

20 DIC. 1978 ES

NUMERO	465.587	ⓐ A1
FECHA DE PRESENTACION	2 febrero 1.978	



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

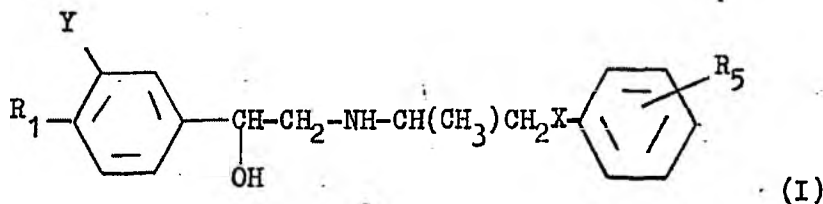
PATENTE DE INVENCION

ⓐ PRIORIDADES: ⓑ NUMERO		ⓓ FECHA	ⓔ PAIS
4419/77 4420/77		3.2.1977 3.2.1977	Inglaterra Inglaterra
ⓕ FECHA DE PUBLICIDAD	ⓖ CLASIFICACION INTERNACIONAL	ⓓ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07C//A61K		
ⓗ TITULO DE LA INVENCION			
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENOSULFONAMIDA Y VENCENOCARBOXAMIDA.			
ⓓ SOLICITANTE (S)			
ALLEN & HANBURY LIMITED.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Three Colts Lane, Bethnal Green - LONDON E2 6LA - GRAN BRETAÑA.			
ⓓ INVENTOR (ES)			
Alexander William Oxford y Ian Harold Coates, ambos de nacionalidad británica.			
ⓓ TITULAR (ES)			
El mismo solicitante.			
ⓓ REPRESENTANTE			
DON BERNARDO JERONIA GOIBURU.			

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de benceno-
sulfonamida y bencenocarboxamida, a su preparación y uso y a
las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Hemos hallado que ciertos derivados de bencenosulfonami-
da y de bencenocarboxamida son útiles para el tratamiento de
los trastornos cardiovasculares tales como angina e hiper-
tensión mediante su habilidad de bloqueo de los β -adrenorre-
ceptores. Varios de estos compuestos ejercen además una útil
10 acción de bloqueo de los α -adrenorreceptores; las activida-
des de α - y β -bloqueo combinadas de estos compuestos los ha-
cen especialmente útiles en el tratamiento de la hiperten-
sión. También pueden ser útiles en el tratamiento de las en-
fermedades vasculares periféricas, v.g. enfermedad de Raynaud
y en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

15 Por lo tanto, de acuerdo con la invención, se propor-
cionan compuestos de fórmula general I:



donde

R_1 es un átomo de halógeno o un grupo NR_2R_3 ;

25 R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, son hi-
drógeno o alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada
o bien R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno, pue-
den formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros
como, por ejemplo, un anillo de piperidina o de pirro-
lidina, que puede contener otro heteroátomo seleccio-
nado entre O, N o S como, por ejemplo, piperazina; o
30 bien R_2 puede ser hidrógeno y R_3 puede ser el grupo

1 R_4 CO o R_4 SO₂ donde R_4 es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ ;
R₅ es hidrógeno o uno o más átomos de halógeno o grupos
hidroxi o alcoxi C₁₋₄ ;

5 X es CH₂, O o un grupo NR₆ donde R₆ es hidrógeno o al-
quilo C₁₋₄ y

Y es SO₂NH₂ o CONH₂.

10 Los compuestos preferidos de acuerdo con esta inven-
ción son aquéllos donde R₁ es cloro, flúor o un grupo amino,
alquil(C₁₋₄)amino o dialquil(C₁₋₄)amino, especialmente un
grupo dimetilamino. R₅ es preferiblemente hidrógeno o haló-
geno, en particular flúor y cuando R₅ es halógeno, puede en-
contrarse en la posición para o meta. X es preferiblemente
CH₂.

15 Un grupo especialmente preferido de compuestos es el
formado por los siguientes. En particular estos compuestos
bloquean los α - y β -adrenorreceptores.

2-fluor-5-[1-hidroxi-2-[3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil] ami-
no]etil] bencenosulfonamida,

20 2-fluor-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]-
bencenosulfonamida,

2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]-
etil] bencenosulfonamida,

2-amino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]-
bencenosulfonamida,

25 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]-2-metil-
aminobencenosulfonamida,

2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenilpropil)ami-
no]etil] benzamida,

30 2-butilmetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)-
amino]etil] bencenosulfonamida,

1 2-fluor-5-[1-hidroxi-2-[3-(3-fluorfenil)-1-metilpropil]ami-
no] etil] bencenosulfonamida,
2-(etilmetilamino)-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)-
amino] etil] bencenosulfonamida.

5 Los compuestos de la invención incluyen todos los
diastereoisómeros y enantiomorfos ópticos posibles y mezclas
de los mismos. La invención también incluye las sales no tó-
xicas y fisiológicamente aceptables de los compuestos, tales
como las sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos.
10 Como sales particulares citaremos los hidrocloruros, malea-
tos, tartratos, etc.

15 Las acciones de bloqueo de los α - y β -adrenorrecepto-
res fueron puestas de manifiesto en el perro anestesiado bi-
lateralmente vagotomizado. Los compuestos se administraron
por inyección a través de una vena femoral canulada.

20 Las actividades β -bloqueantes de los compuestos se
determinaron mediante su capacidad de antagonizar los aumen-
tos del ritmo cardiaco inducidos por la (-)isoprenalina in-
travenosa; a partir de los resultados obtenidos se calcula-
ron los valores DR_{10} para cada antagonista. El valor DR_{10} es
la dosis de antagonista requerida para producir un desplaza-
miento de diez veces hacia la derecha de la curva de dosis de
agonista-respuesta para los aumentos del ritmo cardiaco.

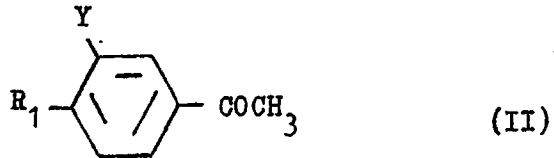
25 Las actividades α -bloqueantes de los compuestos se de-
terminaron por su capacidad de prevención de los aumentos de
la presión sanguínea diastólica inducidos por la fenilefrina
intravenosa. La actividad α -bloqueante fue cuantificada co-
mo valor DR_{10} como se ha descrito antes.

30 Los compuestos de la invención pueden prepararse por

1 diversos procedimientos.

En uno de los procedimientos, los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción de cetonas de fórmula general (II)

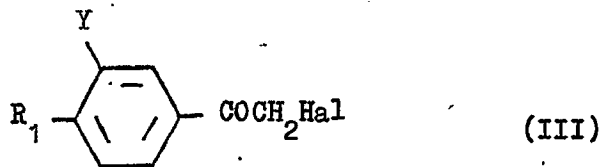
5



10

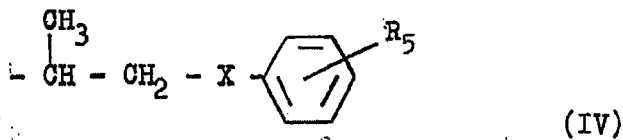
donde Y y R₁ tienen los significados dados anteriormente, con un halógeno, preferiblemente bromo, para formar haloacetonas de fórmula (III)

15



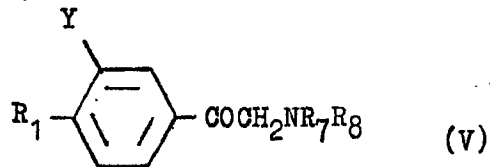
seguido de condensación con una amina NHR₇R₈, donde R₇ es bencilo o el grupo R y R es un grupo de fórmula (IV)

20



y R₈ representa hidrógeno o bencilo, para formar aminoacetonas de fórmula (V)

25

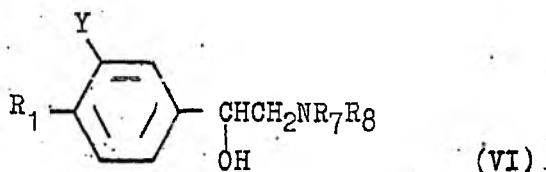


donde R₇ y R₈ tienen el significado dado anteriormente.

30

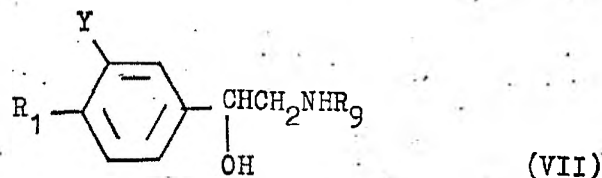
El grupo cetona en un compuesto de fórmula (V) se reduce después a un grupo CHOH con un agente reductor adecuada-

1 do tal como un hidruro metálico complejo, v.g. borohidruro
sódico, para dar un compuesto de fórmula (VI)



donde R_7 y R_8 son los definidos anteriormente. Los compues-
tos de fórmula (VI) donde R_7 es un grupo R y R_8 es hidró-
geno son compuestos de esta invención.

10 Alternativamente, la reducción puede efectuarse por
hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de
metal noble, por ejemplo platino o paladio o mezclas de los
mismos, para formar derivados de 1-fenil-2-aminoetanol de
fórmula (VII)



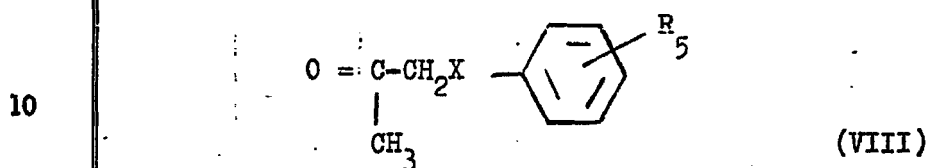
20 donde R_9 representa hidrógeno o el grupo R. Los compuestos
de fórmula (VII) donde R_9 representa el radical R son com-
puestos de la invención.

25 Cuando se utiliza un proceso de reducción no cata-
lítica para reducir la aminocetona (V), los grupos bencilo
de la molécula no son afectados. Para convertir estos grupos
bencilo en átomos de hidrógeno, puede efectuarse una hidroge-
nolisis catalítica posterior para obtener compuestos de
acuerdo con la invención. La hidrogenolisis catalítica pue-
de realizarse empleando hidrógeno y óxido de paladio como
catalizador.

30 Para convertir los compuestos de fórmula (VI) donde

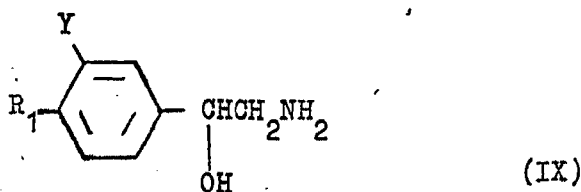
1 R₇ representa bencilo y los compuestos de fórmula (VII) don
de R₉ representa hidrógeno en compuestos de la invención,
es necesario introducir un grupo R.

5 Esto puede conseguirse alquilando reductivamente los
compuestos de fórmula (VI) donde R₇ representa un grupo ben
cilo y R₈ tiene el significado dado anteriormente, con una
cetona apropiada, v.g. de fórmula (VIII).



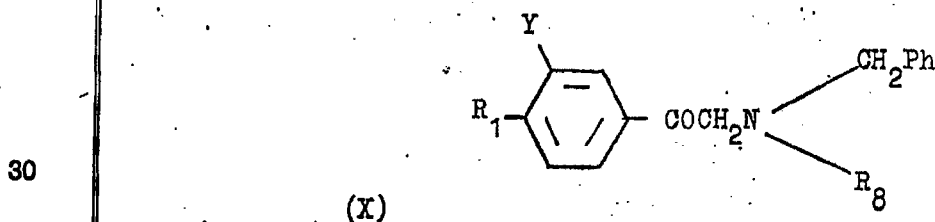
en presencia de hidrógeno y un catalizador adecuado como pla
tino en carbón o paladio en carbón.

15 Alternativamente, puede condensarse una amina de fór
mula (IX)



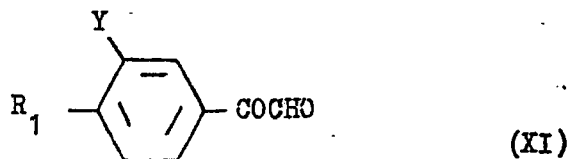
20 con una cetona apropiada que proporcione un grupo R, v.g.
de fórmula (VIII), siendo posteriormente reducido el pro
ducto por hidrogenación catalítica o mediante un agente re
ductor como borohidruro sódico para dar un compuesto de fór
mula (I) de acuerdo con la invención.

25 La alquilación reductiva también puede realizarse di
rectamente sobre una cetona de fórmula (X)

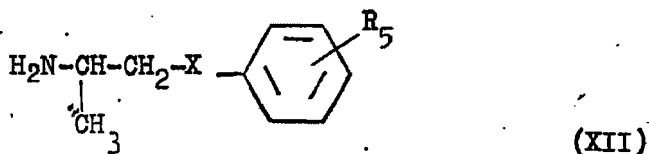


1 donde R_3 tiene el significado dado anteriormente, para formar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

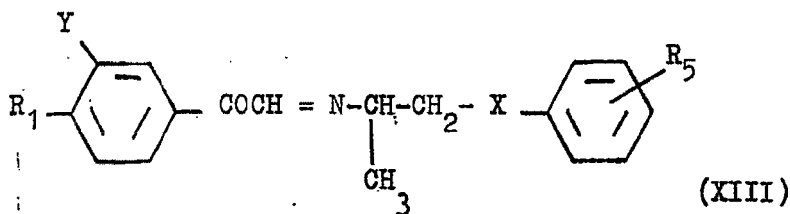
5 En otro procedimiento posible para la producción de compuestos de esta invención, se utiliza como material de partida un glioxal de fórmula (XI)



10 donde R_1 tiene el significado dado anteriormente. Por condensación con una amida de fórmula (XII)



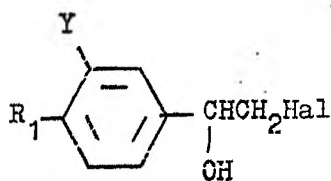
15 el glioxal forma un azometino intermedio de fórmula (XIII)



20 que después se reduce, por ejemplo, con un hidruro metálico complejo, v.g. borohidruro sódico, o con hidrógeno y un catalizador de metal noble, para formar un compuesto de fórmula (I).

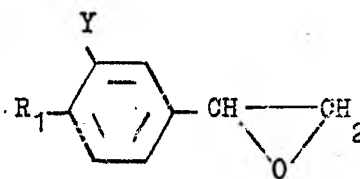
25 En otro método, puede hacerse reaccionar una halohidrina de fórmula (XIV) o un epóxido de fórmula (XV)

1



(XIV)

5



(XV)

donde Y y R_1 tienen los significados dados anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, con una amina de fórmula (XII).

10

Es posible que el grupo de la posición Y sea un grupo convertible en $-\text{CONH}_2$. Este grupo puede convertirse en dicho grupo $-\text{CONH}_2$ en cualquier etapa adecuada de la reacción. Son ejemplos de grupos capaces de convertirse en una etapa adecuada en un grupo $-\text{CONH}_2$ los grupos $-\text{CN}$ y $-\text{COOR}_{10}$, donde R_{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo ciano puede convertirse por hidrólisis o por tratamiento con peróxido de hidrógeno en condiciones básicas. El grupo ácido o éster carboxílico puede convertirse por reacción con amoníaco en un disolvente adecuado como etanol.

15

20

Cuando R_1 representa un átomo de halógeno, generalmente es conveniente que éste se encuentre en los materiales de partida. Cuando R_1 es un grupo NR_2R_3 , éste puede introducirse convenientemente tratando los compuestos de fórmulas (II) y (X) donde R_1 es halógeno, con amoníaco o con una amina HNR_2R_3 en un disolvente, preferiblemente etanol. En la producción de compuestos de fórmula (I) donde R_2 es H y R_3 es distinto de H, puede utilizarse una amina $\text{HN}(\text{H}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$, con subsiguiente separación del grupo bencilo.

25

30

1 Los compuestos de la invención pueden ser aislados como tales o en forma de sales no tóxicas y fisiológicamente aceptables.

5 Los compuestos de la invención pueden formularse para uso en medicina o veterinaria con fines terapéuticos o profilácticos. Por lo tanto, la invención incluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que contienen como ingredientes activos los compuestos de fórmula general (I) o sus sales de adición fisiológicamente aceptables. Como se ha
10 dicho, las sales preferidas son los hidroccloruros, maleatos, tartratos, etc. Estas composiciones pueden presentarse para uso de forma convencional con ayuda de vehículos o excipientes y agentes de formulación a voluntad y con o sin agentes medicinales suplementarios. Estas composiciones incluyen, por
15 ejemplo, preparados sólidos o líquidos para uso oral, supositorios e inyecciones. La forma más conveniente de administración oral es en forma de tabletas que pueden prepararse por métodos convencionales y pueden recubrirse si se desea. Las inyecciones pueden formularse con ayuda de vehículos y
20 agentes fisiológicamente aceptables en forma de soluciones, suspensiones o como productos secos para su reconstitución antes de su empleo. Las dosis de ingrediente activo que pueden utilizarse pueden variar dentro de amplios límites. Las dosis unitarias adecuadas generalmente contienen de 5 a
25 1000 mg y preferiblemente de 20 a 200 mg. Una dosis diaria adecuada será del orden de 300 mg a 3000 mg por vía oral, de acuerdo con la edad y peso del paciente y la gravedad de los síntomas.

30 Para que se comprenda mejor la invención se incluyen los siguientes ejemplos solamente a título ilustrativo.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de 2-cloro-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]-bencenosulfonamida

(a) 5-(2-Bromoacetil)-2-clorobencenosulfonamida

Se trata una solución de 4,7 g de 5-acetil-2-clorobencenosulfonamida en 100 ml de ácido acético glacial con 3,2 g de bromo en 20 ml de ácido acético glacial que se agregan gota a gota y agitando fuertemente a 50°. Después de un periodo inicial de inducción de 5 minutos, disminuye el color del bromo. La adición dura 30 minutos. La solución resultante se agita durante 15 minutos antes de separar el ácido acético a presión reducida. El sólido blanco resultante se disuelve en 30 ml de acetona, se diluye con 250 ml de benceno y la solución se concentra hasta un volumen de 150 ml. Al enfriar se depositan 4,1 g de cristales blancos, p.f. 168-172°.

(b) 2-Cloro-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amino]etil]bencenosulfonamida

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 3,13 g de 5-(2-bromoacetil)-2-clorobencenosulfonamida en 50 ml de butanona y 4,8 g de N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amina. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se tritura con éter seco y se filtra. La solución etérea se evapora a sequedad y el producto se disuelve en 50 ml de etanol y se trata con 0,3 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita durante 30 minutos y se añaden otros 0,3 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico 2 N y el etanol se separa a presión reducida. El concentrado se basifica con hidróxido sódico 5 N y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml de

1 acetato de etilo. Los extractos se lavan dos veces con 50 ml
de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a
sequedad para dar 4,6 g del producto en forma de aceite ama-
rillo. Este aceite se purifica por cromatografía en placas
5 cromatográficas preparativas (sílice, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5 %) y se
convierte en el hidrocioruro, p.f. 120-125°.

(c) Hidrocioruro de 2-cloro-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fe-
nilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

10 Una solución de 0,5 g de 2-cloro-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-
metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amino]etil]bencenosulfo-
namida se hidrogena durante 18 horas sobre 0,05 g de óxido
de paladio (se absorben 64 ml de hidrógeno; cantidad teóri-
ca: 48 ml). Se separa el catalizador por filtración, se lava
con etanol y la solución resultante se evapora a sequedad a
15 presión reducida para dar 0,3 g del producto en forma de es-
puma blanca, p.f. 88-94°.

EJEMPLO 2

Hidrocioruro de 2-flúor-5-[1-hidroxi-2-[[3-(4-fluorfenil)-
1-metilpropil]amino]etil]bencenosulfonamida

20 (a) 5-(2-Bromoacetil)-2-fluorbencenosulfonamida

Una solución de 1,0 g de 5-acetil-2-fluorbencenosul-
fonamida en 30 ml de ácido acético se trata gota a gota con
una solución de 0,736 g de bromo en 4,5 ml de ácido acético
a 50°, en presencia de algunas gotas de bromuro de hidrógeno
25 al 48 % en ácido acético. Después de agitar durante 15-20 mi-
nutos, se separa el disolvente a presión reducida. El resi-
duo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y se lava con
50 ml de bicarbonato sódico al 8 % y 50 ml de agua. Después
30 se seca la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se con-
centra para dar 1,2 g de un aceite pardo pálido que se cris-

1 taliza en benceno/acetona, p.f. 129-132°.

(b) Hidrocloreuro de 2-flúor-5-[[bis(fenilmetil)amino]acetil]-
bencenosulfonamida

5 Se añaden gota a gota 1,94 ml de dibencilamina en
5 ml de butanona a una solución agitada de 1,0 g de 5-(bro-
moacetil)-2-fluorbencenosulfonamida en 60 ml de butanona.
Se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambien-
te. El sólido precipitado se separa por filtración y el fil-
trado se concentra a presión reducida. El residuo se convier-
te en el hidrocloreuro, 1,01 g, p.f. 198-200°.

10 (c) Hidrocloreuro de 2-flúor-5-[1-hidroxi-2-[[3-(4-fluorfe-
nil) 1-metil propil] amino] etil] bencenosulfonamida

15 Una mezcla de 2,2 g de 2-flúor-5-[[bis(fenilmetil)-
amino]acetil]bencenosulfonamida y 3,48 g de 4-[4-fluorfenil]-
butan-2-ona en 50 ml de etanol se hidrogena a la temperatura
ambiente y a la presión atmosférica en presencia de 0,42 g
de óxido de paladio al 10 % en carbón, previamente reducido,
y 0,42 g de óxido de platino al 5 % en carbón, hasta que ce-
sa la absorción de hidrógeno. Se separan el catalizador y el
20 disolvente y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se
precipita con éter de petróleo (p.e. 60-80°). El producto
crudo se cromatografía sobre sílice (35 g, Merck 70-230 ma-
llas) y se eluye con acetato de etilo que contiene 10 gotas
de hidróxido amónico por cada 250 ml. Se desprecia la prime-
ra fracción (300 ml) pero por evaporación de la segunda frac-
ción (375 ml) se obtienen 0,8 g de un aceite incoloro que se
25 convierte en el hidrocloreuro, 0,85 g, p.f. 95-105°.

30 De forma similar se convierten 2,5 g de 2-fluor-5-
[[bis(fenilmetil)amino]acetil]bencenosulfonamida y 5 g de

1 4-fenilbutan-2-ona en 0,4 g de hidrocioruro de 2-fluor-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] bencenosulfonamida, p.f. 80-95°.

EJEMPLO 3

5 Dihidrocioruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] bencenosulfonamida

(a) 5-Acetil-2-dimetilaminobencenosulfonamida

10 En una vasija cerrada se calienta sobre un baño de vapor, durante 16 horas, una mezcla de 0,5 g de 5-acetil-2-cloro-bencenosulfonamida en 10 ml de etanol y 5 ml de dimetilamina al 33 % en etanol. Se separan los disolventes a presión reducida y el residuo se cristaliza en etanol para dar 0,31 g del producto, p.f. 184-185°.

(b) 5-Bromoacetil-2-dimetilaminobencenosulfonamida

15 Una solución de 1 g de 5-acetil-2-dimetilaminobencenosulfonamida en 70 ml de cloroformo se trata gota a gota con 0,75 g de bromo en 10 ml de cloroformo y con 2 ml de bromuro de hidrógeno al 48 % en ácido acético. La mezcla se agita durante 3 horas y se filtra. El producto, 2,04 g de un sólido amarillo brillante, se decolora rápidamente a la luz del sol. El compuesto se distribuye entre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de carbonato sódico y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en acetato de etilo para dar 1,1 g del compuesto bromoacetílico, p.f. 142-143°.

25 (c) Hidrocioruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[bis(fenilmetil)amino] etil] bencenosulfonamida

30 Una solución de 2,4 g de 5-bromoacetil-2-dimetilaminobencenosulfonamida en 100 ml de butanona se trata con

1 1,5 ml de dibencilamina y 10 ml de óxido de propileno y la
mezcla se calienta a reflujo durante 4,5 horas antes de sepa-
rar el disolvente a presión reducida. El aceite amarillo re-
sultante se disuelve en etanol absoluto y se trata con
5 1,2 g de borohidruro sódico durante 1 hora antes de acidular
la mezcla con ácido clorhídrico diluido y separar el etanol
a presión reducida. El producto se extrae en tres porciones
de 150 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lava
con 100 ml de una solución de bicarbonato sódico y 100 ml de
10 agua y después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora
a sequedad. El residuo se convierte en el hidrocioruro,
1,5 g, p.f. 180-183° (desc.).

(d) Dihidrocioruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-me-
til-3-fenilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

15 Una solución de 4,4 g de 2-dimetilamino-5-[1-hidro-
xi-2-[bis(fenilmetil)amino]etil]bencenosulfonamida en 300 ml
de etanol absoluto se hidrogena sobre 0,5 g de paladio en
carbón y 0,5 g de platino en carbón con 4-fenilbutan-2-ona
a 50 psi (3,5 kg/cm²) y a la temperatura ambiente durante
20 18 horas, en un hidrogenador Cook. El catalizador se sepa-
ra por filtración y el disolvente se elimina a presión redu-
cida. El aceite residual se disuelve en 10 ml de acetato de
etilo y se precipita en 400 ml de éter de petróleo (p.e. 60-
25 80°). El aceite resultante se cromatografía en 30 g de síli-
ce Merck y se eluye con acetato de etilo conteniendo 10 go-
tas de solución de amoniaco 0,88 N por cada 200 ml. El com-
puesto del título se aísla en forma de espuma y se convier-
te en el hidrocioruro, 2,6 g, p.f. 120-130°.

30 De forma similar se convierte la 2-dimetilamino-5-
[1-hidroxi-2-[bis(fenilmetil)amino]etil]bencenosulfonamida

1 (Compuesto A) en los siguientes compuestos por alquilación reductiva con la cetona apropiada:

5 Hidrato de dihidrocloruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-2-fenoxi)etil] amino] etil] bencenosulfonamida (1,2 g), p.f. 120-130°, a partir de 2,2 g del Compuesto A y 2,7 g de 1-fenoxipropan-2-ona.

10 Trihidrocloruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[[1-metil-2-(metilfenil)amino] etil] amino] etil] bencenosulfonamida (2,6 g), p.f. 130-140°, a partir de 4,45 g del Compuesto A (hidrocloruro) y 7,4 g de 1-(metilfenilamino)-2-propionona.

15 Dihidrocloruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(4-fluorfenil)-1-metilpropil] amino] etil] bencenosulfonamida (2,0 g), p.f. 126-134°, a partir de 3,9 g del Compuesto A (hidrocloruro) y 6,6 g de 4-fluorobencilacetona.

En este último caso, la hidrogenación dura 65 horas en lugar de 18.

EJEMPLO 4

20 Monohidrato de dihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil]-2-(1-piperidinil)-bencenosulfonamida

(a) 5-Acetil-2-(1-piperidinil)bencenosulfonamida

25 Una solución de 1 g de 5-acetil-2-fluorobencenosulfonamida y 0,98 g de piperidina en 50 ml de etanol se calienta a reflujo durante 3,5 horas. Se separa el disolvente y el residuo se disuelve en 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se concentra y el producto se cristaliza en isopropanol, 0,92 g, p.f. 130,5-131,5°.

30

1 (b) Hidrobromuro de 5-(2-bromoacetil)-2-(1-piperidinil)ben-
cenosulfonamida

5 Una solución de 1,13 g de bromo en 23 ml de cloro-
formo se agrega gota a gota a una suspensión a reflujo de
2 g de 5-acetil-2-(1-piperidinil)bencenosulfonamida en
100 ml de cloroformo y 2,3 g de bromuro de hidrógeno al 48 %
en ácido acético. Después la suspensión se agita durante
1 hora y se decanta el cloroformo. El residuo se recrista-
liza en etanol-acetato de etilo para dar el hidrobromuro,
10 p.f. 185-189° (deso.).

(c) 5-[1-Hidroxi-2-[bis(fenilmetil)amino] etil]-2-(1-piperi-
dinil)bencenosulfonamida

15 Una solución de 3,34 g de dibencilamina en 10 ml de
butanona se agrega a una suspensión fuertemente agitada de
2,5 g de hidrobromuro de 5-(2-bromoacetil)-2-(1-piperidinil)-
bencenosulfonamida en 100 ml de butanona. Al cabo de 3 horas
se filtra la mezcla y el filtrado se concentra hasta formar
un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en 100 ml de eta-
nol y se trata con 0,42 g de borohidruro sódico a la tempe-
20 ratura ambiente. Al cabo de 1 hora, se destruye el exceso
de borohidruro con ácido clorhídrico 2 N. Se separa el eta-
nol, el residuo se basifica con solución de bicarbonato só-
dico al 8 % y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de
25 etilo. Los extractos se lavan con 100 ml de agua, se secan
y se concentran hasta dar 2,7 g de un aceite amarillo páli-
do. Este se cromatografía sobre 50 g de Kieselgel 60 Merck
para dar el producto en forma de sólido blanco, 2 g, p.f.
30 133-142°.

1 (d) Monohidrato de dihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]-2-(1-piperidinil)bencenosulfonamida

5 Una solución de 1,73 g de 4-fenilbutan-2-ona y 1,4 g de 5-[1-hidroxi-2-[bis(fenilmetil)amino]etil]-2-(1-piperidinil)bencenosulfonamida en 200 ml de etanol se hidrogena sobre una mezcla de 0,28 g de paladio al 10 % en carbón y 0,28 g de paladio al 5 % en carbón en un hidrogenador Cook a 40 psi (2,8 kg/cm²), durante 24 horas. Se separan el catalizador y el disolvente y el aceite residual se disuelve en 5 ml de acetato de etilo y se precipita en 300 ml de éter de petróleo (p.e. 60-80°). Este aceite se cromatografía en 10 30 g de sílice Merck y se eluye con acetato de etilo que contiene 10 gotas de solución de amoníaco 0,88 N por cada 200 ml. El compuesto del título se aísla en forma de espuma que se convierte en el hidrocloreuro, 800 mg, p.f. mal definido pero superior a 114°.

15 Análisis para C₂₃H₃₃N₃O₃S.2HCl.H₂O:

20 Calculado : C, 52,8; H, 7,1; N, 8,05 %

Encontrado: C, 52,4; H, 6,7; N, 8,0.

EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de 2-dietilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

25 (a) 5-Acetil-2-dietilaminobencenosulfonamida

Se calienta a reflujo durante 22 horas una solución de 6,5 g de 5-acetil-2-fluorbencenosulfonamida, 7,0 ml de dietilamina y 200 ml de etanol absoluto. La solución se concentra hasta una goma a presión reducida y se distribuye entre 100 ml de acetato de etilo y 120 ml de agua. Se separa 30 la fase orgánica y se evapora a sequedad. Por trituración

1 del residuo con isopropanol acuoso se obtiene el compuesto dietilamínico en forma de cristales crema, 5,9 g, p.f. 103-105°.

5 (b) Hidrobromuro de 5-bromoacetil-2-dietilaminobencenosulfonamida

10 Una mezcla agitada de 5,5 g de 5-acetil-2-dietilaminobencenosulfonamida, 275 ml de cloroformo y 13,75 ml de bromuro de hidrógeno al 48 % en ácido acético se trata gota a gota con 1,19 ml de bromo en 110 ml de cloroformo a lo largo de 2 horas. Después la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se decanta el cloroformo del semisólido precipitado que se lava con 300 ml de cloroformo y después con 400 ml de acetato de etilo para dar el hidrobromuro de la bromoacetona en forma de sólido cristalino blanco (8,4 g), p.f. 135-138° (de etanol-acetato de etilo).

15 (c) 2-Dietilamino-5-[1-hidroxi-2-(dibencilamino)etil]bencenosulfonamida

20 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 4,5 g de hidrobromuro de 5-bromoacetil-2-dietilaminobencenosulfonamida, 2,5 ml de dibencilamina, 22,5 ml de óxido de propileno y 250 ml de butanona. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en 150 ml de etanol absoluto. Se agregan 0,7 g de borohidruro sódico y la solución se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La solución se evapora a sequedad a presión reducida, se acidula con ácido clorhídrico 2 N y después se basicifica con hidrógeno-carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se evaporan los extractos y el residuo (6,2 g) se disuelve en etanol y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo y se evapora a sequedad a presión reducida. El sólido obte-

25

30

1 nido se tritura con acetato de etilo para dar 5,02 g del hidrocloreuro crudo, p.f. 230-240° (en etanol-acetato de etilo).

5 Se disuelven 5,02 g de la sal en agua caliente, se filtra y se basifica con bicarbonato sódico. La solución enfría se extrae cuatro veces con 50 ml de acetato de etilo. Por separación del disolvente se obtiene la base libre en forma de sólido crema, 2,17 g, p.f. 133-135°.

10 (a) Dihidrocloreuro de 2-dietilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

15 Una mezcla de 1,17 g de 2-dietilamino-5-[1-hidroxi-2-(dibencilamino)etil]bencenosulfonamida, 0,2 g de óxido de paladio al 10 % en carbón, 0,2 g de óxido de platino al 5 % en carbón, 1,48 g de 4-fenilbutan-2-ona y 500 ml de etanol
20 absoluto se hidrogena durante la noche a la temperatura ambiente y 50 psi (3,5 kg/cm²) en un hidrogenador Cook. Se separan el catalizador y el disolvente para dar 2,0 g de un aceite móvil. Este material se cromatografía en una columna de 35 g de sílice Merck (70-230 mallas). Por elución con acetato de etilo conteniendo 10 gotas de hidróxido amónico 0,88 N por cada 250 ml de acetato de etilo, se obtiene una primera fracción de 200 ml que se desprecia, seguida de una fracción de 270 ml que se concentra a presión reducida para dar 1,0 g de un aceite incoloro. Este aceite se convierte
25 en el hidrocloreuro, 0,7 g, p.f. 140-150°.

30 De forma similar, por alquilación reductiva de la 2-dietilamino-5-[1-hidroxi-2-(dibencilamino)etil]-bencenosulfonamida (Compuesto B) con la cetona apropiada se obtienen los siguientes compuestos:

1 Trihidrocloruro de 2-dietilamino-5-[1-hidroxi-2-[[1-
metil-2-(metilfenilamino)etil]amino]etil] bencenosulfonami-
da (0,87 g), p.f. 140-150° (desc.) a partir de 2,25 g del
Compuesto B y 3,25 g de 1-(metilfenilamino)-2-propanona.

5 2-Dietilamino-5-[1-hidroxi-2-[[1-metil-3-(4-fluorfe-
nil)propil]amino]etil] bencenosulfonamida (0,5 g), p.f. 106-
110°, a partir de 1,9 g de Compuesto B y 4,02 g de 4-fluor-
bencilacetona.

10 El catalizador en estas dos últimas reacciones es so-
lamente óxido de paladio al 10 % en carbón.

EJEMPLO 6

Dihidrocloruro de 2-amino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenil-
propil)amino]etil] bencenosulfonamida

15 (a) 5-Acetil-2-aminobencenosulfonamida

Una solución de 0,5 g de 5-acetil-2-fluorbencenosulfo-
namida en 40 ml de etanol saturada de amoniaco se calienta
a 100°C durante la noche en una bomba. Por concentración de
la solución resultante se obtienen 0,4 g de un sólido cris-
talino amarillo, p.f. 263-264° (en etanol).

20 (b) 2-Amino-5-(2-bromoacetil)bencenosulfonamida

25 Se calienta a reflujo durante la noche una suspensión
de 0,25 g de 2-amino-5-acetilbencenosulfonamida y 0,523 g
de bromuro cúprico en 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de
cloroformo. El bromuro cuproso se separa por filtración y el
filtrado se concentra, se disuelve en 20 ml de acetato de
etilo y se lava dos veces con 20 ml de agua. Después se se-
ca la fase orgánica y se concentra para dar 0,3 g de un só-
lido incoloro que por espectroscopía de RMN se demuestra que
30 es una mezcla 3:1 de bromoacetona y material de partida. Es-
te producto se utiliza sin purificarlo.

1 (c) 2-Amino-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amino]etil]bencenosulfonamida

5 Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de 0,5 g de 2-amino-5-(2-bromoacetil)bencenosulfonamida, 0,45 g de N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amina y 2,5 ml de óxido de propileno en 30 ml de 2-butanona. Después se concentra la solución para dar 0,7 g de un aceite pardo rojizo que se disuelve en 30 ml de etanol absoluto y se trata con 258 mg de borohidruro sódico a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después se destruye el exceso de borohidruro con ácido clorhídrico 2 N y el etanol se separa a presión reducida. El residuo se basifica con bicarbonato sódico al 8 % y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavan con 100 ml de agua, se secan y se concentran hasta dar 0,63 g de un aceite naranja. El aceite se disuelve en 10 ml de acetona y se reprecipita en forma de sólido naranja (340 mg) por adición de éter de petróleo (p.e. 60-80°). La purificación cromatográfica de este sólido sobre placas de sílice [Merck ST17; elución con cloroformo/metanol 5:1] y conversión del producto en hidrocloreuro se obtienen 0,2 g del compuesto del título, p.f. 133-136°.

20 (d) Dihidrocloreuro de 2-amino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

25 Una solución de 0,2 g de 2-amino-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amino]etil]bencenosulfonamida en 50 ml de acetato de etilo y 1 ml de ácido acético se hidrogena sobre 200 g de óxido de paladio al 10 % en carbón. La absorción de hidrógeno es de 13,5 ml a lo largo de 80 minutos (la absorción teórica es 10,6 ml). El catalizador se separa por filtración y el filtrado se diluye con 150 ml

30

1 de éter seco. Se precipita el hidrocloreto por adición de ácido clorhídrico etéreo, 130 mg, p.f. 129-136° (deso.).

EJEMPLO 7

5 Sesquihidrocloreto de 2-etilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil] bencenosulfonamida

(a) 5-Acetil-2-etilamino-bencenosulfonamida

10 Se calienta a 100° durante 16 horas, en una bomba, una solución de 6,0 g de 5-acetil-2-fluorbencenosulfonamida y 25 ml de una solución de etilamina al 70 % en agua en 100 ml de etanol absoluto. La solución amarilla resultante se evapora a volumen reducido para depositar 6,0 g del compuesto del título en forma de sólido cristalino blanquecino, p.f. 201-204° (de etanol).

15 (b) 5-(Bromoacetil)-2-etilaminobencenosulfonamida

20 Se calienta a reflujo con agitación, durante 18 horas, una solución de 2,4 g de 5-acetil-2-etilaminobencenosulfonamida en 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de cloroformo, en presencia de 4,4 g de bromuro cúprico. El precipitado se separa por filtración y el disolvente se separa a presión reducida. El sólido pardo resultante se disuelve en 200 ml de acetato de etilo, se lava dos veces con 10 ml de agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo se recrystaliza dos veces en cloroformo para dar 1,6 g del compuesto del título en forma de sólido cristalino blanquecino, p.f. 156-157°.

25 (c) Sesquihidrocloreto de 2-etilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil] bencenosulfonamida

30 Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una solución de 0,96 g de 5-bromoacetil-2-etilaminobencenosulfonamida y

1 1,4 g de N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil)amina y
5 ml de óxido de propileno en 70 ml de butanona. El disol-
vente se separa a presión reducida para dar un aceite amari-
llo pálido que se agrega gota a gota sobre 200 ml de éter de
5 petróleo (p.e. 60-80°) para dar una goma sólida. Este mate-
rial, sin purificarlo, se disuelve en 100 ml de acetato de
etilo y se hidrogena sobre 0,3 g de paladio en carbón y
0,3 g de platino en carbón, en presencia de 2 ml de ácido
acético durante 18 horas. Se separa el catalizador por fil-
10 tración y la solución incolora resultante se trata con clo-
ruro de hidrógeno etéreo para dar 1,0 g del hidrocioruro,
p.f. 120-125°.

EJEMPLO 8

15 Dihidrocioruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)-
amino] etil]-2-metilaminobencenosulfonamida

(a) 5-Acetil-2-[N-metil-N-(fenilmetil)amino] bencenosulfona-
mida

20 Una solución de 0,7 g de 5-acetil-2-clorobencenosulfo-
namida y 1,1 g de bencilmetilamina en 40 ml de etanol se ca-
lienta en una bomba a 120° durante 3 días. La solución roja
resultante se evapora a volumen reducido para depositar el
compuesto del título en forma de cristales de color amarillo
pálido que se recristalizan dos veces en etanol absoluto pa-
ra dar 0,4 g de un sólido cristalino blanquecino, p.f. 159-
25 161°.

(b) 5-Bromoacetil-2-metilaminobencenosulfonamida

30 Una solución de 0,96 g de 5-acetil-2-(N-metil-N-fenil-
metilamino)bencenosulfonamida en 40 ml de cloroformo se agre-
ga con agitación a una suspensión de 1,4 g de bromuro cúpri-
co en 50 ml de acetato de etilo a reflujo, durante un pe-

1 riodo de 30 minutos y la mezcla resultante se agita a re-
flujo durante 16 horas más. El bromuro cuproso precipitado
se separa por filtración y la solución se evapora a sequedad.
El aceite oscuro resultante se disuelve en 50 ml de cloro-
5 formo, se filtra a través de tierra de diatomeas y se evapo-
ra a sequedad para dar 0,9 g de una espuma amarilla. Este
material se recristaliza dos veces en cloroformo para dar
0,6 g del compuesto del título, p.f. 170-172° (desc.).

10 (c) Dihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpro-
pil)amino]etil]-2-metilaminobencenosulfonamida

Se calienta a reflujo una solución de 1,0 g de 5-bro-
moacetil-2-metilaminobencenosulfonamida y 1,2 g de N-bencil-
2-amino-4-fenilbutano en 70 ml de butanona con 5 ml de óxi-
do de propileno, durante 4,5 horas. Se separa el disolvente
15 a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido que se
agrega gota a gota sobre 100 ml de éter de petróleo (p.e.
60-80°) para dar una goma sólida. Este material, sin purificar-
lo, se disuelve en 100 ml de acetato de etilo y 2 ml de áci-
do acético y se hidrogena sobre 0,3 g de paladio en carbón
20 y 0,3 g de platino en carbón, durante 18 horas. Absorción
de hidrógeno: 200 ml; absorción teórica: 145 ml. El catali-
zador se separa por filtración y la solución incolora resul-
tante se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para precipi-
tar un sólido blanco que se vuelve rosa al cabo de varios
25 minutos. Este sólido se separa por filtración y se seca a
vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido
pardo, 1,0 g, p.f. 115-125°.

1

EJEMPLO 9

Dihidrocloruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]benzamida

(a) 5-Acetil-2-dimetilaminobenzoato de metilo

5

Se añaden 3,8 g de cloruro de aluminio anhidro en polvo a una solución de 5,0 g de N,N-dimetilantranilato de metilo en 50 ml de dicloruro de etileno agitada en un baño de hielo para dar una solución de color amarillo verdoso oscuro. Después de agitar durante 10 minutos, se agrega gota a gota, a lo largo de 5 minutos, una solución de 4,2 g de cloruro de aluminio anhidro y 2,42 g de cloruro de acetilo en 25 ml de dicloruro de etileno. Al cabo de 15 minutos se calienta la solución a reflujo con agitación y después se calienta a reflujo durante 1 hora. La reacción se termina antes de que la goma verde habitualmente observada en esta reacción tenga tiempo de separarse. La solución amarilloverdosa oscura se deja enfriar y después se vierte en 100 ml de agua y hielo. La mezcla se extrae cuatro veces con 100 ml de éter y el extracto se lava tres veces con 20 ml de bicarbonato sódico al 8 % y se seca sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente se obtienen 2,2 g de un aceite. Este se absorbe en 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de ciclohexano sobre 50 g de kieselgel 60 Merck. Por elución con 200 ml de acetato de etilo-ciclohexano 1:9 y 200 ml de la misma mezcla 1:4, se obtienen 0,57 g de material de partida. Mediante una nueva elución con 300 ml de acetato de etilo-ciclohexano 2:3 se obtienen 1,26 g de la cetona en forma de goma de color amarillo pálido que cristaliza al triturar con ciclohexanona. Se recogen los cristales en forma de prismas y se re-

10

15

20

25

30

1 cristalizan en una mezcla de éter-éter de petróleo (60-80°)
para dar una muestra que funde a 65,5-67°.

(b) 5-Bromoacetil-2-dimetilaminobenzoato de metilo

5 Una solución de 0,5 g de 5-acetil-2-dimetilaminoben-
zoato de metilo en 25 ml de cloroformo se trata con 1,3 ml
de bromuro de hidrógeno al 48 % en ácido acético y a la so-
lución agitada a la temperatura ambiente se añaden 0,366 g
de bromo en 5,9 ml de cloroformo, a lo largo de un periodo
10 de 30 minutos. La solución se diluye con éter y se separa
por decantación y la goma residual se trata con 25 ml de
agua y se extrae tres veces con 50 ml de éter. El extracto
amarillo pálido se seca sobre sulfato sódico y por separa-
ción del disolvente se obtiene el compuesto del título en
15 forma de aceite amarillo que se cristaliza por trituración
con éter y ciclohexano. El producto se recoge en forma de
sólido amarillo pálido (0,44 g), p.f. 94-97°. Por recrista-
lización en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°)
se obtiene una muestra que funde a 96,5-98,5°.

20 (c) Benzoato de 2-dimetilamino-5-[[bis(fenilmetil)amino]ace-
til]metilo

25 Se hierve a reflujo durante 3 horas una solución de
1,5 g de 5-bromoacetil-2-dimetilaminobenzoato de metilo,
1,1 g de dibencilamina y 3,0 g de óxido de propileno en
100 ml de butanona. La solución amarilla pálida se concen-
tra por evaporación rotatoria hasta formar un aceite que se
recoge en 100 ml de etanol y se trata con 0,34 g de borohi-
druro sódico. La solución se mantiene a la temperatura am-
biente durante 18 horas y después se acidula con 10 ml de
30 ácido clorhídrico 2 N para eliminar el exceso de borohidru-
ro, se basifica con bicarbonato sódico y se diluye con 200 ml de

1 agua. La solución turbia se extrae cinco veces con 100 ml de
éter y el extracto etéreo se lava cuatro veces con 25 ml de
5 agua y se seca sobre sulfato sódico. Por separación del di-
solvente se obtienen 2,28 g del compuesto del título en for-
ma de aceite viscoso espeso de color amarillo pálido. Este
material se utiliza en la siguiente etapa sin purificarlo.

(d) 2-Dimetilamino-5-[[bis(fenilmetil)amino]acetil]benza-
mida

10 Una solución de 1,08 g de 2-dimetilamino-5-[[bis(fe-
nilmetil)amino]acetil]benzoato de metilo y 7,5 g de amonia-
co en 100 ml de metanol se calienta a 100° en un autoclave
Roth durante 65 horas. Después la temperatura se eleva a
110° y se continúa calentando durante 21 horas. Por separa-
15 ción del disolvente se obtiene una goma que se absorbe des-
de 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de ciclohexano en 20 g
de kieselgel 60 Merck. Por elución con 50 ml de ciclohexano,
100 ml de ciclohexano-acetato de etilo 9:1 y 100 ml de ci-
clohexano-acetato de etilo 4:1, se obtienen 0,58 g del és-
ter de partida. Mediante una nueva elución con 50 ml de ci-
20 clohexano-acetato de etilo 1:1 y 150 ml de acetato de etilo
se obtienen 0,51 g del compuesto del título en forma de vi-
drio.

25 Parte de este material (0,22 g) se recoge en etanol
y la solución se filtra y se trata con cloruro de hidrógeno
etéreo. El dihidrocloruro separado en forma de sólido cre-
ma, se recoge y se seca a vacío para dar 10,23 g de un mate-
rial que oscurece a 180° y funde a 235-240°.

(e) Dihidrocloruro de 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-
metil-3-fenilpropil)amino]etil]benzamida

30 Se someten a hidrogenación previa 0,28 g de óxido de

1 paladio al 10 % en carbón en 40 ml de etanol, se agrega una
solución de 1,05 g de 2-dimetilamino-5-[[bis(fenilmetil)ami-
no]acetil]benzamida y 0,43 g de bencilacetona en 40 ml de
5 etanol y la mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente
y a la presión atmosférica. La absorción de hidrógeno es com-
pleta al cabo de 24 horas.

La solución se filtra a través de tierra de diatomeas
para separar el catalizador y se concentra hasta un aceite.
Este aceite forma un sólido gris pálido al triturarlo con
10 éter y ciclohexano. El sólido se recoge y se seca a vacío
(0,65 g), p.f. 104-115°. El sólido residual se extrae con
50 ml de tolueno caliente. Se filtra el extracto y se con-
centra y el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etil-
15 lo. Esta solución se lava tres veces con 10 ml de agua y
se seca sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente
se obtiene una goma que se absorbe a partir de 10 ml de ace-
tato de etilo y 2 ml de metanol en 15 g de kieselgel 60
Merck. Por elución con 100 ml de acetato de etilo se obtie-
ne una fracción que se desprecia. Mediante una nueva elu-
20 ción con 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de acetato de
etilo-metanol 20:1 y 200 ml de la misma mezcla 9:1, se ob-
tienen 0,5 g de la fenetanolamina en forma de goma inco-
lora. Esta se recoge en etanol y se trata con cloruro de
hidrógeno etéreo. El dihidrocloruro se separa en forma de
25 sólido crema, p.f. 176-178° (desc.).

EJEMPLO 10

Hidrocloruro de 2-cloro-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenil-
propil)amino]etil]benzamida

(a) 5-Acetil-2-clorobenzamida

30 Una solución de 7,6 g de 4-cloro-3-cianoacetofenona en.

1 150 ml de alcohol absoluto se trata con 5 ml de hidróxido sódico 2 N y 50 ml de peróxido de hidrógeno al 28 % y la mezcla se calienta a 50° con fuerte agitación. Al cabo de 1 hora, la cromatografía en capa fina indica que la reacción es
5 completa. La solución se neutraliza con ácido clorhídrico 2 N y el etanol se separa a presión reducida. La mezcla resultante se diluye con 100 ml de agua y se extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de agua, se secan y evaporan a sequedad para dar un sólido amarillo que se recristaliza dos veces
10 en etanol para dar 5,3 g del compuesto del título, p.f. 183-184°.

(b) 5-(2-Bromoacetil)-2-clorobenzamida

15 Una solución de 1,0 g de 5-acetil-2-clorobenzamida en 30 ml de ácido acético glacial a 50° se trata mediante la lenta adición gota a gota de una solución de 0,26 ml de bromo en 10 ml de ácido acético glacial. La solución de color paja resultante se mantiene a 50° durante 30 minutos más después de completada la adición. El ácido acético se separa a
20 presión reducida y el sólido resultante se recristaliza dos veces en acetato de etilo para dar 0,57 g del compuesto del título, p.f. 158-160°.

(c) 2-Cloro-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-fenilpropil)-N-(fenilmetil) amino]etil] benzamida

25 Una solución de 2,0 g de 5-(2-bromoacetil)-2-clorobenzamida en 50 ml de acetona se trata con 3,5 g de N-bencil-2-amino-4-fenilbutano a la temperatura ambiente, durante la noche. La solución roja resultante se evapora a sequedad y se tritura con éter seco. El hidrobromuro de N-bencil-2-amino-4-fenilbutano precipitado se separa por filtración, se la
30

1 va con éter y la solución etérea se evapora a sequedad. El
aceite amarillo resultante se disuelve en 150 ml de etanol y
se trata a la temperatura ambiente con 1,2 g de borohidru-
5 ro sódico durante 2 horas. El exceso de borohidru-
ro se destruye con ácido clorhídrico diluido y el etanol se separa a pre-
sión reducida, y el residuo se basifica con hidróxido sódico
2 N y se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo. La
capa orgánica se lava con agua, se seca y evapora a sequedad
para dar una espuma amarilla que se disuelve en 100 ml de
10 éter seco y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar
el compuesto del título en forma de sólido blanco fino. Este
material se utiliza directamente en la siguiente etapa.

(d) Hidrocioruro de 2-cloro-5-[1-hidroxi-2-[N-(1-metil-3-
fenilpropil)amino] etil] benzamida

15 Una solución de 0,3 g de hidrocioruro de 2-cloro-5-
[1-hidroxi-2-[N-1-metil-3-fenilpropil]-N-(fenilmetil)]amino]
etil] benzamida en 30 ml de etanol absoluto se hidrogena so-
bre 30 mg de paladio al 10 % en Kieselguhr durante 2,5 horas
hasta que cesa la absorción de hidrógeno (20 ml; teórico:
20 15 ml). El catalizador se separa por filtración, se lava con
etanol y se evapora a sequedad para dar el compuesto del tí-
tulo en forma de espuma blanca (0,24 g).

Análisis para $C_{19}H_{23}ClN_2O_2 \cdot HCl$:

Encontrado : C, 59,5; H, 6,3; N, 7,0

25 Calculado: C, 59,5; H, 6,3; N, 7,3 %.

EJEMPLO 11

Hidrato de hidrocioruro de 2-cloro-5-[2-[[3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil] amino]-1-hidroxietyl] bencenosulfonamida

(a) Hidrocioruro de 2-cloro-5-[2-[[3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil] fenilmetil] amino]-1-hidroxietyl-bencenosulfonamida

Una solución de 2,0 g de 5-bromoacetyl-2-clorobencenosulfonamida en 60 ml de acetona se trata a unos 20°C, durante 16 horas, con N-[3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil]-N-(fenilmetil)amina (a partir de 2,6 g, 0,012 moles, del hidrocioruro). Después se separa la acetona a presión reducida y el aceite residual se tritura con éter seco. El hidrobromuro sólido se separa por filtración y la solución etérea se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 40 ml de etanol y se trata con 1,0 g (4,0 equivalentes) de borohidruro sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas antes de acidular con ácido clorhídrico 2 N y separar el etanol a presión reducida. El pH se ajusta a 10 por adición de hidróxido sódico 5 N y la mezcla se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lava dos veces con 30 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El aceite resultante se cromatografía sobre placas de sílice preparativas y el componente principal se separa y trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco, 0,7 g, p.f. 110-120°.

(b) Hidrato de hidrocioruro de 2-cloro-5-[2-[[3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil] amino]-1-hidroxietyl] bencenosulfonamida

Una solución de 0,2 g de hidrocioruro de 2-cloro-5-

1 [2-[[3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil] fenilmetil)amino]-1-hi-
droxietil]bencenosulfonamida en 30 ml de etanol absoluto se
hidrogena sobre 20 mg de óxido de paladio al 10 % en carbón
5 y se han absorbido 15 ml de hidrógeno. Se separa el catali-
zador por filtración y el filtrado se evapora a presión re-
ducida para dar 0,135 g del compuesto del título en forma
de sólido blanco friable.

Análisis para $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3S.HCl.H_2O$:

10 Encontrado : C, 47,5; H, 5,3; N, 5,9

Calculado : C, 47,4; H, 5,5; 6,1 %.

EJEMPLO 12

Dihidrocioruro de 2-dimetilamino-5-[2-[[3-(3-fluorfenil)-1-
metilpropil]amino]-1-hidroxietyl]bencenosulfonamida

15 Una solución de 2,2 g de 5-[2-[bis(fenilmetil)amino]-
1-hidroxietyl]-2-(dimetilamino)bencenosulfonamida en 300 ml
de etanol absoluto se hidrogena sobre 0,5 g de paladio en
carbón y 0,5 g de platino en carbón con 3,3 g de 4-(3-fluor-
fenil)butan-2-ona a 50 psi (3,5 kg/cm²), durante 18 horas.
20 El catalizador se separa por filtración y el disolvente se
evapora a presión reducida para dar un aceite incoloro que
se filtra por una columna de gel de sílice. La columna se
eluye con acetato de etilo/amoniaco (10 gotas en 250 ml de
acetato) para dar el producto en forma de espuma blanca. Es-
25 ta se disuelve en acetato de etilo y se trata con cloruro de
hidrógeno etéreo para dar el compuesto del título en forma
de sólido blanco amorfo. Rendimiento: 1,25 g, p.f. 115-125°.

1

EJEMPLO 13

Dihidrocloruro de 2-(butilmetilamino)-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

5

Se calienta a reflujo durante 16 horas una solución de 3 g de hidrocioruro de 5-[[bis(fenilmetil)amino]acetil]-2-fluorbencenosulfonamida y 2,2 g de metilbutilamina en 150 ml de etanol. Se separa el etanol y el residuo se disuelve en 150 ml de acetato de etilo, se lava con 200 ml de bicarbonato sódico al 8 % y 200 ml de agua y se seca sobre sulfato magnésico. La solución se evapora a volumen reducido y se añaden 520 ml de éter de petróleo (p.e. 60-80°). Se separan 1,8 g de una goma pardo rojiza. Esta se disuelve en 150 ml de etanol, se agrega a una solución de 4,9 g de 4-fenilbutan-2-ona en 150 ml de etanol y se hidrogena sobre 0,7 g de óxido de paladio al 10 % en carbón y 0,7 g de óxido de platino al 5 % en carbón a 40 psi (2,8 kg/cm²), durante 24 horas, en presencia de 2 ml de ácido acético. Se separan el catalizador y el disolvente para dar 5 g de un aceite amarillo móvil que se cromatografía en una columna de 75 g de sílice (Merck Art, 7734). Después de eluir con 500 ml de acetato de etilo, se aísla el producto por elución con acetato de etilo-metanol 9:1 conteniendo trazas de amoniaco 0,88 M para dar 0,35 g del producto en forma de espuma incolora. Este material se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y se trata con 5 ml del cloruro de hidrógeno etéreo para dar 0,4 g del compuesto del título, p.f. 105-110°.

10

15

20

25

EJEMPLO 14

Hemihidrato de hidrocioruro de 2-fluor-5-[1-hidroxi-2-[[3-(3-fluorfenil)-1-metilpropil]amino]etil]bencenosulfonamida

30

Una solución de 2,4 g de 5-[[bis(fenilmetil)amino]ace-

1 til]-2-fluorbencenosulfonamida y 2,9 g de 4-(3-fluorfenil)-
butan-2-ona en 100 ml de etanol absoluto se hidrogena en pre-
sencia de 0,5 g de platino al 5 % en carbón previamente redu-
5 cido y 0,5 g de paladio al 10 % en carbón hasta que se con-
sidera que la reacción es completa por cromatografía en capa
fina al cabo de 69 horas. El catalizador se separa por fil-
tración y el filtrado se evapora a presión reducida para dar
un aceite pálido que se cromatografía en 100 g de sílice
(Kieselgel 60, 70-230 mallas). La columna se eluye con 1 li-
10 tro de acetato de etilo que contiene trazas de amoniaco, se-
guido de 600 ml de metanol al 10 % en acetato de etilo. Es-
te último eluyente se concentra a presión reducida para dar
1,2 g de un aceite que se tritura con acetato de etilo-éter
de petróleo (p.e. 60-80°) para dar una goma viscosa pálida.
15 Este material se disuelve en acetato de etilo y se trata con
cloruro de hidrógeno etéreo para dar 0,77 g del compuesto
del título en forma de sólido friable, p.f. 65-85°.

Análisis para $C_{18}H_{22}F_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Encontrado: C, 50,5; H, 5,7; N, 6,5

Calculado : C, 50,3; H, 5,4; N, 6,5 %:

EJEMPLO 15

Sesquihidrato de dihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-
3-fenilpropil)amino]etil-2-(1-pirrolidinil)bencenosulfonami-
da

25 (a) Dihidrocloruro de 5-[2-[[bis(fenilmetil)amino]-1-hidroxi-
etil]-2-(1-pirrolidinil)bencenosulfonamida

30 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de
0,5 g de hidrocloreuro de 5-[[bis(fenilmetil)amino]acetil]-
2-fluor-bencenosulfonamida, 0,2033 ml de pirrolidina y 30 ml
de etanol absoluto. Se añade otra parte alícuota de 0,101 ml

1 de pirrolidina y la solución se calienta a reflujo durante
2 horas más.

5 Se deja enfriar la solución y se añaden de una sola
vez 0,168 g de borohidruro sódico. Al cabo de 2 horas se eva-
para la mezcla a sequedad, se acidula con ácido
clorhídrico y se basifica con bicarbonato sódico antes de ex-
traer cuatro veces con 40 ml de acetato de etilo. Los ex-
tractos combinados se lavan con 25 ml de agua, se secan so-
bre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad para dar
10 0,5 g de una espuma crema. Este material se cromatografía
sobre Kieselgel 60 (70-230 mallas) y se eluye con 250 ml de
ciclohexano-acetato de etilo 1:1. Por evaporación del disol-
vente se obtienen 0,45 g del producto en forma de espuma cre-
ma pálida, p.f.: 45-55°.

15 (b) Sesquihidrato de dihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-
metil-3-fenilpropil)amino]etil]-2-(1-pirrolidinil)ben-
cenosulfonamida

20 Una solución de 3,5 g de 5-[2-[bis(fenilmetil)amino]-
1-hidroxietil]-2-(1-pirrolidinil)bencenosulfonamida, 4,43 g
de 4-fenilbutan-2-ona y 1 ml de ácido acético glacial en
400 ml de etanol absoluto se hidrogena a 18-20° y 50 psi
(3,5 kg/cm²) en presencia de 0,5 g de óxido de paladio al
10 % en carbón y 0,5 g de óxido de platino al 5 % en carbón.
La formación del producto principal se sigue por cromatogra-
25 fía en capa fina y la reacción se considera completa al ca-
bo de 118 horas.

30 Se separa el catalizador por filtración y el filtrado
se concentra a presión reducida para dar un aceite que se
tritura con acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. 60-
80°) para dar 2,7 g de un sólido pardo pálido. Este material

1 se cromatografía en una columna de 50 g de sílice (Kieselgel 60, 70-230 mallas) y se eluye como sigue:

1. Acetato de etilo (450 ml)
 2. 10 % metanol/acetato de etilo + NH_4OH^a (450 ml)
 - 5 3. 10 % metanol/acetato de etilo + NH_4OH^a (300 ml).
- a 10 gotas de hidróxido amónico 0,880 N por cada 250 ml de 10 % metanol/acetato de etilo.

10 Por evaporación de la fracción 3 se obtienen 0,75 g de una espuma crema, p.f. 50-65°. Este material se disuelve en acetato de etilo y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar el compuesto del título en forma de dihidrocloruro, 0,45 g, p.f. 140-150°.

EJEMPLO 16

15 Dihidrocloruro de 2-(etilmetilamino)-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil]bencenosulfonamida

(a) Dihidrocloruro de 5-[2-[bis(fenilmetil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-(etilmetilamino)bencenosulfonamida

20 Se calienta en un autoclave a 100°, durante la noche, una mezcla de 1,0 g de hidrocloreuro de 5-[[bis(fenilmetil)amino]acetil]-2-fluorbencenosulfonamida y 0,53 g de etilmetilamina en 100 ml de etanol absoluto. La solución parda se deja enfriar y se agita con 0,336 g de borohidruro sódico durante 1 hora.

25 La mezcla se evapora a sequedad, se acidula con ácido clorhídrico, se basifica con bicarbonato sódico y se extrae cuatro veces con 50 ml de acetato de etilo. Por evaporación del disolvente seco se obtienen 1,3 g de una goma parda que se cromatografía sobre 30 g de Kieselgel 60 (70-230 mallas) y se eluye con 500 ml de acetato de etilo al 20 % en ciclohexano. Por evaporación del disolvente se obtienen 0,5 g de

30

1 una espuma crema que se disuelve en acetato de etilo y se
trata con cloruro de hidrógeno etéreo a partir de etanol/ace-
tato de etilo para dar 0,26 g del compuesto del título en
5 forma de sólido blanquecino, p.f. 188-190° (de etanol-aceta-
to de etilo).

(b) Dihidrocloruro de 2-(etilmetilamino)-5-[1-hidroxi-2-[(1-
metil-3-fenilpropil)amino]etil] bencenosulfonamida

Una mezcla de 1,68 g de 5-[2-[bis(fenilmetil)amino]-1-
hidroxietil)-2-(etilmetilamino)bencenosulfonamida, 2 g de
10 4-fenilbutan-2-ona y 2 ml de ácido acético glacial en 400 ml
de etanol absoluto se hidrogena en presencia de 0,2 g de
óxido de paladio al 10 % en carbón durante 48 horas, a 50
psi (3,5 kg/cm²) y 18-20°.

Se separa el catalizador por filtración y el filtrado
15 se evapora a presión reducida dando 3,5 g de un aceite pardo
pálido. Este material se distribuye entre 25 ml de solución
acuosa de bicarbonato sódico al 8 % y 25 ml de acetato de
etilo. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con
10 ml de agua, se seca y se evapora a vacío para dar 2,7 g
20 de un aceite pardo pálido. El producto crudo (1,3 g) se cro-
matografía sobre 26 g de sílice (Kieselgel 60, 70-230 ma-
llas) y se eluye como sigue:

1. Acetato de etilo (75 ml)
2. 10 % metanol/acetato de etilo + NH₄OH^{*} (125 ml)
- 25 3. 10 % metanol/acetato de etilo + NH₄OH^{*} (150 ml).

* 10 gotas de hidróxido amónico 0,880 N por cada 250 ml de
10 % metanol/acetato de etilo.

Por evaporación de la fracción 3 se obtienen 1,1 g de
una espuma crema. Este material se disuelve en acetato de
30 etilo y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar

1 el compuesto del título en forma de sólido amarillo, 1,10 g
p.f. 130-150°.

Análisis para $C_{21}H_{31}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/3EtOAc \cdot 2/3H_2O$:

Encontrado: C, 51,7; H, 7,1; N, 7,8

5 Calculado : C, 51,6; H, 7,2; N, 8,1 %

EJEMPLO 17

Trihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)-
amino]etil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencenosulfonamida

10 (a) 5-[2-[bis(Fenilmetil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-(4-metil-
piperazin-1-il)bencenosulfonamida

Una solución de 4,48 g de hidrocloreuro de 5-[[bis(fe-
nilmetil)amino]acetil]-2-fluorbencenosulfonamida en 200 ml
de etanol absoluto conteniendo 4,485 g de N-metilpiperazina
se calienta a reflujo durante 21 horas.

15 Se deja enfriar la solución y se agita con 1,52 g de
borohidruro sódico durante 2 horas a 18-20°.

La mezcla resultante se evapora a sequedad y se acidu-
la con ácido clorhídrico. La solución se basifica con una
solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae cuatro ve-
20 ces con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava
con 25 ml de agua, se seca y se concentra a presión reducida
para dar 4,45 g de una goma. Por reprecipitación en acetato
de etilo con éter de petróleo (p.e. 60-80°), se obtienen
3,9 g de un sólido crema pálido, p.f. 120-130°.

25 (b) Trihidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenilpro-
pil)amino]etil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)bencenosulfo-
namida

30 Se hidrogena a 50 psi (3,5 kg/cm²) y 18-20°, en presen-
cia de óxido de paladio al 10 % en carbón y óxido de platino
al 5 % en carbón, una solución de 3,5 g de 5-[2-(bis(fenil-

1 metil)amino]-1-hidroxietil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)benzenosulfonamida, 4,22 g de 4-fenilbutan-2-ona y 1 ml de ácido acético en 400 ml de etanol absoluto.

5 Al cabo de 70 horas se sustituyen los catalizadores y se prosigue la hidrogenación en presencia de una nueva cantidad de 4-fenilbutan-2-ona (4,22 g) y ácido acético (1 ml) durante 18 horas.

10 Los catalizadores se separan por filtración y el filtrado se evapora a sequedad para dar un aceite pardo. Este material se tritura en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°) y el producto crudo (2,2 g) se cromatografía sobre 50 g de Kieselgel 60 (70-230 mallas) y se eluye como sigue:

- 15
1. Acetato de etilo
 2. 10 % metanol/acetato de etilo + $\text{NH}_4\text{OH}^{\star}$
 3. 15 % metanol/acetato de etilo + $\text{NH}_4\text{OH}^{\star}$

\star 10 gotas de NH_4OH 0,880 N por cada 250 ml de eluyente.

20 Por evaporación de la fracción 3 se obtienen 0,73 g de un aceite incoloro que se disuelve en acetato de etilo y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar 0,58 g del compuesto del título en forma de trihidrocloruro, p.f. 180-190°.

EJEMPLOS FARMACEUTICOS

25 Ejemplos de composiciones farmacéuticas

(a) Tabletas:

(1) Prescripción para preparar 10.000 tabletas conteniendo 20 mg de ingrediente activo.

30 Mezclar 200 g de ingrediente activo, 795 g de celulosa microcristalina BPC y 5 g de estearato magnésico BP. Comprimidos

1 mir los polvos en una prensa adecuada para producir tabletas de 6,5 mm de diámetro y con un peso de 100 mg aproximadamente.
(2) Prescripción para la preparación de 10.000 tabletas conteniendo 100 mg de ingrediente activo.

5 Mezclar 1000 g de ingrediente activo, 250 g de lactosa BP, 172,5 g de almidón de maíz seco BP. Dispersar 70 g de almidón de maíz BP pregelatinizado en 1 litro de agua fría y humedecer la mezcla en polvo con esta dispersión para producir una masa cohesiva húmeda. Pasar la masa húmeda por un
10 tamiz nº 14 de las Normas Británicas y secar los gránulos resultantes a 60°C. Pasar los gránulos secos por un tamiz nº 22 de las normas británicas y mezclar con 7,5 g de estearato magnésico. Comprimir los gránulos lubricados en una
15 prensa adecuada para producir tabletas de 8 mm de diámetro y unos 150 mg de peso. Las tabletas pueden ser recubiertas con un material adecuado formador de película tal como metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa empleando las técnicas habituales. Las tabletas también pueden recubrirse con azúcar.

20 (b) Cápsulas:

Prescripción para preparar 10.000 cápsulas de 50 mg de ingrediente activo cada una.

25 Mezclar 500 g de ingrediente activo con 700 g de celulosa microcristalina BPC e introducir en cápsulas de gelatina dura del nº 3 de manera que cada cápsula contenga aproximadamente 120 mg de la mezcla.

(c) Inyección:

30 Prescripción para preparar una inyección conteniendo 10 mg de ingrediente activo por mililitro.

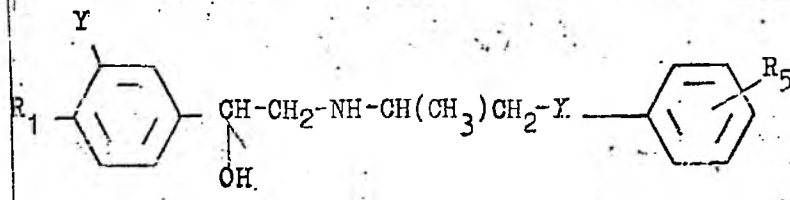
Disolver 10 g de ingrediente activo y 7,5 g de cloruro

1 sódico BP en 950 ml de agua para inyección. Cuando la diso-
 lución es completa, llevar hasta 1 litro con más agua para
 inyección. Subdividir la solución en ampollas de tamaño ade-
 5 cuado (1, 5 ó 10 ml), cerrar herméticamente y esterilizar
 calentando en un autoclave. El ingrediente activo de las
 composiciones puede ser cualquier compuesto de esta inven-
 ción.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

10 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
 derivados de bencinosulfonamida y bencenocarboxamida de fór-
 mula general:



y sus sales no tóxicas y fisiológicamente aceptables, don-
 de

20 R₁ es un átomo de halógeno o un grupo NR₂R₃;

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno
 o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o bien R₂ y R₃ junto
 con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo hete-
 rocíclico de 5 ó 6 miembros que puede contener otro he-
 25 teroátomo seleccionado entre O, N o S o bien R₂ puede
 ser hidrógeno y R₃ puede ser un grupo R₄CO ó R₄SO₂ donde
 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₅ es hidrógeno o uno o más átomos de halógeno o grupos hi-
 droxi o alcoxi C₁₋₄;

30 X es CH₂, O o un grupo NR₆ donde R₆ es hidrógeno o alquilo

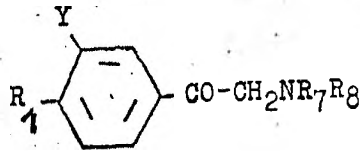
1

C₁₋₄ y

Y es SO₂NH₂ ó CONH₂,

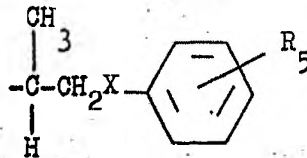
cuyo procedimiento comprende someter a reacción de reducción un compuesto de fórmula general:

5



10

donde Y y R₁ tienen los significados dados anteriormente y R₇ representa un grupo R de fórmula:



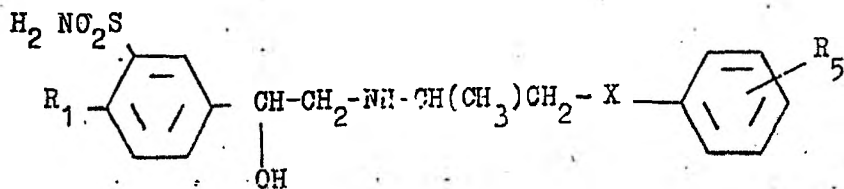
15

donde X y R₅ tienen los significados dados anteriormente y R₃ representa hidrógeno o bencilo, con la posterior conversión del grupo R₃ cuando éste es bencilo en hidrógeno, siendo aislado el producto deseado en forma de base libre o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la fórmula del compuesto obtenido es:

25

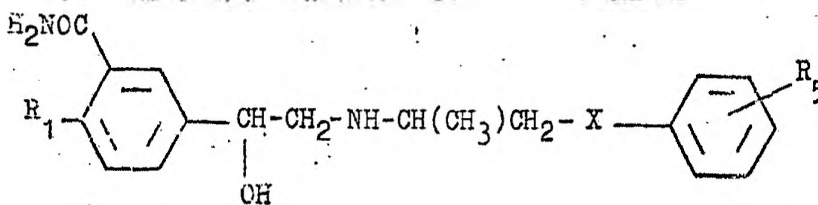


y sus sales no tóxicas y fisiológicamente aceptables, donde R₁, R₅ y X tienen los significados dados en la reivindicación 1.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 donde la fórmula del compuesto obtenido es:



y sus sales no tóxicas y fisiológicamente aceptables, donde R_1 , R_5 y X tienen los significados dados en la reivindicación 1.

10 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R_1 es cloro, flúor, amino, alquil(C_{1-4}) amino, dialquil(C_{1-4}) amino, piperidino, piperolidino o 4-metilpiperazino.

15 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R_5 es hidrógeno o halógeno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R_5 es para-flúor.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde X es $\text{-CH}_2\text{-}$.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-flúor-5-[1-hidroxi-2-[β -(4-fluorfenil)-1-metilpropil] amino] etil] bencenosulfonamida.

25 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-flúor-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil- β -fenilpropil)amino] etil] bencenosulfonamida.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-dimetilamino-5-[1-hidroxi-2-[(1-metil- β -fenilpropil)amino] etil] benceno-

1

sulfonamida.

5

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-amino-5- [1-hidroxi-2- [(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] bencenosulfonamida.

10

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 5- [1-hidroxi-2- [(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] -2-metil-aminobencenosulfonamida.

15

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-dimetilamino-5- [1-hidroxi-2- [N-(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] benzamida.

20

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-(butilmetilamino)-5- [1-hidroxi-2- [(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] bencenosulfonamida.

25

15. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-flúor-5- [1-hidroxi-2- [[3-(3-fluorfenil)-1-metilpropil] amino] etil] bencenosulfonamida.

30

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del producto obtenido es 2-(etilmetilamino)-5- [1-hidroxi-2- [(1-metil-3-fenilpropil)amino] etil] bencenosulfonamida.

17. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENCENOSULFONAMIDA Y BENCENOCARBOXAMIDA.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y seis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 febrero 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30