragástrica	800	1600	2400
Ratones	Intraperitoneal	50	275	900
	Intragástrica	550	2100	5000

b) Compuesto No. 13

Animal	Administración	LD ₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₉₅ mg/kg
Rata	Intraperitoneal	180	1000	3000

c) Compuesto No. 14

Animal	Administración	LD ₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₉₅ mg/kg
Rata	Intraperitoneal	200	1000	3000

El anterior estudio farmacológico ha demostrado que el compuesto No. 7 satisface las cuatro condiciones que debe reunir un agente anti-anginal y que este compuesto puede suponerse como de un valor considerable en el tratamiento de estados patológicos del corazón.

En adición, los valores de toxicidad se comparan favorablemente con la dosis activa (10 mg/kg) de la cual los

efectos se describen anteriormente, demostrando que existe un margen de seguridad muy amplio entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica del compuesto preferido de la invención.

5 Podrá apreciarse que, para fines terapéuticos, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, por lo menos un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico para dicho compuesto o sal de adición de ácido.

10 Convenientemente, para uso clínico, la composición se preparará en forma de una unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo una tableta revestida o sin revestir o una cápsula de gelatina dura o blanda para administración oral, una solución para inyección o un supositorio para administración rectal.

15 Independientemente de la forma que tome la composición, la composición farmacéutica comprenderá normalmente por lo menos uno de los compuestos de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéutico adecuado que comprende, por ejemplo, una o más de las siguientes sustancias: leche-azúcar, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, sílice coloidal o un agente sa-

20 zonante.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 2-n-butil-3-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano

30 a) Preparación de 2-n-butil-3-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano

5 En un matr az de 1 litro, acoplado con un agitador mecánico y un embudo de goteo, se disuelven 26 g (0,15 moles) de 2-n-butil-benzofurano y 54 g (0,175 moles) de cloruro de N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoilo en 600 ml de 1,2-dicloroetano anhidro.

10 A temperatura ambiente, se  adan 33 ml (0,28 moles) de tetracloruro de estaño y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución así formada se  aden progresivamente 500 ml de agua y las fases acuosa y orgánica resultantes se separan por decantación. La fase orgánica se lava dos veces con 500 ml de agua y se seca sobre sulfato cálcico anhidro.

15 El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza en isopropanol para dar 35 g de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil \sqrt{N} -benzofurano

Rendimiento : 55 %

P.F. : 154 C.

20 Por el procedimiento anteriormente descrito y utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, �C.</u>
	2-metil-3-(N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil)-benzofurano	135 (isopropanol)
	2-metil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil \sqrt{N} -benzofurano	162 (isopropanol)
25	2-etil-3-(N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil)-benzofurano	157 (isopropanol)
	2-etil-3- \sqrt{N} -(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil \sqrt{N} -benzofurano	137-139 (metanol)
30	2-etil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil \sqrt{N} -benzofurano	182-184 (etanol)

	2-etil-3- \sqrt{N} -(4-metoxi-bencenosulfonil)-	163-166
	4-amino-benzoil/-benzofurano	(etanol)
	5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(4-metil-benceno-	174
	sulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	(isopropanol)
5	2-n-propil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-	163-165
	4-amino-benzoil/-benzofurano	(isopropanol)
	2-isopropil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-	155-157
	4-amino-benzoil/-benzofurano	(isopropanol)
	2-n-butil-3-(N-bencenosulfonil-4-amino-	128
10	benzoil)-benzofurano	(isopropanol)
	2-n-butil-3- \sqrt{N} -(4-metoxi-bencenosulfonil)-	132
	4-amino-benzoil/-benzofurano	(isopropanol)
	2-n-butil-3- \sqrt{N} -(4-nitro-bencenosulfonil)-	167-171
	4-amino-benzoil/-benzofurano	(isopropanol)
15	<u>b) Preparación de hidrocioruro de 2-n-butil-3-\sqrt{N}-(2-dimetilamino- etil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano</u>	

En un matr az de 2 litros, equipado con un agitador mecánico y un condensador, se introducen 44,7 g (0,1 moles) de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano, 60 g (0,45 moles) de carbonato potásico y 800 ml de 1,2-dicloroetano conteniendo 15 ml de agua.

Mientras se agita, la mezcla se refluje durante 3 horas y media, tras lo cual se añaden 14,4 g (0,1 moles) de hidrocioruro de 1-cloro-2-dimetilaminoetano y el medio de reacción se refluje de nuevo durante 6 horas. El disolvente se evapora bajo vacío reducido y el residuo se recibe en éter, se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato cálcico anhidro.

Añadiendo una solución saturada de ácido clorhídrico en éter anhidro, se obtiene el hidrocioruro el cual se recristaliza en 600 ml de acetato de etilo completamente disuel-

to en metanol hirviendo, para dar 28,6 g de hidrocloreuro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano.

Rendimiento : 51 %

5 P.f. : 198°C.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	Compuestos	Punto de fusión, °C.
10	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(2-dimetil-aminoetil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	134 (acetato de etilo/isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	150 (acetato de etilo)
15	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-dimetil-aminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	95 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	93 (acetato de etilo)
20	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propil-aminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	80 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butyl-aminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	106 (acetato de etilo)
25	Hidrocloreuro de 2-metil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilamino-etil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	203-205 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	140 (acetato de etilo)
30	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	118-120 (acetato de etilo)

	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	149 (acetato de etilo/ isopropanol)
	Sesquioxalato de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	144-150 (acetato de etilo)
5	Oxalato ácido de 2-metil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	112 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilamino-etil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	133 (acetato de etilo/ isopropanol)
10	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	146 (acetato de etilo/ isopropanol)
	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	143 (isopropanol)
15	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	92 (acetato de etilo)
	Sesquioxalato de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	123 (acetato de etilo)
20	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butilaminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	181 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilamino-etil)-N-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	217-223 (acetato de etilo/ metanol)
25	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	151-156 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	180-188 (acetato de etilo/ metanol)
30	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	103-107 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	130-134 (acetato de etilo)

	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butil-aminopropil)-N-(4-cloro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	119-121 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilamino-etil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	152-158 (isopropanol)
5	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	147-150,5 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-di-n-propil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	136-139 (isopropanol)
10	Hidrocioruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-di-n-butil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	63-67 (éter)
	Dihidrocioruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -2-(4'-metilpi-perazino)-etil-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	218-223 (metanol)
15	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	149-154 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	80-83 (acetato de etilo)
20	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propil-aminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	118-122 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butil-aminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	90-101 (acetato de etilo)
25	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-piperidino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	97-99 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilamino-etil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	170-174 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	131-133,5 (isopropanol)
30	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	150-155 (isopropanol)

Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	109-114 (acetato de etilo)
Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propil-aminopropil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	63-65 (acetato de etilo)
Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butil-aminopropil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	86-88 (isopropanol)
Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-piperidino-propil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	85-87 (acetato de etilo)
Hidrocloruro de 5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	231-235 (isopropanol)
Hidrocloruro de 5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	110-113 (acetona/éter)
Oxalato ácido de 5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	140-143 (isopropanol)
Oxalato ácido de 5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	124-125 (isopropanol)
Oxalato ácido de 5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	75-78 (isopropanol)
Oxalato ácido de 5-cloro-2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	78-80 (isopropanol)
Hidrocloruro de 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(2-dimetil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	207-214 (acetato de etilo/metanol)
Hidrocloruro de 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(2-dietil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	86-89 (isopropanol)
Hidrocloruro de 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	143-145 (isopropanol)

	Hidrocloruro de 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	133-136 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	70-77 (acetato de etilo/ éter)
5	Oxalato ácido de 2-n-propil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butylaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	87-89 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	207-210 (isopropanol)
10	Oxalato ácido de 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	137-141 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	131-139 (acetato de etilo)
15	Oxalato ácido de 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	139-143 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	68-70 (acetato de etilo)
20	Oxalato ácido de 2-isopropil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butylaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	89-91 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	119 (acetato de etilo)
25	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	142 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	138 (etanol)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	117 (acetato de etilo)
30	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	117 (acetato de etilo)

	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butyl-aminopropil)-N-bencenosulfonil-4-amino-benzoil/-benzofurano	102 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	143 (acetato de etilo)
5	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	146 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	127 (acetato de etilo)
10	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	113 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butyl-aminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	116 (acetato de etilo)
15	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-piperidino-propil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	105 (acetato de etilo)
	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetil-aminoetil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	172 (isopropanol)
20	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	138 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	128 (acetato de etilo/ isopropanol)
25	Oxalato de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	81-82 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	80 (acetato de etilo)
	Oxalato de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butylamino-propil)-N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	126-127 (acetato de etilo)
30	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-nitro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzofurano	219-222 (isopropanol)

	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(4-nitro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/ $\sqrt{}$ -benzofurano	155-158 (isopropanol)
5	Hidrocloruro de 2-n-butyl- \sqrt{N} -(3-dimetilamino-propil)-N-(4-nitro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/ $\sqrt{}$ -benzofurano	176-179 (isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-dietilamino-propil)-N-(4-nitro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/ $\sqrt{}$ -benzofurano	96-100 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propil-aminopropil)-N-(4-nitro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/ $\sqrt{}$ -benzofurano	73-75 (isopropanol)
10	Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butyl-aminopropil)-N-(4-nitro-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/ $\sqrt{}$ -benzofurano	118-122 (isopropanol)

EJEMPLO 2

15 Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/ $\sqrt{}$ -benzo/b/tiofeno

a) Preparación de 2-n-butyl-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-aminobenzoil/ $\sqrt{}$ -benzo/b/tiofeno

20 En un matríz de 1 litro, equipado con agitador mecánico y embudo de goteo, se disuelven 19 g (0,1 moles) de 2-n-butylbenzo/b/tiofeno y 32 g (0,105 moles) de cloruro de (4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoilo en 350 ml de 1,2-dicloro-etano.

25 A través del embudo de goteo se añaden rápidamente, gota a gota, 25 ml (0,21 moles) de tetracloruro de estaño y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añaden progresivamente 300 ml de agua. Las fases acuosa y orgánica se separan por decantación y la fase orgánica se lava dos veces con 300 ml de agua y se seca sobre sulfato cálcico anhidro.

30 Por evaporación del disolvente bajo vacío reducido

y recristalización del residuo en isopropanol, se obtienen 26 g de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzo \sqrt{b} tiofeno.

Rendimiento : 60%

5 P.F.: 128°C.

En otra preparación, el tetracloruro de estaño se añade a una temperatura de 10°C y el rendimiento obtenido es del 81 %.

10 Por el procedimiento anteriormente descrito y utilizando el producto de partida adecuado, se prepara el siguiente compuesto:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
2-etil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzo \sqrt{b} tiofeno	116 (isopropanol)

15 b) Preparación de hidrocloreuro de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dimetil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzo \sqrt{b} tiofeno

20 En un matríz de 250 ml, equipado con agitador mecánico y condensador, se introducen 4,3 g (0,0092 moles) de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/-benzo \sqrt{b} tiofeno, 3 g (0,023 moles) de carbonato potásico y 100 ml de 1,2-dicloroetano, conteniendo 1 ml de agua.

25 Mientras se agita, la mezcla se refluxe durante 1 hora y se añaden 1,45 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de 1-cloro-2-dimetilamino-etano. La agitación y reflujo se continúan durante 3 horas y el disolvente se evapora entonces bajo presión reducida.

El residuo se recibe en éter y la fase orgánica se lava tres veces con agua y se seca sobre sulfato cálcico anhidro.

Añadiendo una solución saturada de ácido clorhídri-

co en éter anhidro, se prepara el hidrocioruro el cual se re-
cristaliza en acetato de etilo, obteniéndose 2 g de hidrocioru-
ro de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-benceno-
sulfonil)-4-amino-benzoil/b/tiofeno

5 Rendimiento: 37,8 %

P.F. : 185°C.

Por el procedimiento descrito anteriormente y uti-
lizando los productos de partida adecuados, se prepara los com-
puestos indicados a continuación:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C.</u>
	Hidrocioruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dimetil- aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)- 4-amino-benzoil/b/tiofeno	238 (etanol)
	Hidrocioruro de 2-etil-3- \sqrt{N} -(2-dietil- aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)- 4-amino-benzoil/b/tiofeno	113 (acetato de etilo)
15	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dimetil- aminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)- 4-amino-benzoil/b/tiofeno	156 (metanol)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-dietil- aminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)- 4-amino-benzoil/b/tiofeno	96-100 (acetato de etilo)
20	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n- propilaminopropil)-N-(4-metil-benceno- sulfonil)-4-amino-benzoil/b/tio- feno	124 (acetato de etilo/ isopropanol)
	Oxalato ácido de 2-etil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-bu- tilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfo- nil)-4-amino-benzoil/b/tiofeno	94 (acetato de etilo)
25	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dietil aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4- amino-benzoil/b/tiofeno	162 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-dime- tilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfo- nil)-4-amino-benzoil/b/tiofeno	90 (acetato de etilo)

Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \overline{N} -(3-dietil-
aminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-
4-amino-benzoil/benzofurano (acetato de etilo) 122

Hidrocloruro de 2-n-butyl-3- \overline{N} -(3-di-n-pro-
pilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)
-4-amino-benzoil/benzofurano (acetato de etilo) 104

Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \overline{N} -(3-di-n-
butilaminopropil)-N-(4-metil-bencenosulfo-
nil)-4-amino-benzoil/benzofurano (isopropanol) 100

EJEMPLO 3

Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- \overline{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(3-piridil-
sulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano

a) Preparación de cloruro de 4-(3-piridilsulfonamido)-benzoilo

En un matrás de 500 ml, acoplado con agitador me-
cánico y condensador, se introducen 26 g (0,093 moles) de ácido
4-(3-piridilsulfonamido)-benzico y 180 ml de cloruro de tioni-
lo, tras lo cual se añaden, como catalizador, unas cuantas gotas
de dimetilformamida. La mezcla se calienta entonces progresiva-
mente a ebullición, manteniéndose en este estado durante 3 ho-
ras.

Después de enfriar, se añade éter de petróleo
(gama de ebullición: 40-80°C) hasta que cesa la precipitación.
Después de filtrar, se obtienen 29,5 g de cloruro de 4-(3-piri-
dilsulfonilamino)-benzoilo.

Rendimiento : 95,2 %.

P.F. : 170°C.

b) Preparación de 2-n-butyl-3- \overline{N} -(3-piridilsulfonil)-4-amino-
benzoil/benzofurano

En un matrás de 1 litro, equipado con agitador
mecánico, embudo de goteo y condensador, se introducen 65 g
(0,195 moles) de cloruro de 4-(3-piridilsulfonamido)-benzoilo,
250 ml (2,5 moles) de cloruro de estaño y 300 ml de dicloroetano.

A temperatura ambiente y mientras se agita, se añaden 34 g (0,195 moles) de 2-n-butil-benzofurano y se mantiene la agitación durante 1 hora y media.

El medio de reacción se vierte entonces en una mezcla de ácido clorhídrico e hielo. La agitación se mantiene durante 5 horas y el precipitado se filtra y se añade a una solución acuosa de bicarbonato sódico. Por adición de éter, precipita el exceso de cloruro de 4-(3-piridilsulfonamido)-benzoilo en la interfase de las fases acuosa y hetérea y se filtra. La fase etérea se evapora y el residuo se recristaliza en metanol para dar 26,3 g de 2-n-butil- \sqrt{N} -(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/ \sqrt{N} -benzofurano

Rendimiento : 31 %

P.F. : 130°C.

c) Preparación de oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dietilamino-etil)-N-(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/ \sqrt{N} -benzofurano

En un matríz de 250 ml, equipado con agitador mecánico y condensador, se introducen 6,5 g (0,015 moles) de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/ \sqrt{N} -benzofurano, 12 g (0,09 moles) de carbonato potásico y 100 ml de 1,2-dicloroetano.

La mezcla se refluje durante 1 hora mientras se agita y se añaden a continuación 2,6 g (0,015 moles) de hidrocloreuro de 1-cloro-2-dietilamino-etano manteniéndose el reflujo y la agitación durante 3 horas.

El medio de reacción se vierte en agua y se separan las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato cálcico anhidro y el disolvente se evapora.

El residuo se purifica en una columna de gel de sílice con acetona como disolvente y la base pura se disuelve en

éter anhidro. El oxalato, que se obtiene añadiendo una solución etérea saturada de ácido oxálico, se recristaliza en isopropanol para dar 3 g de oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dietilaminoetil)-N-(3-piridil-sulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano.

5 Rendimiento : 32 %.

P.F. : 141-146°C.

Por el procedimiento descrito anteriormente y utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
10	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	169-171 (isopropanol)
15	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-dimetilaminopropil)-N-(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	122-124 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-dietilaminopropil)-N-(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	77-79 (acetato de etilo)
20	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-propilaminopropil)-N-(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	55-57 (acetato de etilo)
	Oxalato ácido de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(3-di-n-butilaminopropil)-N-(3-piridilsulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	81-84 (purificación por cromatografía)

EJEMPLO 4

25 De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene los siguientes ingredientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
30	Hidrocloruro de 2-n-butil-3- \sqrt{N} -(2-dimetilaminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	100
	Almidones	99,5
	Sílice coloidal	0,5

EJEMPLO 5

De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, se prepara una solución inyectable que contiene los siguientes ingredientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
5	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3-N-(2-dimetil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	150
	Folisorbato 80	150
	Alcohol bencílico	75
	Agua	q.s. 3 ml.

EJEMPLO 6

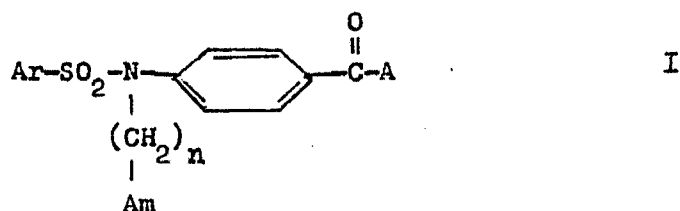
De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, se prepara un supositorio que contiene los siguientes ingredientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
15	Hidrocloruro de 2-n-butyl-3-N-(2-dimetil-aminoetil)-N-(4-metil-bencenosulfonil)-4-amino-benzoil/benzofurano	100
	Mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos saturados (C ₁₂ a C ₁₈)	1400
		<hr/>
20		1500

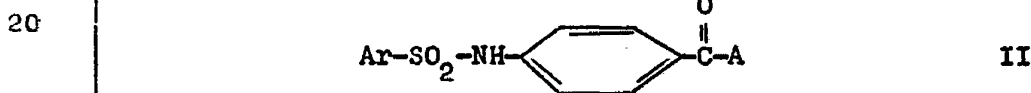
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de sulfonamida, de fórmula general:



5 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en donde Ar representa un grupo fenilo sustituido, un grupo fenilo sustituido tal como p-clorofenilo, p-metilfenilo, p-metoxifenilo o p-nitrofenilo, o un grupo heterocíclico tal como un grupo piridilo; Am representa un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino ó di-n-butilamino, o un grupo heterocíclico saturado tal como un grupo piperidino ó 4-metil-piperazino; A representa un grupo 3-benzofurilo ó 3-benzotienilo, sustituido en la posición 2 por un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y opcionalmente sustituido en la posición 5 por un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior tal como un grupo metoxi; y n es el entero 2 ó 3; caracterizado porque comprende condensar, en un medio alcalino, una sulfonamida adecuadamente sustituida de fórmula general:



en la que Ar y A se definen como anteriormente, con una alquilamina halogenada de fórmula general:



en la que Am y n se definen como anteriormente y Hal representa

un átomo de halógeno para formar el derivado de sulfonamida requerido de fórmula I el cual, si se desea, se hace reaccionar con un ácido apropiado para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio alcalino es una solución de 1,2-dicloroetano y agua conteniendo carbonato potásico.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo de halógeno en la fórmula III es un átomo de cloro.

4.- Procedimiento para preparar derivados de sulfonamida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

8 MAR. 1977

L A B A Z.

~~SUÑEZ AGUILO Y MUÑOZ~~
p p Firmados J. Suarez Diaz

