



-31

247667

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SULFAMIL-BENZAMIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

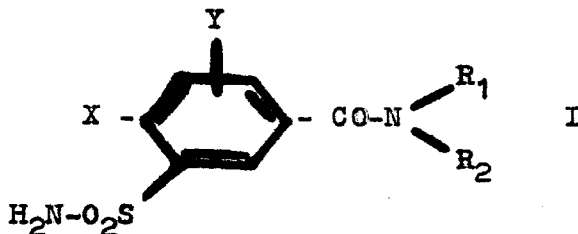
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas sulfamil-benzamidas con valiosas propiedades farmacológicas, así como a procedimientos para su preparación.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que las sulfamil-

5. -benzamidas correspondientes a la fórmula general





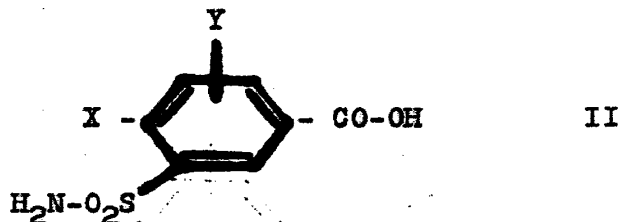
- 3

247667

en la que

- R₁ significa un radical alkilo, alquenilo, hidroxialkilo, cicloalkilo, arilo o aralkilo, o un radical heterocíclico, cuyos radicales a su vez pueden estar substituídos por átomos de halógeno, grupos alkilo, alcoxi o alkilmercapto,
- 5. R₂ hidrógeno, o un radical alkilo, alquenilo, hidroxialkilo, alcoxialkilo o aralkilo, a cuyo efecto un radical alkilo R₂ también puede estar directamente enlazado con R₁ o por un átomo de oxígeno, significando
- 10. X un átomo de halógeno, un grupo alkilo, alcoxi o alcaniloxi de bajo peso molecular, o el grupo hidroxilo, e
- Y hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,
- 15. producen una excelente eficacia diurética, por ejemplo en aplicación peroral. Como sea que causan una segregación aumentada tanto de iones de sodio, como asimismo de iones de cloro, queda conservado el equilibrio electrolítico del cuerpo.

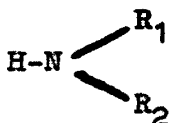
Se puede preparar los compuestos antes definidos, transponiendo un derivado funcional, apto para reaccionar, particularmente un halogenuro o un éster, de un ácido 3-sulfamil-benzoico substituído, de fórmula general



en la que X e Y tienen el significado antes indicado, con una amina primaria o secundaria de fórmula general



247667



III

- en la que R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado. Los cloruros y bromuros de ácidos sulfamil-benzoicos de fórmula general II pueden ser transpuestos fácilmente con numerosas aminas de fórmula general III en presencia o ausencia de apropiados disolventes orgánicos inertes, de los cuales se indica a título de ejemplo cloroformo, éter y benceno; y fijadores de ácidos, por ejemplo amina en exceso, o piridina, trialkilaminas, hidróxidos y carbonatos alcalinos y alcalinotérreos. Los ésteres, por ejemplo los ésteres metílicos o ésteres etílicos de ácidos carboxílicos de fórmula general II, al calentarlos en presencia o ausencia de disolventes orgánicos pueden reaccionar igualmente con las aminas antes definidas.
5. En caso deseado se puede hidrolizar parcialmente, como continuación a la formación de la amida, compuestos de fórmula general I en la que X está materializada por un radical alcoiloxi de bajo peso molecular, por ejemplo con la cantidad calculada de una lejía alcalina alcohólica, en los compuestos correspondientes con un grupo hidroxilo.
10. Se llega a los ácidos carboxílicos de fórmula general II por ejemplo mediante sulfonación o clorosulfonación de ácidos benzoicos, substituídos de modo correspondiente a la definición de X e Y, en caso de necesidad mediante transformación de los ácidos 3-sulfo-benzoicos substituídos en dihalogenuros, y por hidrólisis parcial de los mismos, seguida por la transposición de los ácidos 3-clorosulfonyl-benzoicos con amoníaco. Un método ulterior para la preparación de ácidos 3-clorosulfonyl-benzoicos, particularmente de los disubstituídos, transforma-
- 15.
- 20.
- 25.

- 3
247667

- bles en ácidos 3-sulfamil-benzoicos, consiste en la nitración de ácidos benzoicos apropiadamente substituídos, reducción de los ácidos 3-nitrobenzoicos substituídos obtenidos, diazotación de los ácidos 3-aminobenzoicos substituídos obtenidos y
5. descomposición de los cloruros de diazonio con dióxido de azufre en presencia de cloruro cúprico. Como ejemplos de ácidos sulfamilbenzoicos substituídos de fórmula general II se cita el ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-bromobenzoico, ácido 3-sulfamil-4-metil-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-etil-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-isopropil-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-isobutil-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-butilo terciario-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-metil-5-cloro-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-metoxi-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-etoxi-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-isopropoxi-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-n-butoxi-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-hidroxi-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-acetoxi-benzoico, ácido 3-sulfamil-4,6-dicloro-benzoico, y ácido 3-sulfamil-4,5-dimetil-benzoico.
- 10.
- 15.

- Para la transposición con derivados funcionales aptos para reaccionar, de los ácidos sulfamil-benzoicos antes citados y ulteriores, se prestan como aminas primarias de fórmula general III, por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, butilamina, secundaria, n-amilamina, isoamilamina, n-hexilamina, alilamina, metililamina, beta-metoxi-etilamina, beta-etoxi-etilamina, beta-hidroxi-etilamina, beta-hidroxi-propilamina, ciclohexilamina, ciclohexilmetilamina, anilina, o-, m-, p-toluidina, p-isopropil-anilina, o-, m-, y p-anisidina, p-fenetidina, m-metilmercapto-anilina, o-, m- y p-cloro-anilina, 2,4-dicloro-anilina, 3,4-dicloro-anilina, 2,5-dicloro-anilina, p-bromo-anilina, bencilamina, p-metil-bencilamina, p-cloro-bencilamina, p-metoxi-
- 20.
- 25.
- 30.

-3
247667

- bencilamina, alfa-fenil- y beta-fenil-etilamina, gamma-fenil-propilamina, 2-amino-piridina, 4-amino-piridina, piridil-(3)-metilamina, 2-amino-4-metil-pirimidina, 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina, 2,4-dimetil-6-amino-pirimidina, 2-amino-s-triazina,
5. 2-amino-4,6-dimetoxi-s-triazina, 2-amino-tiazol y 2-amino-4-metil-tiazol; y como aminos secundarias por ejemplo dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, di-n-butilamina, dialilamina, bis-(beta-hidroxietil)-amina, bis-(beta-metoxi-etil)-amina, N-metil-ciclohexil-amina, dibencilamina, pirrolidina, piperidina,
10. morfolina, tetrahydroquinolina, así como N-metil-, N-etil- y N-n-butyl-derivados de las aminos primarias aromáticas, aralifáticas y heterocíclicas antes indicadas.

- Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. Las partes en los mismos 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.
- 15.

E J E M P L O 1.

- 23,6 partes de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico son hervidas bajo reflujo durante 3 horas con 110 partes de cloruro de tionilo y 0,5 partes de piridina, a cuyo efecto se origina una solución amarilla. Seguidamente el cloruro de tionilo en exceso es eliminado por destilación al vacío, y el residuo es evaporado a sequedad otra vez después de la adición de 100 partes en volumen de cloroformo. El cloruro de 4-cloro-3-sulfamil-benzoilo cristalino, de punto de fusión 158-160°, es disuelto en 70 partes en volumen de cloroformo caliente, y dejado afluir bajo refrigeración exterior en 120 partes de una solución acuosa al 40% de dimetilamina, agitando el conjunto durante media hora. El cloroformo y la dimetilamina en exceso son
- 20.
- 25.
- 30.



24767
evaporados al vacío, y se cristaliza de ácido acético glacial la 4-cloro-3-sulfamil-dimetil-benzamida, segregada primero en forma oleaginosa. Punto de fusión 144°.

De modo análogo se prepara, a base del cloruro de ácido antes indicado y de la amina correspondiente:

5. 4-cloro-3-sulfamil-dietilbenzamida, punto de fusión 180°;
4-cloro-3-sulfamil-etilbenzamida, punto de fusión 210°;
4-cloro-3-sulfamil-n-butilbenzamida, punto de fusión 178° y
10. morfolido de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 232°.

E J E M P L O 2.

El cloruro de 4-cloro-3-sulfamil-benzoilo bruto, obtenido según el ejemplo 1, es disuelto en 100 partes en volumen de cloroformo y adicionado a 40°, a gotas, en 80 partes de anilina. Al cabo de una agitación de 15 minutos a 40°, la mezcla reaccional es acidulada con 160 partes de ácido clorhídrico al 30%, siendo filtrada la 4-cloro-3-sulfamil-benzanilida segregada en forma cristalina. Después de repetidas recristalizaciones de alcohol, se obtiene la misma como substancia incolora que funde a 250°.

De manera análoga se prepara, con el empleo del mismo cloruro de ácido y de la amina respectiva:

25. 4-cloro-3-sulfamil-4'-cloro-benzanilida, punto de fusión 238°;
p-anisidida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 213° y
piridil-(2')-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 231°.

E J E M P L O 3.

El cloruro de 4-cloro-3-sulfamil-benzoilo bruto, obtenido según el ejemplo 1, es disuelto en 120 partes en volumen



247667

- de cloroformo y adicionado a gotas a una solución de 15 partes de 2-aminotiazol y 15 partes de trietilamina en 120 partes de cloroformo, a 20-25°. Después de una agitación de 15 minutos a 40-45°, se filtra la tiazolil-(2')-amida de ácido 4-cloro-3-
5. -sulfamil-benzoico segregada y se la recristaliza repetidas veces de alcohol acuoso. Punto de fusión 245°.

E J E M P L O 4.

- El cloruro de 4-cloro-3-sulfamil-benzoilo bruto, obtenido según el ejemplo 1, es disuelto en 120 partes en volumen de cloroformo y adicionado a 10-20° a 80 partes de beta-hidroxi-
10. -etilamina. El cloroformo es evaporado a 40° al vacío, el residuo es acidulado con ácido clorhídrico y evaporado al vacío. El líquido remanente, difícilmente movible, es extraído con acetato de etilo, y se filtra de los extractos concentrado el clor-
15. hidrato de beta-hidroxi-etilamina. Después de concentración ulterior y adición de poca agua se cristaliza la beta-hidroxi-etilamida del ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico. El punto de fusión del producto recristalizado de agua está situado a 177°.

E J E M P L O 5.

- Una solución de 25,7 partes de cloruro de 4-cloro-3-
20. -sulfamil-benzoilo en 100 partes en volumen de cloroformo caliente, es adicionada, bajo refrigeración exterior con agua helada, a 100 partes en volumen de solución acuosa al 35% de metilamina. Se calienta la mezcla durante 15 minutos a 40°,
25. evaporándola seguidamente a sequedad en vacío. La metilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico bruto remanente, es recristalizada de butanol y entonces se funde a 232°.

E J E M P L O 6.

Una solución de 25,7 partes de cloruro de 4-cloro-3-



- 3 M

17667

- sulfamil-benzoilo en 200 partes en volumen de cloroformo es adicionada paulatinamente bajo refrigeración exterior con agua helada, a una mezcla de 9,5 partes de 2-aminopirimidina y 12 partes de trietilamina en 100 partes en volumen de cloroformo, siendo el conjunto calentado durante 15 minutos a 40° y seguidamente evaporado a sequedad en vacío. El residuo es recogido en agua, la solución es acidulada, el precipitado es filtrado por aspiración y el material de filtración es recristalizado de ácido acético glacial diluído. La pirimidil-(2')-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, así obtenida, se descompone, volviéndose parda, a 270-300°.

- De modo análogo se obtiene, con el empleo de 10,2 partes de n-hexilamina en lugar de la 2-amino-pirimidina, la n-hexilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico de punto de fusión 132° (de ácido acético al 10%); y con el empleo de 10 partes de ciclohexilamina la ciclohexilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico de punto de fusión 207° (de ácido acético al 50%).

E J E M P L O 7.

- Una solución de 25,7 partes de cloruro de 4-cloro-3-sulfamil-benzoilo en 200 partes en volumen de cloroformo caliente es adicionada paulatinamente bajo refrigeración exterior con agua helada a una mezcla de 40 partes de piperidina y 60 partes en volumen de cloroformo; el conjunto es calentado durante 15 minutos a 40° y terminado de elaborar como en el ejemplo 6. El producto bruto es recristalizado de ácido acético al 10%, a cuyo efecto se obtiene la piperidida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico de punto de fusión 183°.

- De modo análogo se obtiene, con el empleo de la misma cantidad de bencilamina, la bencilamida de ácido 4-cloro-3-



.9.

-3
247667

-sulfamil-benzoico de punto de fusión 193° (de ácido acético al 30%).

E J E M P L O 8.

- 25 partes de metiléster 4-cloro-3-sulfamil-benzoico
5. son mezcladas con 200 partes en volumen de dietilamina seca, después de lo cual se calienta el conjunto en autoclave durante 15 horas a 70° . Se deja enfriar, se concentra al vacío la solución formada y se termina la elaboración de la dietilamida del modo usual. Después de recrystalizar una vez de alcohol se obtiene la dietilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico con
10. un punto de fusión de $178,5-180,5^{\circ}$.

De modo análogo se puede preparar igualmente:

- alilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $198-203^{\circ}$;
15. isopropilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $224-227^{\circ}$;
- butilo terciario-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $162-165^{\circ}$;
- metoxietilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico,
20. punto de fusión $181-183^{\circ}$;
- (4'-metilmercapto)-anilida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $238,5-242^{\circ}$;
- (2',6'-dimetil)-anilida de ácido 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $243-245,5^{\circ}$;
25. anilida de ácido 4,6-dicloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $222-224^{\circ}$;
- (3',4'-dicloro)-anilida de ácido 4,6-dicloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión $231-234^{\circ}$;
- anilida de ácido 4,6-dimetil-3-sulfamil-benzoico,
30. anilida de ácido 4,5-dimetil-3-sulfamil-benzoico,

**247667**

- isopropilamida de ácido 4-bromo-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 246-249,5°;
- anilida de ácido 4-bromo-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 224-226,5°;
5. dimetilamida de ácido 4-metil-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 158°;
- dimetilamida de ácido 4,6-dicloro-3-sulfamil-benzoico, punto de fusión 246°;
- 4-metoxi-3-sulfamil-dietilbenzamida, punto de fusión 149°.
- 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 comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 15.

= . =

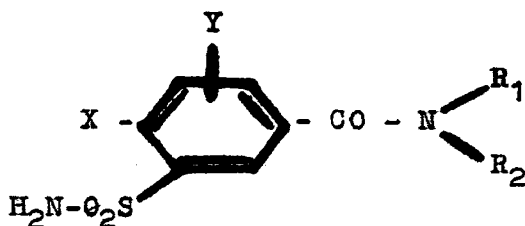
N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 56 601, depositada el día 4 de marzo de 1.958:

20. 1. Procedimiento para la preparación de sulfamil-benzamidas, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



247667



I

en la que

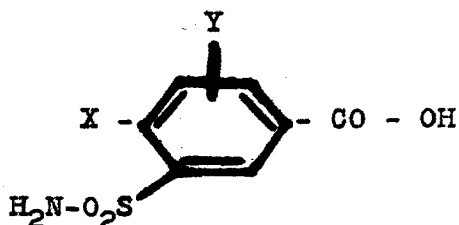
5. R_1 significa un radical alkilo, alqueno, hidroalkilo, cicloalkilo, arilo, o aralkilo, o un radical heterocíclico, cuyos radicales a su vez pueden estar substituidos por átomos de halógeno, grupos alkilo, alcoxi, o alkilmercapto,

10. R_2 hidrógeno, o un radical alkilo, alqueno, hidroalkilo, alcoalkilo, o aralkilo, a cuyo efecto un radical alkilo R_2 también puede estar enlazado directamente o por un átomo de oxígeno con R_1 ,

X un átomo de halógeno, un grupo alkilo, alcoxi, o alquenoiloxi de bajo peso molecular, o el grupo hidroxilo,

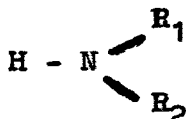
Y hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,

10. transponiendo un derivado funcional, apto para reaccionar, de un ácido 3-sulfamil-benzoico substituido de fórmula general



II

con una amina de fórmula general



III



-3 9
247667

2. Procedimiento para la preparación de nuevas sulfamid-benzamidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de doce páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 3 de marzo de 1.959.

J.R. GEIGY, A.G.

p. a.

JAVIER ISERN MIRALLES
P. P.

tr:jpt
O/m.m.