

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1355



268192

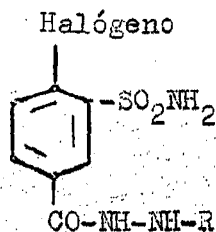
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados de hidracina"

Solicitante: S A N D O Z, A. G.
entidad suiza, residente en
BASILEA, Suiza.

El objeto de la presente invención es
un procedimiento para la obtención de derivados de
hidracina de la fórmula general I,



5. donde R significa alquilo bajo, fenilo, Cl-fenilo, nitrofenilo, sulfamil-fenilo, Cl-sulfamil-fenilo o toliilo, que se caracteriza porque un cloruro 3-sulfamil-4-halógeno-benzóilico se reacciona con una hidracina de la fórmula general II,



donde R tiene el significado de arriba.

10. El procedimiento según la presente invención se efectúa por ejemplo como sigue: una suspensión de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-benzóilico en cloroformo se mezcla con una solución de una hidracina de la fórmula general II en amina trietilica y cloroformo y se agita durante 24-48 horas a temperatura de ambiente. A continuación se evapora hasta secar, el residuo se recibe en éster acético y se lava con agua. Después de

15. secar sobre sulfato de magnesio se evapora el éster acético bajo presión reducida y el derivado hidracínico nuevo formado, se limpia según los métodos conocidos.

20. Las nuevas amidas sulfónicas son, a temperatura de ambiente, compuestos sólidos cristalizados. Se caracterizan por sus interesantes propiedades farmacodinámicas y son también valiosos productos intermedios para la obtención de medicamentos.

En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento pero en ninguna forma lo li



mitan, se indican todas las temperaturas en grados Cel-
sio.

EJEMPLO 1 - 1-isopropilo-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-ben-
zoil)-hidracina.

5. A una solución de 5,0 g. de hidracina isopro-
pílica y 6,1 g. de amina trietilica en 180 cm³ de cloro-
formo se le agrega agitando, en el plazo de una hora, una
suspensión de 15,0 g. de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-ben-
zoílico en 120 cm³ de cloroformo a 20-25° y la mezcla de
10. reacción se sigue agitando a continuación durante 48 ho-
ras a temperatura de ambiente. Después se evapora hasta
secar, el residuo se recibe en 300 cm³ de éster etílico
del ácido acético y se lava con un total de 100 cm³ de
15. agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio se des-
tila en vacío el éster etílico del ácido acético y el re-
siduo aceitoso, marrón oscuro, se mezcla con ácido clor-
hídrico metanólico en exceso. La solución se concentra
a un volumen pequeño y se deja reposar a temperatura de
ambiente, empezando así a separarse, en forma cristali-
na, lentamente el hidrocioruro de la 1-isopropilo-2-
20. (3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina. Después de 24
horas se filtra y el hidrocioruro se recristaliza de eta-
nol/éster. P.F. 206-207° (descomposición).

EJEMPLO 2 - 1-fenilo-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-
hidracina.

25. A una solución de 6,5 g. de hidracina fení-
lica y 6,1 g. de amina trietilica en 180 cm³ de clorofo-
rmo abs. se le agrega agitando, en el plazo de una hora,
una suspensión de 15,0 g. de cloruro del ácido 3-sulfa-
30. mil-4-clorobenzoico en 120 cm³ de cloroformo abs a



- 20-25°, agitando y, a continuación, se sigue agitando la mezcla de reacción a temperatura de ambiente durante 48 horas. Se evapora entonces hasta secar, el residuo se recibe en aprox. 300 cm³ de éster etílico del ácido acético y se lava bien con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio se destila en vacío el éster etílico del ácido acético y el residuo, la 1-fenilo-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina, se hace cristalizar de éster etílico del ácido acético/éter de petróleo. Después de recrystalizar de metanol/éter de petróleo funde el derivado de hidracina a 185-187°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 3 - 1-(4"-cloro-fenilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

- A una solución de 3,5 g. de hidracina 4-cloro-fenilica y 6,1 g. de amina trietilica en 200 cm³ de cloroformo se le agrega agitando, en el plazo de una hora, una suspensión de 15,0 g. de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-benzoílico en 180 cm³ de cloroformo a 20-25° y la mezcla de reacción se sigue agitando entonces durante 50 horas a temperatura de ambiente, Se evapora entonces hasta secar, el residuo se recibe en 300 cm³ de éster etílico del ácido acético y se lava con un total de 200 cm³ de agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio se destila en vacío el éster etílico del ácido acético y el residuo, la 1-(4"-clorofenilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina, se cristaliza con metanol y se recrystaliza de metanol/éter de petróleo, P.F. 224-225°.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4 - 1-(4"-nitro-fenil)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

- A una solución de 9,1 g. de hidracina 4-nitro-
- 30.



268192

-5-

- fenilica y 6,1 g. de amina trietilica en 280 cm³ de cloroformo se le agrega agitando, en el plazo de una hora, una suspensión de 15,0 g. de cloruro 3-sulfamil-4-clorobenzoílico en 20 cm³ de cloroformo a 20-25° y la mezcla de reacción se sigue agitando entonces durante 48 horas a temperatura de ambiente. Después se evapora hasta secar, el residuo se mezcla con 300 cm³ de éster etílico del ácido acético y 200 cm³ de agua. Se filtra, en el filtrado se separa la parte de agua y el residuo de filtrado se reúne con la parte de éster acético. Se evapora hasta secar y el residuo, la 1-(4"-nitro-fenilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina, se recristaliza de acetona. P.F. 283-284°.

15. EJEMPLO 5 - 1-(4"-sulfamil-fenil)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

- A una suspensión de 11,0 g. de hidracina 4-sulfamil-fenilica y 6,1 g. de amina trietilica en 200 cm³ de cloroformo se le agrega agitando, en el plazo de una hora, una suspensión de 15,0 g. de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-benzoílico en 180 cm³ de cloroformo a 20-25° y la mezcla de reacción se sigue agitando entonces durante 48 horas a temperatura de ambiente. Después se evapora hasta secar, el residuo se recibe en 300 cm³ de éster etílico del ácido acético y se lava con un total de 200 cm³ de agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio se destila el éster etílico del ácido acético en vacío y el residuo, la 1-(4"-sulfamil-fenil)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina, se cristaliza de metanol/éter y se recristaliza del mismo disolvente. P.F. 176°, comienzo de la descomposición.

268192



-6-

EJEMPLO 6 - 1-fenilo-2-(3'-sulfamil-4'-fluoro-benzoil)-
hidracina.

5. Una suspensión de 4,6 g. de cloruro 3-sulfamil-4-fluoro-benzoílico en 50 cm³ de cloroformo se mezcla agitando, en el plazo de 30 minutos, con 4,2 g. de hidracina fenólica, subiendo entonces la temperatura a 35°. A continuación se sigue agitando la mezcla de reacción durante 20 horas a 20-25°. Se filtra, se suspende el residuo de filtración en 50 cm³ de agua caliente (aprox. 10. 30-32°) la suspensión se agita durante algún tiempo y se filtra. Después de secar en vacío a 20-25° se recrystaliza el residuo de filtración, la 1-fenilo-2-(3'-sulfamil-4'-fluoro-benzoil)-hidracina, de metanol. P.F.179-180°

15. El cloruro 3-sulfamil-4-fluoro-benzoílico, empleado como material de partida, se obtiene como sigue:
a) ácido 3-clorosulfonil-4-fluoro-benzoico

20. Una solución de 14,0 g. de ácido 4-fluoro-benzoico en 52,0 g. de ácido clorosulfónico se calienta durante 10 horas a 130°. Después se enfría la solución a temperatura de ambiente y se vierte sobre hielo, separándose así el ácido 3-cloro-sulfonil-4-fluoro-benzoico. Se filtra, el residuo se recibe en éter, se separa de algo de agua y la solución etérica se seca sobre sulfato de magnesio. Se concentra entonces la solución etérica 25. y se mezcla con éter de petróleo, separándose así en forma cristalina el ácido 3-cloro-sulfonil-4-fluoro-benzoico. Después de recrystalizar de benzol/éter de petróleo funde el ácido a 138-139°.

30. b) ácido 3-sulfamil-4-fluoro-benzoico
14,1 g. de ácido 3-clorosulfonil-4-fluoro-



benzoico se mezclan agitando y enfriando fuertemente, lentamente con 150 cm³ de una solución de amoniaco etanólico absoluto, saturado, presentando una disolución total. A continuación se agita la solución de reacción durante 2 horas a temperatura de ambiente. La solución se concentra por evaporación, la pasta formada se mezcla con aprox. 150 cm³ de éter y se filtra. El residuo de filtración el ácido 3-sulfamil-4-fluoro-benzoico, se sigue empleando directamente después de secar en vacío.

10. c) cloruro 3-sulfamil-4-fluoro-benzoílico

Una mezcla de 15,5 g. de ácido 3-sulfamil-4-fluoro-benzoico (producto en bruto) y 31,0 g. de cloruro tionílico se calientan durante una hora a 100°. A continuación se evapora la mezcla de reacción en vacío hasta secar, el residuo se hierve dos veces, cada una con 150 cm³ de benzol, y se filtra de lo insoluble. A continuación se destila el benzol en vacío y el residuo, el cloruro 3-sulfamil-4-fluoro-benzoílico, se recristaliza de benzol. P.F. 115-116°.

20. EJEMPLO 7 - 1-(3"-sulfamil-fenilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

A una suspensión de 5,5 g. de hidracina 3-sulfamil-fenólica y 3,0 g. de amina trietilica en 300 cm³ de cloroformo se agregan en el plazo de una hora, agitando, a 20-25°, 7,5 g. de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-benzoílico y la mezcla de reacción se sigue agitando a continuación durante 48 horas a temperatura de ambiente. Se evapora entonces hasta secar, el residuo se mezcla con 300 cm³ de éter etílico del ácido acético y 200 cm³ de agua y se agita hasta se haya disuelto todo, Se separan

13 JUN 1957



las capas, la solución del éster etílico del ácido acético se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destila en vacío. El residuo, un aceite rojo, se agita entonces con acetona, separándose así en forma cristalina la 1-(3"-sulfamil-fenilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina. Se filtra y el derivado de hidracina se recristaliza de metanol/éter. P.F. 230-233° (comienzo de la descomposición).

5.

EJEMPLO 8 - 1-(3"-sulfamil-4"-cloro-fenil)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

10.

Una suspensión de 3,8 g. de hidrocioruro de la 3-sulfamil-4-cloro-fenil-hidracina en 75 cm³ de cloroformo se mezcla con 3,0 g. de amina trietílica. A continuación se agregan en el plazo de 30 minutos a 20-25° y agitando 3,7 g. de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-benzoílico y la mezcla de reacción se continua agitando entonces durante 72 horas a temperatura de ambiente. Se seca entonces en vacío hasta secar, el residuo se mezcla con 600 cm³ de éster etílico del ácido acético y 200 cm³ de agua y calentando se agita bien presentándose así una disolución casi total. Se separan las capas, la solución éster etílica del ácido acético se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destila en vacío. El residuo se recibe en poco metanol. Después de reposar largo tiempo a temperatura de ambiente se separa en forma cristalina la 1-(3"-sulfamil-4"-cloro-fenil)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

15.

20.

25.

30.

El residuo, después de destilar el éster etílico del ácido acético, se puede cromatografiar también sobre óxido de aluminio, eluyéndose aquí la 1-(3"-



sulfamil-4"-cloro-fenil)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina con una mezcla de disolventes cloroformo/metanol 1:1.

5. El derivado de la hidracina funde, después de recrystalizar de metanol, a 267-269° bajo descomposición.

El hidrocioruro de la 3-sulfamil-4-cloro-fenil-hidracina empleado como material de partida, se obtiene como sigue:

10. a) 207 g. de amida del ácido 3-amino-6-clorobenzolsulfónico en 500 cm³ de agua se mezclan enfriando con hielo y agitando fuertemente con 225 g. de ácido clorhídrico acuoso al 30% y a continuación, a 0-5°, con 250 cm³ de solución de nitrito sódico 4-n. Después de
15. agregar 110 g. de sal común sólida se agita aún durante 30 minutos a esta temperatura y a continuación se introduce la sal diazónica filtrada a 2-5° rápidamente en una solución de bisulfito de reacción ligeramente fenolftaleína-alcalina, obtenida de 750 cm³ de solución de bisulfito sódico al 40% y sosa caústica acuosa a aprox. 30%. Después de agitar durante 1 hora en el baño de hielo se
20. calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura de ambiente y la misma se calienta a continuación durante otra hora a 30°. A esta temperatura se vierte cuidadosamente tanto ácido clorhídrico acuoso al 30% hasta
25. que la reacción sea ácida al Congo, se sigue calentando a 95° y se mantiene a esta temperatura hasta que no salga más SO₂. Se mezcla con carbón animal, la solución caliente se filtra y el filtrado se evapora en el vacío al
30. chorro de agua. El residuo se extrae, después de secar,



- exhaustivamente con metanol caliente. Concentrando por evaporación la solución metanólica se obtiene el hidrocioruro de la 3-sulfamil-4-cloro-fenilo-hidracina, que se puede recristalizar de agua o agua/etanol. P.F.
5. 217-219° (descomposición).
- b) 10,3 g. de amida del ácido 3 amino-6-cloro-benzol-sulfónico, suspendidos en una mezcla de 34 cm³ de agua y 11,3 cm³ de ácido clorhídrico concentrado, se diazoan agitando, en el plazo de 20 minutos, a 0°, con una solución de 3,8 g. de nitrito sódico en 10,0 cm³ de agua, presentándose una solución total. A continuación se gotea, continuando la agitación, a 0°, una solución de 30,5 g. de cloruro de estaño en 51 cm³ de ácido clorhídrico conc. La mezcla de reacción se sigue agitando entonces durante 30 minutos a 0° y durante 60 minutos a temperatura de ambiente. Se filtra de una precipitación amarilla el filtrado se evapora en vacío hasta secar y el residuo se evapora en vacío para retirar el restante agua tres veces cada una con 150-200 cm³ de etanol. Después se hierve el residuo con 80 cm³ de etanol, se filtra, y el filtrado se mezcla con 700-800 cm³ de éter. Se vuelve a filtrar de las sales inorgánicas separadas y el filtrado se evapora hasta secar. De etanol/éter se puede cristalizar ahora el hidrocioruro de la 3-sulfamil-4-cloro-fenil-hidracina, que, después de recristalizar funde a 217-219° bajo descomposición.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. El amida del ácido 3-amino-6-cloro-benzol-sulfónico se obtiene como sigue: 400 g. de hierro se mezclan con 40 cm³ de ácido clorhídrico conc. y después de agregar 700 cm³ de agua se calienta a 80°. Agitando bien



- se agregan entonces, en porciones pequeñas, 237 g. de amida del ácido 3-nitro-6-cloro-benzolsulfónico en forma tal, que la temperatura de reacción sea de unos 80°. Después de haber calentado la mezcla de reacción durante otra hora a 80° y una hora a 90° se filtra, después de enfriar, la precipitación negra insoluble obtenida, se lava con agua y se extrae dos veces, cada una con un litro de etanol hirviendo. Después de evaporar el etanol en vacío al chorro de agua se obtiene como residuo cristalino el amida del ácido 3-amino-6-cloro-benzolsulfónico del punto de fusión 167-169°.
5. 10.

EJEMPLO 9 - 1-(4"-tolilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina.

- A una solución de 4,7 g. de hidrocloreuro de 4-tolilo-hidracina y 6,0 g. de amina trietilica en 150 cm³ de cloroformo se agregan en el plazo de 30 minutos, agitando, a 20-25°, 7,6 g. de cloruro 3-sulfamil-4-cloro-benzoilico y la mezcla de reacción se agita a continuación durante 48 horas a temperatura de ambiente. Después se evapora en vacío hasta secar, el residuo se recibe en 100 cm³ de éster etílico del ácido acético y se lava con un total de 100 cm³ de agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio se destila el éster etílico del ácido acético en vacío y el residuo se cromatografía sobre óxido de aluminio, eluyéndose la 1-(4"-tolilo)-2-(3'-sulfamil-4'-cloro-benzoil)-hidracina con una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol 9:1. Después de recristalizar de metanol funde el derivado de hidracina a 205-207°.
15. 20. 25.

N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del

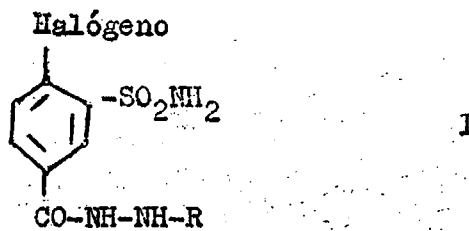


268192

-12-

- invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a cuatro solicitudes de Patente presentadas en Suiza n.ºs. 6799/60 de 15 de junio de 1.960; 10024/60 de 5 de septiembre de 1.960; 3117/61 de 15 de marzo de 1.961 y 4889/61 de 26 de abril de 1.961, acogiéndose, 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 que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de derivados de hidracina"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.º - Procedimiento para la obtención de derivados de hidracina, de la fórmula general I,



- donde R significa alquilo bajo, fenilo, Cl-fenilo, nitro-fenilo, sulfamil-fenilo, Cl-sulfamil-fenilo o tolilo, o caracterizado porque un cloruro 3-sulfamil-4-halógeno-benzoílico se reacciona con una hidracina de la fórmula general II,
- 20.



donde R tiene el significado antes mencionado.



-13-

268192

2^a - Procedimiento para la obtención de derivados de hidracina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de trece hojas escri-

5. tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 JUN 1951

S/ A N D O Z, A. G.,

J. GOMEZ ACEBO Y HOQUE

P. R.