

PATENTE DE INVENCION

Case 1339

267411

78 MAY



## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevas sulfamidas"

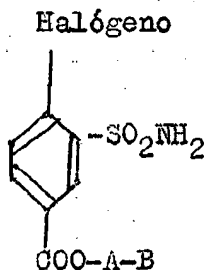
*Solicitante:* SANDOZ, A. G.  
entidad suiza, domiciliada en  
BASILEA, (Suiza).

Este invento se refiere a nuevas sulfamidas  
y a un procedimiento para su obtención.

Este invento proporciona sulfamidas de la  
fórmula general I.



267411



I

5. -en la que A representa el grupo metileno o etileno, y B representa un grupo nitrógeno, oxígeno o heterocíclico que contenga azufre, con uno de sus átomos de carbono enlazado al radical A- sus sales ácidas de adición y composiciones farmacéuticas que contengan además de un soporte inerte, un compuesto I y/o una sal ácida de adición del mismo.

10. Este invento proporciona además un procedimiento para la obtención de los compuestos I anteriores, y sus sales ácidas de adición, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la formula general II

HO-A-B

II

15. -en la que A y B tienen el significado anterior- con un cloruro de 3-sulfamil-4-halógeno-benzoilo, y cuando se precisa una sal ácida de adición, se realiza la salificación con un ácido orgánico o inorgánico.

20. Los significados adecuados para el radical B son, por ejemplo, un grupo 2- o 3-furilo o tetrahydrofurilo; un grupo 2-, 3- o 4-piridilo o -piperidilo; un grupo 2-, 3- o 4-tetrahidropiraniilo; un grupo 2-, 3- o 4-quinolilo, o un grupo 2- o 3-tienilo.

25. Un método de aplicación del procedimiento de este invento es, por ejemplo el siguiente: una suspensión de cloruro de 3-sulfamil-4-clorobenzoilo, se mezcla

16 MAY 1954  
SOMERSET

-3- 267411

con un compuesto II, hasta que se haya realizado la disolución completa. El exceso del compuesto II, se elimina por evaporación en un vacío. El residuo oleaginoso resultante se frota para la cristalización del ester preciso, que luego se purifica de acuerdo con métodos conocidos en esencia.

5.

Los compuestos de este invento, que a la temperatura ambiente son compuestos sólidos cristalinos, tienen interesantes propiedades farmacodinámicas y/o pueden usarse como compuestos intermedios para la producción de productos farmacéuticos. Los que figuran en los ejemplos, acusan según la naturaleza del radical A y B en la fórmula I, propiedades diuréticas, sodio-uréticas y cloruro-uréticas. En ensayos con perros, se ha comprobado su eficacia en la administración peroral; por ejemplo, el ester tetrahydrofurfurílico del ácido 3-sulfamilo-4-clorobenzoico, se ha observado que es de una acción salidiurética especialmente rápida el administrarse peroralmente a los perros, 0,5 mg/kg. administrado a los perros por esa vía, duplica con exceso la secreción de electrólito después de 2 horas.

10.

15.

20.

Los ácidos siguientes son ejemplos de los adecuados para salificar los compuestos: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobenzoico, metanosulfónico, fumárico, gálico, y iodhídrico.

25.

Los Ejemplos siguientes aclaran este invento sin limitarlo; todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

30.



267411

EJEMPLO 1 -

Ester tetrahidrofurfurílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

5. Una suspensión de 3,8 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo en 15 c.c. de alcohol tetrahidrofurfurílico, se agita durante 24 horas a una temperatura de 20-25°, el cloro se disuelve por completo después de un corto tiempo. El alcohol tetrahidrofurfurílico en exceso, se retira por destilación en un
10. vacío elevado, a 80°. El residuo oleaginoso se cristaliza al triturarlo. Después de separar por filtración el ester tetrahidrofurfurílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, se recristaliza en éster etílico de ácido acético/éster de petróleo. Punto de fusión 130-131°.
- 15.

EJEMPLO 2 -

Ester tetrahidropiranyl-(2')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

20. Una suspensión de 3,8 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo en 10 c.c. de tetrahidropiranyl-2-metanol, se somete a reflujo durante 2 horas a 80°C., mientras se agita; el cloruro, de este modo se disuelve completamente. La agitación de la solución de reacción se continúa a la temperatura ambiente durante otras
25. 12 horas; eliminándose así en un vacío la mayor proporción del exceso de tetrahidropiranyl-2-metanol. En el residuo oleaginoso se limpia con un poco de benceno/éster de petróleo haciendo que cristalice el ester tetrahidropiranyl-(2')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico. Después de recristalización en ester etí
- 30.

16 MAY



lico de ácido acético/éter de petróleo, el ester funde a 161-163°.

EJEMPLO 3 -

Ester piridil-(2')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

5.

Una suspensión de 7,5 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo, 3,5 g. de piridil-2-carbinol y 3,5 g. de trietilamina en 20 c.c. de benceno, se somete a reflujo a 80° durante 2 horas, mientras se agita, y al cabo de poco rato se realiza la solución completa.

10.

La agitación de la mezcla de reacción se continúa a la temperatura ambiente durante otras 16 horas. El precipitado formado se separa por filtración. Para separar el cloruro de trietilamina, el residuo de filtración se tritura en agua y cloroformo, y se seca la parte no disuelta, o sea el ester piridil-(2')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico. Después de recristalización en metanol/éter de petróleo, el derivado de sulfamida funde a 170-171°.

15.

20.

EJEMPLO 4 -

Ester piridil-(3')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

25.

Una suspensión de 7,5 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo, 3,5 g. de piridil-3-carbinol y 3,5 g. de trietilamina en 20 c.c. de benceno, se somete a reflujo durante 2 horas a 80°, y después de poco rato se lleva a la solución completa. La agitación de la mezcla de reacción se continúa a la temperatura ambiente durante otras 12 horas. El precipitado separado se filtra y el residuo de filtración, o sea, el ester piridil-

30.

2674



-6-

(3')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, se lava completamente con agua y benceno y luego se seca. Después de recristalización en etanol/éter de petróleo, el derivado de sulfamida funde a 189-190°.

5. EJEMPLO 5 -

Ester tetrahidrofurfurílico del ácido 3-sulfamil-4-fluoro-benzoico.

10. Una solución de 4,6 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-fluoro-benzoilo en 20 c.c. de alcohol tetrahidrofurfurílico, se agita durante 24 horas entre 20 y 25°. En un vacío de unos 0,5 mm. de mercurio y a una temperatura de 80°, la solución de reacción se evapora luego hasta la sequedad, y el residuo oleaginoso oscuro se cromatografía en alúmina, levigándose el ester 3-sulfamil-4-fluoro-tetrahidrofurfurílico, con una mezcla de ester etílico de ácido acético/metanol (1:1). El ester se recristaliza en éter diisopropílico. Punto de fusión 91-93°. El cloruro de 3-sulfamil-4-fluoro-benzoilo, utilizado como material de partida, se prepara del modo siguiente:

15. a) ácido 3-clorosulfonil-4-fluoro-benzoico.

20. Una solución de 14 g. de ácido 4-fluoro-benzoico en 52 g. de ácido clorosulfónico, se mantiene a una temperatura de 130° durante 10 horas. La solución se enfría a continuación a la temperatura ambiente, y se vierte en hielo, haciendo que precipite el ácido 3-cloro-sulfonil-4-fluoro-benzoico. La mezcla se filtra, el residuo de filtración se recoge en éter, se separa de un poco de agua y la solución etérea se seca sobre sulfato magnésico. A continuación se concentra la

25.

30.

200 15 1516 MAY



5. solución etérea y se añade éter de petróleo dando lugar a la precipitación cristalina del ácido 3-cloro-sulfonil-4-fluoro-benzoico. Después de recristalización en benceno/éter de petróleo, el ácido funde a 138-139°.

b) ácido 3-sulfamil-4-fluoro-benzoico.

10. Se agitan y enfrían enérgicamente 14,1 g. de ácido 3-clorosulfonil-4-fluoro-benzoico, mientras se añaden 150 c.c. de una solución saturada de etanol absoluto amoniacal dando lugar a la disolución completa del ácido. El agitado de la solución de reacción se continúa a la temperatura ambiente durante otras 2 horas. La solución se concentra y se añaden alrededor de 150 c.c. de éter a la pasta formada, filtrándose la 15. mezcla. El residuo de filtración, o sea el ácido 3-sulfamil-4-fluorobenzoico, se seca en un vacío y se utiliza inmediatamente.

c) cloruro de 3-sulfamil-4-fluoro-benzoilo.

20. Una mezcla de 15,5 g. de ácido 3-sulfamil-4-fluoro-benzoico (producto bruto) y 31 g. de cloruro de tionilo, se mantiene a una temperatura de 100° durante una hora. La mezcla de reacción se hierve a continuación en vacío hasta la sequedad; el residuo se lava dos veces con 150 c.c. de benceno cada una, y la parte no disuelta se separa por filtración. El benceno 25. se elimina por destilación en vacío y el residuo, que representa el cloruro de 3-sulfamil-4-fluoro-benzoilo, se recristaliza en benceno. Punto de fusión, 115-116°.

EJEMPLO 6 -

30. Ester piridil-(4')-metílico del ácido 3-sulfa-

26741 70 MAY



-8-

mil-4-cloro-benzoico.

5. Una suspensión de 6 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo, 2.8 g. de piridil-4-carbinol y 2,8 g. de trietilamina, con 40 c.c. de benceno, se somete a reflujo a 80° durante 2 horas, mientras se agita, continuándose luego la agitación a la temperatura ambiente, durante otras 17 horas. El benceno se decanta a continuación y la parte grasa y sólida se tritura en una mezcla de acetona y agua para retirar el cloruro de trimetilamina. La mezcla se filtra, después de secada brevemente en un vacío, el residuo de filtración se recristaliza en metanol. El éster piridil-(4')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, funde a 134-135°.
- 10.

EJEMPLO 7 -

15. Ester quinolil-(4')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

20. Una suspensión de 4 g. de quinolil-4-carbinol y 7,5 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo en 50 c.c. de benceno se agita durante 6 días a una temperatura de 20 á 25°. La mezcla de reacción se filtra, a continuación el residuo de filtración se lava con agua y se seca en un vacío durante 15 horas. Después de recristalización en metanol, el cloruro de ester quinolil-(4')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, funde a 244-245° (descomposición).
- 25.

EJEMPLO 8 -

- Ester quinolil-(2')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

30. Se añaden en porciones 7,5 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo, a una mezcla agitada de 4,8 g.

267411



-9-

- de quinolina-2-carbinol y 3 g. de trietilamina en 50 c.c. de benceno, continuándose luego la agitación a 20-25° durante otras 140 horas, y añadiendo 50 c.c. de cloroformo, en 2 porciones, para disolver la masa dura que se forma. La mezcla de reacción se evapora luego en un vacío hasta la sequedad y el residuo se divide entre 300 c.c. de ester etílico de ácido acético y 200 c.c. de agua. Después de haberse filtrado un poco de substancia no disuelta y de la separación de las capas,
5. la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, separándose por destilación el ester etílico del ácido acético, en un vacío, y el residuo o sea el ester quinolil-(2'))-etílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, se cristaliza en metanol. Después de haberse purificado con carbón animal y de recristalizarse dos veces en metanol, el derivado de sulfamida funde a 189-191°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9 -

20. Ester (1'-metil-piperidil-(2'))-etílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

- Se añaden en porciones 7,5 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-clorobenzoilo, a una solución de 4,3 g. de 1-metil-2- $\beta$ -hidroxietil piperidina y 3,5 g. de trietilamina en 20 c.c. de benceno, mientras se agita, continuándose luego la agitación a 20-25° durante otras 96 horas en cuyo transcurso se separa una masa semi-sólida parcialmente grasa. Esta mezcla se hierve en un vacío hasta la sequedad, se agregan 200 c.c. de ester etílico de ácido acético y 200 c.c. de agua al residuo de evaporación, y todo ello se agita energicamente.
- 25.
- 30.

267411



-10-

- Después de filtrar la sustancia no disuelta y de separar las capas, se une la solución de ester etílico de ácido acético, con el residuo de filtración. El disolvente se separa en un vacío; el residuo se seca brevemente en vacío y luego se cromatografía sobre alúmina; el ester (1'-metil-piperidil-(2'))-etílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, se leviga con una mezcla disolvente de cloroformo y metanol en la proporción de 9:1. A continuación se prepara el cloruro de la base de modo convencional con ayuda de una solución etanólica al 20% de ácido clorhídrico. Recristalizado en metanol, el cloruro de ester (1'-metil-piperidil-(2'))-etílico del ácido 3-sulfamil-4-clorobenzoico, funde a 178-180° con descomposición.

15. EJEMPLO 10 -

Ester tienil-(2')-etilico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-benzoico.

- Se añaden en porciones 5,1 g. de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoico, a una solución de 2,3 g. de tiofeno-2-carbinol y 2 g. de trietilamina en 30 c.c. de benceno, mientras se agita. De la mezcla de reacción empieza a separarse un aceite. La agitación de la mezcla se continua a 20-25° durante otras 60 horas, seguida por evaporación en un vacío hasta la sequedad. El residuo de evaporación oleaginoso, se divide entre 300 c.c. de ester etílico de ácido acético y 300 c.c. de agua; las dos fases se separan y se seca sobre sulfato magnésico la solución de ester etílico de ácido acético. Después de haberse separado por destilación en un vacío el disolvente, el residuo oleaginoso se cromato-

267411



-11-

grafía en alúmina, se leviga el ester tienil-(2')-metílico del ácido 3-sulfamil-4-clorobenzoico, con una mezcla disolvente de cloroformo y metanol (9:1). Después de recristalización en metanol el derivado de sulfamida funde a 133-134°.

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle

10.

en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a cuatro solicitudes de patentes presentadas en Suiza núms.

5.693/60 de 18 de mayo de 1.960, 10.023/60 de 5 de septiembre de 1.960, 13.904/60 de 13 de diciembre de

15.

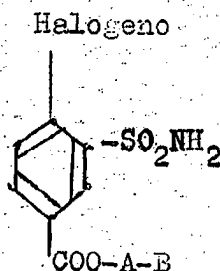
1.960 y 1.418/61 de 7 de febrero de 1.961, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo

20.

que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevas sulfamidas"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento de obtención de nuevas sulfamidas, caracterizado por ser éstas de la fórmula general I

25.



267411



-12-

5. -en la que A representa el grupo metileno o etileno, y B representa un grupo nitrógeno, oxígeno o heterocíclico que contenga azufre, con uno de sus átomos de carbono enlazado al radical A- y sus sales ácidas de adición, y porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

HO-A-B

II

10. -en la que A y B tienen el significado anterior- con un cloruro de 3-sulfamil-4-halógeno-benzoilo y, cuando se precisa una sal ácida de adición, se salifica con un ácido orgánico o inorgánico.

2ª - Procedimiento de obtención de nuevas sulfamidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

14. Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 MAY 1901

S A N D O Z , A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
P.P.