



272268

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

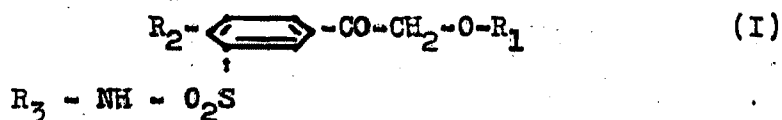
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVAS SULFONAMIDAS AROMÁTICAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas sulfonamidas aromáticas, así como a los compuestos, dotados de valiosas propiedades farmacológicas, que se obtienen por dicho procedimiento.

5. Se ha descubierto, de manera sorprendente, que las sulfonamidas aromáticas de la fórmula general I





272268

en la que

- R₁ significa hidrógeno o un radical de ácido alifático con 5 átomos de carbono a lo sumo,
- R₂ significa un átomo de halógeno, y
- R₃ significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior, con 3 átomos de carbono a lo sumo,

5.

poseen, en administración peroral o parenteral, excelente actividad diurética, y en particular salurética, al propio tiempo que la eliminación de sodio prepondera notablemente. en grado muy favorable para la terapéutica, sobre la eliminación de potasio. Amén de eso, los compuestos de la fórmula general I poseen escasísima toxicidad y buena tolerancia.

10.

Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar agua o un ácido orgánico de la fórmula general II

15.

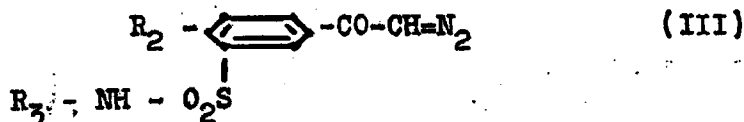


20.

en la que

R₁ tienen el significado antes expresado, con una diazocetona de la fórmula general III

25.



en la que

R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes,

30.



272268

5. eventualmente en presencia de una pequeña cantidad de un ácido inorgánico, en particular un ácido de oxígeno como, por ejemplo, el ácido sulfúrico, así como eventualmente en presencia de pequeñas cantidades de sales de metales pesados, en particular sales cúpricas como por ejemplo el bisulfato cúprico, y en presencia o ausencia de un disolvente orgánico como, por ejemplo, el dioxano. Las condiciones de reacción dependen de la capacidad reaccional del ácido que se hace reaccionar y abarcan por lo general calentamiento breve o prolongado de los componentes de la reacción. El curso de la reacción puede seguirse fácilmente a base del desprendimiento de nitrógeno.

10.

15. Eventualmente, en las preparaciones grandes, se añade gradualmente, por porciones o en forma continua un componente reaccional al otro, para asegurar un desprendimiento regular de nitrógeno.

20. En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes, R_1 está materializado, por ejemplo, por el radical de un ácido carboxílico alifático como el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido isobutírico, el ácido valerianico, el ácido isovalerianico, el ácido acrílico, el ácido crotonico, el ácido propiónico, el ácido cloroacético, el ácido dicloroacético, el ácido beta-cloro-crotonico, el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido glicerínico, el ácido levulínico, el ácido etoxiacético o el ácido acetoxiacético.

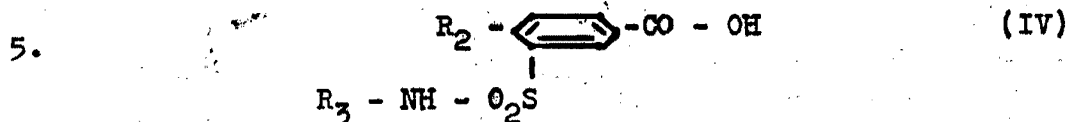
25.

R_2 es, por ejemplo, cloro, bromo o flúor, y R_3 es hidrógeno o un radical metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

30. Las diazocetonas que sirven de materiales de partida de la fórmula general III pueden prepararse, por ejemplo,



por reacción de los cloruros o los bromuros de ácidos de la fórmula general IV



en la que

10. R_2 y R_3 tienen el significado expresado antes, con diazometano en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo en éter dietílico.

15. Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos de este invento. En ellos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

20. A una solución de 25,5 partes de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzoilo en 1000 volúmenes de éter anhidro se hacen afluir a 15-20°, en el curso de 10 minutos, 500 volúmenes de una solución diazometánica, preparada de manera conocida a base de 35 partes de nitrosometilurea. Al cabo de 15 horas de reposo a temperatura ambiente, se destila el diazometano excedente con el éter y queda así la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-diazo-acetofenona cristalina.

25. Esta se disuelve en 400 volúmenes de dioxano a 50° y se hace afluir la solución, en el curso de 10 minutos, a 400 partes de agua hirviendo que contienen 0,5 partes de áci-
- 30.



277208

do sulfúrico. Después de dos horas de ebullición en reflujo, se concentra la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y el producto bruto se recrystaliza en metanol. Se obtiene así la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-hidroxi-acetofenona, de punto de fusión 209-212° (con descomposición).

5.

E J E M P L O 2.

Se hierve en reflujo durante 1 hora, en 500 partes de ácido acético glacial y 0,5 partes de ácido sulfúrico, 3-sulfamil-4-cloro-alfa-diazo-acetofenona preparada, según el ejemplo 1, a base de 25,5 partes de cloruro de 3-sulfamil-4-cloro-benzilo. A continuación se concentra la solución en vacío hasta sequedad y el residuo se cristaliza en agua. Se obtiene así la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-acetoxi-acetofenona, de punto de fusión 183-185°.

10.

15.

De manera análoga se obtiene, con ácido propiónico en lugar de ácido acético, la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-propioniloxi-acetofenona, de punto de fusión 149-150°; con ácido cloroacético (sin adición de ácido sulfúrico), la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-cloroacetoxi-acetofenona, de punto de fusión 163-165°; con ácido butírico, la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-butiloxi-acetofenona, de punto de fusión 124-126°; y con el ácido isovaleriánico, la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-isovaleriloxi-acetofenona, de punto de fusión 133-135°.

20.

25.

E J E M P L O 3.

Se suspende en 100 partes de ácido láctico 3-sulfamil-4-cloro-alfa-diazo-acetofenona preparada como en el ejemplo 1 y se la calienta a 70°. Se mantiene esta temperatura hasta que al cabo de 20 a 30 minutos cesa el desprendimiento de nitrógeno y la solución se vuelve límpida. A continuación se enfría a 0° la mezcla reaccional y se añaden 400 partes de agua

30.



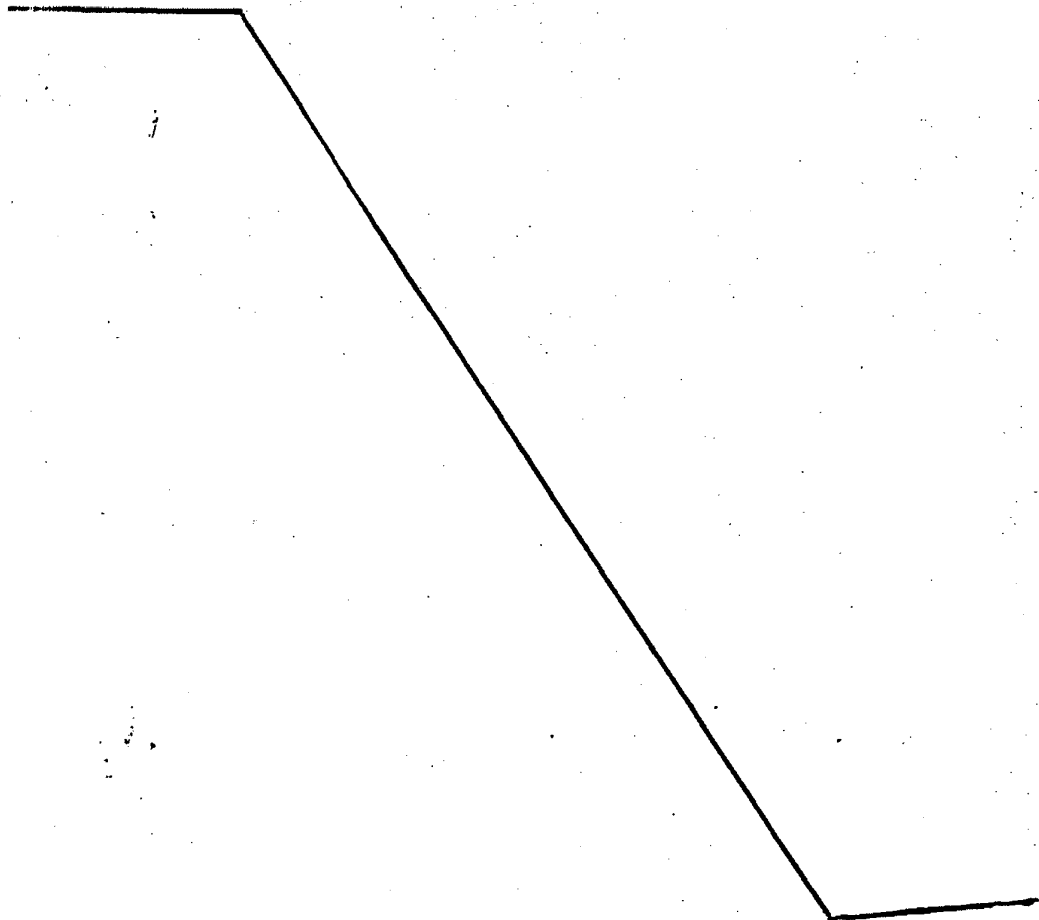
272208

helada. El producto bruto que se precipita entonces en forma oleosa, cristaliza al cabo de algunas horas. Se le recoge en éter, se seca la solución con "Siccon" y se evapora el éter. El residuo cristalino se recristaliza en alcohol n-amílico. Se obtiene así la 3-sulfamil-4-cloro-alfa-lactoiloxi-acetofenona, de punto de fusión 198-199°.

5.

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, porque dar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.



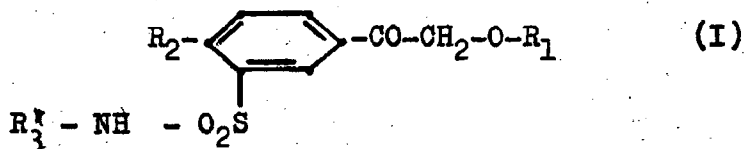
272268



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza Nº 13.139/60, del 23 de noviembre de 1960:

- 1. Procedimiento para la preparación de nuevas sulfonamidas aromáticas, de la fórmula general I



10.

en la que

R_1 significa hidrógeno o un radical de ácido alifático con 5 átomos de carbono a lo sumo,

15.

R_2 significa un átomo de halógeno, y

R_3 significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,

caracterizado por hacer reaccionar agua o un ácido orgánico de la fórmula general II

20.



en la que

R_1 tiene el significado expresado antes,

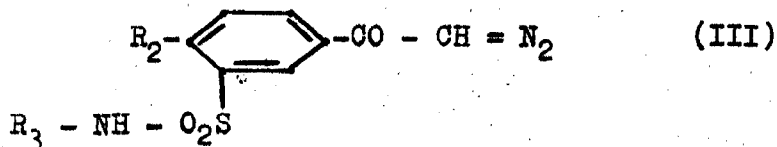
25.



272268

con una diazocetona de la fórmula general III

5.



en la que

10.

R_2 y R_3 tienen el significado expresado antes, eventualmente en presencia de una pequeña cantidad de un ácido inorgánico, metales pesados y disolventes orgánicos.

2º Procedimiento para la preparación de nuevas sulfonamidas aromáticas.

15.

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

Madrid, a 22 de noviembre de 1961.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAYME ISERN MIRALLES
P.E.

