

AÑO 1958

Expediente núm.

246901



246901

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de invención

una PATENTE DE invención por 20 años, en España

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad

norteamericana domiciliado en RAHWAY (New Jersey)

calle de East Lincoln Avenue núm. 126

por:

Procedimiento para la preparación de ácidos sulfamanilantranilícos

Nº 11613

Agente Sr. BOLIBAR,

np/

Caso 6302
246901



P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

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

por:

"Procedimiento para la preparación de ácidos sulfamilantrán-
licos"

-----:C:-----

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

Este invento atañe a nuevos compuestos de ácido antrán-
ílico que contienen un sustituto sulfamilo ligado a uno de
los carbonos del núcleo, y a métodos para prepararlos. Los

20 ENE.



compuestos de este invento tienen la estructura representada por la Formula 1. de la hoja de fórmulas anexa a esta memoria y comprenden las sales alcalinas y alcalinotérreas de los mismos. En las fórmulas, R¹ designa un halógeno, como cloro, bromo, flúor o anflogo; un radical levialquilo, preferible con 1 a 5 átomos de carbono; un radical levialcoxilo, también preferible con 1 a 5 átomos de carbono en la porción alquílica, o un grupo nitro o amino; R², hidrógeno o un radical levialquilo, mejor con 1 a 5 átomos de carbono; Y, hidrógeno, un radical levialquilo con 1 a 5 átomos de carbono, un levialcanoilo con 1 a 12 átomos de carbono, o un radical aroilo mononuclear, como el benzoilo; y Z, un grupo hidroxilo, levialcoxilo con 1 a 5 átomos de carbono, amino, monoalquilamino o dialquilamino, cada substituto alquilo preferible con 1 a 3 átomos de carbono, o un radical piperidilo, pirrolidilo o morfolinilo.

Los compuestos originales del invento son agentes farmacoterápicos útiles, particularmente en virtud de sus propiedades diuréticas, natriuréticas y/o saluréticas (mencionadas en adelante como diuréticas). Pueden administrarse a dosis terapéuticas en vehículos convencionales, por ejemplo, como tabletas, píldoras, cápsulas, etc., pues estos compuestos son activos por vía bucal. Como los compuestos de este invento son también solubles en un medio alcalino diluído o en polietilenglicol, se pueden preparar soluciones inyectables para aplicación parentérica disolviendo el compuesto en el medio elegido, al que pueden agregarse estabilizadores, si se quiere.

En general, sirven dosis aproximadas de 5 a 10 mg/kg. diarios para producir una respuesta diurética. Naturalmente, se puede emplear más o menos del ingrediente activo, según la edad y el estado del individuo que ha de absorber el compuesto,

246901



5 y por ello pueden facilitarse al médico tabletas hendidas con
C,5 g. de ingrediente activo o más, para el ajuste sintomático
de la dosis al paciente particular. Estas dosis recomendadas
parecen quedar muy por debajo de la dosis tóxica de los com-
puestos, como lo demuestra el hecho de que la DL50 intravenosa
aguda en el ratón de cada uno de los compuestos 2-carboxi-5-
cloro-4-sulfamilacetanilida y 2-carboxi-5-cloro-4-sulfanilani-
lina es superior a 600 mg/kg., y no se han observado reacciones
tóxicas al administrar cualquiera de estos compuestos a perros,
10 en dosis intravenosas hasta de 15 mg/kg.

Las propiedades diuréticas de los compuestos originales
de este invento los hacen particularmente útiles en el trata-
miento de la insuficiencia hemodinámica y de otros estados
morbosos que producen edematización en el cuerpo, o desequili-
brio en la concentración de electrolitos, como aquellos en que
15 se produce una retención anormal de sodio.

Los nuevos ácidos sulfamilantranílicos de este invento
son igualmente útiles como intermediarios al preparar deriva-
dos de 4-quinazolona dotados también de propiedades diuréticas,
natriuréticas y/o saluréticas. En general, los ácidos sulfami-
lantranílicos de este invento se calientan con formamida o con
20 ortoformiato de etilo para producir la 4-quinazolona correspon-
diente. Los ácidos sulfamilantranílicos en que el grupo carbo-
xilo se ha convertido en carbamilo, y hay un grupo acilo ligado
al nitrógeno amínico, pueden ciclarse a 4-quinazolona por el
25 calor.

Los ácidos antranílicos originales de este invento se
pueden preparar por uno o varios de los métodos que se ilustran
en la Formula 2 de la hoja de formulas.

30 El ácido sulfamilantranílico, compuesto III, puede

246901

20



5 prepararse partiendo de una 2-metilacilanilida I (a) o del ácido entranílico I (b), donde una u otra de estas materias primas es un compuesto conocido. Cualquiera de estos métodos de síntesis sirve substancialmente en todos los casos, aunque, si R¹ es un radical metilo, es preferible emplear una materia prima I (b), para evitar la oxidación del radical metilo al convertir el compuesto II en compuesto III.

10 Como puede apreciarse por los esquemas de reacción de la Formula 2, el compuesto sulfamilantranílico, ilustrado por la fórmula general de estructura en que Y es hidrógeno, se preparan mejor hidrolizando el compuesto III para separar el grupo N-acilo, formando así el compuesto IV. Las amidas del compuesto IV se obtienen luego preparando primero el anhídrido sulfamilisatoico VI, para lo cual se calienta el ácido sulfamilantranílico IV con el halocarbonato de alquilo adecuado; a continuación se prepara la amida del anhídrido sulfamilisatoico VI, por reacción con amoniaco o con una amina.

15 Sin embargo, cuando interese que Y, en la estructura genérica de los compuestos, sea un substituto acilo, el compuesto N-acilo III puede convertirse en el cloruro de ácido, y tratarse luego con amoniaco o con una amina, para formar la amida.

20 Cuando R² e Y, en la estructura genérica, son radicales alquilo, estos compuestos se preparan mediante alquilación del compuesto 2-metil- o 2-carboxi-N-alquilanilina apropiado, y substitución de los compuestos I(a) y I(b) de las reacciones precedentes por estas dialquilanilinas.

25 La 2-metilanilina, compuesto I(a), se convierte en la 2-metilsulfamilanilina, compuesto II, clorosulfonando primero el compuesto I (a) con ácido clorosulfónico, mejor con un

30

246901



exceso de un equivalente molar de ácido clorosulfónico, y calentando con preferencia la mezcla reaccionante entre unos 60 y 100°C.

5 El clorosulfonilderivado de I(a) se trata luego con amoníaco, mejor entre 0°C y temperatura ambiente, y se calienta con preferencia la mezcla de reacción en baño de vapor, formando así la 2-metil-4-sulfamilanilina, compuesto II.

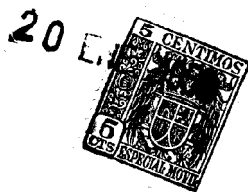
10 El amoníaco de la fase de amidación se emplea en exceso del requerido para convertir el grupo clorosulfonilo en grupo sulfanilo, y se prefiere utilizar por lo menos dos equivalentes molares de amoníaco. Éste se puede agregar en forma de hidróxido amónico acuoso o amoníaco líquido, o disolviendo el cloruro de sulfonilo en un disolvente orgánico e insuflando gas amoníaco en la solución, para formar el sulfamilderivado.

15 El grupo 2-metilo de la 2-metil-4-sulfamilanilina, compuesto II, se oxida a continuación a grupo carboxilo, con preferencia calentando a unos 100°C una mezcla reaccionante que contiene compuesto II, permanganato potásico y sulfato magnésico. Es preferible mantener la mezcla de reacción a un pH neutro, para evitar la separación del radical N-acilo, y la reacción se continúa hasta que desaparezca el olor característico del permanganato.

25 Como ya se ha dicho, las reacciones descritas para convertir el compuesto I(a) en compuesto III pueden emplearse con cualquiera de los productos intermedios requeridos para preparar los ácidos sulfamilantranílicos de este invento; aunque, si R¹ representa un radical metilo, es preferible emplear una materia prima del tipo representado por la fórmula I(b). En los casos en que el N-acilderivado de cada uno de los compuestos I (a) e I(b) no es fácilmente asequible, puede prepararse el compuesto anilínico apropiado mediante procedimientos

30

246901



de acilación conocidos.

Cualquiera de los compuestos de ácido sulfamilantranfílicos de este invento, y en particular aquellos en que R^1 es el grupo metilo, pueden ser preparados a partir de los ácidos N-acilantranfílicos I(b).

La clorosulfonación y la amidación del compuesto I(b) para formar compuestos III o IV se efectúa esencialmente del modo ya descrito para convertir el compuesto de 2-metilanilina I(a) en el compuesto de 2-metilsulfamilanilina II.

El compuesto III puede luego hidrolizarse para obtener el ácido sulfamilantranfílico IV, por cualquiera de los métodos usuales, como el de calentar en baño de vapor, en presencia de ácido clorhídrico, o tratando a reflujo una mezcla de compuestos III, alcohol y ácido clorhídrico concentrado.

Las amidas de los ácidos sulfamilantranfílicos en cuya fórmula genérica R^2 es hidrógeno o un levialquilo y Z es hidrógeno, se pueden preparar a partir del compuesto IV.

Los amidoderivados del compuesto IV se preparan calentando la 2-carboxi-sulfamilanilina, compuesto IV, con un halocarbonato de alquilo, para formar anhídrido sulfamilisatoico VI y carbamato de (2-carboxialcoxi-sulfamilfenil)-alquilo A. Los compuestos VI y A se separan aprovechando sus distintas solubilidades en dioxano. El anhídrido sulfamilisatoico VI, que es insoluble en dioxano, una vez separado, se hace reaccionar con amoniaco o una amina, para formar una mezcla de 2-carbamilsulfamilanilina VII y (2-carboxi-sulfamilfenil)-urea B, que se pueden separar por sus distintos coeficientes de solubilidad en amoniaco acuoso; el compuesto insoluble VII se recupera entonces por uno de los procedimientos conocidos, como el de filtración y sus análogos. El compuesto VI se amida con prefe-

20 EN



rencia agitando o sacudiendo una mezcla del mismo con hidróxido amónico u otras formas de amoniaco, acuoso o alcohólico, amoniaco líquido o gas amoniaco, o con la amina elegida, durante cinco a ocho horas, a temperatura ambiente o algo más elevada, y retirando después en vacío el exceso de amoniaco o de amina. Pueden utilizarse al menos dos equivalentes de amoniaco o de la amina elegida, aunque en la práctica suele tomarse un exceso, porque no estorba la reacción y su coste es insignificante.

Las carbonamidas del compuesto III, o sea las 2-carboxisulfamilacilanilidas, y las de 2-carboxi-sulfamil-N-alquilanilina y 2-carboxi-sulfamil-N,N-dialquilanilina, se preparan empleando el ácido sulfamilantranílico apropiadamente sustituido, y convirtiéndolo en el cloruro de ácido con un clorante elegido entre pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo y sus análogos, mejor a temperatura ambiente o algo más elevada. La reacción se desarrolla en presencia de un disolvente, como benceno, tolueno, dioxano o análogo, y el cloruro de ácido antranílico así obtenido se trata luego con amoniaco o una amina, para formar el carbamilderivado VIII. Se puede emplear amoniaco en cualquier forma, como las ya citadas, con o sin disolvente, y mejor a temperatura ordinaria. Cuando se utiliza una amina, es preferible conducir la reacción en presencia de un disolvente, a temperatura ambiente o poco más elevada. Tanto de amoniaco como de amina se emplean al menos dos equivalentes para formar el carbamilderivado VIII, aunque puede tomarse un exceso, y suele hacerse así, sin estorbar para nada la amidación satisfactoria del cloruro de ácido antranílico.

Los ésteres de los compuestos III o IV se preparan ventajosamente haciéndd reaccionar el ácido sulfamilantranílico

246901²⁰ EN



elegido III o IV con un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, en presencia de cloruro de hidrógeno, con lo que se forma el compuesto V, donde X es hidrógeno o un radical acilo.

5 Las sales alcalinas de los compuestos de ácido sulfamilantranílicos de este invento se pueden preparar por cualquiera de los métodos corrientes, como el de disolver el compuesto elegido de ácido sulfamilantranílico en una solución acuosa o alcohólica del hidróxido alcalimetálico y, si se quiere, aislar la sal evaporando el disolvente, Cualquiera de las 10 sales de metales alcalinos corrientes, sodio, potasio, litio, etc. puede prepararse por este método, o por otros que conocen los expertos en química orgánica. Las sales de tierras alcalinas se preparan substituyendo por una de ellas el metal alcalino, mediante procedimientos notorios.

15 Aunque la anterior exposición bosqueja métodos generales adecuados para preparar los compuestos de ácido sulfamilantranílico de este invento, pueden emplearse desde luego otros. También admiten modificaciones las fases operatorias antes descritas, para mejorar las condiciones de preparación de cualquier 20 compuesto que interese elaborar. Debe entenderse, por tanto, que los siguientes ejemplos, que describen con más detalle la preparación de los compuestos de este invento, ilustran los métodos que pueden emplearse para preparar los compuestos originales de este invento, y no han de considerarse 25 en el sentido de limitarlo a los métodos o los compuestos precisamente descritos aquí.

EJEMPLO 1.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida.

Fase A.

30 Una solución de 18 g. de 5-cloro-2-metilacetanilida en 50 ml. de ácido clorosulfónico se calienta en baño de vapor

246901

20 E



durante 45 minutos, se enfría, y se vierte sobre hielo. El sólido se recoge en un filtro y se lleva a un vaso de precipitado. Se agrega hidróxido amónico (50 ml), y la mezcla se calienta una hora en baño de vapor y se enfría luego en un baño de hielo.

5 El sólido se recoge y se recristaliza en una mezcla de alcohol y agua al 50%, para obtener 5-cloro-2-metil-4-sulfamilacetanilida, que funde a 262-263°C.

Calculado para $C_9H_{11}ClN_2O_3S$: C, 41,14; H, 4,22; N, 10,66.

Hallado: C, 41,16; H, 4,41; N, 10,66.

10

Fase B.

Una mezcla de 31,5 g. del compuesto así obtenido, 37,2 g. de sulfato magnésico y 52,3 g. de permanganato potásico en 2.800 ml. de agua, se calienta a reflujo, agitando, durante cinco horas. Se agrega en porciones carbonato sódico (51 g.) con cuidado, y la solución se filtra a través de una capa de carbón vegetal. El filtrado se enfría en un baño de hielo, y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se recoge en el filtro y se recristaliza en alcohol y agua, para obtener 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida, que funde a 269-270°C (con descomposición).

15

20

Calculado para $C_9H_9ClN_2O_5S$: C, 36,93; H, 3,10; N, 9,57.

Hallado: C, 37,17; H, 3,25; N, 9,55.

EJEMPLO 2º.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina.

Una suspensión de 10 g. de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida, obtenida como se describe en el ejemplo 1º, en una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 40 ml. de etanol, se calienta a reflujo diez a quince minutos. La solución se diluye con agua (50 ml.) y se enfría en un baño de hielo. El precipitado cristalino se recoge en el filtro y se recristaliza en alcohol y agua, para obtener 2-carboxi-5-cloro-

25

30

20 ENE.



246901

4- sulfamilanilina, que funde a 267°C (con descomposición).

Calculado para $C_7H_7ClN_2O_4S$: C, 33,54; H, 2,82; N, 11,18.

Hallado: C, 33,89; H, 3,15; N, 11,15.

EJEMPLO 3º.- 2-N-Etilcarbamil-5-cloro-4-sulfamilaceta-
nilida.

5 Una suspensión de 30 g. de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfa-
milacetanilida (preparada como se describe en el ejemplo 1º,
fases A y B) y 21 g. de pentacloruro de fósforo en 300 ml. de
10 benceno, se agita durante una a dos horas a temperatura ambien-
te. La mezcla se filtra, y el precipitado se lava con 100 ml.
de benceno caliente. A los extractos bencénicos reunidos, en-
friados en un baño de hielo, se agrega una solución de 25 g. de
etilamina en 100 ml. de éter anhidro, agitando por espacio de
30 minutos. Después de una hora a temperatura ambiente, se se-
15 para el disolvente en vacío, y el residuo se lava con agua y
se cristaliza en alcohol acuoso, para obtener 2-N-etilcarbamil-
5-cloro-4-sulfamilacetanilida.

EJEMPLO 4º.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-metilanilina

20 Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada
en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de 2-
carboxi-5-cloro-N-metilanilina, y siguiendo en lo esencial la
técnica descrita en el ejemplo 1º, fase A, se obtiene 2-car-
boxi-5-cloro-4-sulfamil-N-metilanilina.

EJEMPLO 5º.- 2-Carboxi-5-metoxi-4-sulfamilanilina.

25 Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada
en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de
2-carboxi-5-metoxianilina, y siguiendo en lo esencial el mismo
procedimiento descrito en el ejemplo 1º, fase A, se obtiene
2-carboxi-5-metoxi-4-sulfamilanilina.

EJEMPLO 6º.- 2-Carboxi-5-metoxi-4-sulfamil-N-metilace-
tanilida.



246901

Fase A.

Se añade en porciones 2-carboxi-5-metoxi-N-metilanilina (1 mol), durante diez a quince minutos, a anhídrido acético (1,5 moles) enfriado en un baño de hielo. Después de una a dos horas de reposo a temperatura ambiente, la mezcla se calienta treinta minutos en baño de vapor, y se enfría luego en un baño de hielo. Se añade agua fría (1 litro), y el producto se recoge en éter, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad en baño de vapor, para obtener 2-carboxi-5-metoxi-N-metilacetanilida.

Fase B.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular del producto obtenido en la fase A precedente, y siguiendo en substancia la misma técnica del ejemplo 1º, fase A, se obtiene 2-carboxi-5-metoxi-4-sulfamil-N-metilacetanilida.

EJEMPLO 7º.- N-Etilcarbamil-5-metoxi-4-sulfamil-N-metilacetanilida.

Reemplazando la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida empleada en el ejemplo 3º por una cantidad equimolecular de la 2-carboxi-5-metoxi-4-sulfamil-N-metilacetanilida obtenida como se describe en el ejemplo 6º, y siguiendo substancialmente la técnica del ejemplo 3º, se obtiene 2-N-etilcarbamil-5-metoxi-4-sulfamil-N-metilacetanilida.

EJEMPLO 8º.- 2-Carboxi-5-nitro-4-sulfamilanilina.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de 2-carboxi-5-nitroanilina, y siguiendo substancialmente la técnica descrita allí, se obtiene 2-carboxi-5-nitro-4-sulfamilanilina.

246901

20 ENG



EJEMPLO 9º.- 2-Carboxi-5-nitro-4-sulfamil-N-metilacetanilida.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en la fase A del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de 2-metil-5-nitro-N-metilacetanilida, y siguiendo en lo esencial la técnica de las fases A y B del ejemplo 1º, se obtiene 2-carboxi-5-nitro-4-sulfamil-N-metilacetanilida.

EJEMPLO 10.- 2-Carboxi-5-nitro-4-sulfamil-N-metilanilina

La 2-carboxi-5-nitro-4-sulfamil-N-metilacetanilida preparada según se describe en el ejemplo 1º se hidroliza substancialmente como en el ejemplo 2º, para formar 2-carboxi-5-nitro-4-sulfamil-N-metilanilina.

EJEMPLO 11.- 2-Carboxi-5-metil-4-sulfamilanilina.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de 2-carboxi-5-metil-4-sulfamilanilina, y siguiendo en lo esencial la técnica allí descrita, se obtiene 2-carboxi-5-metil-4-sulfamilanilina.

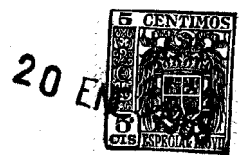
EJEMPLO 12.- 2-Carboxi-5-propil-4-sulfamilacetanilida.

Fase A.

Se añade en porciones 2-metil-5-propilanilina (1 mol), durante diez a quince minutos, a anhídrido acético (1,5 moles) enfriado en un baño de hielo. Después de una a dos horas de reposo a temperatura ambiente, la mezcla se calienta en baño de vapor durante treinta minutos, y se enfría luego en un baño de hielo. Se agrega agua fría (1 litro), y el producto se recoge en éter, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora a sequedad en baño de vapor, para obtener 2-metil-5-propilacetanilida.

Fase B.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada



en el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular del producto obtenido como se describe en la fase A precedente, y siguiendo en substancia la técnica de las fases A y B del ejemplo 12, se obtiene 2-carboxi-5-propil-4-sulfamilacetanilida.

5

EJEMPLO 13.- 2-Carboxi-5-propil-4-sulfamilanilina.

La 2-carboxi-5-propil-4-sulfamilacetanilida, preparada como se describe en el ejemplo 12, se hidroliza esencialmente según la técnica descrita en el ejemplo 22, para formar la respectiva 2-carboxi-5-propil-4-sulfamilanilina.

10

EJEMPLO 14.- 2-Carboxi-5-propoxi-4-sulfamilacetanilida.

Fase A.

15

A una solución de 165 g. de 2-metil-5-hidroxiacetanilida en una solución etanólica de etóxido sódico preparada con 27,6 g. de sodio y 600 ml. de etanol anhidro, se añade a gotas bromuro de propilo (164 g.) durante treinta minutos. Después de dos horas de reposo a temperatura ambiente, la mezcla se calienta en baño de vapor durante cinco horas, se enfría, se filtra y se concentra hasta sequedad en vacío. La cristalización del producto resultante en alcohol diluido da 2-metil-5-propoxiacetanilida.

20

Fase B.

25

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de la 2-metil-5-propoxiacetanilida así resultante, y siguiendo en lo esencial las técnicas descritas en las fases A y B del ejemplo 12, se obtiene 2-carboxi-5-propoxi-4-sulfamilacetanilida.

EJEMPLO 15.- 2-Carboxi-5-propoxi-4-sulfamilanilina.

30

La 2-carboxi-5-propoxi-4-sulfamilacetanilida preparada según se describe en el ejemplo 14, se hidroliza substancialmente según la técnica del ejemplo 22, para formar la correspondiente 2-carboxi-5-propoxi-4-sulfamilanilina.



EJEMPLO 16.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-propila-
cetanilida.

Fase A.

A una mezcla de 132 g. (1 mol) de 5-cloro-2-metilanili-
5 na y 1 litro de agua que contiene 100 g. de hidróxido sódico
enfriado en un baño de hielo, se agrega cloruro de bencensul-
fonilo (207 g.), agitando, en un período de treinta minutos.
Después de agitar dos horas más a temperatura ambiente, se
recoge el precipitado, sal sódica de N-(2-metil-5-clorofenil)
10 -bencensulfamida, y se disuelve en 750 ml. de agua. La mezcla
se enfría luego en un baño de hielo, y se agrega a gotas yodu-
ro de propilo (170 g.) durante treinta minutos. Después de
agitar una hora a temperatura ambiente, la mezcla se extracta
con éter, y el extracto etéreo se lava con agua, se deseca
15 sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad en baño de
vapor. El residuo así obtenido se disuelve en 150 ml. de ácido
acético, se calienta a reflujo con 350 ml. de ácido clorhídrico
concentrado, durante seis horas, se enfría, y, después de al-
calinizar la solución con gránulos de hidróxido sódico, se
20 extracta con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se
deseca sobre sulfato sódico, y se destila en vacío, para obte-
ner 5-cloro-2-metil-N-propilanilina.

Fase B.

Reemplazando la 2-metil-5-propilanilina empleada en el
25 ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de la 5-
cloro-2-metil-N-propilanilina así obtenida, y siguiendo subs-
tancialmente la misma técnica descrita en el ejemplo 12, fase
A, se obtiene 5-cloro-2-metil-N-propilacetanilida.

Fase C.

30 Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en



el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de la 5-cloro-2-metil-N-propilacetanilida obtenida según queda expuesto, y siguiendo en substancia las mismas técnicas descritas en las fases A y B del ejemplo 12, se obtiene 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-propilacetanilida.

EJEMPLO 17.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-propilani-
lina.

La 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-propilacetanilida obtenida según se describe en el ejemplo 16 se hidroliza substancialmente del modo expuesto en el ejemplo 22, para formar la correspondiente 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-propilanilina.

EJEMPLO 18.- 2-Carboxi-5-fluoro-4-sulfamilacetanilida.
Fase A.

Reemplazando la 2-metil-5-propilanilina empleada en el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de 5-fluoro-2-metilacetanilida, y siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita allí, se obtiene 5-fluoro-2-metilacetanilida.

Fase B.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de 5-fluoro-2-metilacetanilida obtenida como queda expuesto, y siguiendo en lo esencial las mismas técnicas descritas en el ejemplo 12, fases A y B, se obtiene 2-carboxi-5-fluoro-4-sulfamilacetanilida.

EJEMPLO 19.- 2-Carboxi-5-fluoro-4-sulfamilanilina.

La 2-carboxi-5-fluoro-4-sulfamilacetanilida obtenida según se describe en el ejemplo 18 se hidroliza substancialmente por la técnica del ejemplo 22, para formar la correspondiente 2-carboxi-5-fluoro-4-sulfamilanilina.

EJEMPLO 20.- 2-Carboxi-4-cloro-5-sulfamilacetanilida.

20 ENE



Fase A.

Se añade en porciones cloruro de 4-cloro-2-metilaceta-
nilida-5-sulfonilo (25 g.), durante cinco minutos, a 100 ml.
de hidróxido amónico al 28%, enfriado en un baño de hielo. Des-
pués de calentar una hora en baño de vapor, se enfría la mezcla,
y el producto se recoge y se recristaliza en alcohol, acuoso,
para obtener 4-cloro-2-metil-5-sulfamilacetanilida.

Fase B.

El producto así obtenido se oxida, en lo esencial del
modo descrito en el ejemplo 1º, fase B, para formar 2-carboxi-
4-cloro-5-sulfamilacetanilida.

EJEMPLO 21.- 2-Carboxi-4-cloro-5-sulfamilanilina.

La 2-carboxi-4-cloro-5-sulfamilacetanilida obtenida
como se describe en el ejemplo 20 se hidroliza por el proce-
dimiento descrito esencialmente en el ejemplo 2º, para formar
la respectiva 2-carboxi-4-cloro-5-sulfamilanilina.

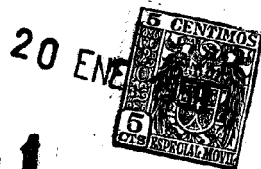
EJEMPLO 22.- 2-Carboxi-5-nitro-4-sulfamil-N-etilanilina.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en
el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de 2-car-
boxi-5-nitro-N-etilanilina, y siguiendo en lo esencial la
misma técnica del ejemplo 1º, fase A, se obtiene 2-carboxi-5-
nitro-4-sulfamil-N-etilanilina.

EJEMPLO 23.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-butila-
nilina.

Fase A.

Una solución de 5 g. de 5-cloro-2-metilnilina en una
mezcla de 10 ml. de anhídrido butírico y 10 ml. de benceno se
deja reposar una hora a temperatura ambiente. Después de re-
frigerar en un baño de hielo, el producto cristalino se recoge
y se cristaliza en benceno-hexano, para obtener 5-cloro-2-metil-



246901

N-butirilanilina.

Fase B.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en la fase A del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de la 5-cloro-2-metil-N-butirilanilina obtenida según queda antes expuesto, y siguiendo en substancia las mismas técnicas de las fases A y B del ejemplo 1º, se obtiene 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-butirilanilina.

EJEMPLO 24.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-lauroil-
nilina.

Fase A.

Se disuelve 5-cloro-2-metilanilina (5 g.) en una mezcla de 10 ml. de cloruro de lauroilo y 10 ml. de benceno, y se calienta brevemente en baño de vapor. La mezcla de reacción se deja enfriar luego a temperatura ambiente, y el producto sólido así formado se recoge en el filtro. Después de cristalizar en una mezcla de benceno-hexano, se obtiene 5-cloro-2-metil-N-lauroilanilina.

Fase B.

La 5-cloro-2-metil-N-lauroilanilina se clorosulfona, y suida por el procedimiento descrito en el ejemplo 1º, fase A, y la 5-cloro-2-metil-4-sulfamil-N-lauroilanilina resultante se oxida por el procedimiento de la fase B del ejemplo 1º, para formar la correspondiente 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-lauroilanilina.

EJEMPLO 25.- 2-N-Etilcarbamil-5-cloro-4-sulfamil-N-
lauroilanilina.

Reemplazando la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida empleada en el ejemplo 3º por una cantidad equimolecular de la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-lauroilanilina obtenida como

246901

20 E



se describe en el ejemplo 24, y siguiendo esencialmente la técnica del ejemplo 3^a, se obtiene 2-N-etilcarbamil-5-cloro-4-sulfamil-N-lauroilani-
lina.

EJEMPLO 26.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-benzoilani-
lina.

Reemplazando el cloruro de lauroilo empleado en el ejemplo 24 por una cantidad igual de cloruro de benzoilo, y siguiendo en substancia las mismas técnicas descritas en el ejemplo 24, fases A y B, se obtiene 2-carboxi-5-cloro-4-sulfa-
nil-N-benzoilani-
lina.

EJEMPLO 27.- 2-N-Etilcarbamil-5-cloro-4-sulfamil-N-
benzoilani-
lina.

Reemplazando la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida empleada en el ejemplo 3^a por una cantidad equimolecular de la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-benzoilani-
lina obtenida como se describe en el ejemplo 26, y siguiendo substancialmente la misma técnica del ejemplo 3^a, se obtiene 2-N-etilcarbamil-5-
cloro-4-sulfamil-N-benzoilani-
lina.

EJEMPLO 28.- 2-Carbamil-5-cloro-4-sulfamila-
nilani-
lina.

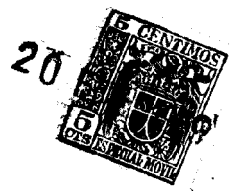
Fase A.

Una mezcla de 10 g. de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamila-
nilani-
lina (obtenida como se describe en el ejemplo 2^a), 75 ml. de clorocarbonato de etilo, y 75 ml. de diclorano, se calienta a reflujo durante 40-65 horas. Después de refrigerar en un baño de hielo, el sólido se separa por filtración, y se recristaliza en una mezcla de dimetilformamida y metanol, para obtener anhí-
drido 4-cloro-5-sulfamila-
nilani-
nico, que funde a 293°C (con des-
composición).

Calculado para $C_8H_5ClN_2O_5S$: C, 34,73; H, 1,82; N, 10,18.

Hallado C, 35,10; H, 2,05; N, 10,18.

246901



hasta sequedad en vacío. La cristalización del residuo en una mezcla de alcohol y agua a partes iguales da 5-amino-2-carboxi-4-sulfamilanilina.

EJEMPLO 30.- 2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N,N-metilpropilanilina.

5

Fase A.

Una solución de 2-carboxi-5-cloro-N-metil-anilina (0,1 mol) en 100 ml. de etanol se calienta en baño de vapor con yoduro de propilo (0,15 mol) durante dos horas. Los disolventes se desalojan en vacío, y el residuo se recristaliza en alcohol acuoso, para obtener 2-carboxi-5-cloro-N,N-metilpropilanilina.

10

Fase B.

Reemplazando la 5-cloro-2-metilacetanilida empleada en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular del producto obtenido en la fase A precedente, y siguiendo en lo esencial la técnica descrita en la fase A del ejemplo 1º, se obtiene 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N,N-metilpropilanilina.

15

EJEMPLO 31.- 2-carboetoxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida.

Se insufla cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través de una solución de 25 g. de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida (preparada como se describe en el ejemplo 1º, fases A y B) en 300 ml. de etanol enfriado en un baño de hielo durante quince minutos. Después de calentar cinco horas a reflujo, la solución se concentra hasta sequedad en vacío, y se cristaliza en alcohol acuoso, para obtener 2-carboetoxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida.

20

25

EJEMPLO 32.- 2-Carboetoxi-5-cloro-4-sulfamil-N-butiril-anilina.

Reemplazando la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida

30

20 ENC.



empleada en el ejemplo 31 por una cantidad equimolecular de la 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamil-N-butirilanilina obtenida como se describe en el ejemplo 23, y siguiendo en lo esencial la misma técnica del citado ejemplo, se obtiene 2-carboetoxi-5-cloro-4-sulfamil-N-butirilanilina.

EJEMPLO 33.- Sal disódica de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina.

Se disuelve 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina, preparada como se describe en el ejemplo 2º, en un exceso de hidróxido sódico alcohólico, y el disolvente se evapora luego en vacío, para obtener la sal disódica de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina.

Los siguientes ejemplos describen la conversión de los ácidos sulfamilantranílicos de este invento en 4-quinazolonas.

EJEMPLO 34.- 7-Cloro-6-sulfamil-4-quinazolona.

Una mezcla de 5 g. de 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina, preparada como se describe en el ejemplo 2º, y 5 g. de formamida, se calienta tres horas a 130-140°C, se enfría, y se diluye con 25 ml. de agua. El precipitado se recoge y se recristaliza en alcohol y agua, y da 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolona, que funde a 314-315°C (con descomposición).

Calculado para $C_8H_6ClN_3O_3S$: C, 37,00; H, 2,33; N, 16,18.

Hallado: C, 37,26; H, 2,36; N, 16,18.

EJEMPLO 35.- 7-Cloro-3-etil-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolona.

Se calientan dos horas a 200-250°C 5 g. de 2-N-etilcarbamil-5-cloro-4-sulfamilacetanilida, se enfrían, y el residuo se cristaliza en alcohol acuoso, para obtener 7-cloro-3-etil-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolona.

EJEMPLO 36.- Comprimido con 0,5 g. de ingrediente activo.

246901²⁰ENE



	2-Carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina	500,0 g.
	Pasta de almidón 12½%, 100 c.c., tolerancia	<u>12,5 g.</u>
		512,5 g.
	Almidón de maíz USP (Farm. EUA)	25,0 g.
5	Estearato de magnesio	<u>5,5 g.</u>
		543,0 g.

La 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilanilina se granula con la pasta de almidón, y se pasa húmeda a través de una criba núm. 14, se deseca a 45°C durante veinte horas, y se pasa luego tres veces por una criba núm. 14. Después se hace pasar el almidón por un tamiz núm. 90, hacia la granulación, y todos los ingredientes se mezclan bien. Se pasa el estearato de magnesio por el tamiz núm 90, hacia la granulación, y estos ingredientes se mezclan. El material granulado se comprime en tabletas, empleando un punzón plano, biselado y rayado de 14/32" de espesor, lo que da 1.000 tabletas de 0,542 g. de peso y 6 kgm. de dureza, medida con el esclerómetro de tabletas de la Monsanto Chemical Co., y un tiempo de disgregación de cinco minutos, determinado con el disgregador de tabletas de la USP (Farm. EUA, 15ª ed., pág. 937).

Las tabletas preparadas de este modo sirven para administración peroral a dosis fijadas por el médico para cada paciente en particular.

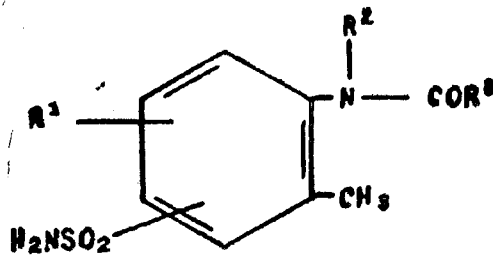
Aunque los ejemplos precedentes describen la preparación de ciertos ejemplos de compuestos ajustados en su constitución a la fórmula del principio, y cierta forma posológica específica para administrar los compuestos originales de este invento en terapéutica humana, así como algunos métodos adecuados para elaborar los ácidos sulfamilantranílicos de este invento, debe entenderse que tales ejemplos no tienen carácter limitativo del mismo.



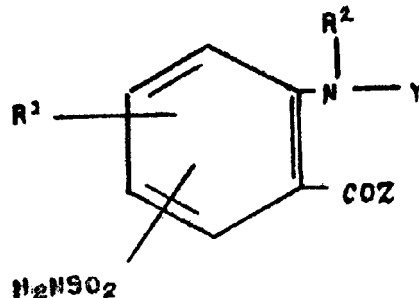
=====: N O T A :====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos sulfamilantranílicos, que comprende: partir de una 2-metilanilina de la constitución representada por la fórmula siguiente, que en la hoja de fórmulas se designa como Formula 3



en cuya fórmula -COR³ se escoge del grupo integrado por un radical alcanilo con 1 a 12 átomos de carbono y un radical benzilo; oxidar dicha 2-metilanilina para formar el respectivo 2-carboxi-anilín derivado, el cual, o bien (1) se hidróliza sometándolo o no a reacción con un halocarbonato de levialquilo, y se amida o esterifica; o bien (2) se convierte en el cloruro de ácido y luego se amida o esterifica, obteniéndose un compuesto de la estructura general representada por la fórmula siguiente, designada en la hoja de fórmulas como Fórmula 1



en cuyas dos fórmulas, R¹ se elige del grupo que comprende halogenos y radicales levialquilo, levialcoxilo, nitro y amino; R² se elige del grupo formado por hidrógeno y radicales

246901



levialquilo; Y se elige del grupo constituido por hidrógeno y radicales levialquilo, levialcanoilo y benzoilo; y Z se elige del grupo formado por radicales hidroxilo, levialquilo y amino.

2.- Procedimiento para la preparación de ácidos sulfamylantranílicos.

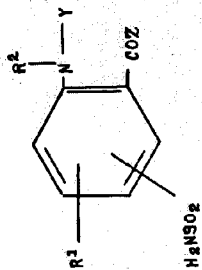
5

Esta memoria consta de veinticuatro páginas, escritas por una sola cara.

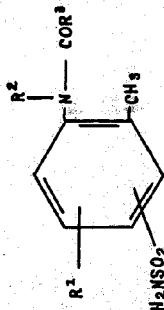
BARCELONA, 20 ENE. 1959

P. A.

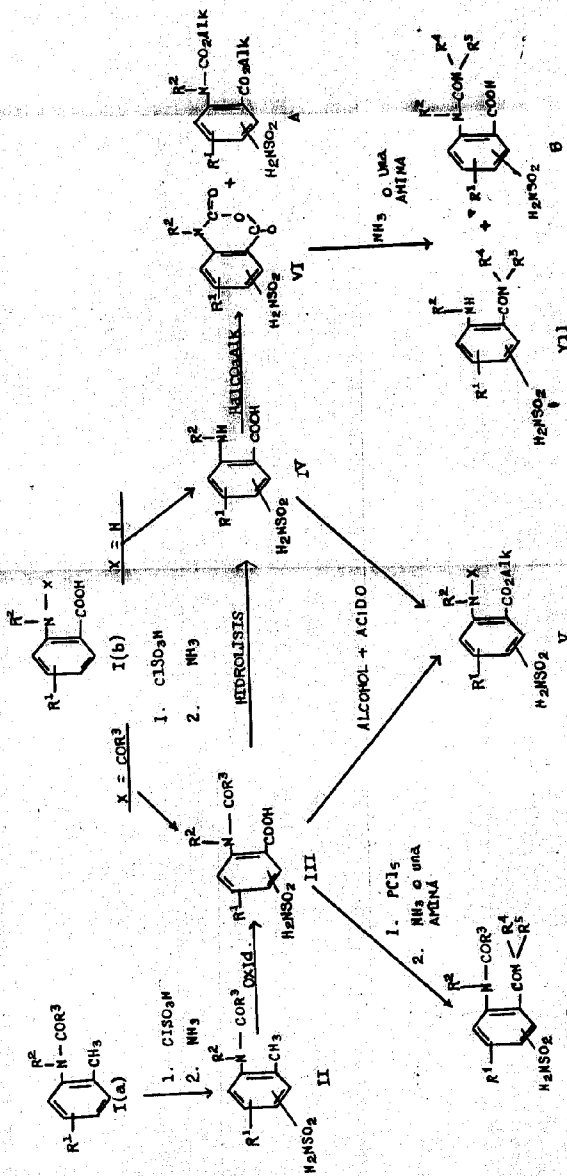
FORMULA 1



FORMULA 3



FORMULA 2



X = H o -COR3
 R4 and R5 = H o Levdaquilo

P.A.
[Signature]