

Caso I. "Sulfo-cloruros"

PATENTE ESPAÑOLA
de invención

MEMORIA

descriptiva sobre *Un procedimiento para la preparación de derivados de la piridina, de la quinoleína y de la isoquinoleína.*

POR

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

DE

Paris,

Francia.



144227

MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 por VEINTE AÑOS en
 ESPAÑA

para: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
 PIRIDINA, DE LA QUINOLEINA Y DE LA ISOQUINOLEINA"

en favor de la
 Société des Usines Chimiques RHÔNE-POULENC
 residente en 21, Rue Jean-Goujon, PARIS (Francia)

---:---:---:---:---:---:---:---

La presente invencion se relaciona a la preparacion de deriva-
 dos p-amino-fenil-sulfamido- de la piridina, quinoleina e iso-
 quinoleina, derivados que ofrecen un poder bactericida.

Segun la invencion, estos derivados se preparan por accion
 5 en la amino-piridina apropiada o en los amino derivados de las
 otras bases mencionadas, de un benzeno-sulfocloruro, llevando
 en para un sustituyente facilmente transformable en grupo amino.

Un modo de ejecucion consiste en hacer obrar un p-acilamino-



benzeno-sulfonilo. Se calenta la mezcla al baño de vapor. En-
tonces se añade agua y el precipitado de 2-(p-acetilamino-
benzeno-sulfamido-)piridina, cuyo punto de fusión es 224°C,
40 se hidroliza a la ebullición con 175 cc. de una solución 2 N
de sosa caústica. La solución se enfría y se hace justo ácida
al tornasol por adición de ácido clorhídrico 2 N. El precipi-
tado de 2-(p-amino-benzeno-sulfamido-)piridina se separa y se
recristaliza al agua. Punto de fusión: 190° C.

45 EJEMPLO 2.-

En 16 gr. de 6-amino-quinaldina disuelta en 30 cc. de
piridina seca se añade 24 gr. de cloruro de p-acetilamino-ben-
zeno-sulfonilo. Después de calentar al baño de vapor durante
1 hora y dilución con el agua, el precipitado cristalino se
50 separa, se lava y se purifica por precipitación de su solución
en una solución normal de sosa, con un exceso de ácido acético
2 N hirviente. Funde a 272° C.

Este producto se transforma en derivado aminado por ca-
lentamiento de reflujo durante 30 minutos con 10 veces su peso
55 de una solución de sosa 2 N. Haciendo ácido al tornasol, se ob-
tiene la base bajo forma de una goma que cristaliza rápidamente.
También se puede efectuar la hidrólisis calentando a reflujo
con 12 partes de ácido clorhídrico diluido 15 % durante una hora,
y añadiendo después una solución de 50 % de sosa, hasta que la
60 solución sea ácida todavía al tornasol pero no al rojo Congo.
El producto precipitado se purifica por disolución en el alco-
hol hirviente y precipitación por el agua. Punto de fusión:
252° C.

EJEMPLO 3.-

65 En una solución de 4,7 gr. de 2-amino-piridina en 100 cc. de
piridina seca, se añade, enfriando, 12 gr. de cloruro de p-



70 nitro-benzeno-sulfonilo. Una reaccion energica se produce:
después de terminado esta reaccion, la mezcla se disuelve con
agua (200 cc.) y se recoge el precipitado de 2-(p-nitro-benzeno-
sulfamido)-piridina. Punto de fusion: 185° C.

75 El compuesto nitrado (1,4 gr.) se disuelve en cerca de 5 cc.
de una solucion de sosa 2 N y la suspension de la sal sodica
formada al reposo se añade a 20° C. a una pasta de hidroxido
ferroso obtenida de 10 gr. de sulfato ferroso (hidratado) en
30 cc. de agua y 3 gr. de sosa en 5 cc. de agua. Después de
reposo (1 hora) la mezcla va filtrada del hidroxido ferrico
y el producto filtrado acidificado por el acido acético. La
2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina obtenida funde a 190° C.

EJEMPLO 4.-

80 2,5 gr. de 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina van puestas
en suspension en 10 cc. de piridina a la temperatura del
laboratorio y se añaden 2gr. de cloruro de p-nitro-benzoilo.
Se deja enfriar la mezcla, diluida con el agua, y se filtra el
precipitado de 2 [p-(p¹-nitro-benzoilamino)-benzeno-sulfamido]
85 -piridina que va lavado con el agua y secado. Punto de fusion:
272° C.

EJEMPLO 5.-

90 Se disuelven 5,4 gr. de 5-amino-metoxi-quinoleina en 100 CC.
de piridina; se añaden 7,3 gr. de cloruro de p-acetil-amino-
benzeno-sulfonilo y se calienta la mezcla a 90° C. durante poco
tiempo. Entonces, se añade agua y el precipitado de 5-(p-acetil-
amino-benzeno-sulfamido)-8-metoxi-quinoleina va filtrado y cris-
talizado en el alcohol diluido. Punto de fusion: 185° C.

95 Por hidrolisis de ese compuesto acetilado haciéndolo bullir
con 10 partes de una solucion de sosa 2N, seguida de una neu-
tralizacion al rojo Congo, se obtiene la 5-(p-amino-benzeno-



sulfamido)-8-metoxi-quinoleína, que recristalizada por el agua, funde a 228-230° C.

EJEMPLO 6.-

100 Se disuelven 6,6 gr. de 2:6 diamino-piridina en 40 cc. de piridina y se añaden 29 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzosulfonilo. Después de enfriarse la mezcla reaccional, se añade agua y el precipitado de 2:6 di-(p-acetilamino-benzosulfamido)-piridina se cristaliza por disolución en la sosa alcohólica hirviente y reprecipitación con el ácido acético caliente.

105 Punto de fusión: 275° C.

Por hidrólisis a la ebullición durante 1 hora con 100 cc. de una solución de sosa cáustica 2N y acidificación con ácido acético diluido, se precipita la 2:6 di-(p-amino-benzosulfamido)-piridina. El producto crudo se purifica por disolución en la sosa diluida hirviente y acidificación con el ácido acético diluido y se obtiene el producto cristalino puro.

110 Punto de fusión: 285° C.

EJEMPLO 7.-

115 5 gr. de 2-hidroxi-4-metil-7-amino-quinoleína van puestos en suspensión en 25 cc. de piridina, se añaden 6,8 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzosulfonilo y la mezcla va calentada al baño de María durante un tiempo corto. Diluyendo con agua (100 cc.) se obtiene un precipitado de 2-hidroxi-4-metil-7-(p-acetilamino-benzosulfamido)-quinoleína, que va filtrado, lavado por el agua y cristalizado con el alcohol diluido. Punto de fusión: 304° C.

125 Por hidrólisis de este compuesto a la ebullición durante 1 hora con 10 partes de sosa cáustica diluida, seguida de una acidificación por el ácido acético diluido, se precipita la 2-hidroxi-4-metil-7-(p-amino-benzosulfamido)-quinoleína.



Después de purificar por disolución en la sosa diluida caliente y reprecipitación por acidificación con ácido acético caliente, se obtiene el compuesto puro que funde a 289° C.

EJEMPLO 8.-

130 14 gr. de 2-amino-piridina-3-carboxilica van puestos en suspensión en 100 cc. de piridina y 4 gr. de cloruro de p-acetil-amino-benzo-sulfonilo van añadidos. La mezcla va calentada al baño de maria durante 10 minutos, diluida con agua y el precipitado de 3 carboxi-2-(p-acetilamino-benzo-sulfamido)-piridina va recristalizado por el alcohol. Punto de fusión: 175° C.

135 Por hidrólisis a la ebullición con 10 partes de una solución diluida de sosa y acidificación con el ácido acético diluido se precipita la 3 carboxi-2-(p-amino-benzo-sulfamido)-piridina que se obtiene bajo forma cristalizada por disolución en la sosa diluida caliente y acidificación por el ácido acético. Punto de fusión; 176-179° C.

140 EJEMPLO 9.-

145 Se ponen en suspensión 10,8 gr. de 2-amino-6-metil piridina en 20 cc. de piridina; se añaden 23,5 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzo-sulfonilo, y la mezcla va calentada al baño de maria durante 10 minutos. Diluyendo con el agua, la 6-metil-2-(p-acetilamino-benzo-sulfamido)-piridina cruda se separa, la cual va recogida y, después de cristalización en el ácido acético diluido, funde a 215° C. La misma se trata a la ebullición con 150 cc. de una solución 2 N de sosa, filtrada, e se añade 150 cc. de ácido acético 2 N. Se obtiene así el precipitado de 6-metil-2-(p-amino-benzo-sulfamido)-piridina pura cristalizada. El punto de fusión de ese producto es de 219° C. después de recristalización en el ácido acético diluido.

150



155 EJEMPLO 10.-

Se disuelven 14 gr. de 6-amino-quinoleina en 30 cc. de quinoleina y se añaden 24 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzeno-sulfonilo. La mezcla va calentada al baño de vapor durante cerca de 30 minutos y diluida con 300 cc. de agua, dando un precipitado de 6-(p-acetilamino-benzeno-sulfamido)-quinoleina, que va filtrado, lavado con agua y recristalizado. Punto de fusion: 275° C. Por hidrolisis con 10 partes de una solución 2 N de sosa caustica hirviente durante 1 hora y acidificacion con el acido acetico diluido, se obtiene la 6-(p-amino-benzeno-sulfamido)-quinoleina. Después de cristalización en el alcohol diluido, el producto funde a 200° C.

165 EJEMPLO 11.-

Se disuelven 4,7 gr. de 2-amino-piridina en 20 cc. de benceno; se añaden 12 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzeno-sulfonilo y se deja reposar la mezcla. El solido que se separa va filtrado y lavado durante 1 hora con 90 cc. de una solución de sosa caustica 2 N. Por acidificacion con el acido acetico diluido, se precipita la 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina, que se hace recristalizar en el acetono. Punto de fusion: 190° C.

180 EJEMPLO 12.-

9 gr. de cloruro de 2:4 dinitro-difenilamino-4^l-sulfonilo, preparado por accion del pentacloruro de rostoro en la sal de sodio del acido sulfonico correspondiente, se añaden en una solución de 2,3 gr. de 2-amino-piridina en 20 cc. de piridina. Cuando la reaccion es completa, se añade agua y la 2-[p-(2:4 dinitro-fenilamino)benzeno-sulfamido]-piridina precipitada va filtrada, lavada y cristalizada de su solución en la sosa caustica alcoholica diluida caliente por adicion de acido acetico 50 %. Punto de fusion: 230-233° C.



EJEMPLO 13.-

Se disuelven 15 gr. de 4-amino-piridina en 80 cc. de agua y se añaden 40 gr. de cloruro de p-acetil-amino-benzeno-sulfonilo y después 10 gr. de carbonato de sosa anhidro; se agita la mezcla a la temperatura ordinaria durante 1 hora y la 4-(p-acetil-amino-benzeno-sulfamido)-piridina precipitada va filtrada y lavada con agua. Cristalizada en el alcohol, funde a 252° C. Por hidrólisis a la ebullición con 400 cc. de una solución de sosa caústica 2 N durante una hora y acidificación de la solución resultante con el ácido acético diluido, se obtiene la 4-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina la cual, por recristalización en el alcohol diluido, funde a 240° C.

EJEMPLO 14.-

Se disuelven 17 gr. de 2-(p-dimetilamino-benzeno-sulfamido)-piridina en 60 cc. de una solución de 2 N de sosa, y luego se añaden, agitando, 7 gr. de dimetil-sulfato en la solución enfriada. La 2(p-dimetilamino-benzeno-sulfon-metilamido)-piridina se separa bajo forma de un aceite que se solidifica rápidamente y, después de cristalización por el ácido acético diluido, funde a 155° C.

EJEMPLO 15.-

Se disuelven 20 gr. de 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina en 120 cc. de una solución de sosa 2 N, y se añaden 8 cc. de dimetilsulfato. Después de agitar durante 30 minutos, la 2-(p-amino-benzeno-sulfon-metilamido)-piridina precipitada va filtrada, lavada con agua y recristalizada por el alcohol. Funde a 225° C.

EJEMPLO 16.-

Se disuelven 6,4 gr. de 2-amino-piridina en 80 cc. de piridina y se añaden 22 gr. de cloruro de p-acetil-benzilamino-



benzeno-sulfonilo. (Patente inglesa 485.945). Cuando la reaccion es completa, la mezcla se diluye con agua y se filtra y la 2-(p-acetil-benzil-amino-benzeno-sulfamido)-piridina residual se cristaliza por el alcohol. Punto de fusion: 177° C.

225 El compuesto acetilado, por ebullicion con una solucion de sosa 30 % durante 12 horas y acidificacion con el acido acetico, da la 2-(p-benzil-amino-benzeno-sulfamido)-piridina la cual, despues de rectificacion con el alcohol, funde a 200° C.

EJEMPLO 17.-

230 Se disuelven 9,7 gr. de l-amino-isoquinoleina en 200cc. de piridina y se añaden 16 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzeno-sulfonilo, siendo mantenida la temperatura debajo de 50° C. Cuando la reaccion es completa, se añade agua y el solido se separa por filtracion. Despues de purificar por disolucion en una solucion de sosa alcoholica acua y precipitar por acidificacion con el acido acetico, se obtiene la l-(p-acetilamino-benzeno-sulfamido)-isoquinoleina, que funde a 225° C.

235

El compuesto acetilado, por hidrolisis con 10 partes de una solucion de sosa 2 N hirviente, durante 1 hora, seguida de una acidificacion con el acido acetico, da la l-(p-amino-benzeno-sulfamido)-isoquinoleina. Punto de fusion: 263° C.

240

EJEMPLO 18.-

245 12,5 gr. de 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina van disueltos en 30 cc. de una solucion de sosa 2 N y se añaden gradualmente, agitando, 40 cc. de cloruro de benzilo. Despues de reposar durante 1 hora, se añaden 100 cc. de eter seco y la 2-(p-amino-benzeno-sulfonbenzilamido)piridina cruda va filtrada y sacada con 150 cc. de acido clorhidrico diluido irrio. La 2-(p-amino-benzeno-sulfonbenzil-amido)-piridina residual va filtrada y recristalizada con el alcohol. Funde a 179° C.

250

EJEMPLO 19.-



255 7 gr. de cloruro de p-dimetilamino-azobenzeno-p-sulfonilo (preparado por la accion del pentacloruro de nitrógeno en el p-di-
etil-amino-azo-benzeno-sulfonato de sodio) se añaden en 1,9 gr.
de 2-amino-piridina disueltos en 20 cc. de piridina. Después
de terminada la reaccion, se añade agua. La 2-(p-dietil-amino-
260 azobenzeno-p-sulfamido)-piridina precipitada va filtrada, la-
vada con agua y disuelta en 5 partes de una solucion de sosa
2 N. Se calenta la solucion a 30-40° C. y se añade poco a poco
hidrosulfito de sodio solido hasta que la coloracion roja de
la solucion desaparezca. Entonces se añade acido acetico hasta
que la solucion sea ligeramente acida; por concentracion, la
2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina se separa y la misma
se purifica por recristalizacion con el alcohol. Punto de fu-
sion: 190° C.

EJEMPLO 20.-

270 3 gr. de cloruro de p-acetil-amino-benzeno-sulfonilo van pues-
tos en suspension en 5 cc. de cloroformo y se añade 1 gr. de
2-amino-piridina disuelta en 5 cc. de agua. En la mezcla se
añaden 2 gr. de carbonato de sosa anhidro y se agita vigorosa-
mente el conjunto a la temperatura ordinaria durante 1 hora. La
mezcla se diluye con 20 cc. de agua, la capa de cloroformo asi
como todo el solido no disuelto se separan y el cloroformo se
elimina por disolucion. El residuo se trata a la ebullicion con
275 25 cc. de una solucion de sosa 2 N durante 30 minutos y la so-
lucion se precipita por adiccion de acido acetico glacial ca-
liente hasta que sea acida al tornasol. El precipitado crista-
lino de 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina se filtra y se
recristaliza con el acetono. Punto de fusion: 180-190° C.

280 EJEMPLO 21.-

25 gr. de acido renil-2-amino-piridina-5-sulfonico van pues-
tos en suspension en 55 cc. de piridina y se añaden 24 gr. de



285 cloruro p-acetilamino-benzeno-sulfonilo. Después de calentar al baño de vapor durante 15 minutos, la mezcla va diluida con 500 cc. de agua y el renil-2-(p-acetilamino-benzeno-sulfamido)-piridina-5-sulfonato precipitado va aislado. Cristalizado con el ácido acético 50 %, funde a 175-185° C.

290 Se hace bullir este ester durante 1 hora 1/2, con 10 veces su peso de una solución de sosa 2 N, y después se añade, enfriando, ácido clorhídrico, hasta que el medio sea justo ácido al rojo Congo. Se obtiene así el ácido 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina-5-sulfónico. Punto de fusión: 305° C.

EJEMPLO 22.-

295 Se disuelven 9,4 gr. de 2-amino-piridina en 100 cc. de acetono y se añaden 11,6 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzeno-sulfonilo. La mezcla se hace bullir a reflujo durante 1 hora, el acetono se elimina por destilación y el residuo se trata con el agua. La 2-(p-acetilamino-benzeno-sulfamido)-piridina así formada se separa. Funde a 224° C. después de cristalización con el alcohol acuoso.

EJEMPLO 23.-

305 En 9,4 gr. de 2-amino-piridina a 55° C. se añaden 11,6 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzeno-sulfonilo. Después de terminada la reacción, el producto fundido va disuelto en 150 cc. de una solución de sosa 2 N y la mezcla se hace bullir a reflujo durante 1 hora. Por acidificación con el ácido acético, se precipita la 2-(p-amino-benzeno-sulfamido)-piridina que funde a 190° C. después de cristalización con el alcohol acuoso.

EJEMPLO 24.-

310 En una solución de 2,2 gr. de 5-iodo-2-amino-piridina en 7 cc. de piridina, se añaden 2,4 gr. de cloruro de p-acetilamino-benzeno-sulfonilo. Después de terminarse la reacción, se añaden 70 cc. de agua y el precipitado de 5-iodo-2-(p-acetilamino-

9 DIC. 1933



315 benzeno-sulfamido)-piridina va separado, lavado con agua y cris-
talizado con acido acetico 50 %. Punto de fusion: 234° C. La hi-
drolisis de este producto con 10 partes de una solucion de sosa
2 N, por ebullicion a reflujo, durante 1 hora, seguida de la
adicion de un exceso de acido acetico 2 N da la 5-iodo-2-(p-
aminobenzeno-sulfamido)-piridina. Purificada por disolucion en
320 la sosa alcoholica acua hirviente, seguida por la adicion de
acido acetico diluido hirviente, funde a 219° C.

EJEMPLO 25.-

Se disuelven 4,3 gr. de 2-metilamino-piridina en 20 cc. de
piridina y se añaden 9,5 gr. de cloruro de p-acetilamino-benze-
no-sulfonilo. Cuando la mezcla reaccional se ha enfriado, se
325 añaden 100 cc. de agua y el precipitado de 2-(p-acetilamino-
benzeno-sulfono-metilamido)-piridina crudo va separado, lavado
y cristalizado con acido acetico diluido. Punto de fusion:
231° C.

330 EJEMPLO 26.-

Se disuelven 10 gr. de 2-(p-aminobenzenosulfono-metilamido)-
piridina (ejemplo 15) en 100 cc. de acido clorhidrico 2 N y se
añaden 10 cc. de anhídrido acetico para eliminar la acidez al
rojo Congo. El precipitado de 2-(p-acetilamino-benzeno-sulfono-
335 metilamido)-piridina va separado, lavado y cristalizado con el
acido acetico diluido. Punto de fusion: 231° C.

- N O T A -

Los puntos de invencion propia y nueva que se presentan para
que sean objeto de esta Patente de Invencion de Veinte Años,
340 son los siguientes:

1°- Un procedimiento para la preparacion de derivados p-amino-
-benzeno-sulfamido-piridinicos, quinoleinicos o isoquinoleinicos
caracterizado por el hecho de que se hace obrar en la amino-



345 piridina o en los amino derivados de las otras bases mencionadas,
un benzeno sulfocloruro que lleva, en posición para, un susti-
tuyente fácilmente transformable en grupo amino.

2°- Un procedimiento como el reivindicado en el punto 1°,
caracterizado por el hecho de que se hace obrar un p-acilamino-
benzeno-sulfocloruro en el amino derivado del grupo heterocíclico
350 apropiado, operación que puede ser seguida de la hidrólisis del
grupo acil.

3°- Un procedimiento según el punto 1°, caracterizado por el
hecho de que se condensa p-nitro-benzeno-sulfo-cloruro y el ami-
no-derivado del grupo heterocíclico apropiado, pudiendo después
355 el grupo nitro ser reducido para crear un grupo amino.

4°- Un procedimiento según el punto 1°, caracterizado por el
hecho de que se condensa un acil, aril, alquil o aralkil-aminoben-
zeno-sulfocloruro con un amino-derivado piridinico, quinoleínico
o isoquinoleínico.

360 5°- Un procedimiento según el punto 1°, caracterizado por el
hecho de que el derivado amino-benzeno sulfamido-piridinico,
quinoleínico o isoquinoleínico, que contiene al menos un hidrogen
reactivo conectado a un átomo de azoe, es acilado, alquilado,
arilado o aralkilado por tratamiento con un halogenuro de acilo,
365 de alquilo, de arilo o de aralkilo o con un aralkil-sulfato.

6°- Un procedimiento para la preparación de derivados de la
piridina, de la quinoleína y de la isoquinoleína, tal y como
queda descrito en la presente memoria que consta de trece hojas
escritas a máquina de un solo lado.

Esta solicitud se acoge a la moratoria vigente y a los
beneficios del Artº 4º del Convenio Internacional haciéndose
constar al efecto que corresponde a una patente presentada en
Inglaterra con fecha 29 de Noviembre de 1937, bajo el Nº 32925.

Madrid, 9 de Diciembre de 1938.

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC.

P.P.