

AÑO 1958

Expediente núm.



240107

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

240107

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en RAHWAY (New Jersey, E. U.)
calle de East Lincoln Avenue, núm. 126

por:

«Procedimiento para preparar compuestos diureticos»,

Nº 5793

Agente Sr. BOLIBAR,

JE.

240107



240107

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para preparar compuestos diuréticos".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos de disulfamilanilina, cuya estructura general viene representada por la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas anexas a esta memoria, así como para obtener las sales no tóxicas de estos compuestos.



En dicha Fórmula 1, R^1 puede representar un halógeno, como cloro, bromo o flúor; un alquilo ligero (livialquilo), mejor con 1 a 5 átomos de carbono; un alcoilo ligero, también preferible con 1 a 5 átomos de carbono en la porción alquílica del radical, y grupos nitro o amino; R^2 , representa hidrógeno o un alquilo ligero, mejor con 1 a 5 átomos de carbono; R^3 , puede representar hidrógeno, un radical alquilo ligero con 1 a 5 átomos de carbono preferentemente, un alcanilo ligero, mejor con cadena recta o ramificada y 1 a 12 átomos de carbono, como los radicales formilo, acetilo, caproilo, caprilo, lauroilo y sus análogos, o un aroilo mononuclear, como el benzofe, o un aril-livialcanilo mononuclear, preferible con 1 a 3 átomos de carbono en la fracción alcanilo, como los radicales fenilacetilo, fenilpropionilo, cinamoilo y similares; y $-N \begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$ o bien puede ser un radical amino no substituido o substituido, y en este caso R^4 y R^5 son radicales similares o no elegidos entre alquilos ligeros de cadena recta o ramificada, y preferibles con 1 a 6 átomos de carbono, o un alcanilo ligero mejor con 1 a 3 átomos de carbono; o bien puede representar un anillo heterocíclico, pentagonal, o hexagonal, elegido entre los radicales 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, 4-morfolinilo y sus análogos.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de esta patente son agentes quimioterápicos útiles, principalmente por sus propiedades diuréticas y/o natriuréticas. Estos compuestos se pueden administrar a dosis terapéuticas en vehículos corrientes, por ejemplo en forma de tabletas, pues tales compuestos son eficaces



por vía bucal, y también en inyección. Como estos com-
puestos son asimismo fácilmente solubles en un medio alcali-
lino diluido y en soluciones de polietilenglicol, es po-
sible preparar soluciones inyectables disolviendo el com-
5 puesto deseado en el medio elegido, al que pueden agregarse
se conservadores si se quiere.

Estos nuevos compuestos pueden también utilizar
se para preparar benzotiadiacin-1,1-dioxicompuestos de
nuevo tipo dotados igualmente de propiedades diuréticas
10 y/o natriuréticas, que son objeto de la solicitud de pa-
tente en los Estados Unidos, del mismo inventor, Nº de Se-
rie 582.082, del 2 de mayo de 1956.

La preparación de estos disulfamilanilinderiva-
dos puede efectuarse ejecutando el procedimiento de esta
15 patente, de diversas maneras. Dos métodos de ejecución
de este procedimiento que han resultado particularmente
ventajosos para preparar tales compuestos, se representan
en la Fórmula 2 de la hoja de fórmulas anexa.

Se conocen pocos compuestos II de cloruro de
20 disulfonilo, y los no descritos en la bibliografía se pue-
den preparar fácilmente por clorosulfonación del anilincor-
puesto I elegido, mejor en presencia de un haluro de metal
alcalino, como cloruro de sodio, de potasio o de litio.
Para todos los fines prácticos se puede emplear cloruro
25 sódico, pues es de fácil adquisición, cuesta poco, y en
su presencia se desarrolla la reacción sin dificultades.
Como la reacción entre estos ingredientes suele ser muy
vigorosa, es preferible añadir el anilinderivado al áci-
do clorosulfónico a gotas, agitando y enfriando. Después
30 de añadir todo el anilinderivado, se agrega el cloruro de



metal alcalino en pequeñas porciones, para que se desprenda cloruro de hidrógeno a un ritmo moderado. Después, la mezcla se calienta aproximadamente entre 100 y 200°C, con preferencia en baño de aceite.

5 El cloruro de disulfonilo II así obtenido se puede convertir luego en el disulfamilo derivado III, tratándolo con amoníaco o con una amina primaria o secundaria, por métodos bien conocidos. Si se quiere, después de la reacción con amoníaco o con una amina primaria o
10 secundaria, el producto resultante se puede hacer reaccionar con el acilante que se quiera, mejor calentando sobre un baño de vapor, para formar el anilino compuesto acilado correspondiente. El acilante puede ser cualquiera de los agentes descritos más adelante con ese fin.

15 Alternativamente, el compuesto de cloruro de disulfonilo II se puede acilar con un cloruro o anhídrido de ácido orgánico, elegido este último ventajosamente entre los ácidos alcanóicos ligeros, como ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido cáprico, ácido
20 esteárico y análogos, o de un ácido arilcarboxílico mononuclear, o de un ácido aril-alcanóico mononuclear, como los ácidos benzoico, fenilacético, fenilpropiónico, cinámico y similares. Esta reacción se desarrolla muy tranquilamente con calor moderado sobre baño de vapor,
25 y da el derivado cloruro de N-acil-disulfonilo IV.

El compuesto acilado IV puede convertirse luego en la correspondiente amida por tratamiento con amoníaco o con una amina primaria o secundaria, por el método antes descrito para convertir el cloruro de disulfonilo,
30 compuesto II, en el disulfamilo, compuesto III.



5 La sal buscada de los disulfamilanilino-compuestos de este invento, donde R⁴ o R⁶ es hidrógeno, se puede preparar ventajosamente disolviendo el compuesto elegido en una solución acuosa o alcohólica de un hidróxido de metal alcalino, y si se quiere, aislando la sal mediante evaporación del disolvente. Cualquiera de las sales corrientes de metal alcalino, como sodio, potasio, litio y análogos, puede prepararse por este medio o por otros que conocen los especialistas en química orgánica.

10 La preparación de los compuestos se describe con mayor amplitud en los ejemplos que siguen. Debe entenderse, sin embargo, que los ejemplos se proponen simplemente ilustrar los compuestos que abarca este invento y los métodos para prepararlos, sin el menor propósito de limitar el invento a los compuestos y los métodos específicamente descritos.

EJEMPLO 12. 5-Cloro-2,4-disulfamilanilina.

20 Se añadió a gotas m-cloroanilina (64 g., 0,5 mol), agitando, a 375 ml. de ácido clorosulfónico, en un matraz redondo de tres bocas y 3 litros de cabida, enfriado en un baño de hielo. Se agregó en porciones cloruro sódico (350 g.) durante una a dos horas, y la mezcla se calentó después gradualmente hasta 150°C en un baño de aceite. Después de tres horas a 150-160°C, el matraz se enfrió bien en un baño de hielo, y el contenido se trató con 1 litro de agua fría. El producto se extractó con éter, y el extracto se lavó con agua y se desecó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el éter sobre un baño de vapor, el cloruro de 5-cloroanilino-2,4-sulfonilo remanente, 25 30 que se puede cristalizar en benceno-hexano, y funde a 130-



132°C, se enfrió en un baño de hielo y se trató con 150 ml. de hidróxido amónico al 28% en un erlenmeyer de 2 litros. La mezcla se calentó sobre baño de vapor durante una hora, se enfrió, y el producto se recogió en el filtro, se lavó con agua y se secó. Después de cristalizar en alcohol diluido, se obtuvo 4-cloro-2,4-disulfamil-anilina, en forma de agujas incoloras, que funden a 251-252°C.

Análisis de $C_6H_8ClN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 25,22; H, 2,82; N, 14,71.
Hallado: C, 25,48; H, 2,81; N, 14,68.

EJEMPLO 2º. 6-Cloro-2,4-disulfamilanilina.

Se añadió en porciones o-cloroacetanilida (15,2 g.) a 120 ml. de ácido clorosulfónico, a temperatura ambiente, y luego se agregaron en porciones 100 g. de cloruro sódico, durante una hora. La mezcla se calentó a continuación gradualmente hasta 150°C en un baño de aceite por espacio de media hora, y se mantuvo a esa temperatura durante dos horas. Después de enfriar bien en un baño de hielo, la mezcla de reacción se trató con 500 ml. de agua helada, y el producto se recogió en éter, se lavó con agua y se desecó sobre sulfato sódico. Eliminado el éter por evaporación sobre baño de vapor, el cloruro de disulfonilo remanente se enfrió en un baño de hielo y se trató con 50 ml. de hidróxido amónico al 28%. La solución amoniacal se calentó sobre baño de vapor durante una hora, se enfrió, y el producto se recogió en el filtro. La cristalización en alcohol diluido dió 6-cloro-2,4-disulfamilanilina en forma de agujas incoloras, que funden a 242-244°C.



Análisis de $C_6H_8ClN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 25,22; H, 2,82; N, 14,71.
Hallado: C, 25,52; H, 2,75; N, 14,59.

EJEMPLO 3º. 5-Bromo-2,4-disulfamilanilina.

5 Se añadió a gotas m-bromoanilina (86 g., 0,5 mol), durante una hora, a 375 ml. de ácido clorosulfónico enfriado en un baño de hielo. Se agregó cloruro sódico (350 g.) en porciones, a lo largo de dos horas, y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 150°C, durante tres horas. Después de enfriar bien en un baño de hielo, la mezcla de reacción se trató con 1 litro de agua de hielo. El producto se recogió en éter, se lavó con agua y se secó. Tras eliminar el disolvente sobre un baño de vapor, el residuo se enfrió en un baño de hielo y se trató con 150 ml. de hidróxido amónico al 28%. Cuando cesó la vigorosa reacción inicial, la mezcla se calentó en baño de vapor durante una hora, se enfrió, y el precipitado se recogió en el filtro. Cristalizando en alcohol diluido se obtuvo 5-bromo-2,4-disulfamilanilina en agujas incoloras, con punto de fusión 265-267°C.

Análisis de $C_6H_8BrN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 21,82; H, 2,44; N, 12,73.
Hallado: C, 22,04; H, 2,72; N, 12,72.

EJEMPLO 4º. 2,4-Disulfamil-5-metilanilina.

25 Reemplazando la m-bromoanilina empleada en el ejemplo 3º por una cantidad equimolecular de m-toluidina (53,5 g.), y siguiendo exactamente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 3º, se obtuvo 2,4-disulfamil-5-metilanilina en agujas incoloras, que funden a 246-247°C.

Análisis de $C_7H_{11}N_3O_4S_2$:

30



Calculado: C, 31,69; H, 4,18; N, 15,84.
Hallado: C, 31,68; H, 3,97; N, 15,84.

EJEMPLO 5º. 4-Cloro-2,5-disulfamilanilina.

5 Reemplazando la m-bromoanilina empleada en el ejemplo 3º por una cantidad equimolecular de ácido 5-amino-2-clorobencensulfónico, y siguiendo exactamente la técnica descrita en el ejemplo 3º, se obtuvo 4-cloro-2,5-disulfamilanilina, en agujas incoloras que funden a 289-290°C.

10 EJEMPLO 6º. 2,4-Disulfamil-5-metoxianilina.

Se añadió a gotas ácido clorosulfónico (150 ml.) durante treinta minutos, agitando, a 24,6 g. (0,2mol) de m-anisidina enfriada en un baño de hielo. Terminada la adición de ácido clorosulfónico, se agregaron en porciones 140 g. de cloruro sódico, en una hora. La mezcla se calentó durante dos horas sobre baño de vapor, y luego tres horas en un baño de aceite, a 150-160°C, se enfrió bien en un baño de hielo y se trató con 500 ml. de agua de hielo. El producto se recogió en éter, se lavó con agua, se secó, y el disolvente se evaporó sobre baño de vapor. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se trató con 100 ml. de hidróxido amónico al 28%. El precipitado se recogió en el filtro, se lavó con agua y se 20
25
recriсталizó en agua para obtener 2,4-disulfamil-5-metoxianilina en agujas incoloras, que funden a 252-253°C.

Análisis de C₇H₁₁N₃O₅S₂:

Calculado: C, 29,89; H, 3,94; N, 14,94.
Hallado: C, 30,12; H, 4,09; N, 14,93.



EJEMPLO 7º. 2,4-Disulfamil-5-nitroanilina.

A una solución de 27,6 de m-nitroanilina en 150 ml. de ácido clorosulfónico se agregaron 140 g. de cloruro sódico en porciones, agitando, durante una hora. Después de calentar a 150°C durante dos horas, la mezcla de reacción se enfrió en hielo, se trató con 1500 ml. de agua de hielo, y el producto se extractó con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad sobre baño de vapor. El residuo se enfrió en un baño de hielo, y se trató con 100 ml. de hidróxido amónico al 28%. Después de calentar sobre el baño de vapor durante una hora, la mezcla de reacción se enfrió, y el sólido se recogió en el filtro. La recristalización en agua dió 2,4-disulfamil-5-nitroanilina en agujas amarillas, con punto de fusión 260-262°C.

Análisis de $C_6H_8N_4O_6S_2$:

Calculado: C, 24,32; H, 2,72; N, 18,91.
Hallado: C, 24,53; H, 2,71; N, 19,11.

EJEMPLO 8º. 5-Amino-2,4-disulfamilanilina.

Una solución de 3 g. de 2,4-disulfamil-5-nitroanilina, obtenida según se describe en el ejemplo 7º, en 150 ml. de etanol, se agitó con hidrógeno en presencia de 250 mg. de óxido de platino, hasta que cesó la absorción de hidrógeno (cuatro horas). Se retiró el catalizador por filtración, se concentró la solución hasta sequedad en vacío, y el residuo se recristalizó en agua. Así se obtuvo 5-amino-2,4-disulfamilanilina en agujas de color amarillo pálido, con punto de fusión 245-246°C (desc.).

4 FEB



Análisis de $C_6H_{10}N_4O_4S_2$:

Calculado: C, 27,06; H, 3,79; N, 21,04.

Hallado: C, 27,37; H, 3,95; N, 21,06.

EJEMPLO 9. 5-Cloro-2-,4-disulfamilacetanilida.

5 Se disolvió cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo (3,8 g.), preparado como se describe en el ejemplo 1º, en 10 ml. de anhídrido acético, y después de media hora a temperatura ambiente, se enfrió en hielo, y el producto se recogió en el filtro. Tras cristalización en
10 una mezcla de benceno-hexano, se obtuvo cloruro de 5-cloroacetanilida-2,4-disulfonilo; después de separar por filtración, se añadió en porciones a 50 ml. de amoníaco líquido, y el amoníaco se dejó evaporar a temperatura ordinaria. El residuo se disolvió en 10 ml. de agua, se acidificó con 5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y el
15 producto cristalino se recogió en el filtro. La recristalización en agua dió 5-cloro-2,4-disulfamilacetanilida en agujas incoloras, que funden a 251-262°C (desc.)

Análisis de $C_8H_{10}ClN_3O_5S_2$:

20 Calculado: C, 29,31; H, 3,08; N, 12,82.

Hallado: C, 29.49; H, 3,25; N, 12,85.

EJEMPLO 10. N-Benzoil-5-cloro-2,4-disulfamilanilina.

Una solución de 6,6 g. de cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo, preparada como se describe en el
25 ejemplo 1º, en 10 ml. de cloruro de benzoilo, se dejó reposar a temperatura ambiente por espacio de 17 horas. El producto cristalino se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de benceno, y se cristalizó en benceno-hexano, para obtener cloruro de N-benzoil-5-cloroanilin-2,4-disulfonilo en agujas incoloras, con punto de fusión 171-173°C
30



(desc.). El cloruro de disulfonilo así obtenido (7,4 g.) se añadió a amoniaco en exceso (50-75 ml.), y se dejó evaporar hasta sequedad a temperatura ordinaria. El residuo se cristalizó en alcohol diluido, para obtener -N-benzoil-
5 5-cloro-2,4-disulfamil-anilina, que funde a 266°C (desc.).

Análisis de $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 40,05; H, 3,10; N, 10,78.
Hallado: C, 39,96; H, 3,47; N, 10,68.

EJEMPLO 11. N-Butiril-5-cloro-2,4-disulfamilanilina.

10 Una solución de 5,4 g. de cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo, preparada como se describe en el ejemplo 12, en una mezcla de 10 ml. de anhídrido butírico y 10 ml. de benceno, se dejó reposar a temperatura ambiente por espacio de una hora. Después de enfriar en un baño de hielo, el producto cristalino se recogió y cristalizó en una mezcla de benceno-hexano, para obtener cloruro de N-butiril-5-cloroanilin-2,4-disulfonilo en agujas incoloras, con punto de fusión 121-122°C. El cloruro de disulfonilo así obtenido (9,9 g.) se añadió en porciones a amoniaco líquido en exceso (100 ml.), y se dejó evaporar hasta sequedad a temperatura ordinaria. El residuo se trató con agua, y el producto se recogió en el filtro. La recristalización en alcohol acuoso dió N-butiril-5-cloro-2,4-disulfamilanilina.

25 EJEMPLO 12. N-Caproyl-5-cloro-2,4-disulfamilanilina.

Se disolvió cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo (5 g.), preparado como se describe en el ejemplo 12, en 10 ml. de anhídrido n-caproico, calentando moderadamente sobre un baño de vapor, y se dejó luego en reposo



a temperatura ordinaria durante dos horas. El producto cristalino formado se recogió y recrystalizó en hexano, para obtener cloruro de N-caproil-5-cloroanilin-2,4-disulfonilo en agujas incoloras, con punto de fusión 91-93°C.

5 El cloruro de sulfonilo así obtenido (9,9 g.) se añadió en porciones a 50 ml. de amoniaco líquido. La solución se dejó evaporar hasta sequedad a temperatura ambiente, y el residuo sólido se trató luego con 50 ml. de agua; el

10 producto, recogido en el filtro y recrystalizado en alcohol acuoso, dió N-caproil-5-cloro-2,4-disulfamilanilina en forma de agujas incoloras, que funden a 213-215°C.

EJEMPLO 13. 2,4-Disulfamil-5-fluoro-N-fenilacetilanilina.

Reemplazando la m-cloroanilina del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de m-fluoroanilina, y siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el

15 ejemplo 1º para preparar cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo, se preparó cloruro de 5-fluoroanilin-2,4-disulfonilo. El cloruro de disulfonilo así obtenido se disolvió en cloruro de fenilacetilo, y se dejó reposar a temperatura ordinaria por espacio de 17 horas. El producto se

20 recogió y se lavó con benceno, para obtener cloruro de 5-fluoro-N-fenilacetilanilin-2,4-disulfonilo, que, añadido a amoniaco líquido en exceso, y después de evaporar hasta sequedad a temperatura ambiente, dió 2,4-disulfamil-

25 5-fluoro-N-fenilacetilanilina.

EJEMPLO 14. 5-cloro-2,4-di(-N-metilsulfamil)-anilina.

Se añadió en porciones cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo (6,6 g), preparado como se describe en el ejemplo 1º, a metilamina acuosa al 40% (50 ml.). Después

4 FEB



de calentar sobre baño de vapor durante una hora, la mezcla de reacción se enfrió, y el sólido cristalino se recogió en el filtro. La recristalización en alcohol acuoso dió 5-cloro-2,4-di-(N-metilsulfamil)-anilina en agujas
5 incoloras, que funden a 175,5-178°C.

Análisis de $C_8H_{12}ClN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 30,62; H, 3,86; N, 13,39.
Hallado: C, 30,85; H, 3,81; N, 13,34.

EJEMPLO 15. 5-cloro-2,4-di-(N-metilsulfamil)-N-formil-anilina.

10 Una mezcla de 5-cloro-2,4-di-(N-metilsulfamil)-anilina (2,8 g.), preparada como se describe en el ejemplo 14, y de ortoformiato de etilo (4 ml.) se calentó a 110-130°C durante una hora, y luego quince minutos más a 130-150°C. Al enfriar quedó un residuo sólido que se separó por filtración y se recristalizó en alcohol acuoso,
15 para obtener 5-cloro-2,4-di(N-metilsulfamil)-N-formil-anilina en agujas incoloras, con punto de fusión 192-195°C.

Análisis de $C_9H_{12}ClN_3O_5S_2$:

20 Calculado: C, 31,63; H, 3,54; N, 12,29.
Hallado: C, 31,99; H, 3,68; N, 12,29.

EJEMPLO 16. 5-Cloro-2,4-di-(N-acetilsulfamil)-acetanilida.

Una mezcla de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina (2,9 g.), preparada como se describe en el ejemplo 1^a, y de anhídrido acético (10 ml.), se trató con dos gotas de
25 ácido sulfúrico concentrado. Al cabo de una hora, la masa cristalina se enfrió en hielo, y el producto se recogió en el filtro y se lavó con agua. La recristalización en alcohol dió 5-cloro-2,4-di(N-acetilsulfamil)-acetanilida en agujas incoloras, con punto de fusión 222-224°C.



Análisis de $C_{12}H_{14}ClN_3O_7S_2$:

Calculado: C, 34,99; H, 3,43; N, 10,20.

Hallado: C, 34,91; H, 3,77; N, 10,10.

EJEMPLO 17. 5-Cloro-2,4-di-(1-piperidilsulfonil)-anilina.

5 Una solución de cloruro de 5-cloroanilín-2,4-
disulfonilo (9,7 g.), preparada como se describe en el
ejemplo 1^o, en benceno (200 ml.) se añadió a gotas en diez
minutos a piperidina (50 ml.). Después de calentar sobre
baño de vapor durante tres horas, la mezcla se enfrió y
10 se lavó con dos porciones de 50 ml. de agua, una porción
de 50 ml. de ácido clorhídrico diluido y una porción de
50 ml. de agua. La solución bencénica se desecó sobre sul-
fato sódico y se concentró hasta sequedad en vacío. La
recristalización del residuo en etanol dió 5-cloro-2,4-
15 di-(1-piperidilsulfonil)-anilina en agujas incoloras, que
funden a 162-164°C.

Análisis de $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 45,75; H, 5,76; N, 10,00.

Hallado: C, 46,04; H, 5,67; N, 10,00.

20 EJEMPLO 18. 5-Cloro-2,4-di-(N,N-dimetilsulfamil)-anilina.

Una mezcla de cloruro de 5-cloroanilín-2,4-di-
sulfonilo (9,7 g.), preparada como se describe en el ejem-
plo 1^o, y de dimetilamina acuosa al 25% (100 ml.), se ca-
lentó en el baño de vapor durante hora y media, se hirvió,
25 y el producto separado se retiró por filtración y se re-
cristalizó luego en etanol, para obtener agujas incoloras
de 5-cloro-2,4-di-(N,N-dimetilsulfamil)-anilina, con pun-
to de fusión 182-182,5°C.



Análisis de $C_{10}H_{16}ClN_3O_4S_2$:

Calculado: C, 35,14; H, 4,51; N, 12,29.

Hallado: C, 35,53; H, 4,78; N, 12,30.

EJEMPLO 19. 5-Cloro-2,4-disulfamil-N-metilanilina.

5 Reemplazando la m-cloroanilina empleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de N-metil-m-cloroanilina, y siguiendo esencialmente la técnica descrita en el mismo ejemplo, se obtiene 5-cloro-2,4-disulfamil-N-metilanilina.

10 EJEMPLO 20. 5-Butil-2,4-di-(N-n-butilsulfamil)-N,N-lauroil-propilanilina.

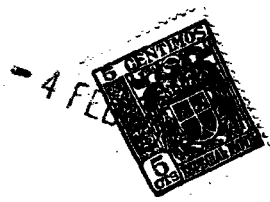
Substituyendo la m-cloroanilina empleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de m-butil-N-propilanilina, y siguiendo en substancia la técnica descrita para la clorosulfonación del anilinderivado allí expuesta, se obtiene cloruro de 5-butil-N-propilanilin-2, 4-disulfonilo. Se disuelven 5 g. del cloruro de disulfonilo así obtenido en cloruro de lauroilo (10 ml.), y se calientan brevemente sobre baño de vapor. La mezcla de reacción se deja enfriar luego a temperatura ambiente, y el producto sólido formado se recoge en el filtro. Después de recrystalizar en una mezcla de benceno-hexano, se obtiene cloruro de 5-butil-N,N-lauroilpropilanilin-2, 4-disulfonilo, y el cloruro de disulfonilo se añade en porciones a n-butilamina (50 ml.) y se calienta aproximadamente una hora sobre baño de vapor. Se enfría a temperatura ordinaria, y el producto sólido se recoge en el filtro, se lava con agua y se recrystaliza en una mezcla de alcohol y agua, para obtener 5-butil-2,4-di-(N-n-butilsulfamil)-N,N-lauroilpropilanilina.

15

20

25

30



EJEMPLO 21. 2,4-Di-(N,N-n-butiletilsulfamil)-5-metilanilina.

Reemplazando la m-cloroanilina empleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de m-toluidina, y siguiendo substancialmente el mismo método expuesto para la clorosulfonación del anilinderivado allí descrita, se obtiene cloruro de 5-metilanilin-2,4-disulfonilo. Luego se añaden en porciones 5 g. del cloruro de disulfonilo así obtenido a n-butiletilamina, y se calienta alrededor de una hora en baño de vapor. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se recoge en el filtro y se lava con agua, para obtener 2,4-di-(N,N-n-butiletilsulfamil)-5-metilanilina.

EJEMPLO 22. 5-Propoxi-2,4-di-(4-morfolinilsulfonil)-N-butilanilina.

Reemplazando la m-cloroanilina empleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de m-propoxi-N-butilanilina, y siguiendo en lo esencial la técnica allí descrita para la sulfonación del anilinderivado, se obtiene cloruro de 5-propoxi-N-butilanilin-2,4-disulfonilo. Después de separar por filtración, 5 g. del cloruro de disulfonilo así obtenido se añaden en porciones a morfina (50 ml.), y se calienta durante cosa de una hora sobre baño de vapor. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto sólido se recoge en el filtro, se lava con agua y se cristaliza en una mezcla de alcohol y agua, para obtener 5-propoxi-2,4-di-(4-morfolinil-sulfonil)-N-butilanilina.

EJEMPLO 23. 2,4-Di-(N,N-dimetilsulfamil)-5-propoxi-N-cinamoilanilina.

Substituyendo la m-cloroanilina empleada en el



ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de m-propoxi-
 nilina, y siguiendo en substancia la misma técnica allí
 descrita para la clorosulfonación del anilinderivado, se
 obtiene cloruro de 5-proponianilin-2,4-disulfonilo. Se
 5 disuelven 5 g. del cloruro de disulfonilo así obtenido en
 cloruro de cinamoilo (10 ml.), y se calienta breve rato
 sobre baño de vapor. La mezcla de reacción se deja en -
 friar luego a temperatura ordinaria, y el producto sólido
 10 formado se recoge en el filtro. Después de cristali-
 zación en una mezcla de benceno-hexano, se obtiene cloru-
 ro de 5-propoxi-N-cinamoilanilin-2,4-disulfonilo. Se se-
 para el cloruro por filtración, se añade en porciones a
 dimetilamina acuosa al 25% (50 ml.), y se calienta apro-
 ximadamente una hora en el baño de vapor. Después de en-
 15 friar a temperatura ambiente, el producto sólido se reco-
 ge en el filtro y se lava con agua, para obtener 2,4-di-
 (N,N-dimetilsulfamil)-5-propoxi-N-cinamoilanilina.

EJEMPLO 24. Sal sódica de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina.

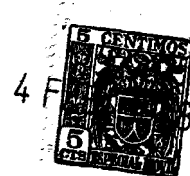
Se disuelve 5-cloro-2,4-disulfamilanilina, ob-
 20 tenida como se describe en el ejemplo 1º, en hidróxido
 sódico alcohólico (2 equivalentes), y el disolvente se
 evapora en vacío, para obtener la sal sódica de 5-cloro-
 2,4-disulfamilanilina.

EJEMPLO 25. Comprimidos con 0,5 g. de ingrediente activo.

25 Composición:

5-cloro-2,4-disulfamilanilina	500,0 g.
Pasta de almidón 12½%, 100 c.c., toler.	12,5 g.
Total	512,5 g.
Almidón de maíz F. EUA	25,0 g.
Estearato de magnesio	5,5 g.
Total	543,0 g.

30 La 5-cloro-2,4-disulfamilanilina se granula con
 la pasta de almidón, y se pasa húmeda por un tamiz nº 14,



se seca a 45°C durante veinte horas, y se pasa luego tres veces por un tamiz nº 14. El almidón se pasa a continuación por un cedazo nº 90 hacia la granulación, y se mezclan bien todos los ingredientes. El estearato de magnesio se pasa por un cedazo nº 90 hacia la granulación, y estos ingredientes se mezclan. El granulado se comprime seguidamente en tabletas, empleando un punzón de 14/32" pulgadas, plano, biselado y hendido, de 0,205 ± 0,005" de espesor, y se obtienen 1000 tabletas, cada una de 0,542 g., con índice de dureza de 6 kgs. medida en el aparato de la Monsanto Chemical Company, y con un tiempo de disgregación de cinco minutos, medido en el aparato disgregador de tabletas de la Farm. EUA (15ª edición, pag. 937).

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos de disulfamilanilina, el cual comprende la reacción de un haluro de disulfonilo correspondiente, con una amina.

2) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos de disulfamilanilina, el cual comprende la reacción de una amina con un haluro de aminobencen-disulfonilo.

3) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos de disulfamilanilina, según la reivindicación 2, en el cual el haluro de aminobencen-disulfonilo es el cloruro de amino-bencen-disulfonilo.

4) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos de disulfamilanilina, que comprende la reacción de un haluro de disulfonilo correspondiente, con una levialquilamina primaria o secundaria, presentando dicho haluro de disulfonilo



por lo menos un grupo haluro de sulfonilo en posición orto respecto al grupo amino.

5) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos de disulfamilanilina que comprende: tomar un cloruro de aminobencen-disulfonilo, de la estructura general representada por la Fórmula 3, de la hoja de fórmulas, en la cual R^1 pertenece al grupo formado por halogenos y radicales alquilo ligero, alcosilo ligero y amino, y R^2 , pertenece al grupo formado por hidrógeno y un radical alquilo ligero, y hacerlo reaccionar con un compuesto elegido del grupo formado por amoniaco y una amina, para producir la correspondiente aminobencen-disulfamida, que entonces se puede hacer reaccionar con un compuesto elegido del grupo formado por un haluro de ácido orgánico y un anhídrido de ácido orgánico, para obtener una disulfamilanilina de la estructura general representada por la Formula 1, de la hoja de fórmulas, en la cual R^1 y R^2 tienen el mismo significado antes indicado, R^3 pertenece al grupo formado por hidrógeno y radicales levialquilo, levialcanoilo, aroilo mononuclear y aril-levialcanoilo mononuclear; y R^4 y R^5 , pertenecen al grupo constituido por hidrógeno, levialcanoilos, levialquilos y levialquilos ligados, para formar con el átomo de N a que se enlazan un anillo heterocíclico de 1-piperidilo, 4-morfolinilo o 1-pirrolidilo.

6) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos de disulfamilanilina que comprende: tomar un cloruro de aminobencen-disulfonilo, de la estructura general representada por la Fórmula 3 de la hoja de fórmulas, en la cual R^1 pertenece al grupo formado por halogenos y radicales alquilo ligero, alcoxilo ligero, y amino, y R^2 pertenece al grupo formado por hidrógeno y un radical alquilo ligero, y hacerlo



1958

reaccionar con un compuesto elegido del grupo formado por un
cloruro y un anhídrido de ácido orgánico, para formar el corres-
pondiente derivado N-acilado, que luego se calienta con un
compuesto elegido del grupo formado por amoniaco y una amina,
5 para obtener una disulfamilanilina de la estructura general
representada por la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas, en la
cual R^1 y R^2 tienen el mismo significado antes indicado, R^3
pertenece al grupo formado por hidrógeno y radicales levial-
quilo, levialcanoilo, aroilo mononuclear y aril-levialcanoilo
10 mononuclear, y R^4 y R^5 , pertenecen al grupo formado por hi-
drógeno, levialvanoilos, levialquilos y levialquilos ligados,
para formar con el átomo de N a que van enlazados un anillo
heterocíclico de 1-piperidilo, 4-morfolinilo ó 1-pirrolidilo.

7) Procedimiento para preparar compuestos diuréticos.

15 Esta memoria consta de veinte páginas escritas por
una sola cara.

BARCELONA, 4 de febrero de 1958.

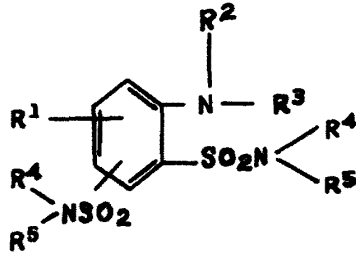
P. A.
- JOSÉ M. BOLIBAR
P. P.



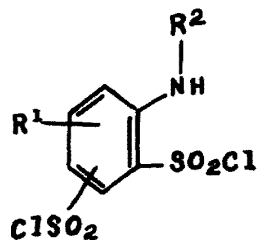
6105

240107

FORMULA 1



FORMULA 3



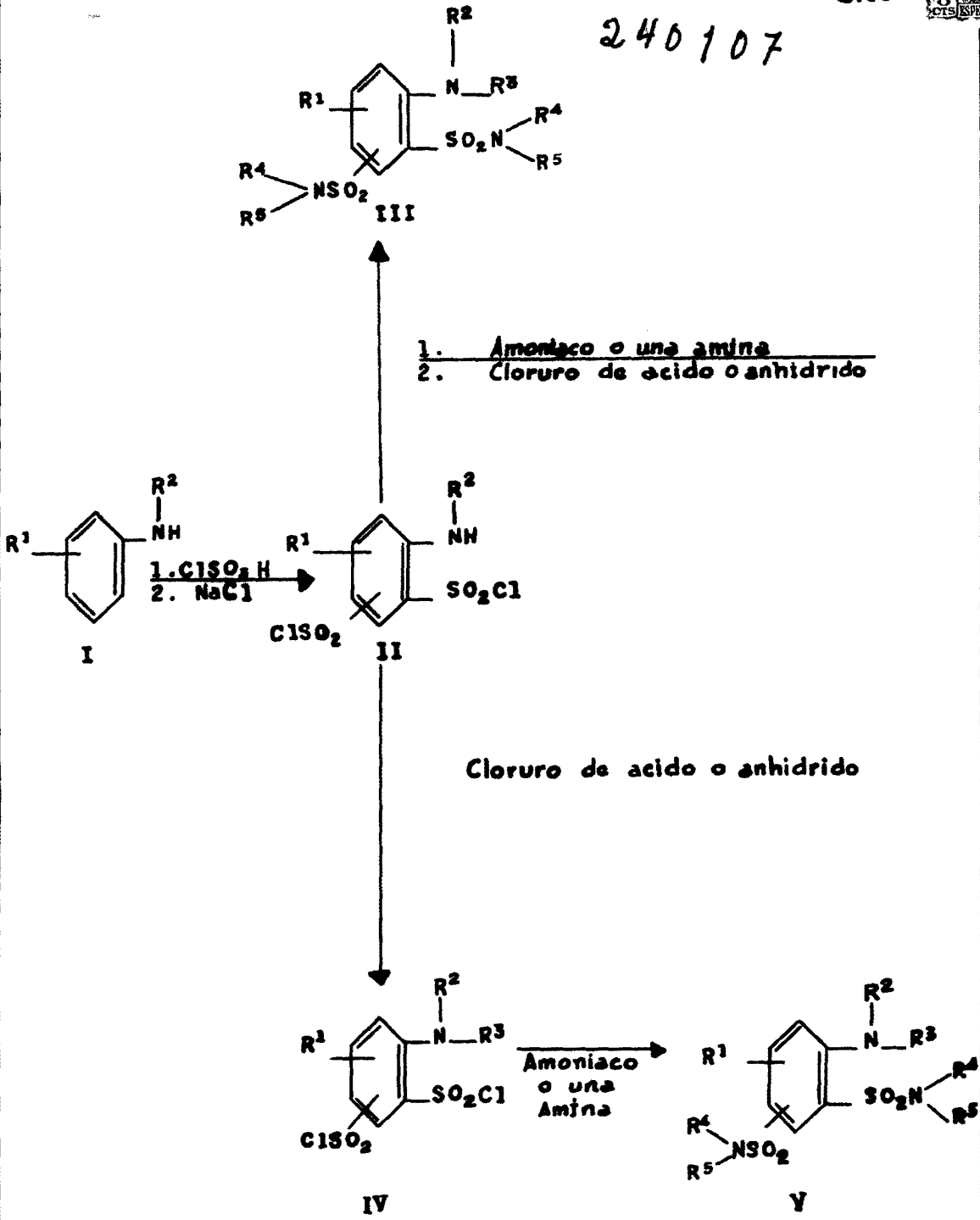
P.A.

JOSÉ M. BOLLER
F. P.



6105

240107



- 1. Amoniaco o una amina
- 2. Cloruro de acido o anhido

Cloruro de acido o anhido

Amoniaco o una Amina

FORMULA 2

PA.
[Handwritten scribbles]