

AÑO 1957

Expediente núm. 234966



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCIÓN** **234966**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** invención por 20 años, en España

a favor de

la firma **J.R. GEIGY., A.G.** de nacionalidad

s u i z a domiciliado en **BASILEA (Suiza)**

calle de = = = = = núm. = = =

por:

**“ PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BENCENSULFONAMIDAS
P-SUBSTITUIDAS ”**

234866



176

234866

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BENCENSULFONAMIDAS P-SUBSTITUÍDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G. residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de nuevas bencensulfonamidas p-substituídas, así como a los compuestos con valiosas propiedades farmacológicas, obtenibles según estos procedimientos.

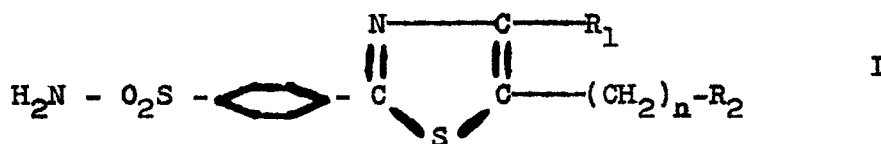
5. Después de que la sulfanilamida había encontrado una aplicación quimioterapéutica más amplia, ha sido comprobado por Mann y Keilin, Nature 146, 164 (1940), que contrarresta la carboanhidrasa, mientras que las numerosas materias activas quimioterapéuticas N₁-substituídas no corresponde tal efecto.
10. En lo sucesivo se preparaban numerosas sulfonamidas hete-

234866



5. rocíclicas en las que el grupo sulfonamido está enlazado con el átomo de carbono de una agrupación $-N = C$ de un heteroanillo de la serie de los tiadiazoles, triazoles, tetrazoles, benzotiazoles, imidazoles, pirazinas o pirimidinas. De esta serie, la 2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida ha llegado a obtener importancia práctica como sustancia inhibidora de la carboanhidrasa y especialmente como diurético.

10. Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que las bencensulfonamidas p-substituídas correspondientes a la fórmula general



en la que significan

15. R_1 hidrógeno, o un radical alkilo, alquenilo, alcoxi-alkilo, carboxi, carbalcoxi, carbamilo, carboxialkilo, carbalcoxi-alkilo y carbamil-alkilo, cicloalkilo, aralkilo o arilo, a cuyo efecto un radical aralkilo, y particularmente arilo eventual, puede estar substituído por halógeno, grupos alkilo, alcoxi, amino, acilamino, carboxi, carbalcoxi, carbamilo o sulfamilo.

20. R_2 un radical carboxi, carbalcoxi o carbamilo, y n 0 o 1,

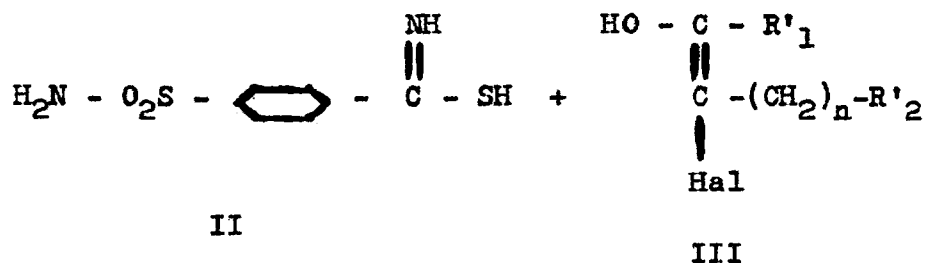
presentan una inhibición considerablemente más intensa de la carboanhidrasa que simples sulfonamidas aromáticas como la sulfanilamida o el ácido p-sulfamilbenzoico.

25. Compuestos de esta naturaleza pueden ser preparados de modo sencillo, condensando p-tiocarbamil-bencensulfonamida

234966



(p-sulfamil-tiobenzamida) de fórmula II con compuestos, particularmente ésteres halogenocetocarboxílicos de fórmula general III según el esquema de fórmula



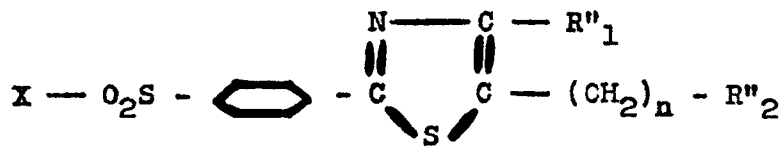
en las que

5. R'_1 y R'_2 tienen la significación indicada para los radicales R_1 y R_2 , significando además ulteriores radicales transformables por hidrólisis y/u oxidación en grupos carboxilo, o bien que pueden contener tales radicales, y que significa
10. Hal cloro o bromo, y
 n 0 o 1,
15. y, a continuación, hidrolizando eventualmente los compuestos que contienen uno o varios grupos carbalcoxi u otros radicales transformables mediante hidrólisis, o por hidrólisis y subsiguiente oxidación en grupos carboxi, parcialmente y conservando el grupo sulfonamido, preferentemente de modo alcalino, y oxidando seguidamente, o en lugar de ello, eventualmente por hidrólisis parcial, grupos liberados o primitivamente existentes, convertibles por oxidación en grupos carboxi.
20. Además, se puede preparar bencensulfonamidas p-sustituídas según la definición, asimismo, transponiendo bencensulfohalogenuros p-sustituídos, particularmente bencensulfocloruros de fórmula general

234966



176



IV

en la que

X simboliza cloro, bromo, o un grupo ariloxi, presentando

R''₁ y

5. R''₂ el significado indicado para los radicales R₁ y R₂ y R''₁ puede significar, además, un grupo halogenocarbonilo o un radical que contiene grupos halogenocarbonilo o halogenosulfonilo, y R''₂ un radical halogenocarbonilo, y

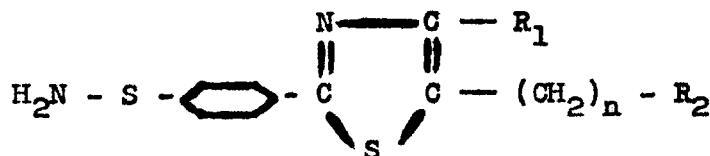
10. n tiene el significado antes indicado,

con la cantidad de amoníaco correspondiente al número de los grupos de halogenuros de ácidos presentes, en presencia de un medio que fija ácidos, preferentemente amoníaco en exceso. Los sulfohalogenuros que se necesita como materias de partida para este procedimiento, de su parte son nuevos y pueden ser preparados según diversos procedimientos, en sí conocidos, que serán dilucidados más adelante.

15.

Finalmente se puede transformar también bencensulfenamidas de fórmula general

20.



V

por tratamiento con oxidantes, como por ejemplo permanganato potásico, en bencensulfonamidas p-substituídas de fórmula general I.

234966



- La condensación, según el procedimiento de preparación citado en primer lugar, puede ser llevada a cabo con buen rendimiento, por ejemplo mediante calentamiento de los componentes reaccionales en alcohol acuoso y en ausencia de cualesquiera medios de condensación o catalizadores. Como derivados del ácido halogenocetocarboxílico entran en consideración, particularmente, los ésteres etílicos y metílicos de ácidos alfa-acil-alfa-halogenoacéticos, indicándose a título de ejemplo el etil-éster y metiléster alfa-cloro- y alfa-bromo-acetoacético, etil-éster alfa-propionílico, alfa-ciclopropancarboxílico, alfa-fenil-acetílico, alfa-(m,p-dimetil-fenilacetílico), alfa-(beta'-fenil-propionílico), alfa-benzofílico, alfa-(p-anisofílico), alfa-(p-cloro-benzofílico), alfa-(p-acetilamino-benzofílico) y alfa-(p-sulfamil-benzoil)-alfa-bromo- o -alfa-cloroacético, el dietil-éster alfa-bromo-oxalacético y el etiléster alfa-(p-carbetoxi-benzoil)-alfa-bromo-acético. Materias finales en las que n es materializado por l, se originan por ejemplo con empleo de alkilésteres beta-acil-beta-halógeno-propiónicos, como metiléster y etiléster beta-cloro- y beta-bromo-levulínico. Si en lugar de derivados de ácidos halogenocetocarboxílicos se utiliza, por ejemplo, derivados de halogenomalondialdehídos, como el alfa-bromo-beta,beta-dietoxi-propionaldehído, se obtiene en la condensación con p-sulfamil-tiobenzamida el 2-(p-sulfamil-fenil)-tiazol-5-aldehído, es decir, un compuesto con radical R'_2 , transformable por oxidación en el grupo carboxi. Para la oxidación entran en cuenta los métodos conocidos de la transformación de un aldehído en un ácido carboxílico, como por ejemplo oxidación con oxígeno o aire en presencia de catalizadores de metales pesados, además, peróxido de hidrógeno, permanganato potásico en solución alcalina, ácido nítrico diluido, aguas de
5.
10.
15.
20.
25.
30.

234966



cloro o bromo.

Los bencensulfocloruros p-substituídos de fórmula general IV pueden ser transpuestos por ejemplo directamente, o después de disolución en disolventes inertes con amoníaco en exceso, en caso de necesidad bajo calentamiento. Los bencensulfocloruros necesarios son obtenidos por ejemplo por tratamiento de

5. ácidos 2-fenil-tiazol-5-carboxílicos substituídos en posición 4, con ácido clorosulfónico. Por sulfación de ácidos 2-fenil-tiazol-5-carboxílicos substituídos en posición 4, se obtiene, primero, ácidos bencensulfónicos que están substituídos en posición para, por un radical carboxitiazolilo, y cuyas sales alcalinas pueden ser transformadas, por ejemplo mediante pentacloruro de fósforo, en oxicloruro de fósforo como medio reaccional, en p-(clorocarbonil-tiazolil)-bencensulfocloruros; estos últimos se transponen con amoníaco en p-(carbamil-tiazolil)-bencensulfonamidas. Pero también se posible transformar sin dificultad, en el curso de la elaboración ulterior, en la descomposición de los cloruros de ácido fosfórico por hidrólisis selectiva, el grupo de cloruro de ácido carboxílico en el grupo carboxi libre.
- 10.
- 15.
- 20.

En la cloración oxidante de ácidos 2-(p-bencil-mercapto-fenil)-tiazol-5-carboxílico substituídos en posición 4, así como de disulfuros de bis- $\overline{p-5-carboxi-tiazolil-(2)-fenilo}$ o de sus ésteres, es disponible un procedimiento ulterior para la preparación de bencensulfocloruros p-substituídos de fórmula general IV. Finalmente se puede llegar a los últimos, asimismo, reduciendo un p- $\overline{5-carboxi-tiazolil-(2)}$ -nitrobenceno en aminocompuesto transformando éste en el correspondiente cloruro de diazonio, y haciendo reaccionar con este último en solución anhidra, dióxido de azufre. En la reacción de dióxido

25.

30.

234966



- de azufre, en solución que contiene agua, se obtiene primero, ácidos sulfínicos que también pueden ser transformados de modo conocido en sulfocloruros. Los tiazolcompuestos utilizados en los procedimientos anteriores, como los ácidos 2-fenil-tiazol-5-carboxílicos substituídos en posición 4 y sus ésteres, los bencilmercaptocompuestos y disulfuros, o bien los ácidos 2-(p-nitrofenil)-tiazol-5-carboxílicos substituídos en posición 4 y sus ésteres, son obtenidos de modo análogo al procedimiento de preparación citado en primer lugar, utilizando en vez de la p-sulfamil-tiobenzamida, tiobenzamida, p-bencilmercapto-tiobenzamida, p,p'-ditio-bis-tiobenzamida, o bien p-nitro-tiobenzamida para la condensación con ésteres halogenocetocarboxílicos de fórmula general III, hidrolizando eventualmente los ésteres tiazolcarboxílicos substituídos obtenidos.
5. Se obtiene bencensulfenamidas p-substituídas de fórmula general V como materias de partida para el procedimiento de preparación general mencionado en tercer lugar, por ejemplo, a base de los ácidos 2-(p-bencilmercapto-fenil)-tiazol-5-carboxílicos substituídos en posición 4, citados en el párrafo anterior, de los disulfuros de bis- \sqrt{p} -5-carboxi-tiazolil-(2)-fenilo, de los ácidos 2-(p-mercapto-fenil)-tiazol-5-carboxílicos obtenibles de ellos por reducción, así como de los ésteres que corresponden a todos estos ácidos, por tratamiento con hipocloritos alcalinos en presencia de amoníaco.
10. Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En los mismos, las partes significan partes en peso. Éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como los gramos con respecto a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
15. 30.

234966



E J E M P L O 1.

5. 21.6 partes de p-sulfamil-tiobenzamida son disueltas en 200 partes en volumen de alcohol al 50% y mezcladas a 50° con 15.0 partes de metiléster alfa-cloroacetoacético. Después de una ebullición de 15 horas se deja enfriar y se filtra. El metiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-4-metiltiazol-5-carboxílico, así obtenido, punto de fusión 216° (de alcohol), es saponificado por ebullición con lejía de sosa diluida. Al acidificar la solución se obtiene el ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-4-metil-10. -tiazol-5-carboxílico como finas agujas cristalinas. Punto de fusión 248° (de metanol, con descomposición).

E J E M P L O 2.

15. 29.8 partes de ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico son hervidas bajo reflujo durante 8 horas con 175 partes de cloruro de tionilo, y el cloruro de tionilo en exceso es destilado al vacío, a cuyo efecto, con la finalidad de la eliminación más completa del mismo, se adiciona dos veces éter de petróleo, u otro disolvente inerte.

20. El residuo céreo es triturado con una solución amoniacal acuosa al 25% hasta que se haya vuelto pulverulento. Entonces es filtrado, lavado con agua y recristalizado de alcohol. La amida de ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico funde a 266°.

E J E M P L O 3.

25. 45.5 partes de etiléster formilcloroacético son hervidas durante 3 horas bajo reflujo con 150 partes en volumen de alcohol, 50 partes de agua y 79 partes de p-sulfamil-tiobenzamida. Después del enfriamiento los cristales son filtrados por aspiración y recristalizados de alcohol. El punto de fusión 30. del etiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-tiazol-5-carboxílico está situado a 213-215°. Por concentración de las lejías madres

234968



aún es obtenida una cantidad ulterior.

5. Para la saponificación del éster, 6 partes del mismo son calentadas en 100 partes de lejía de sosa 2-n durante 2 horas a 90°. Seguidamente es precipitado el ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-tiazol-5-carboxílico por adición de ácido clorhídrico concentrado hasta reacción marcadamente ácida al congo. Es filtrado por aspiración, secado y recristalizado de alcohol; entonces el punto de descomposición está situado a unos 246°.

10. EJEMPLO 4.

15. 31 partes de etiléster benzoilcloroacético, 300 partes en volumen de alcohol, y 29 partes de p-sulfamil-tiobenzamida son hervidas durante 15 horas al reflujo. Seguidamente se deja enfriar y se filtra por aspiración los cristales segregados del etiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico.

El éster funde, después de recristalizado de alcohol, a 209.5-211°.

20. 3.2 partes del éster antes citado son calentadas con 20 partes en volumen de lejía de sosa 2-n durante tres horas en el baño maría, acidificadas en caliente con ácido clorhídrico concentrado y se filtra por aspiración el ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-tiazol-4-fenil-5-carboxílico. Se presenta en forma ya bastante pura y presenta un punto de descomposición de 251-252°.

25. EJEMPLO 5.

30. 8 partes de etiléster gamma-fenil-alfa-cloroacético son hervidas durante 6 horas bajo reflujo con 30 partes en volumen de alcohol, 20 partes de agua y 7 partes de p-sulfamil-tiobenzamida; el producto reaccional es terminado de ela-

234966

17



- borar como en el ejemplo 1. El punto de fusión del etiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-4-bencil-tiazol-5-carboxílico puro está situado a 209-211°. La saponificación tiene lugar como se ha indicado en el ejemplo 1. El ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-4-bencil-tiazol-5-carboxílico se descompone a unos 238-239°.
- 5.

EJEMPLO 6.

- 23 partes de etiléster alfa-(p-carbetoxi-benzoil)-alfa-cloroacético son calentadas bajo reflujo durante 6 horas con 17 partes de p-sulfamil-tiobenzamida y 120 partes en volumen de alcohol. La elaboración ulterior tiene lugar como en el ejemplo 1. El punto de fusión del etiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-4-(p'-carbetoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico puro está situado a 161-163,5°.
- 10.

- Para la obtención del ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-4-(p-carboxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico es saponificado como en el ejemplo 1. Punto de descomposición: 300-315°.
- 15.

EJEMPLO 7.

- 33 partes de dietiléster cloroxalacético son hervidas durante 6 horas al reflujo con 33 partes de p-sulfamiltiobenzamida y 200 partes en volumen de alcohol. Elaboración ulterior según el ejemplo 1. Punto de fusión del dietiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-tiazol-4,5-dicarboxílico puro: 137-139°.
- 20.

- Se saponifica tal como se ha indicado en el ejemplo 1. Punto de descomposición del ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-tiazol-4,5-dicarboxílico: aproximadamente 237°.
- 25.

EJEMPLO 8.

- 33 partes de etiléster beta-bromo-levulínico son hervidas bajo reflujo durante 4 horas con 150 partes en volumen de alcohol y 32 partes de p-sulfamil-tiobenzamida. Elaboración ulterior como en el ejemplo 1. Punto de fusión del etiléster 2-(p-sulfamil-fenil)-4-metil-tiazol-5-acético puro: 149-151°.
- 30.

234966

17



Se saponifica como se indica en el ejemplo 1. El punto de descomposición del ácido 2-(p-sulfamil-fenil)-4-metil-tiazol-5-acético está situado a alrededor de 203-205°.

Según los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores se obtiene por ejemplo, asimismo, los ésteres A citados en la siguiente Tabla y los correspondientes ácidos B de fórmula 1 en la que R₁ y R₂ tienen la significación indicada, y n siempre significa 0.

Nº	R ₁	A) R ₂ =-COOC ₂ H ₅ punto fusión	B) R ₂ =-COOH punto descomposición
1	CH ₃ -	204-206°	248°
2	C ₂ H ₅ -	179.5-181.5°	231-232°
3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	160.5-162.5°	234.5-236°
4		200-202°	236-237.5°
5		180-181.5°	246.5-248°
6	CH ₃ -	176-179°	234-235°
7	CH ₃ -	177-179.5°	232-234°
8	CH ₃ -O-	174-176.5°	231-232°
9	Cl-	230.5-232°	240-242°
10		177.5-180°	237-239.5°
11		162-165°	232-233°
12		194-197°	---

234866

17



5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios, tiempos, temperaturas y proporciones más convenientes y adecuadas, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

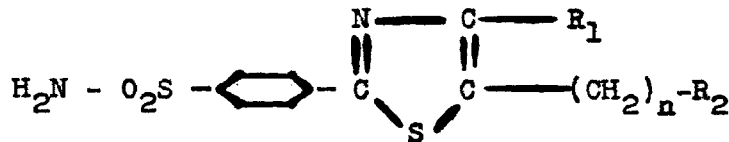
= . =

N O T A

10.

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 32.345 del 19 de Abril de 1956.

1. Procedimiento para la preparación de bencensulfonamidas p-substituídas, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



I

en la que significan

15.

R₁ hidrógeno, o un radical alkilo, alqueno, alcoxi-alkilo, carboxi, carbalcoxi, carbamilo, carboxi-alkilo, carbalcoxi-alkilo y carbamilo-alkilo, cicloalkilo, aralkilo o arilo, pudiendo estar substituído un eventual radical aralkilo y particularmente arilo, por halógeno,



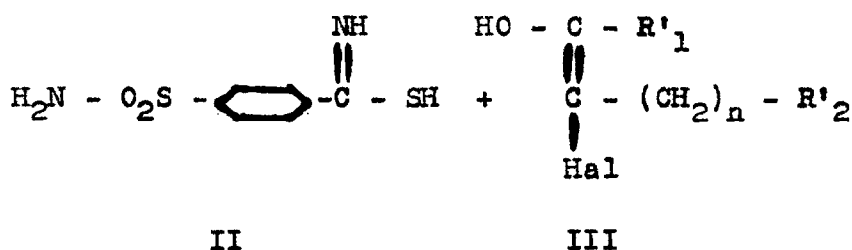
234966

grupos alkilo, alcoxi, amino, acilamino, carboxi, carbalcoxi, carbamilo o sulfamilo,

R_2 un radical carboxi, carbalcoxi, o carbamilo, y

n 0 o 1,

5. condensando p-tiocarbamil-bencensulfonamida (p-sulfamil-tiobenzamida) de fórmula II con compuestos, particularmente con ésteres halogenocetocarboxílicos, de fórmula general III, según el esquema de fórmulas



en las que

10. R'_1 y R'_2 tienen la significación indicada para los radicales R_1 y R_2 , y significan, además, también ulteriores radicales transformables por hidrólisis y/o por oxidación en grupos carboxi, o bien pueden contener tales,

15. Hal cloro o bromo, y

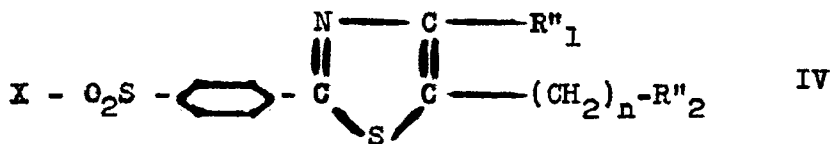
n 0 o 1,

20. y porque seguidamente se hidroliza eventualmente compuestos que contienen uno o varios grupos carbalcoxi u otros radicales transformables por hidrólisis, o por hidrólisis y subsiguiente oxidación en grupos carboxi, parcialmente y conservando el grupo sulfonamido, preferentemente de modo alcalino, y porque se oxida a continuación o en lugar de ello, grupos oxidables eventualmente liberados por hidrólisis parcial o primitivamente existentes en grupos carboxilo.

234888



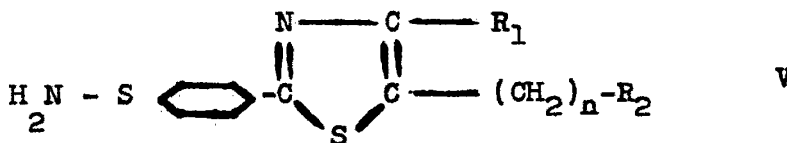
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone bencensulfohalogenuros p-sustituídos, particularmente bencensulfocloruros de fórmula general



en la que simboliza

5. X cloro, bromo, o un grupo ariloxi, y R''₁ y R''₂ tienen el significado indicado para los radicales R₁ y R₂, y R''₁ puede significar, además, un grupo halogenocarbonilo o halogenosulfonilo, y R''₂ un radical halogenocarbonilo, y
10. n presenta el significado antes facilitado, con la cantidad de amoníaco que corresponde al número de grupos de halógeno de ácidos existentes, en presencia de un medio fijador de ácidos, preferentemente amoníaco en exceso.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma bencensulfenamidas p-sustituídas de fórmula general



por tratamiento con oxidantes, como por ejemplo permanganato potásico, en bencensulfonamidas p-sustituídas de fórmula general I.

20. 4. Procedimiento para la preparación de bencensulfonamidas p-sustituídas,

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de catorce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus dos caras.

JAIME ISERN

Madrid, a 17 de Abril de 1957
p.a.

tr: jpt
mo/mr.