

AÑO 1958.

Expediente núm.



245081

3

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

245081

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

La firma suiza, **J.R. GEIGY A.-G.**, de nacionalidad suiza, domiciliado en **BASILEA (Suiza)**,
calle de ----- núm. ---

por:

« **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOFENONSULFO-
NAMIDAS** ». -

Nº 10241

Agente Sr. Don Jaime ISERN MIRALLES.

245061



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

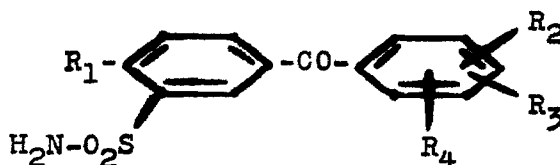
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVAS BENZOFENON-SULFONAMIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.--, residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas benzofenon-sulfonamidas con valiosas propiedades farmacológicas, así como a procedimientos para la preparación de las mismas.

Se ha encontrado sorprendentemente que las benzofenon-sulfonamidas de fórmula general



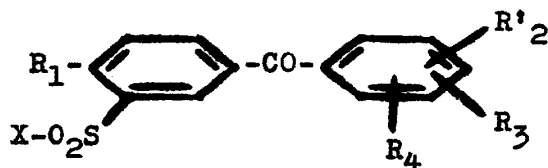


245081

en la que significan:

- R_1 un átomo de halógeno, un grupo amino, o un grupo alkilo, o alcoxi de bajo peso molecular,
- R_2 hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, un grupo carboxilo, carbalcoxi, carbamilo o carbamil-alcoxi, un grupo sulfamilo, o un grupo sulfamilo, carbamilo o carbamil-alcoxi sustituido por radicales alkilo, alquenilo, hidroxialquilo o polimetileno de bajo peso molecular, o por el radical 3-oxapentilen-(1,5), o un grupo carboxi-alcoxi,
5. R_3 un radical correspondiente a la definición para R_2 , o un grupo amino, alcanoilamino, nitro o hidroxilo, y
10. R_4 hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,
15. tienen una excelente eficacia diurética. Al efecto la relación recíproca de los iones segregados es muy favorable para algunas finalidades terapéuticas, ya que por ejemplo la segregación de potasio es relativamente reducida en comparación con la segregación de sodio y que, por otra parte, frente a la intensa segregación de sodio hay también un aumento considerable de la segregación de cloro y agua. Los compuestos antes definidos, en parte se prestan asimismo como productos intermedios para la preparación de ulteriores materias de acción diurética.
20. Se puede preparar los compuestos definidos, transponiendo con amoníaco un derivado del ácido benzofenon-sulfónico de
25. fórmula general

245061



II

en la que significan

- X cloro, bromo o un grupo alcoxi, y
- R'₂ un radical correspondiente a la definición indicada para R₂, o un radical cloro- o bromosulfonilo o -carbonilo, y
5. R₁, R₃ y R₄ tienen la significación antes indicada.

10. Las materias de partida de fórmula general II son accesibles según diversos métodos conocidos de por sí. Para la preparación de materias de partida de fórmula general II se puede introducir en benzofenonas 4-substituidas el grupo 3-halogenosulfonilo, por ejemplo por sulfonación y transposición del ácido sulfónico con un halogenuro de ácido mineral apropiado; directamente por transposición con ácido clorosulfónico; o por nitración, reducción del grupo nitro, diazotación del grupo amino
15. obtenido y descomposición del halogenuro de diazonio con dióxido de azufre en presencia de sales de cobre, como cloruro de cobre. En las reacciones de esta naturaleza, como es natural, a menudo reaccionará también el segundo radical fenilo bajo substitución, o son transformados substituyentes ya presentes del mismo. Un
20. grupo nitro ya existente en el segundo radical fenilo, puede ser transformado, por ejemplo, simultáneamente con el grupo nitro introducido en posición 3, en un radical clorosulfonilo.

En la transposición de tales materias de partida que contienen dos grupos clorosulfonilo, con amoníaco son obtenidas



245061

materias finales en las que están contenidos dos grupos sulfamilo no substituídos.

5. Se puede obtener las materias de partida de fórmula general II para la preparación de materias finales con un grupo sulfonamido R_2 substituído, por ejemplo, transformando un grupo nitro ya presente en el segundo radical fenilo, ya antes de la introducción del grupo nitro en posición 3, de la misma manera en un grupo clorosulfonilo. Entonces se puede llevar a cabo la nitración, transformar seguidamente el grupo clorosulfonilo del
10. segundo radical fenilo en un grupo sulfamilo substituído según la definición por transposición con una amina alifática apropiada, y entonces transformar el grupo nitro en posición 3 del modo antes indicado en un grupo clorosulfonilo. Como aminas apropiadas para la transposición con el grupo clorosulfonilo del
15. segundo radical fenilo, se indica metilamina, etilamina, isopropilamina, n-butilamina, alilamina, beta-hidroxi-etilamina, beta-hidroxi-propilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-butilamina, dialilamina y bis-(beta-hidroxi-etil)-amina, pirrolidina, piperidina y morfolina.
20. Se puede obtener, particularmente materias de partida para compuestos con dos grupos sulfamilo no substituídos, por ejemplo, tratando benzofenonas substituídas apropiadamente para la introducción de sendos grupos halogenosulfonilo en las posiciones 3 y 3', con ácido clorosulfónico, o sulfonándolas o nitrándolas primero en estas dos posiciones, transformando los áci-
25. dos benzofenon-3,3'-disulfónicos substituídos obtenidos, o bien las 3,3'-dinitrobenzofenonas substituídas, según métodos indicados antes, en 3,3'-bis-clorosulfonilbenzofenonas substituídas
30. Se obtiene otro grupo valioso de materias de partida, transponiendo halógeno- o alquil-bencenos con anhídridos ftálicos



245061

5. eventualmente substituídos según Friedel-Crafts, nitrando las 4-halógeno- o 4-alkil-2'-carboxi-benzofenonas obtenidas y transformando las 3-nitro-2'-carboxi-benzofenonas 4-substituídas obtenidas según métodos citados antes en 3-clorosulfonil-2'-carboxi-benzofenonas 4-substituídas o 3-clorosulfonil-2'-clorocarbonil-benzofenonas 4-substituídas.

10. Además resultan posibles numerosas variaciones en la substitución del segundo radical fenilo, así como en la preparación de materias de partida en las que este radical no está substituído, en virtud de la condensación de halogenuros de ácido 3-nitro-benzoico 4-substituídos con benceno substituído eventualmente de modo correspondiente a la definición para R_2 , R_3 y R_4 .

15. Con esta enumeración las posibilidades para la preparación de materias de partida apropiadas según la fórmula general II, de métodos conocidos de por sí, aún no están agotadas de ninguna manera.

Como ejemplos de materias de partida se indica los compuestos siguientes:

20. 4-cloro-benzofenon-3-sulfocloruro y -3-sulfobromuro,
4-cloro-4'-metil-benzofenon-3-sulfocloruro,
4-cloro-2',4'-dimetil-benzofenon-3-sulfocloruro,
4-cloro-2'-carboxi-benzofenon-3-sulfocloruro,
4-cloro-2'-carbetoxi-benzofenon-3-sulfocloruro,
25. etiléster 4-cloro-2'-carbetoxi-benzofenon-3-sulfónico,
4-metil-2'-clorocarbonil-benzofenon-3-sulfocloruro,
4-cloro-4'-nitro-benzofenon-3-sulfocloruro,
4-isopropil-benzofenon-3-sulfocloruro,
4-cloro-4'-sulfamil-benzofenon-3-sulfocloruro,
30. 4-cloro-benzofenon-3,4'-disulfocloruro,



245061

- 4-bromo-benzofenon-3,4'-disulfocloruro,
- 4-metil-benzofenon-3,4'-disulfocloruro,
- 4,4'-dicloro-benzofenon-3,3'-disulfocloruro,
- 4,4'-dimetoxi-benzofenon-3,3'-disulfocloruro,
- 5. 4-isopropoxi-4'-metil-benzofenon-3,3'-disulfocloruro,
- 4-cloro-4'-amino-benzofenon-3,3'-disulfocloruro, y
- 4-cloro-2',4'-dimetil-benzofenon-3,5'-disulfocloruro.

Según ya se ha indicado antes, los compuestos de fórmula general I son utilizables, asimismo, como productos intermedios.

- 10. Particularmente se puede transformar compuestos de esta fórmula general en la que R_3 está materializada por un grupo nitro, o R_3 y/o R_1 por grupos amino, o R_2 y/o R_3 por grupos metilo, en otros compuestos que recaen bajo la fórmula general I. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general I en la que R_3 está materializada por un grupo nitro, mientras que R_1 , R_2 y R_4 tienen la significación antes indicada, pueden ser reducidos en compuestos que tienen un grupo amino R_3 . Compuestos de esta naturaleza, así como compuestos con un grupo amino R_1 pueden ser transformados en sales de diazonio, las cuales pueden ser transpuestas ulteriormente según los diversos métodos conocidos de por sí.
- 15.
- 20.

Aquí se cita a título de ejemplo, la transformación de los halogenuros diazónicos en correspondientes halogenocompuestos (R_3 y/o R_1 = halógeno, particularmente cloro), o en compuestos de cianógeno por tratamiento de sus soluciones con halogenuro cuproso, polvo de cobre, o bien cuprocianuro potásico, la descomposición de sales diazónicas, por ejemplo sulfatos, con agua o ácidos minerales diluidos, en los correspondientes hidroxilcompuestos (R_3 = OH), o con alcoholes de bajo peso molecular en alcóxicompuestos (R_3 y/o R_1 = grupos alcoxi), y la substitu-

30.



245061

- ción del grupo de diazonio mediante hidrógeno por tratamiento de las sales de diazonio con solución acuosa de hipofosfito sódico, con ácido fórmico, formamida, dimetilformamida o un alcohol. Además se puede transformar compuestos que presentan un grupo amino R_3 por transposición con ácidos grasos de bajo peso molecular, o sus derivados funcionales, aptos para reaccionar, en compuestos que tienen un grupo alcanoilamino R_3 de bajo peso molecular.
- 5.
- Todos los productos de transformación antes indicados, con la excepción de los compuestos de cianógeno, entran otra vez en la fórmula general I, si bien por hidrólisis parcial o completa de los compuestos de cianógeno, se obtiene igualmente compuestos que recaen bajo la fórmula general I con un grupo carbamilo, o bien carboxilo R_3 , o bien R_2 . Además, se puede transformar cloruros de diazonio apropiados, de modo análogo a la preparación de materias de partida de fórmula general II, por tratamiento con dióxido de azufre, en sulfocloruros, transponiendo estos últimos con amoníaco o aminas alifáticas apropiadas, es decir, con mono- y dialkilaminas de bajo peso molecular, monoalcanolaminas, dialcanolaminas, N-alkil-alcanolaminas o con pirrolidina, piperidina o morfolina, en compuestos con un grupo sulfamilo R_2 , eventualmente substituído. Finalmente se puede transformar, por ejemplo, compuestos con uno o dos grupos metilo R_2 y/o R_3 y, preferentemente, con un átomo de halógeno R_1 , por oxidación en compuestos correspondientes con uno o dos grupos carboxilo, por ejemplo con soluciones de permanganato potásico y seguidamente, disociar por calentamiento uno de los dos grupos carboxilo.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

245061



Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de las nuevas benzofenon-sulfonamidas. En ellos las partes significan partes en peso, éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5.

E J E M P L O 1.

- 24.6 partes de 3,4'-diamino-4-cloro-benzofenona son disueltas en 100 partes de ácido acético glacial por calentamiento a unos 75° y enfriadas a 5° después de la adición de 85.2 partes de ácido clorhídrico al 37.5%. La papilla de cristales así obtenida es diazotada por introducción a gotas de 30 partes en volumen de solución acuosa de nitrito sódico al 46% en volumen, bajo enfriamiento mediante hielo a 5-10°, a cuyo efecto se origina una solución amarilla clara de la sal de bis-diazonio. Se deja afluir ésta seguidamente en una mezcla enfriada por hielo, de 400 partes en volumen de una solución al 30% de dióxido de azufre en ácido acético glacial, 1 parte de cloruro cúprico cristalizado, y 10 partes de agua dentro de 2 minutos. La temperatura sube en virtud del calor reaccional de unos 10° y se escapa nitrógeno rápidamente. Al cabo de 1 hora la solución así obtenida es mezclada con el doble al triple volumen de agua. Al efecto se precipita el 4-cloro-benzofenon-3,4'-disulfocloruro como masa viscosa que pronto se solidifica cristalinamente. Después del lavado con agua es disuelta en unas 100 partes en volumen de cloroformo, dejándola afluir en una mezcla de 150 partes en volumen de amoníaco acuoso concentrado y 150 partes en volumen de alcohol. Después de 1 hora se introduce en esta mezcla vapor de agua hasta que hayan desaparecido los disolventes y el amoníaco en exceso. La 4-cloro-benzofenon-3,4'-disulfonamida las más de las veces se precipita de modo
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



245061

oleaginoso y se cristaliza al quedar en reposo. Es purificada por recristalización de alcohol. Punto de fusión 201-202°.

EJEMPLO 2.

5. Una mezcla de 23.2 partes de 4'-amino-4-cloro-benzofenona, 200 partes de ácido acético glacial, 22 partes de ácido clorhídrico al 37% y 40 partes de hielo son diazotadas a 5-10°, dentro de 5 minutos, con 15 partes de solución al 46% de nitrito sódico. La solución así obtenida, de la sal diazónica, es dejada afluir dentro de 2 minutos, a 10°, en una mezcla de 200 partes de solución al 30% de dióxido de azufre en ácido acético glacial y 2 partes de cloruro cúprico cristalizado en 10 partes de agua. Bajo calentamiento espontáneo a unos 25° se desprende nitrógeno rápidamente. Al cabo de un breve tiempo se cristaliza el 4-cloro-benzofenon-4'-sulfocloruro. Es filtrado, lavado con agua, entonces disuelto en cloroformo, secado con sicono y aislado por evaporación del cloroformo. Punto de fusión 112-114°.

10. 31.5 partes de 4-cloro-benzofenon-4'-sulfocloruro son disueltas en 100 partes de monohidrato de ácido sulfúrico y nitradas a -5 - 0° durante 2 horas, con 13.9 partes de un ácido de nitración al 50% (densidad 1.73). Después de haber estado en reposo durante 14 horas a 0-5°, la solución es vertida en 200 partes de agua y 200 partes de hielo, a cuyo efecto se precipita el 4-cloro-3-nitro-benzofenon-4'-sulfocloruro como masa viscosa que se cristaliza al agitar. Es filtrada, lavada con agua y disuelta en 200 partes de cloroformo. Para 25. la amidación se hace afluir esta solución a temperatura ambiente en una mezcla de 100 partes de amoníaco acuoso concentrado y 120 partes de alcohol. Después de estar en reposo durante 1 hora a 45°, la solución es evaporada a sequedad al vacío y la 4-cloro-3-nitro-benzofenon-4'-sulfonamida remanente es lavada con agua y recristalizada de alcohol. Punto de fusión 166-169°.



245061

5. 30.9 partes de 4-cloro-3-nitro-benzofenon-4'-sulfonamida son incorporadas dentro de 2 horas bajo enérgica agitación en una mezcla hirviente de 25 partes de virutas de hierro colado trituradas, 2.5 partes de ácido clorhídrico al 37%, 150 partes de agua y 120 partes de alcohol. La mezcla reaccional es hervida durante 2 horas ulteriores al reflujo, seguidamente alcalinizada ligeramente a la fenolftaleína, filtrada en caliente y el material de filtración es hervido repetidas veces con alcohol. Los filtrados reunidos son concentrados, dejándolos enfriar para su cristalización. La 4-cloro-3-amino-benzofenon-4'-sulfonamida así obtenida presenta un punto de fusión de 176-178°.

15. Una mezcla de 31.1 partes de 4-cloro-3-amino-benzofenon-4'-sulfonamida, 180 partes de ácido acético glacial y 25 partes de ácido clorhídrico al 37% es diazotada por adición de 15 partes de solución acuosa al 46% de nitrito sódico dentro de 5 minutos a 5°-10°. La solución así obtenida de la sal diazónica es dejada afluir dentro de 2 minutos a 0° en una mezcla de 200 partes de solución al 30% de dióxido de azufre en ácido acético glacial, 10 partes de agua y 2 partes de cloruro cúprico cristalizado, a cuyo efecto tiene lugar un calentamiento a unos 10° bajo generación de nitrógeno. Después de unos 15 minutos empieza a cristalizarse el 4-cloro-4'-sulfamil-benzofenon-3-sulfocloruro. Al cabo de una hora es filtrado, lavado con agua y secado en el secador. Punto de fusión 188-191°.

25. 39.4 partes de 4-cloro-4'-sulfamil-benzofenon-3-sulfocloruro son incorporadas en una mezcla de 100 partes de solución amoniacal acuosa al 25% y 20 partes de alcohol. La temperatura sube al efecto de 10 a 20° y se origina una solución clara. El alcohol y el amoníaco en exceso seguidamente son eli-

30.



245061

minados por destilación al vacío, a cuyo efecto se cristaliza la 4-cloro-benzofenon-3,4'-disulfonamida. Su punto de fusión después de recristalización de agua o alcohol queda situado a 201-202°.

E J E M P L O 3.

5. Una mezcla de 27.5 partes de ácido 4-cloro-3-aminobenzo-
fenon-2'-carboxílico, 200 partes de ácido acético glacial y 20
partes de ácido clorhídrico al 37% es mezclada a 0-10° paulati-
namente con 15 partes de solución acuosa de nitrito sódico al
10. 46%. La solución de la sal de diazonio es dejada afluir en una
mezcla enfriada con hielo de 200 partes de solución de dióxido
de azufre al 30% en ácido acético glacial y 3 partes de cloruro
cúprico cristalizado en 15 partes de agua. Se desprende nitró-
geno, y después de un breve tiempo se cristaliza el 4-cloro-2'-
15. -carboxi-benzofenon-3-sulfocloruro. Es filtrado al cabo de una
hora y lavado con agua. Punto de fusión 178-182°.

- 35.9 partes de 4-cloro-2'-carboxi-benzofenon-3-sulfoclo-
ruro son incorporadas en 240 partes de solución acuosa de amo-
niaco al 25% y 120 partes de hielo. Al acidular la solución así
20. obtenida, la 4-cloro-2'-carboxi-benzofenon-3-sulfonamida las más
de las veces se precipita primero de modo oleaginoso, después
cristalizada. Su punto de fusión está situado, después de la
recristalización de agua, a 223°.

E J E M P L O 4.

25. 29.1 partes de ácido 4'-amino-4-metil-benzofenon-3-sul-
fónico que es fácilmente accesible por sulfación de 4'-nitro-4-
-metil-benzofenona y reducción posterior del grupo nitro, son
suspendidas en 100 partes de agua, 25 partes de ácido acético
glacial y 20 partes de ácido clorhídrico al 37% y diazotadas a
30. 10-15° por paulatina adición de 15 partes de solución al 46% de



245061

5. nitrito sódico. La sal diazónica cristalina segregada es filtrada e introducida rápidamente en una mezcla helada de 200 partes de una solución al 30% de dióxido de azufre en ácido acético glacial, 0.5 parte de cloruro cúprico hidratado en 50 partes de agua y 10 partes de ácido clorhídrico al 37%. La sal de diazonio se descompone bajo generación de nitrógeno. Después de estar en reposo durante 2 horas a temperatura ambiente la solución así obtenida es evaporada a sequedad al vacío. El residuo es disuelto en 80 partes de agua y neutralizado mediante lejía de sosa. La sal disódica del ácido 4-metil-benzofenon-10. -3,4'-disulfónico es aislado mediante evaporación a sequedad de la solución.

15. 35.2 partes de la sal disódica anterior son agitadas con 300 partes de oxiclорuro de fósforo durante 2 horas a 105°. La solución obtenida es dejada afluir cuidadosamente en 250 partes de agua, cuya temperatura es mantenida por adición sucesiva de hielo a 30-35°. El 4-metil-benzofenon-3,4'-disulfocloruro que primero se precipita de modo oleaginoso se cristaliza pronto y es filtrado, lavado con agua y disuelto en 100 20. partes de cloroformo para su elaboración ulterior.

25. La solución clorofórmica del disulfocloruro es vertida en una mezcla de 100 partes de alcohol y 100 partes de solución amoniacal acuosa al 25%. Después de dejar reposar a 45° durante 20 minutos son evaporados los disolventes y el amoníaco en exceso, a cuyo efecto se cristaliza la 4-metil-benzofenon-3,4'-25. -disulfonamida. Para su purificación es recristalizada de alcohol diluído. Punto de fusión 114°.

E J E M P L O 5.

30. 35.9 partes del 4-cloro-2'-carboxi-benzofenon-3-sulfocloruro obtenido con arreglo al ejemplo 3 son calentadas duran-



245061

- te 3 horas a 30-35° con 50 partes de cloruro de tionilo y, seguidamente, durante una hora a 45°. El cloruro de tionilo en exceso es eliminado por destilación al vacío, el dicloruro remanente como masa cristalizada es disuelto en 150 partes de cloroformo, siendo adicionada a gotas dentro de media hora, bajo agitación y enfriamiento a unos 10°, una mezcla de 200 partes de solución acuosa de amoníaco al 25% y 200 partes de etanol. Después de una agitación de una hora a 40°, los disolventes son destilados al vacío y el residuo es mezclado con ácido clorhídrico diluido, a cuyo efecto se segrega la 4-cloro-2'-carbamil-benzofenon-3-sulfonamida. Funde después de recristalización de etanol diluido a 215° bajo descomposición.
- 5.
- 10.

- En vez de hacerlo con amoníaco en solución acuosa, el dicloruro puede ser transpuesto, asimismo, con amoníaco líquido en gran exceso, a -50 - -40°. El producto bruto remanente después de la eliminación del amoníaco es recristalizado como antes.
- 15.

- De la manera descrita en los ejemplos anteriores pueden ser preparadas también por ejemplo las siguientes benzofenon-3-sulfonamidas substituídas:
- 20.

	<u>Punto de fusión</u>
4-cloro-benzofenon-3,3'-disulfonamida,	236°
4-bromo-benzofenon-3,4'-disulfonamida,	229.5°
4-metil-2'-carboxi-benzofenon-3-sulfonamida,	202°
4,4'-dicloro-benzofenon-3,3'-disulfonamida,	237°
4,4'-dibromo-benzofenon-3,3'-disulfonamida,	
4,4'-difluo-benzofenon-3,3'-disulfonamida,	
4,4'-dimetoxi-benzofenon-3,3'-disulfonamida,	292°
4-cloro-4'-metil-benzofenon-3-sulfonamida,	167-168.5°
4-cloro-2',4'-dimetil-benzofenon-3-sulfonamida,	173-175°
4-cloro-3',4'-dimetil-benzofenon-3-sulfonamida,	185°

25.

30.



245081

Punto fusión

- | | | |
|-----|--|------------------|
| | 4-cloro-4'-metil-benzofenon-3,3'-disulfonamida, | 216-219° |
| | 4-cloro-4',6'-dimetil-benzofenon-3,3'-disulfonamida | 222.5-225° |
| | 4-cloro-4'-metoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | 161° |
| | 4-cloro-4'-etoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | 161° |
| 5. | 4-cloro-3'-metil-4'-n-propoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | 186° |
| | 4-cloro-2'-carbometoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | 178.5-182° |
| | 4-cloro-2'-carbetoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | 150.5-153° |
| | 4-cloro-2'-carbamilmetoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | |
| | 4-cloro-2'-(dietilcarbamil-metoxi)-benzofenon-3-sulfonamida, | |
| 10. | 4-cloro-2'-(dialilcarbamil-metoxi)-benzofenon-3-sulfonamida, | |
| | 4-cloro-4'-carbamil-benzofenon-3-sulfonamida, | 244-247° |
| | 4-cloro-4'-carboximetoxi-benzofenon-3-sulfonamida, | 191-193.5° |
| | 4-cloro-4'-carbamilmetoxi-benzofenon-3-sulfonamida | 233-237° |
| | | (descomposición) |
| | 4-cloro-4'-(dimetilcarbamil-metoxi)-benzofenon-3-sulfonamida, | 144.5-147° |
| 15. | 4-cloro-4'-(beta-carbamil-etoxi)-benzofenon-3-sulfonamida, y | |
| | 4-cloro-4'-(beta-dietilcarbamil-etoxi)-benzofenon-3-sulfonamida. | |

E J E M P L O 6.

- 26.1 partes de 4-cloro-3'-nitro-benzofenona son calentadas a 140° con 61 partes de Oleum al 26% y 190 partes de ácido sulfúrico al 100% y agitadas durante 5 horas a esta temperatura.
20. Se deja afluir la solución en 700 partes de mezcla de agua y hielo, cuya temperatura no se deja subir más allá de 50° por adición ulterior de hielo. El ácido 4-cloro-3'-nitro-benzofenon-3-sulfónico que se ha cristalizado es filtrado por aspiración,
25. disuelto en 400 partes de agua, y neutralizado con lejía de sosa. Al efecto se cristaliza la sal sódica que es secada al vacío a 100°. 36.4 partes de la sal sódica con incorporadas en 77 partes de oxiclورو de fósforo y agitadas durante 3 horas a 100-105°.



245061

5. La masa reaccional es incorporada en agua, cuya temperatura es mantenida continuamente a 25-35° por adición de hielo. El 4-cloro-3'-nitrobenzofenon-3-sulfocloruro se cristaliza al efecto. Después de filtración y lavado presenta un punto de fusión de 163-165°.

10. El sulfocloruro es disuelto en 400 partes en volumen de cloroformo y vertido en una mezcla de 250 partes en volumen de amoníaco acuoso al 25% y 500 partes en volumen de etanol. Los disolventes y el amoníaco en exceso son expulsados por introducción de vapor, a cuyo efecto se cristaliza la 4-cloro-3'-nitro-benzofenon-3-sulfonamida. Después de recristalización de etanol funde a 189-191°.

15. 34.1 partes del nitrocompuesto así obtenido son incorporadas por adición paulatina en una mezcla hirviente de 120 partes en volumen de etanol, 120 partes de agua, 3 partes de ácido clorhídrico concentrado y 31.3 partes de polvo de hierro colado. La mezcla es hervida durante 12 horas, seguidamente débilmente alcalinizada con lejía de sosa, filtrada en caliente y el material de filtración es hervido con etanol. De los filtrados reunidos se obtiene la 4-cloro-3'-amino-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión 175-176°.

20. 31.1 partes del aminocompuesto así obtenido son hervidas al reflujo con 120 partes de ácido acético glacial durante 8 horas. La 4-cloro-3'-acetamido-benzofenon-3-sulfonamida es filtrada después del enfriamiento y recristalizada de etanol. Punto de fusión 231-232°.

30. Partiendo de los sulfocloruros correspondientes se obtiene de modo análogo la 4-cloro-3'-nitro-4'-metil-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión 195-199° y la 4-cloro-3'-nitro-4',6'-dimetil-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión



245061

193-197^o, así como por reducción análoga de esta última la 4-cloro-3'-amino-4',6'-dimetil-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión 168-170^o y de ella por acetilación análoga la 4-cloro-3'-acetamido-4',6'-dimetil-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión 218.5-220.5^o.

5.

E J E M P L O 7.

31.1 partes de 4-cloro-3'-amino-benzofenon-3-sulfonamida son suspendidas en 100 partes de agua y 11.2 partes de ácido sulfúrico al 96% y diazotadas con 15 partes en volumen de una solución de 46 partes en volumen de nitrito sódico, a 0-10^o, dentro de 15 minutos. Entonces se hace afluir la solución de sal de diazonio en 200 partes de ácido sulfúrico al 5%. La 4-cloro-3'-hidroxi-benzofenon-3-sulfonamida se precipita al efecto en forma oleaginosa, siendo lavada con agua hasta que se cristalice. El producto bruto, es purificado mediante disolución con solución de carbonato sódico, reprecipitación con ácido clorhídrico, y recristalización posterior de clorobenceno. Punto de fusión 133^o.

10.

15.

E J E M P L O 8.

31.1 partes de 4-cloro-3'-amino-benzofenon-3-sulfonamida son disueltas en 200 partes de ácido acético glacial y 20 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de algún tiempo cristaliza el clorhidrato con formación de una papilla espesa. Después de la adición de 50 partes de agua se diazota dentro de 10 minutos a 0-15^o con 16 partes en volumen de una solución acuosa al 46% en volumen de nitrito sódico. Se vierte la solución clara de la sal de diazonio en una mezcla de 100 partes de una solución al 30% de dióxido de azufre en ácido acético glacial, 2 partes de cloruro cuprico-dihidratado y 10 partes de agua, después de lo cual la sal diazónica se di-

20.

25.

30.



245061

socía dentro de 5-10 minutos bajo generación de nitrógeno. Después de la adición de 500 partes de agua se precipita el 3'-sulfocloruro de 4-cloro-benzofenon-3-sulfonamida como masa amorfa que se cristaliza al amasar con agua.

- 5. El sulfocloruro es disuelto en 100 partes de acetona y vertido en 100 partes de solución amoniacal acuosa al 25%. La acetona y el amoniaco en exceso son eliminados al cabo de 30 minutos por introducción de vapor. Al efecto cristaliza la 4-cloro-benzofenon-3,3'-disulfonamida. El punto de fusión del compuesto recristalizado de etanol está situado a 236°.

Con empleo de las aminas correspondientes en lugar del amoniaco se obtiene de manera análoga:

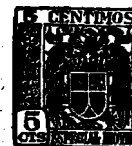
	<u>Punto de fusión</u>
4-cloro-3'-etilsulfamil-benzofenon-3-sulfonamida,	213°
4-cloro-3'-dietilsulfamil-benzofenon-3-sulfonamida,	163°
15. piperidida de ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzofenon-3'-sulfónico, y	
4-cloro-3'-(beta-hidroxi-etilsulfamil)-benzofenon-3-sulfonamida,	149°

En el caso citado en último lugar, la amina en exceso es eliminada mediante ácido clorhídrico diluído.

20. EJEMPLO 9.

- 100 partes de cloruro de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzofenon-2'-carboxílico son suspendidas finamente pulverizadas en 100 partes en volumen de cloroformo y adicionadas paulatinamente bajo buen enfriamiento en 200 partes en volumen de dietilamina. Se agita la mezcla aún durante algún tiempo más, se calienta a 40° y a esta temperatura de elimina al vacío las porciones volátiles. Entonces se disuelve el residuo en agua tibia y se acidula la solución. Se filtra por aspiración el precipitado, se lo lava con agua y con solución de bicarbonato sódico bajo trituration y agitación para eliminar ácido carboxílico, aca-

245061



so formado, y otra vez con agua. La 3-cloro-2'-dietilcarbamil-benzofenon-3-sulfonamida obtenida es purificada por recristalización de ácido acético al 50% y funde entonces a 202-204°.

Se puede preparar de modo análogo, por ejemplo la 4-

5. -cloro-2'-metil-carbamil-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión 232-234° bajo descomposición, la 4-cloro-2'-dimetilcarbamil-benzofenon-3-sulfonamida, punto de fusión 173-175°; y la 4-cloro-2'-etilcarbamil-benzofenon-3-sulfonamida de punto de fusión 216.5-219°.

10. 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 y aparatos más adecuados, por quedar todo ello
15. comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

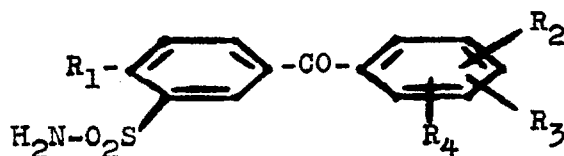


N O T A

245061

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas números 52.252 del 4 de Noviembre de 1957 y 65.116 del 17 de Octubre de 1958, existiendo en ambas unidad de invención.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas benzo-fenonsulfonamidas, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



I

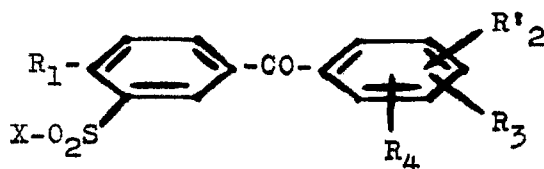
en la que significan:

- 10. R₁ un átomo de halógeno, un grupo amino, o un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,
- R₂ hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular, un grupo carboxilo, carbalcoxi, carbamilo o carbamil-alcoxi, un grupo sulfamilo o un grupo sulfamilo, carbamilo o carbamil-alcoxi, substituído por radicales alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo o polimetileno de bajo peso molecular, o por el radical 3-oxapentilen-(1,5), o un grupo carboxi-alcoxi,
- 15. R₃ un radical correspondiente a la definición para R₂, o un grupo amino, alcanoilamino, nitro o hidroxilo, y
- 20. R₄ hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi de bajo peso molecular,



245061

transponiendo con amoníaco un derivado de ácido benzofenon-sulfónico de fórmula general



II

en la que significan:

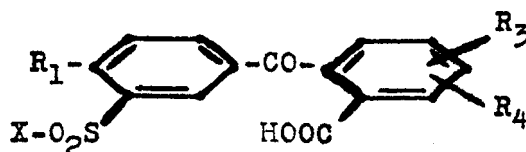
X cloro, bromo, o un grupo alcoxi, y

5. R'₂ un radical correspondiente a la definición indicada para R₂, o un radical cloro- o bromosulfonilo o -carbonilo.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general I en la que significan R₁ un átomo de halógeno y R₂ un grupo carbamilo que puede estar substituído también por grupos alkilo de bajo peso molecular.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general I en la que R₁ significa un átomo de cloro, y R₂ tiene la significación indicada en la reivindicación 2, encontrándose en posición orto con respecto al grupo -CO-.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general



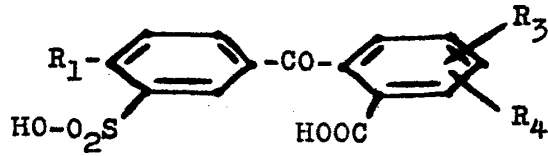
II'

20.

o



245061



II"

en la que R₁, R₃, R₄ y X tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un halogenuro de ácido inorgánico, particularmente con cloruro de tionilo y porque se transpone el producto reaccional con amoníaco.

5. Procedimiento para la preparación de nuevas benzo-fenonsulfonamidas.

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

10. Madrid, a 3 de Noviembre de 1958

J.R. GEIGY A.G.-

p.a.

JAME ISERN CIRALLER

P. R.