

PD 890

266847



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 24 de Abril de 1961 con el Número 266847

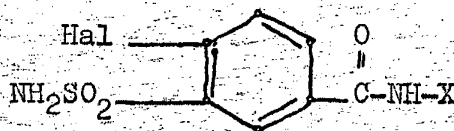
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO 4-HALO-SULFAMOIL-BENZOICO".

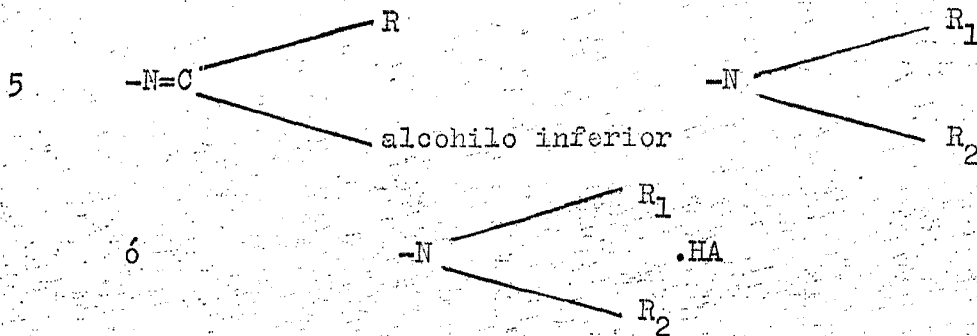
La presente invención se refiere a nuevos derivados del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico y a los métodos para la producción del mismo. Más particularmente, los derivados del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico a que se refiere la presente invención, tienen la siguiente fórmula general:



266847



en la cual Hal representa un átomo de cloro o bromo y X representará un alcoxi inferior,



10

en donde R representa hidrógeno o un radical alcohilo inferior; R₁ y R₂ representan cada uno de ellos, hidrógeno o un radical alcohilo inferior ó en combinación con -N representan un radical monocíclico heterocíclico, que tiene menos de 6 átomos de carbono, tal como el radical morfolino, metilmorfolino, pirrolidino, metilpirrolidino ó piperidino; y A representa un equivalente de un anión no tóxico. Algunos ejemplos típicos

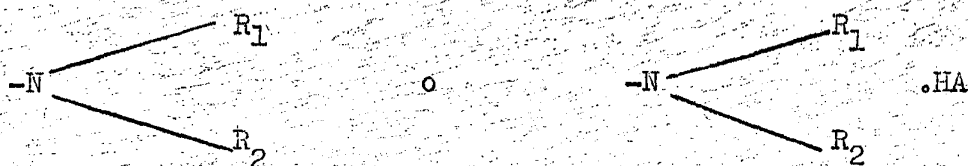
15

de aniones no tóxicos para los propósitos de la invención, son los aniones proporcionados por los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, sulfámico, p-toluensulfónico, acético, láctico, cítrico, propiónico y semejantes. Los radicales alcohilo inferiores preferidos, son metilo, etilo, y propilo. De acuerdo con

20

la invención, los nuevos compuestos de la fórmula anterior en los que X representa un alcoxi inferior,

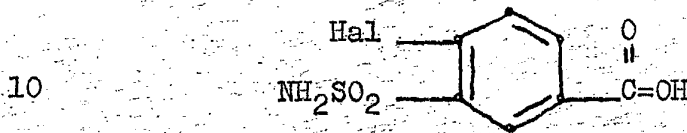
25



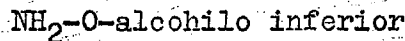
266847



y R_1 y R_2 son los mismos y representan hidrógeno o alcoholo inferior o en combinación con $-N$ representan un radical heterocíclico, que tiene menos de 6 átomos de carbono y A representa un equivalente de un anión no tóxico pueden producirse por reacción de un derivado funcional de un ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico de la fórmula

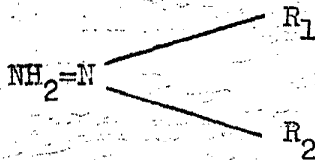


con una alcoxiamina inferior de la fórmula



ó una hidracina de la fórmula

15



En las fórmulas anteriores Hal tiene el significado anteriormente mencionado, y R_1 y R_2 representan ambos, hidrógeno ó ambos alcoholo inferior o en combinación con $-N$ representan un radical heterocíclico monocíclico, que tiene menos de 6 átomos de carbono. Se consideran ejemplos de derivados funcionales adecuados de los ácidos 4-halo-3-sulfamoilbenzoicos de la fórmula anterior, los halogenuros de ácido, ésteres activados, anhídridos y semejantes. La reacción se efectúa ventajosamente, en un medio disolvente. Como disolventes adecuados para la reacción tenemos el cloroformo, tolueno, benceno, dioxano ó la hidracina empleada en la reacción. El medio di-



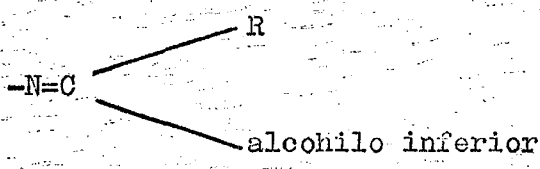
56847

solvente preferido, es el dioxano o una solución acuosa concentrada de la hidracina empleada en la reacción. La hidracina o alcoxiamina se emplea, preferiblemente, en exceso con respecto a la cantidad requerida para -

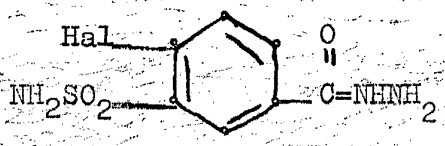
5 convertir el derivado del ácido carboxílico en el nuevo compuesto de la invención. Donde el derivado funcional del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico, es el halogenuro de ácido tal como p. ej. el cloruro de ácido, la reacción se efectúa, preferiblemente, a una temperatura

10 alrededor de la ambiente ó inferior. Cuando el derivado funcional es un ester activado, tal como p. ej. el ester cianometílico, la reacción se favorece a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, y se conduce preferiblemente, a temperaturas entre 50 y 150°C.

15 Los compuestos de la invención, en los que X representa



20 se pueden obtener por reacción de una hidracida del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico, de la fórmula



25 con un aldehido o cetona alifático de peso molecular bajo, tal como acetona, metil-etil-cetona, acetaldelido, y semejantes. En las fórmulas anteriores Hal y R tienen los significados anteriormente mencionados. Los radicales alcoholo inferiores preferidos, son el metilo,

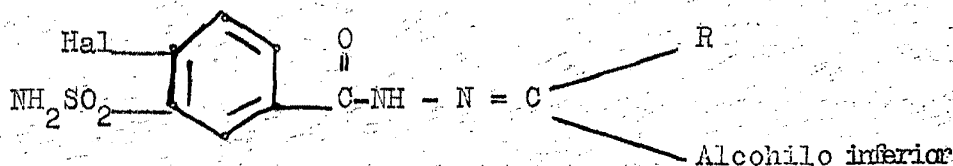
30



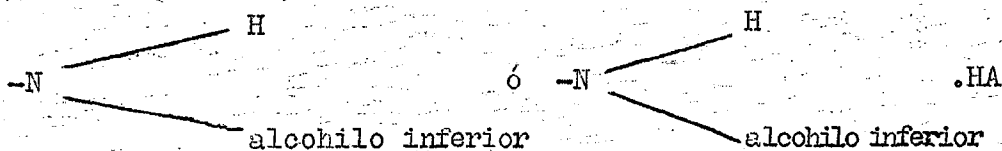
847

etilo o propilo. Esta reacción puede efectuarse, calentando la hidracida de la fórmula anterior, con el aldehído ó cetona seleccionados, empleando un exceso del último reactivo como disolvente de la reacción. La reacción se completa substancialmente, calentando los reactivos hasta unos 50-100°C, aunque la conversión substancial al producto de reacción deseado, tiene lugar a temperaturas mas bajas.

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula



pueden ser hidrogenados, por medios químicos o catalíticos, para producir los compuestos de la invención, en los que X representa



En las fórmulas anteriores Hal y R tienen el significado anteriormente mencionado y A representa un equivalente de un anión no tóxico. Como se indicó anteriormente, se puede realizar la hidrogenación por medios químicos o catalíticos. La reducción se lleva a cabo, preferiblemente, utilizando un hidruro de metal alcalino tal como p. ej. borohidruro de sodio, como reductor en un medio disolvente. Algunos de los disolventes que pueden utilizarse en esta reacción son N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano y semejantes. La canti

266347



dad relativa de borohidruro de sodio utilizada en este procedimiento, puede variar dentro de limites bastantes amplios, pero es preferible en todos los casos, utilizar más de la cantidad teórica necesaria para llevar a cabo la reducción. Después de efectuada la reacción con el borohidruro de sodio, se descompone el exceso de borohidruro de sodio, por adición de una solución acuosa de ácido mineral, tal como p.ej. ácido clorhídrico acuoso.

10 La hidrogenación se puede realizar también por procedimientos catalíticos, empleando un catalizador adecuado de níquel o metal noble, en un medio disolvente. Algunos ejemplos de disolventes adecuados para este propósito son el metanol, etanol, y semejantes. La presión, temperatura y tiempo requeridos para la reacción, varían con la actividad del catalizador empleado. Los derivados nuevos del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico de la invención, son útiles como diuréticos. Poseen la propiedad de aumentar el volumen de la orina, junto con la secreción del catión y del ión cloruro. Se pueden administrar por vía oral. Una dosis diaria adecuada por vía oral de los compuestos de la invención, es la comprendida entre unos 0,5 y 10 mg por kg. de peso del cuerpo. Para la administración por vía oral, se pueden combinar los productos de la invención con un vehículo o diluyente sólido o líquido, y entregarse en tales vehículos convencionales, en forma de tabletas, cápsulas, polvos, suspensiones acuosas y no acuosas y soluciones en diversas cantidades. Por conveniencia para ajustar sintomáticamente las dosis, de acuerdo con las necesidades del paciente

266847



individual, las formas de dosis se preparan, preferiblemente, de manera que cada unidad contenga 10, 50, 100 ó 250 mg. del ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan:

Ejemplo 1

Se añaden 5,0 g. de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoilbenzohilo, sobre 10,0 g. de hidrato de hidracina en 35 ml. de agua enfriada a baja temperatura, y se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajusta, a continuación, hasta 7,5 utilizando ácido acético glacial, y la hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, se recoge por filtración; P.F. 211-212°C, después de recristalización en agua.

Ejemplo 2

Se añaden, en porciones, 5,5 g. del ester cianometílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, mientras se agita, sobre 15,0 ml. de hidrato de hidracina del 85%. Se continúa la agitación durante 30 minutos más, y se diluye la mezcla de reacción con 15,0 ml. de agua. A continuación, se enfría la mezcla hasta 0-5°C, se ajusta el pH a 7,5 con ácido clorhídrico concentrado, y se recoge por filtración la hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, se lava con agua y se seca; P.F. 210-212°C.

Ejemplo 3

Se añaden, en porciones y con agitación 2,7 g. de ester cianometílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, sobre 10 ml. de dimetilhidracina asimétrica. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas, y se evapora "in vacuo", el exceso de di-

266847



5 metilhidracina. El residuo se tritura con éter, se decanta la capa etérea y se disuelve el residuo en 10,0 ml. de agua. Se ajusta el pH de la solución acuosa a 7,5-8,0 con ácido clorhídrico 5N, y se recoge por filtración, la N², N²-dimetilhidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico; P.F. 185-188°C después de recristalización en agua.

10 De manera semejante, por sustitución de los 2,7 g. de ester cianometílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, en el procedimiento anterior, por 2,7 g. del ester metoxi-metílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, se obtiene el mismo producto.

Ejemplo 4

15 Se añaden, en porciones, 10,0 g. de ester cianometílico del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, sobre una mezcla de 20,0 g. de hidrato de hidracina en 20 ml. de agua enfriada a baja temperatura, y se deja en reposo la mezcla de reacción, durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajusta entre 7,5 y 8,0 con ácido acético glacial, y se recoge por filtración la hidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico; P.F. 202-203°C, después de recristalización en agua.

25 El p-tolueno-sulfonato de la hidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, se obtiene disolviendo la hidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico en etanol absoluto, y añadiendo una solución etanólica de ácido p-toluénsulfónico.

Ejemplo 5

30 Se añaden 10 g. del ester cianometílico del ácido



4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, sobre 20 ml. de dimetilhidracina asimétrica. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, y el exceso de hidracina se evapora a vacío. El residuo se disuelve en 25 ml. de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 5-N. El producto gomoso que se separa, se disuelve en 15 ml. de etanol, y la solución alcohólica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se añaden 2 ml. de isopropanol saturado con ácido clorhídrico, a la solución alcohólica desecada, y se recoge por filtración el clorhidrato de N², N²-dimetilhidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, que se separa: P.F. 233-235° C.

La N², N²-dimetilhidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, se obtiene disolviendo el clorhidrato en 5 partes de agua, y ajustando a pH 8,0 con hidróxido amónico 1N; P.F. 183-184°C después de recristalización en agua.

Ejemplo 6

Se añaden 3,5 ml/ de dietilhidracina asimétrica, sobre una mezcla agitada y puesta a reflujo de 4,1 g. de ester cianometílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico disueltos en 13,0 ml. de dioxano. Se continúa la agitación y se deja que reaccione la mezcla de reacción, manteniéndola a reflujo durante la noche. A continuación, se deja enfriar la mezcla de reacción y se recoge por filtración, la N², N²-dietilhidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico que se separa al enfriar; P.F. 184-186°C después de recristalización en dioxano.

Se obtiene el citrato de la N², N²-dietilhidracida del ácido 4-clor-3-sulfamoilbenzoico, disolviendo en



2-3847

dioxano absoluto la hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, y añadiendo una solución de ácido cítrico en etanol.

Ejemplo 7

5 Se añaden 3,5 ml. de dietilhidracina asimétrica, sobre una mezcla en agitación y a reflujo, de 4,3 g. de ester cianometílico del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, disueltos en 15,0 ml. de dioxano. Se continúa la agitación y se deja la mezcla de reacción a reflujo
10 durante la noche, para que reaccione. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente, y la N², N²-dietilhidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico que se separa, se recoge por filtración y se seca a vacío a 50°C.

15 Ejemplo 8

Se añaden, agitando, 3,0 g. de la hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, sobre 50 ml. de acetona. La mezcla de reacción se calienta sobre baño de vapor durante 5 minutos, se enfría, y se recoge por
20 filtración, la isopropiliden-hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, la cual se seca; P.F. 250-252°C.

De manera semejante, se obtiene la etilidén-hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico, substituyendo los 50 ml. de acetona por 50 ml. de acetaldehido.
25

Ejemplo 9

Se añaden, agitando 5,0 g. de hidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, sobre 50,0 ml. de metilacetona. La mezcla de reacción se calienta sobre baño de vapor durante 5 minutos, se enfría, y la 2-butili-
30



2 347

dén-hidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, se recoge por filtración, y se seca a vacío a 60°C.

De manera semejante, se obtiene la etiliden hidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico, substituyendo los 50,0 ml. de metiletilcetona del procedimiento anterior, por 50 ml. de acetaldehído.

Ejemplo 10

Se añaden 10,0 g. de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoilbenzoilo, sobre una mezcla mantenida entre 0 y 5°C, de una solución acuosa de 6,3 g. de clorhidrato de metoxi-amina y 3,0 g. de hidroxido sódico en 30 ml. de agua. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas, y se recoge por filtración, el ester metílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoil benzohidroxámico; P.F. 232-234° C después de recristalización en etanol acuoso al 50%.

Los siguientes compuestos pueden también prepararse por reacción, de la manera descrita, de un cloruro de 4-halo-3-sulfamoilbenzoilo y la correspondiente alcoxiamina:

Ester metílico del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzohidroxámico.

Ester etílico del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzohidroxámico.

Ester propílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzohidroxámico.

Ejemplo 11

Se ponen a reflujo, con agitación, y durante 4 horas, 4,1 g. de ester cianometílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico y 3,0 g. de N-aminomorfolina en 10 ml.



2 547

de dioxano. A continuación, se interrumpe el reflujo y se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura del baño de hielo. La 4-cloro-3-sulfamoil-N-morfolinobenzamida que se separa, se recoge por filtración, se lava con una pequeña cantidad de dioxano, y se seca a vacío a 60°C; P.F. 274-276°C después de recristalización en una mezcla acuosa de N, N-dimetilformamida.

Los siguientes compuestos pueden también prepararse, por reacción, de la manera descrita, de un estercianometílico del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico y el correspondiente compuesto N-aminoheterocíclico:

- 4-bromo-3-sulfamoil-N-morfolinobenzamida
- 4-cloro-3-sulfamoil-N-piperidinobenzamida
- 4-cloro-3-sulfamoil-N-pirrolidinobenzamida
- 4-bromo-3-sulfamoil-N-pirrolobenzamida

Ejemplo 12

Se añaden 1,4 g. de borohidruro sódico, sobre una mezcla de 3,0 g. de isopropilidón-hidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico y 4,0 g. de ioduro cálcico en 200 ml. de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Se interrumpe la agitación y se evapora el disolvente a vacío. El residuo se tritura con ácido clorhídrico diluído con agua, y el pH de la mezcla se ajusta entre 7,5 y 8,0. La N²-isopropilhidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico que se separa, se recoge por filtración y se disuelve en 15 ml. de solución 1N de hidróxido sódico. La solución alcalina se neutraliza con ácido clorhídrico 5 N, y la N²-isopropilhidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico que se separa, se recoge por filtración;

205847



P.F. 187-189°C después de recristalización en agua.

Los siguientes compuestos pueden también prepararse por reacción, de la manera descrita, de la correspondiente N²-alcoholidén-hidracida del ácido 4-halo-3-

5 sulfamoilbenzoico:

N²-etilhidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico.

N²-etilhidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico.

10 Clorhidrato de N²-etilhidracida del ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico

P-toluén-sulfonato de N²-etilhidracida del ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A. el 9 de Mayo de 1960, bajo el número 27487, se acoge a los beneficios del Artículo 51, del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

N O T A

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para la producción de derivados de ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico, caracterizado porque un derivado funcional de un ácido 4-halo-3-sul

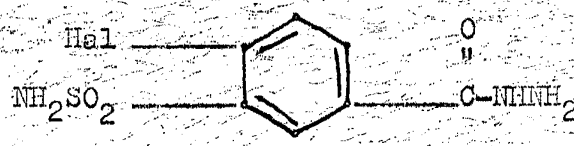
30



266847

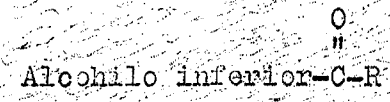
4º.- Un procedimiento para la producción de derivados del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico, caracterizado porque una hidrazida del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico de la fórmula

5



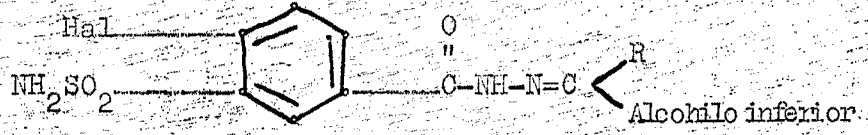
es hecha reaccionar con un aldehído o cetona alifático inferior de la fórmula

10



produciendo de este modo un derivado de ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico de la fórmula

15



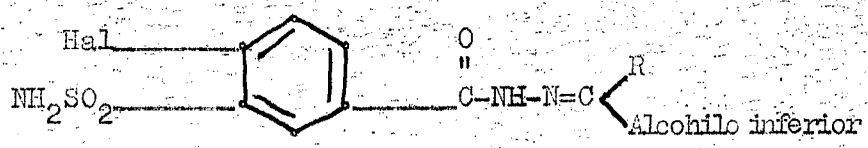
donde Hal es bromo o cloro y R es hidrógeno o un radical alcoholo inferior.

20

5º.- Un procedimiento según el punto 4º, en el cual el aldehído o cetona alifático inferior es acetona.

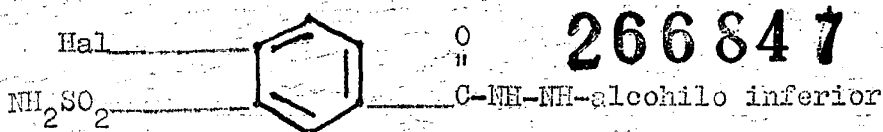
6º.- Un procedimiento para la producción de hidrazidas del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

25



se reduce, produciendo de este modo una hidrazida del ácido 4-halo-3-sulfamoilbenzoico de la fórmula

30



y, si se desea, el producto así obtenido se convierte en una sal del mismo por adición de ácido, donde Hal es bromo o cloro y R es hidrógeno o un radical de alcoholo inferior.

7º.- Un procedimiento según el punto 6º, en el cual la reacción se lleva a cabo con borohidruro sódico.

8º.- "Un procedimiento para la producción de derivados de ácido 4-halo-sulfamoylbenzoico".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 1 SEP 1931

P.
Ordo