

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

30 MAYO 1978

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10 ES

| | | |
|----|-----------------------|--------------|
| 11 | NUMERO | 464430 |
| 21 | | |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION | 25 NOV. 1977 |

10 A1

| | | | | | |
|----|---------------|----|--------------------------|----|-----------------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | P 26 53 766.6 | | 26 de noviembre de 1.976 | | Rep. Federal Alemana. |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C07C//A61K | | |

| | |
|----|--|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION |
| | Procedimiento para preparar ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos. |

| | |
|----|---------------------------|
| 71 | SOLICITANTE (ES) |
| | BAYER AKTIENGESELLSCHAFT. |

| | |
|--|--|
| | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| | Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana. |

| | |
|----|---|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | Dr. Ekkehard Niemers, Dr. Hartmund Wollweber, Dr. Heinrich Kölling, Dr. Herbert Thomas. |

| | |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
| | |

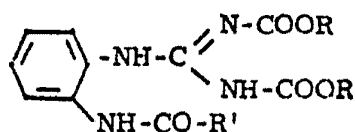
| | |
|----|---------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| | GOMEZ-ACEBO. |

20 JUL. 1978

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos, útiles como medicamentos, particularmente como antihelmínticos.

5

Ya se ha dado a conocer que fenilguanidinas de fórmula general



en la cual

R representa alquilo inferior y

10 R' puede significar tanto alquilo inferior como también hidrógeno,

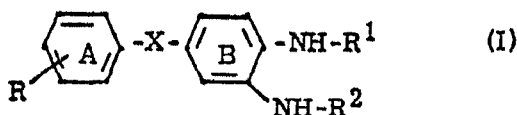
muestran efectos antihelmínticos (véase al respecto la patente publicada no examinada de la República Federal de Alemania No. 2.117.293).

15

Sin embargo presentan el inconveniente de que su efecto antihelmíntico se manifiesta en forma esencialmente más débil que el de los derivados de σ -fenilendiamina sustituidos, de acuerdo con la invención.

20

Se ha encontrado que los nuevos ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos de fórmula



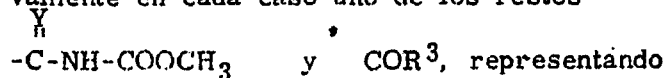
en la cual

R representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, ciano, alcoxi, halógeno, trifluorometilo, amino, acilamino o nitro;

5 X representa el grupo SO_3 , y

R^1 y R^2 son diferentes uno del otro y representan alternati-

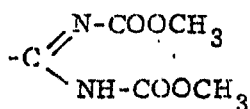
vamente en cada caso uno de los restos



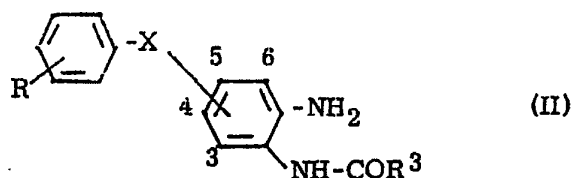
Y, S ó N-COOCH₃, y

10 R^3 , hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido o alcoxi, y sus sales fisiológicamente tolerables, muestran un efecto antihelmíntico muy bueno.

Además se ha encontrado que se obtienen ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos de fórmula (I) en la cual uno de los restos R^1 ó R^2 representa



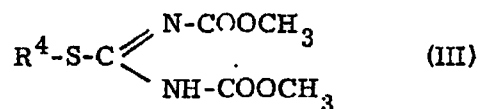
15 si se hacen reaccionar, según métodos en si conocidos derivados de fenilamina de fórmula (II)



20 en la cual

X, R y R^3 tienen los significados arriba indicados y en la cual

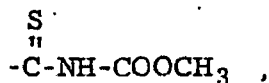
el sustituyente X puede estar unido a la posición 4 o a la posición 5 del grupo 1-aminofenilo sustituido de fórmula (II), con isotiureas de fórmula



5 en la cual

R⁴ representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un ácido (Variante de reacción a).

10 Además se ha encontrado que se obtienen ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos de fórmula (I) en la cual uno de los restos R¹ o R² representa el grupo

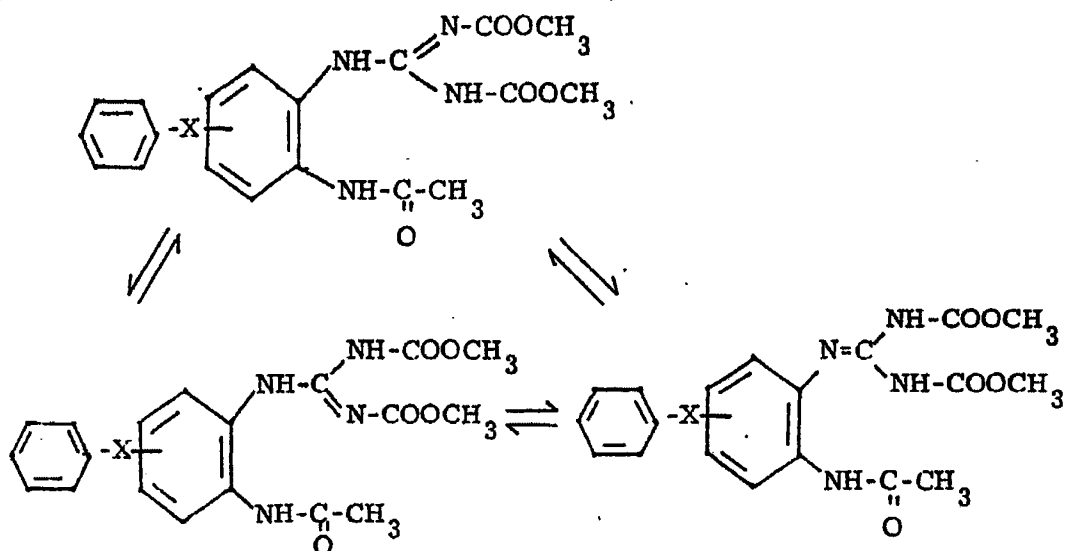


15 haciendo reaccionar en forma en si conocida compuestos de fenilamina de fórmula (II) con isotiocianato de metoxicarbonilo (variante de reacción (b)).

Para el caso de que uno de los restos R¹ ó R² en la fórmula (I) represente el grupo



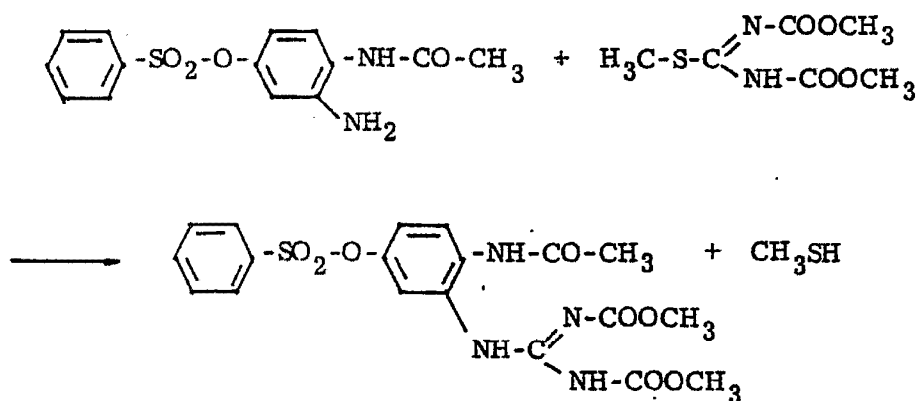
20 la invención pueden aparecer en fórmulas tautómeras, como puede verse en el siguiente esquema de estructuras:



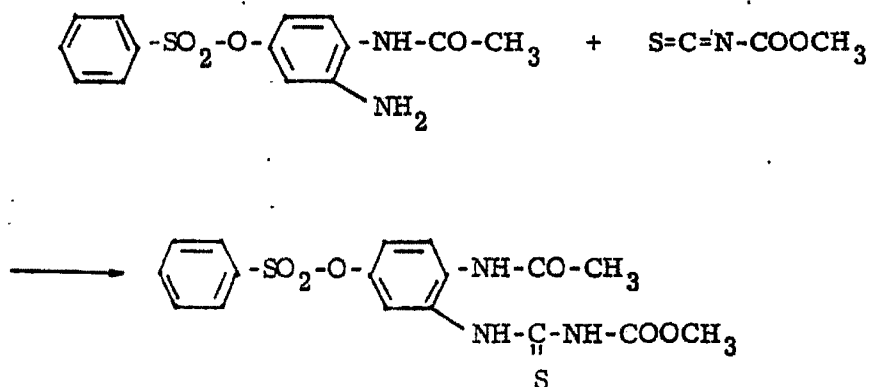
En el esquema de estructura precedente, X tiene el significado indicado anteriormente y en las reivindicaciones.

Al indicarse la agrupación $X=SO_3$ en las formas $O-SO_2$ y SO_2-O en las fórmulas generales y especiales de la presente solicitud, se quiere indicar en el primer caso que el átomo de oxígeno del grupo SO_3 está unido al núcleo fenílico A y el átomo de azufre al núcleo fenílico B, en la fórmula I, y en el segundo caso, que el átomo de oxígeno está unido al núcleo fenílico B y, el átomo de azufre al núcleo fenílico A.

Si se emplean la N, N-bis-metoxicarbonyl-S'-metil-isotiourea y la 2-amino-4-fenilsulfoniloxi-acetanilida como sustancias de partida, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



Si se emplean como sustancias de partida el isotiocianato de metoxicarbonilo y la 2-amino-4-fenilsulfoniloxi-acetanilida, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas



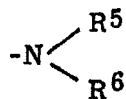
El término alquilo eventualmente substituído para R en la fórmula I representa alquilo lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, particularmente con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar substituída la parte alquilo con alcoxi (C₁-C₄) o alquilmercapto (C₁-C₄), halógeno tal como cloro, fluor o bromo, o CN.

A título de ejemplo sean mencionados los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metilmercaptometilo, metilmercaptoetilo, etilmercaptoetilo, metilmercaptopropilo, clorometilo, cloroetilo, trifluometilo, cianometilo y cianoetilo.

5 El término acilamino para R en la fórmula (I) representa preferiblemente formilamino, acetilamino, n-propionilamino, i-butilamino, y n-butilamino.

10 El término alquilo eventualmente sustituido R³ en la fórmula (I) representa alquilo lineal o ramificado con preferiblemente 1 a 6, particularmente con 1 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo sean mencionados metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y ter-butilo eventualmente sustituidos.

15 Como sustituyentes para el resto alquilo R³ eventualmente sustituido sean citados: alcoxi (C₁-C₆), halógeno, alquilmercapto (C₁-C₄), ciano y además un resto de fórmula



en cuya fórmula los restos

20 R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno y alquilo (C₁-C₄) eventualmente sustituido con alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo o ciano o los dos restos R⁵ y R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, que puede estar

interrumpido por otros heteroátomos (tales como N, O y S')
y ser saturado o no saturado.

Como restos $N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ sean menciona-

dos a título de ejemplo:

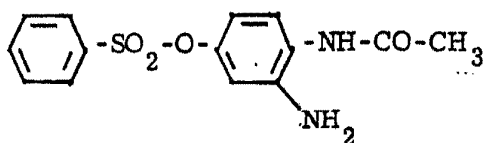
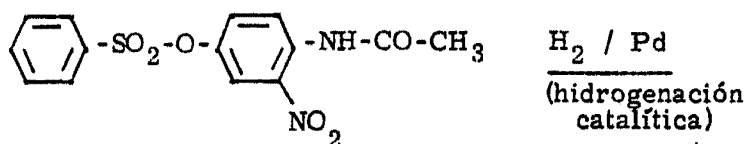
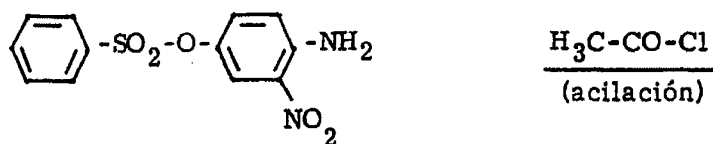
5 dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, pirrolidinilo, piperi-
dino y hexametenimino; con una interrupción del anillo por
otro heteroátomo, tal como N, O, S, por ejemplo: morfolino,
tiomorfolino, piperazino y N-metilpiperazino.

Entre otros restos alquilo susti-

10 tuídos R pueden mencionarse en forma individual a título de
ejemplo:

dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietil-
aminoetilo, pirrolidinometilo, pirrolidinoetilo, pirrolidinopropilo,
piperidinometilo, piperidinoetilo, hexameteniminometilo, hexa-
15 metileniminoetilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, morfolino-
propilo, tiomorfolinoetilo, piperazinometilo, piperazinoetilo,
N-metilpiperazinoetilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo,
iso-propoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, metil-
mercaptometilo, etilmercaptometilo, etilmercaptoetilo,

20 Los derivados de fenilamina substitui-
dos de fórmula (II) empleados como sustancias de partida, en
parte todavía no son conocidos. Pero pueden ser preparados
fácilmente por analogía con procedimientos conocidos de la bi-
bliografía. Así se obtiene, por ejemplo la 2-amino-4-fenilsul-
25 foniloxi-acetanilida por la siguiente sucesión de reacciones



5 En la realización de las variantes de
reacción (a) y (b), entran en consideración como disolventes to-
dos los disolventes orgánicos polares. A éstos pertenecen pre-
feriblemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, iso-
propanol, así como sus mezclas con agua; las cetonas, tales
como acetona (también en mezcla con agua), pero también los
10 éteres, tales como dioxano o tetrahydrofurano. Los ácidos agre-
gados en la variante de reacción (a) como catalizadores promo-
tores de la reacción, en principio pueden ser elegidos arbi-
trariamente de la serie de ácidos orgánicos e inorgánicos cono-
cidos, Pero ventajosamente se emplean los representantes téc-
15 nicamente importantes y fácilmente obtenibles de estas clases.
Como ejemplos sean mencionados: los ácidos clorhídrico, sul-
fúrico, nítrico, fórmico, acético y p-toluenosulfónico.

Tanto en la variante de reacción (a) como también en la variante (b), las temperaturas de reacción pueden ser variadas entre márgenes amplios. Por lo general se trabaja entre 0 y 120°C, preferiblemente entre 0 y 80°C.

5 La reacción es llevada a cabo en ambas variantes de reacción generalmente a la presión normal.

En la realización de la reacción de los compuestos de fórmula (II) con aquellos de fórmula (III) (variante de reacción (a)), se aplican preferiblemente cantidades equimolares de los componentes de la reacción.

10

En la realización de la reacción según la variante de reacción (b), se aplican también preferiblemente cantidades equimolares de los componentes de la reacción (compuestos de fórmula (II) e isotiocianatos de metoxi-carbonilo).

15

La producción de las sales fisiológicamente tolerables puede ser efectuada a partir de los compuestos purificados y eventualmente ya recristalizados de fórmula I por adición de una cantidad correspondiente de un ácido apropiado, o en solución por precipitación de las sales en disolventes orgánicos y separación de estas sales por lavado con disolventes inertes según métodos en si conocidos.

20

Los nuevos compuestos son aplicables por vía oral y, siempre que lleven un centro básico, también en forma parenteral, pudiendo los últimos ser aplicados

25

también en forma de sus sales fisiológicamente tolerables, tales como por ejemplo hidrohalegenuros, preferiblemente hidroclo-
cloruros, sulfatos, fosfatos, nitratos, maleatos, fumaratos, acetatos, metanosulfonatos, naftalenodisulfonatos, y otros. Por
5 consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención re-
presentan un enriquecimiento del acervo farmacéutico.

Los compuestos producidos según la invención muestran un efecto sorprendentemente bueno y amplio en el intervalo de 0,1 a 20 mg por kg de peso del
10 cuerpo en diversos individuos contra los siguientes nematodos y cestodos:

1. anquilostomas (p.ej. *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Bunostomum trigonocephalum*),
2. tricostrongílicos (p.ej. *Nippostrongylus muris*,
15 *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*,
Ostertagia circumcincta),
3. estrongílicos (p.ej. *Oesophagostomum columbianum*)
4. rabdítidos (p.ej. *Strongyloides ratti*)
5. ascáridos (p.ej. *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Toxascaris
20 leonina*),
6. oxiuros (p.ej. *Aspicularis tetraptera*),
7. heteráquidos (p.ej. *Heterakis spumosa*),
8. tricocéfalos (p.ej. *Trichuris muris*),
9. filarios (p.ej. *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*),
- 25 10. cestodos (p.ej. *Hymenolepis nana*, *Taenia pisiformis*,

Echinococcus multilocularis) ,

11. trematodos (p.ej. Fasciola hepatica).

5 El efecto fue examinado en ensayos con animales después de la aplicación oral y parenteral en animales de ensayo fuertemente atacados por parásitos. Las dosis aplicadas fueron toleradas muy bien por los animales de ensayo.

10 Las nuevas sustancias activas pueden ser empleadas como antihelmínticas tanto en la medicina humana, como también en la medicina veterinaria.

Las nuevas sustancias activas pueden ser formuladas en forma conocida en los preparados usuales.

15 Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación como tales o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversos excipientes inertes, entran en consideración comprimidos, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, 20 elixires, jarabes, pastas y similares. Tales vehículos comprenden diluyentes o cargas sólidas, un medio estéril acuoso, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente, las pastillas y preparados similares que entran en consideración para la administración oral pueden estar provistos de una adición de edulcorantes o similares. El compuesto 25

terapéuticamente eficaz ha de estar presente, en el precitado caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 hasta un 90% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el precitado intervalo de dosificación.

5 Las formulaciones son producidas en forma conocida, por ejemplo, por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, eventualmente con el empleo de emulgentes y/o agentes dispersantes, pudiendo en el caso de utilizarse agua como diluyente, por ejemplo, emplearse
10 eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como sustancias auxiliares, sean citadas, a título de ejemplo, agua, disolventes orgánicos atóxicos tales como parafinas (p.ej. fracciones de petróleo), aceites vegetales (p.ej. aceite de maní/sésamo), alcoholes (p.ej. alcohol etílico, glicerina), glicoles (p.ej. propilenglicol, polietilenglicol) y agua; excipientes sólidos tales como p.ej. minerales naturales molidos (p.ej. caolines, arcillas, talco, creta), harinas sintéticas (p.ej. ácido silícico altamente disperso, silicatos),
15 azúcares (p.ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa); agentes emulsionantes, tales como emulgentes ni iónicos y aniónicos
20 (p.ej. ésteres de polioxietileno con ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes dispersantes (p.ej. lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico
25

y lauril sulfato de sodio).

5 En el caso de aplicación oral, los comprimidos naturalmente pueden contener, además de los mencionados excipientes, otros aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversas sustancias suplementarias, tales como almidón, preferiblemente fécula de papa, gelatina y similares. Además pueden agregarse lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco en la formación de los comprimidos.

10

En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, destinados a uso oral, las sustancias activas pueden mezclarse además de con las precitadas sustancias auxiliares, con diversos mejoradores de sabor y colorantes.

15 Para el caso de aplicación parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas empleando vehículos líquidos apropiados.

Las sustancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, tabletas, comprimidos, grageas, ampollas, etc. y también en forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada de tal modo que suministra una dosis individual del componente activo.

20

Los nuevos compuestos pueden estar presentes en las formulaciones también en mezclas con otras sustancias activas conocidas.

25

Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas en la forma usual. La aplicación procede preferiblemente por vía oral, sin embargo también son posibles la administración parenteral, particularmente subcutánea, y también la aplicación dermal.

Por lo general se ha comprobado que es conveniente administrar cantidades de aproximadamente 0,1 hasta 50 mg de los nuevos compuestos por kg de peso del cuerpo y por día para obtener resultados eficaces.

No obstante puede ser necesario apartarse eventualmente de las cantidades indicadas en relación con el peso del cuerpo del animal, de ensayo o de la forma de aplicación, pero también en base a la clase de animal y a su comportamiento individual frente al medicamento o al tipo de formulación y a la época o a los intervalos a que se realiza la administración. Así, en algunos casos es suficiente aplicar una cantidad menor que la mínima indicada, mientras que en otros casos ha de excederse del límite superior indicado. En caso de aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir las en forma de varias dosis individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria está provisto el mismo intervalo de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás explicaciones dadas arriba.

El efecto antihelmíntico de las subs-

tancias activas según el invento se explica más detalladamente en base a los siguientes ejemplos de aplicación.

Ejemplo A

Ensayo con helmintos estomacales e intestinales/oveja.

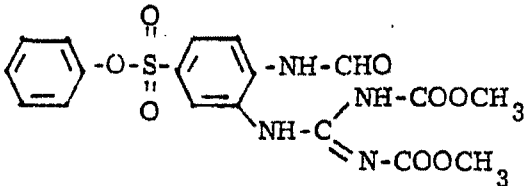
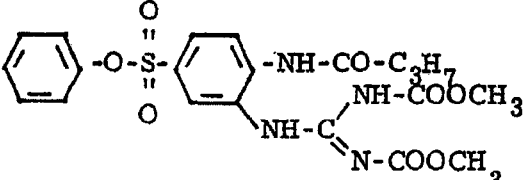
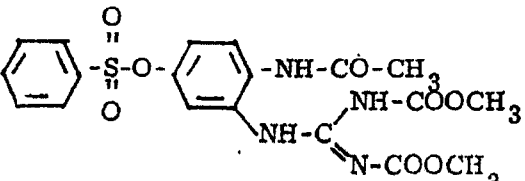
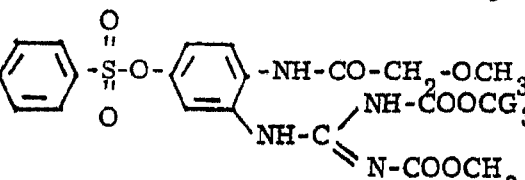
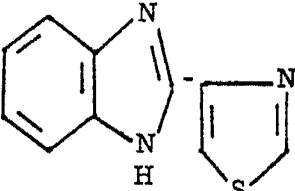
5 Unas ovejas infectadas experimentalmente con *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, fueron tratadas, una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de substancia activa fue aplicada como substancia activa pura en cápsulas de gelatina por vía
10 oral.

El grado de eficacia es determinado contando cuantitativamente, antes y después del tratamiento, los huevos de los helmintos eliminados con el excremento.

15 Una terminación total de la secreción de huevos después del tratamiento significa que los helmintos fueron eliminados y dañados a tal grado que son incapaces de producir huevos (dosis efectiva).

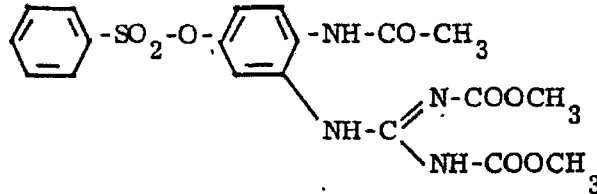
20 Las substancias activas ensayadas y las dosificaciones eficaces (dosis efectiva mínima) pueden apreciarse en la siguiente tabla:

Tabla 1 (correspondiente al ejemplo A)

| Substancia según invento | Dosis efectiva mínima (Red. >90%) en mg/kg del peso del cuerpo |
|---|---|
|  | Trichostrong. col. 0,5 |
|  | Trichostrong. col. 1 Haemonchus cont. 2,5 |
|  | Trichostrong. col. 0,5 Haemonchus cont. 2,5 |
|  | Haemonchus cont. 1 |
| <p><u>Preparado conocido para comparación "Thiabendazole"</u></p> | |
|  | Haemonchus cont. 50 Trichostrong. col. 25 |

Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1.

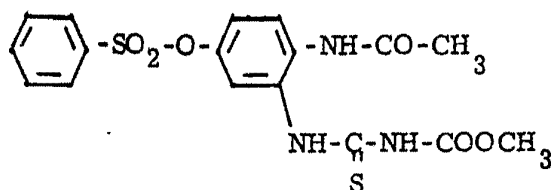


10,1 g (0,033 moles) de 2-amino-4-

5 fenilsulfoniloxi-acetanilida son agitados en 200 ml de metanol y 5 ml de ácido acético glacial con 7,5 g (0,036 moles) de N,N'-bis-metoxicarbonil-isotiourea-S-metiléter durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se recoge por filtración a succión el precipitado, se lava con éter y se recristaliza en éster acético. Se obtienen 9,8 g de N-(2-acetamino-5-fenilsulfoniloxi-fenil)-N,N''-bis-metoxicarbonil-guanidina con un punto de fusión de 180°C.

La 2-amino-4-fenilsulfoniloxi-acetanilida (P.f. = 152°C) es obtenida por hidrogenación catalítica de 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-acetanilida (P.f. = 110°C). La 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-acetanilida a su vez es obtenida por reacción de 4-hidroxi-2-nitro-acetanilida con benceno sulfocloruro en presencia de trietilamina o por acetilación de 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-anilina, P.f. = 149-150°C, con cloruro de acetilo,

20 Ejemplo 2.



5 A una solución de 15,3 g (0,05 moles) de 2-amino-4-fenilsulfonil-acetanilida en 200 ml de acetona se agregan 6,05 g de sulfocianuro de potasio y a +5°C se instilan 4,85 g de éster metílico del ácido clorofórmico disueltos en 50 ml de acetona. Se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente y, después de la filtración y de la concentración en vacío, se obtienen 14 g de éster metílico del ácido 4-(2-acetamido-5-fenilsulfoniloxifenil)-tioalofánico con un punto de fusión de 189°C (descomposición).

10

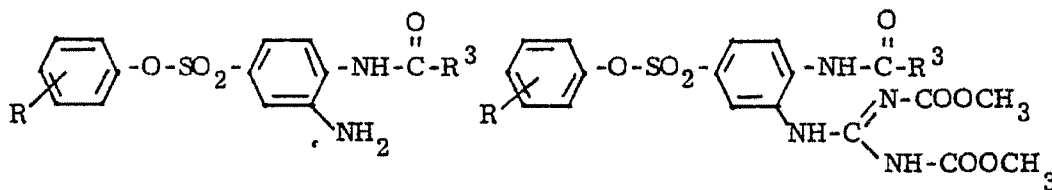
Ejemplo 3.





Según el método descrito en el ejemplo 1, a partir de N,N'-bis-metoxycarbonil-S-metil-isotiourea y de anilidas sustituidas con 2-amino en las posiciones 4 y 5, se obtienen los siguientes compuestos:

15

Substancias de partida

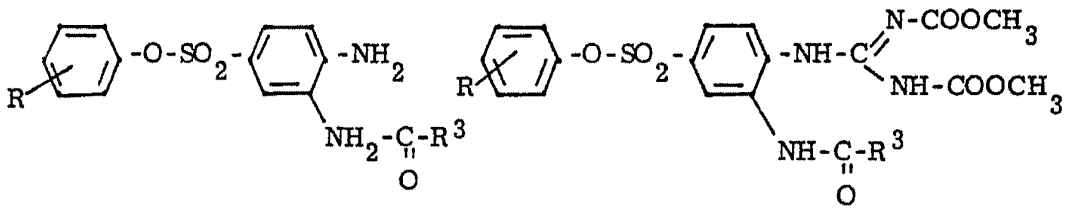
Substancias preparadas según el invento



| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|---|---------|-------------------------|---|---------|
| H | H | 133-134 | H | H | 168-169 |
| H | CH ₃ | - | H | CH ₃ | 182-183 |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | - | H | CH ₂ -OCH ₃ | 132-134 |
| H | C ₂ H ₅ | - | H | C ₂ H ₅ | |
| H | C ₃ H ₇ | - | H | C ₃ H ₇ | 148 |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | CH ₂ -N  | | H | CH ₂ -N  | |
| H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | | H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | | 3-CF ₃ | CH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | 160-161 | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |
| 3-Cl | C ₃ H ₇ | | 3-Cl | C ₃ H ₇ | |
| 4-CF ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |

Substancias de partida

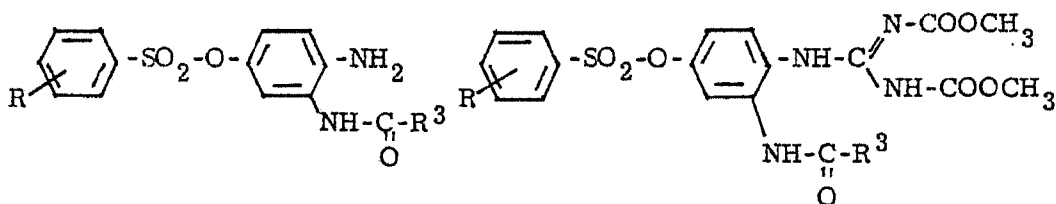
Substancias preparadas según el invento







| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|---|--------|-------------------------|---|--------|
| H | H | | H | H | |
| H | CH ₃ | | H | CH ₃ | |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | | H | CH ₂ -OCH ₃ | |
| H | C ₂ H ₅ | | H | C ₂ H ₅ | |
| H | C ₃ H ₇ | | H | C ₃ H ₇ | |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | | | H | | |
| H | | | H | | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | | 3-CF ₃ | CH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |
| 3-Cl | C ₃ H ₇ | | 3-Cl | C ₃ H ₇ | |

Substancias de partida

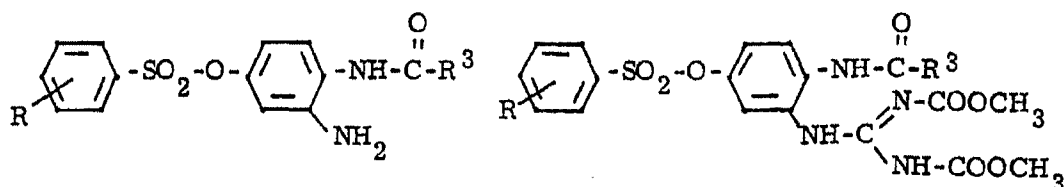
Substancias preparadas según el invento

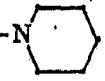
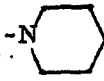
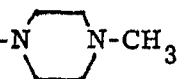
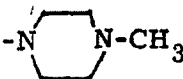


| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|--|--------|-------------------------|--|--------|
| H | H | | H | H | |
| H | CH ₃ | | H | CH ₃ | |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | | H | CH ₂ -OCH ₃ | |
| H | C ₂ H ₅ | | H | C ₂ H ₅ | |
| H | C ₃ H ₇ | | H | C ₃ H ₇ | |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | CH ₂ -N  | | H | CH ₂ -N  | |
| H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | | H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | | 3-CF ₃ | CH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |
| 3-Cl | C ₃ H ₇ | | 3-Cl | C ₃ H ₇ | |
| 3-CH ₃ CO-NH | C ₃ H ₇ | | 3-CH ₃ CO-NH | C ₃ H ₇ | |

Substancias de partida

Substancias preparadas según el invento



| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|--|---------|-------------------------|--|---------------|
| H | H | 125 | H | H | 160-161(desc) |
| H | CH ₂ -OC ₂ H ₅ | | H | CH ₂ -OC ₂ H ₅ | |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | 142-143 | H | CH ₂ -OCH ₃ | 149-150 |
| H | C ₂ H ₅ | 140-141 | H | C ₂ H ₅ | 131-132 |
| H | C ₃ H ₇ | 80-82 | H | C ₃ H ₇ | 160-161 |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | CH ₂ -N  | | H | CH ₂ -N  | |
| H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | | H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | 103 | 3-CF ₃ | CH ₃ | 177-178 |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | 87 | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | 163(desc.) |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |
| 4-Cl | C ₃ H ₇ | | 4-Cl | C ₃ H ₇ | |
| 3-CH ₃ CO-NH | C ₃ H ₇ | | 3-CH ₃ CO-NH | C ₃ H ₇ | |

Ejemplo 4.

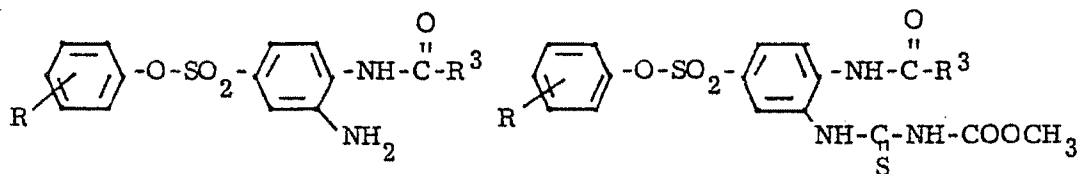
5

Según el método descrito en el ejemplo 2,

a partir de isotiocianato de metoxicarbonilo y de anilidas 2-amino-4- y -5- sustituidas, se obtienen los siguientes compuestos:

Substancias de partida

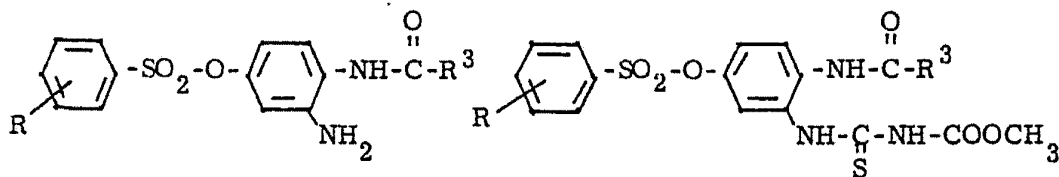
Substancias preparadas según el invento







| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|---|---------|-------------------------|---|-------------|
| H | H | 133-134 | H | H | 196 (desc.) |
| H | CH ₃ | | H | CH ₃ | |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | | H | CH ₂ -OCH ₃ | |
| H | C ₂ H ₅ | | H | C ₂ H ₅ | |
| H | C ₃ H ₇ | | H | C ₃ H ₇ | |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | CH ₂ -N | | H | CH ₂ -N | |
| H | CH ₂ -N N-CH ₃ | | H | CH ₂ -N N-CH ₃ | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | | 3-CF ₃ | CH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |
| 3-Cl | C ₃ H ₇ | | 3-Cl | C ₃ H ₇ | |

Substancias de partida

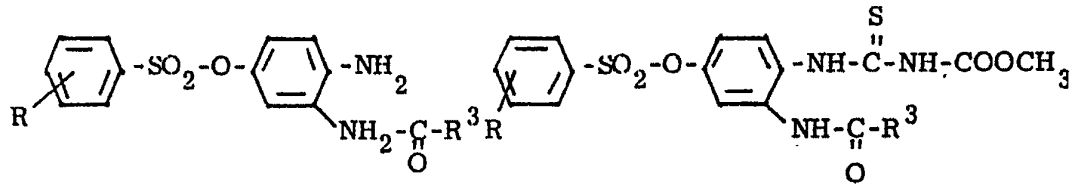
Substancias preparadas según el invento







| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|--|--------|-------------------------|--|------------|
| H | H | | H | H | |
| H | CH ₃ | | H | CH ₃ | |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | | H | CH ₂ -OCH ₃ | |
| H | C ₂ H ₅ | | H | C ₂ H ₅ | |
| H | C ₃ H ₇ | | H | C ₃ H ₇ | |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | CH ₂ -N  | | H | CH ₂ -N  | |
| H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | | H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | 103 | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | 165(desc.) |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | | 3-CF ₃ | CH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |
| 3-Cl | C ₃ H ₇ | | 3-Cl | C ₃ H ₇ | |
| 3-CH ₃ CO-NH | C ₃ H ₇ | | 3-CH ₃ CO-NH | C ₃ H ₇ | |

Substancias de partida

Substancias preparadas según el invento



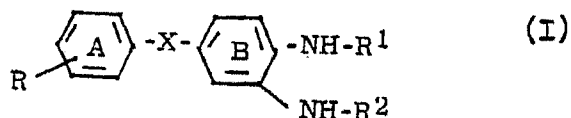
| R | R ³ | Fp(°C) | R | R ³ | Fp(°C) |
|-------------------------|--|--------|-------------------------|--|--------|
| H | H | | H | H | |
| H | CH ₃ | | H | CH ₃ | |
| H | CH ₂ -OCH ₃ | | H | CH ₂ -OCH ₃ | |
| H | C ₂ H ₅ | | H | C ₂ H ₅ | |
| H | C ₃ H ₇ | | H | C ₃ H ₇ | |
| H | C ₄ H ₉ | | H | C ₄ H ₉ | |
| H | iso C ₄ H ₉ | | H | iso C ₄ H ₉ | |
| H | C ₅ H ₁₁ | | H | C ₅ H ₁₁ | |
| H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | | H | CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | |
| H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | | H | CH ₂ -N(CH ₃) ₂ | |
| H | CH ₂ -N  | | H | CH ₂ -N  | |
| H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | | H | CH ₂ -N  N-CH ₃ | |
| H | CH ₂ -SCH ₃ | | H | CH ₂ -SCH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-CF ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | CH ₃ | | 3-CF ₃ | CH ₃ | |
| 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | | 3-CF ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | | 3-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | |
| 3-CF ₃ | H | | 3-CF ₃ | H | |
| 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | | 4-CH ₃ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NO ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | | 4-NH ₂ | C ₃ H ₇ | |
| 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | | 4-CH ₃ CO-NH | C ₂ H ₅ | |
| 4-CN | C ₂ H ₅ | | 4-CN | C ₂ H ₅ | |

Descrita suficientemente la natu-

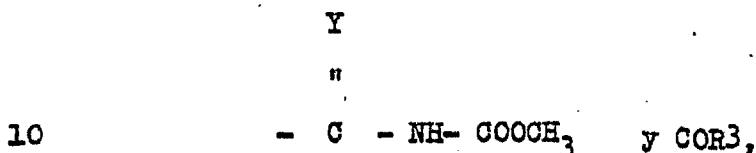
5 raleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

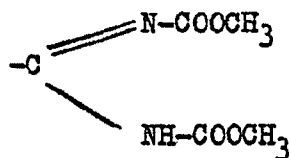
1.- Procedimiento para preparar ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos, de fórmula



5 en la cual R representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, ciano, alcoxi, halógeno, trifluormetilo, amino, acilamino o nitro; X representa el grupo SO₃; y R¹ y R² son diferentes uno del otro y representan alternativamente en cada caso uno de los restos

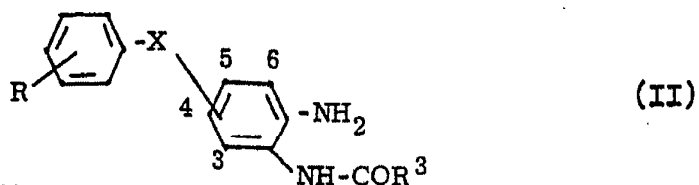


en donde Y representa S ó N- COOCH₃ y R³ representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido o alcoxi; y sus sales fisiologicamente tolerables; caracterizado porque:
a) para preparar ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos de fórmula (I) en la cual uno de los restos R¹ ó R² representa

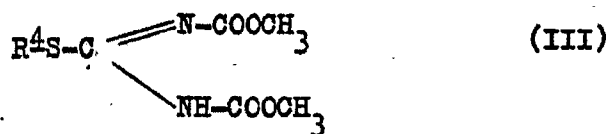


Se hacen reaccionar derivados de fenilamina de fórmula (II)



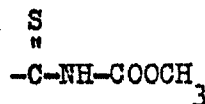


5 en la cual X, R y R³ tienen los significados arriba indicados y en la cual el sustituyente X puede estar unido a la posición 4 o a la posición 5 del grupo aminofenilo sustituido en 1 de la fórmula (II), con isotiocureas de fórmula



10 en la cual R⁴ representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un ácido, aislándose eventualmente los ésteres de ácidos bencenosulfónicos así obtenidos transformándolos eventualmente con ácidos en sus sales fisiológicamente tolerables, o

15 b) para preparar ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos de fórmula (I), en la cual uno de los restos R¹ o R² representa el grupo



se hacen reaccionar derivados de fenilamina de fórmula (II) con isotiocianato de metoxicarbonilo, aislándose eventualmente los ésteres de ácidos bencenosulfónicos así obtenidos o

transformándolos eventualmente con ácidos en sus sales fisiológicamente tolerables.

2.- Procedimiento para preparar ésteres de ácidos bencenosulfónicos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 NOV. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ AGEDO Y ROMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz