

279533  
279563

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4898/1-5.



## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de hidracidas nuevas".

=====

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:  
Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de hidrazuros del ácido benzoico, que en la posición 2 llevan un grupo amínico y en la posición 5 contienen un grupo sulfamílico, que está

5. sustituido por lo menos por un resto hidrocarburo



5. alifático bajo, que también puede estar interrumpido por átomos hetéricos o sustituido por grupos de hidroxil, mercapto o amino o átomos de halógeno, ó sustituido por un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático o resto acílico, así como las sales de la misma.

10. Los nuevos compuestos pueden mostrar otros sustituyentes nucleares, por ejemplo grupos de alquilo o alcoxi bajo, especialmente aquellos con 1-4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo, metoxi, etoxi, propoxi o butoxi, además halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo o yodo o el pseudohalógeno trifluorometilo.

15. El grupo hidracínico está preferentemente sin sustituir, pero sin embargo puede estar también sustituido, por ejemplo, por restos alifáticos, alifáticos-aralifáticos, heterocíclicos-alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, ó por radicales acílicos de la misma clase, pudiendo encontrarse estos

20. restos en caso dado en unión simple o doble con el grupo hidracínico. Restos de esta clase son por ejemplo, el alquilo bajo, por ejemplo, el arriba mencionado, cicloalquilo, tal como ciclopentilo o ciclohexilo, alquilideno, tal como etilideno, propilideno-(1) ó -(2), o butilideno en cualquier forma ligado, cicloalquilideno, tal como ciclopentilideno, o fenilalquilo o fenilalquilideno, tal como bencilo, feniletilo o bencilideno, restos heterocíclicos, tal como piridilo, furilo, tetrahydrofurilo o -piranilo, ó heterociclideno, tal como

30.

279563

- 3 -



- 3-oxa-, aza- ó tia-ciclohexilideno, por ejemplo, N-metilopiperidilideno-(4)-, ó heterociclilalquilo o -alquilideno, tal como metilo o etilo piridílico, piridilmetilideno o furfurilideno o fenilo. Radicales acíclicos son por ejemplo, el alcoxi bajo-carbonilo, tal como metoxi- ó etoxicarbonilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivalilo, valeroilo, caproilo, oenantoilo, lauroilo,  $\beta$ -dimetilacrililo, succinilo, fenilacetilo, cinamoilo, bencilo, ftaloilo, piridoilo, furoilo, piridilacetilo o tienilacetilo. En los restos mencionados pueden los anillos de carácter aromático estar sustituidos también por ejemplo por alquilo o alcoxi bajos, metilenodioxi, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino, por ejemplo, amino dialquílico, tal como amino dimetílico o amino dietílico. Los restos de carácter alifático pueden mostrar asimismo por ejemplo, grupos de hidroxilo, mercapto o amino, tal como amino, especialmente amino terciario, tal como amino dialquílico, pirrolidino, piperidino o morfolino, grupos de ácido sulfónico o átomos de halógeno y ser por ejemplo, restos de lamino-terciario-propilideno-(2).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El grupo amínico existente en la posición o de las hidracidas del ácido benzoico nuevos está preferentemente sin sustituir, pero también puede estar sustituido, por ejemplo mono- ó bisustituido, ante todo por los restos alifáticos o aralifáticos arriba mencionados para el grupo hidracínico, especialmente por restos de alquilo bajo, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, restos de alquilo bajo
- 25.
- 30.



- sustituídos, tal como restos de hidroxí- ó alcoxi bajo-alquilo, por ejemplo, oxietilo, ó restos de fenilo-alquilo bajo, tal como restos bencílicos en los cuales los anillos aromáticos pueden estar por ejemplo sustituídos como arriba indicado. Además
5. entran en consideración como sustituyentes del grupo amínico también los restos acílicos, ante todo los restos acílicos mencionados para el grupo hidracínico, especialmente el resto acetílico.
10. Los restos de hidrocarburo alifáticos bajos mencionados como sustituyentes para el grupo sulfamílico son por ejemplo, alquilo bajo, alquenilo bajo o en caso dado alquileno bajo, tal como metilo, etilo, n- ó 1-propilo, butilo, resto o ramificado,
15. ligado en cualquier lugar, pentilo, hexilo o heptilo, alilo ó metalilo, butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(1,6) ó heptileno-(2,6); restos de hidrocarburo alifáticos interrumpidos por átomos de hetero, tal como oxígeno,
20. nitrógeno o azufre, o sustituídos por grupos de hidroxí, mercapto o amino libres o átomos de halógeno, son por ejemplo, los restos de oxa-, aza- ó tialquilo ó -alquileno, tal como 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metilmercaptoetilo,
25. restos de dialquilamino, alquilenoamino, oxa- ó azaalquilenoamino, tal como 2-dimetilamino-, 2-piperidino-, 2-morfolino- ó 2-piperacino-etilo, 3-oxa-3-aza- ó 3-tiapentileno-(1,5), 3-metilo-, 3-etilo- ó 3-hidroxietilo-3-aza-pentileno-(1,5), 3-aza-hexileno-(1,6) ó 4-metilo-4-aza-heptileno-(2,6),
- 30.

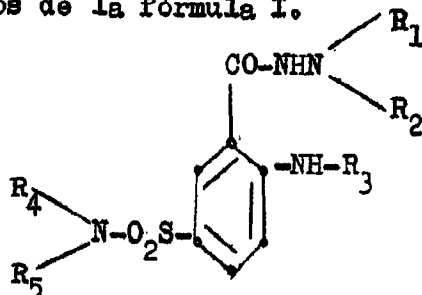
279563

- 5 -



- hidroxi-, mercapto-, amino- o halógeno-alquile, tal como 2-hidroxi-etilo, 2- ó 3-hidroxi-propilo, 2-mercapto-etilo, 2-amino-etilo, ó 2-cloro-etilo; como restos cicloalifáticos o cicloalifáticos-alifáticos son de
5. mencionar por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 2-ciclopropiletilo, ciclopentil- ó ciclohexenilmetilo ó -etilo. Los demás restos acílicos mencionados como sustituyentes para el grupo sulfamílico son por ejemplo, aquellos
10. que ya se mencionaron como sustituyentes para el grupo de hidracino o amino.

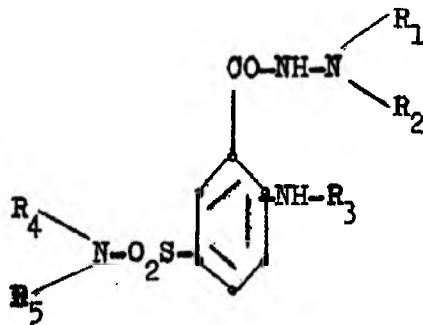
- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades químico-terapéuticas. Son especialmente eficaces contra gérmenes patógenos gramo-positivos y
15. gramo-negativos, especialmente contra los estafilococos y pneumococos, y contra las micobacterias. Pueden emplearse por lo tanto farmacológicamente en el animal o como medicamento o profiláctico en el ser humano y en el animal. También pueden servir como aditivo a los piensos y como productos intermedios para
20. la preparación de otros productos químico-terapéuticos valiosos. Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula I.



(I)

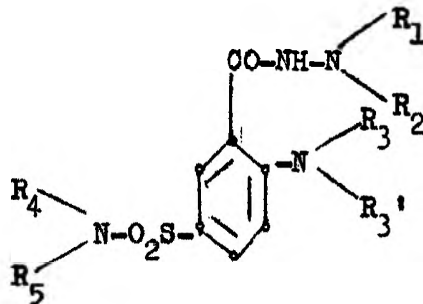


- y sus sales, donde  $R_1$  y  $R_2$  están por hidrógeno o restos alifáticos bajos, donde  $R_1$  y  $R_2$  puede significar también un resto alifático doblemente ligado o un átomo de hidrógeno y un radical acílico de un ácido carbónico alifático bajo,  $R_2$  está por hidrógeno o el resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo y  $R_4$  significa un resto hidrocarburo alifático bajo o un resto acílico alifático bajo y  $R_5$  hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático bajo, ante todo, sin embargo, los compuestos de la fórmula
- 5.
- 10.



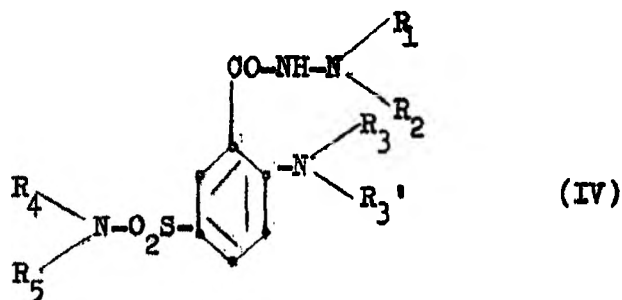
donde  $R_3 - R_5$  tienen el significado indicado para la fórmula I y  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un resto de cicloalquilideno o un resto de oxa-, aza- ó tia-cicloalquilideno, y sus sales. De importancia son también los compuestos de la fórmula

15.





- donde  $R_1$  y  $R_2$  están por hidrógeno o restos alifáticos bajos, donde  $R_1$  y  $R_2$  puede significar también un resto alifático doblemente ligado a un átomo de hidrógeno y un radical acílico de un ácido carbónico alifático bajo y por lo menos uno de los restos  $R_3$  y  $R_3'$ , representan un resto alifático bajo, ante todo un resto de alquilo bajo o de oxialquilo y en caso dado el otro significa hidrógeno y  $R_4$  representa un resto de alquilo bajo ó oxialquilo y  $R_5$  significa hidrógeno u otro resto de alquilo bajo o oxialquilo.
10. Además los compuestos de la fórmula



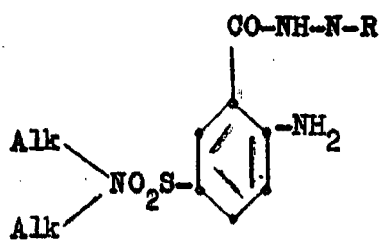
- donde  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado indicado para la fórmula III y  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un resto de cicloalquilideno o de oxa-, aza- ó tiao-cicloalquilideno, y sus sales.
- 15.

- De los compuestos de la fórmula I sean destacados especialmente aquellos donde  $R_1 - R_3$  estén por hidrógeno y  $R_4$  representa un resto de alquilo bajo y  $R_5$  hidrógeno o un resto de alquilo bajo, y también aquellos donde  $R_1$  pueden ser además restos de alquilo bajo y  $R_1$  y  $R_3$  resto de acilo alifático bajo, y ante todo aquellos donde  $R_1$  representa hidrógeno,  $R_2$  hidrógeno, un resto de alquilo bajo u
- 20.



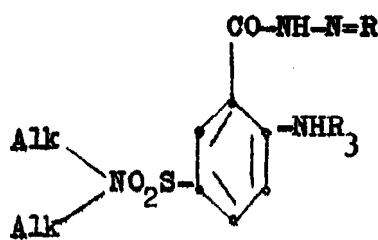
- otro resto de acilo alifático bajo,  $R_3$  está por hidrógeno o un resto de acilo alifático bajo y uno de los restos  $R_4$  y  $R_5$  significa un resto de alquilo bajo y el otro hidrógeno o un resto de alquilo bajo, tal como preferentemente la hidracida del ácido 5-metilo-sulfamil-antranílico, la hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico o la hidracida del ácido 5-diethylsulfamil-antranílico, así como la hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-N-acetilantranílico y sus sales. También son de destacar los compuestos de la fórmula III, donde  $R_1$  representa hidrógeno o un resto de alquilo bajo,  $R_2$  significa hidrógeno o  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un resto de alquilideno bajo,  $R_3$  hidrógeno o un resto de alquilo bajo, y  $R_3'$  un resto de alquilo bajo, y uno de los restos  $R_4$  y  $R_5$  un resto de alquilo bajo y el otro hidrógeno o un resto de alquilo bajo, y especialmente la hidracida del ácido 2-metilamino- ó 2-dimetilamino-5-(dimetilsulfamil)-benzoico, y sus sales.

En primer lugar, sin embargo, se refiere la invención a los compuestos de las fórmulas



(V)

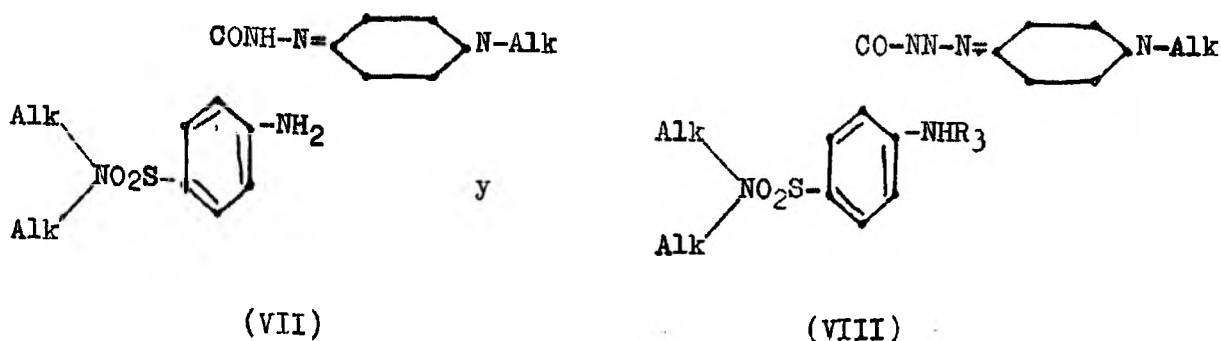
y



(VI)



donde R representa un resto de azacioloalquilideno. Alk, un resto de alquilo bajo y  $R_3$  un resto de alquilo bajo o un resto de alcancilo bajo, y sus sales y ante todo a los compuestos de las fórmulas



5. donde "Alk" significa restos de alquilo bajo y  $R_3$  está por un resto de alquilo bajo o un resto de alcancilo bajo, y sus sales, ante todo a la hidracida  $N'$ -(N-metilo-piperidileno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico y sus sales.
10. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos. Así se puede por ejemplo, un ácido 5-sulfamil-2-amino-benzoico, cuyo grupo sulfamílico está sustituido por lo menos por un resto de hidrocarburo alifático bajo, que también puede estar interrumpido por átomos de hetero o puede estar sustituido por grupos de hidroxí, mercapto o amino libres o por átomos de halógeno, o el resto cicloalifático o cicloalifático-alifático o resto acílico, o un derivado funcional reaccionable, reaccionar con una hidracina o en el núcleo de una hidracida del ácido 5-sulfamil-benzoico correspondiente formar un grupo 2-amínico,
- 15.
- 20.



- o en las hidracidas del ácido 2-amino-benzoico, que en la posición 5 posean un grupo sulfamílico N-insustituido, éste se sustituye por lo menos por un resto de hidrocarburo alifático bajo, que también puede estar interrumpido por átomos de hetero o estar sustituido por grupos libres de hidroxilo, mercapto o amino, ó átomos de halógeno, o el resto cicloalifático o cicloalifático-alifático o el resto acílico.
- 5.
10. Derivados funcionales reaccionables de los ácidos sulfamilbenzoico son por ejemplo sus halogenuros, tal como el cloruro o el bromuro, los anhídridos puros o mixtos, por ejemplo, los anhídridos mixtos con ésteres monoalquílicos del ácido carbónico, tal como el éster monoetílico o isobutílico del ácido carbónico, ó ésteres, por ejemplo, el éster alquílico o aralquílico, tal como el éster metílico, etílico o bencílico, los ésteres activados, tal como el éster cianmetílico, las
15. amidas o acidas. La reacción de los compuestos mencionados con la hidracina se efectúa en forma en sí ya conocida, preferentemente en presencia de un disolvente o diluyente, en presencia o ausencia de aceleradores de reacción, a temperatura de ambiente o preferentemente a temperatura más elevada, en caso necesario en un recipiente cerrado bajo presión y/o bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. En caso dado se emplean medios de condensación, por ejemplo, al utilizarse los ácidos
20. libres, carbodiimidas, tal como diciticloalquilo-
- 25.
- 30.

27-563

- 11 -



- carbodiimidas, ó al emplearse halogenuros de ácido, medios de condensación básicos o un exceso en compuesto de hidracina. La formación del grupo amínico en el núcleo de una hidracida del ácido sulfamíbenzoico se efectua asimismo según métodos conocidos,
5. por ejemplo por intercambio de un grupo reaccionable, por ejemplo, un átomo de halógeno, por reacción con amoniaco o un amina o por reacción de un grupo nitro o azo. La sustitución de un grupo sulfamílico N-insustituído se efectua asimismo según métodos conocidos. Preferentemente se efectua mediante tratamiento con ésteres reaccionables de alcoholes correspondientes, por ejemplo, ésteres con ácidos fuertes minerales u orgánicos, tal como los
10. ácidos halogenohidrogénicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromo- ó yodohidrogénico, ácido sulfúrico, ácidos alcano- ó benzolsulfónicos, tal como el ácido etano- ó toluenosulfónico, ácidos de alquilo sulfuro, o según otros métodos conocidos para la alquilización de sulfonamidas, o mediante reacción con ácidos carbónicos, convenientemente en forma de sus derivados reaccionables, por ejemplo, los arriba indicados o procedimientos de acilización similares.
15. 20.
25. En los compuestos obtenidos se pueden introducir en la forma usual ulteriores sustituyentes o modificar los existentes o disociarlos. Así se pueden los compuestos acilables obtenidos acilar por ejemplo en forma ya conocida o hidrolizar los
30. compuestos acílicos obtenidos. También los demás

279563

- 12 -



- sustituyentes de nitrógeno mencionados se pueden, por ejemplo, por reacción con ésteres reaccionables de los alcoholes correspondientes o en caso dado con los correspondientes compuestos de carbonilo. Así se pueden transformar especialmente las hidracidas insustituidas mediante reacción con cetonas, tal como por ejemplo, amino-terciario-acetona ó N-alquilo-piperidonas, en las hidrazonas. Por ejemplo los restos doblemente ligados, eventualmente existentes en el grupo de hidracino, se pueden transformar bien por reducción en restos simplemente ligados o disociar mediante hidrólisis.
- 5.
- 10.

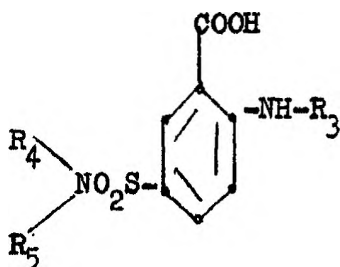
- Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual en presencia o ausencia de diluyentes, medios de condensación y/o de medios catalíticos, a temperatura más bajada, normal o más aumentada, en caso dado en recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte.
- 15.

- Los ácidos sulfamilbenzoicos mencionados como materiales de partida, ó sus derivados funcionales reaccionables, que en el núcleo muestran un grupo de amino, nitro o azo ó un átomo de halógeno y en caso dado aún los demás sustituyentes del núcleo mencionados al principio, pueden, siempre que sean nuevos, ser obtenidos según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo, según el método indicado en el ejemplo 1.
- 20.
- 25.

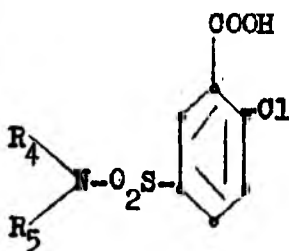
Nuevos son por ejemplo los materiales de partida de la fórmula

279563

- 13 -



5. y sus ésteres, ante todo el éster alquílico, tal como el éster metílico, donde  $R_3$  representa hidrógeno o un resto de alquilo bajo o hidroxialquilo y  $R_4$  significa un resto de alquilo bajo o hidroxialquilo y  $R_5$  significa hidrógeno o tiene el mismo significado como  $R_4$ , así como los compuestos de la fórmula



10. donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado de arriba, así como sus ésteres, especialmente los ésteres alquílicos, tal como el éster metílico, y sus hidracidas, y en caso dado sus sales.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto inter-

279563



- 14 -

- medio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa del procedimiento, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción
5. o se emplea en forma de un hidrato o sal. Así se puede por ejemplo, reaccionar un halogenuro del ácido sulfamí-nitro-benzoico con hidracina, reduciéndose el grupo nitro en la hidracida formada. « Los nuevos compuestos se obtienen según las condiciones
10. de reacción y los materiales de partida en forma libre o en forma de sus sales. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en si conocida en los compuestos libres, por ejemplo, sales de adición de ácido mediante reacción con un
15. medio básico. Por otra parte, las bases libres eventualmente obtenidas pueden formar sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica,
20. por ejemplo, los ácidos halogenohidrogénicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromohidrogénico, el ácido perolórico, ácido nítrico o ácido tiocianúrico, los ácidos sulfúricos o fosfóricos, ó los ácidos orgánicos, tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumárico,
25. málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, hidroximaleínico o dihidroximaleínico, el ácido benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico,
25. antranílico, cinamónico, amigdalico, salicílico,

279583

- 15 -



- 4-amino-salicílico, 2-fenoxibenzoico ó 2-acetoxi-ben-  
zoico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hi-  
droxietanosulfónico, benzolsulfónico, p-tolueno-sul-  
fónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, o metioni-  
na-, triptofano, lisina o arginina. Aquí se pueden  
5. presentar las mono- ó polisales. Las obtenciones  
de las sales son adecuadas también para la limpie-  
za de los nuevos compuestos. Los compuestos con  
grupos ácidos se pueden transformar en sus sales  
10. con metales, tal como metales de alcali, alcali-  
terroso o metales terrosos.
- «Los nuevos medicamentos se han de emplear  
como medicamentos en forma de preparados farmacéu-  
ticos que contengan estos compuestos junto con  
15. materiales vehículo farmacéuticos, orgánicos o  
inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecua-  
dos para la aplicación topical, enteral, por ejem-  
plo, oral, o parental. Para la formación de los  
mismos entran aquellos materiales en consideración  
20. que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal  
como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón,  
estearato de magnesio, talco, aceites vegetales,  
alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilé-  
nicos, vaselina, colesteroína u otros vehículos  
25. medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos  
se pueden presentar por ejemplo, como tabletas,  
gragesas, cápsulas, o en forma líquida como so-  
luciones, suspensiones o emulsiones. En caso da-  
do estarán esterilizados y/o contendrán materias  
30. auxiliares, tales como medios de conservación, es-

279563

- 16 -

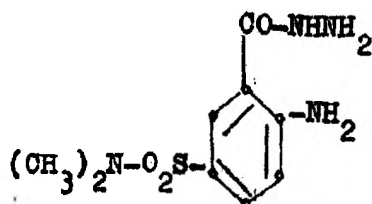


tabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

5. Los nuevos compuestos se pueden utilizar también en la medicina veterinaria por ejemplo, en una de las formas arriba indicadas o para la oria y alimentación de animales en forma de piensos o como medio aditivo a los piensos. Aquí se emplean por ejemplo, los medios alargadores o diluyentes usuales, respectivamente piensos. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

15. Ejemplo - 1.

Una solución de 22,4 g de éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico y 40 cm<sup>3</sup> de hidrato hidracínico en 600 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico se calienta durante 2 horas hasta hervir. Se evapora entonces en vacío hasta secar y el residuo se cristaliza de 900 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico. La hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico así obtenido de la fórmula



se obtienen en cristales incoloros. P.F. 204-206°.

279563

- 17 -



El producto de partida se obtiene de la forma siguiente:

5. 170 g de cloruro del ácido 2-cloro-ácido benzoico-5-sulfónico se introducen lentamente, agitando, a temperatura de ambiente en una mezcla de 260 g de solución de amina dimetífica acuosa y 740 cm<sup>3</sup> de agua. Se agita aún durante una media hora a temperatura de ambiente, la mezcla de reacción se pone con ácido clorhídrico concentrado, a un pH=2 y se filtra el ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico del P.F. 172-175º obtenido.

10. 142 g de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, 700 cm<sup>3</sup> de amoníaco acuoso concentrado y 2,5 g de polvo de cobre se calientan en el autoclave durante 10 horas a 125-130º. Seguidamente se filtra en vacío la solución de reacción de las impurezas y del polvo de cobre, con ácido clorhídrico concentrado, se pone el filtrado a un pH=5 y la precipitación obtenida se filtra en vacío. Se obtiene así el ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 202-204º.

15. En una solución de 200 g de ácido sulfúrico al 100% en 750 cm<sup>3</sup> de metanol se introducen 252 g de ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico. La mezcla se calienta entonces durante 16 horas hasta hervir, la solución de reacción se pone después de enfriar mediante la adición de agua y de hielo y agitando a un volumen de 5 litros y la precipitación obtenida se filtra en vacío. Esta última se suspende en 4 litros de agua, la solución
- 20.
- 25.
- 30.

279563

- 18 -

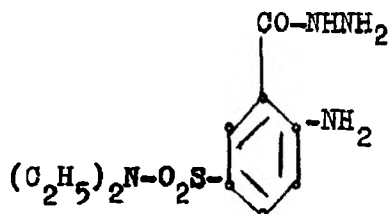


se pone con solución de sosa 2-n a un pH de 10, se filtra y el residuo se lava ulteriormente con agua. El éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico se obtiene así en cristales blancos del P.F.

5. 132-133°.

E j e m p l o - 2.

14,3 g de éster metílico del ácido 5-dietilsulfamil-antranílico y 25 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina se hierven al reflujo durante 2 horas en 375 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto. Seguidamente se evapora la solución de reacción en vacío y el residuo se recristaliza de etanol. Se obtiene así la hidracida del ácido 5-dietilsulfamil-antranílico de la fórmula



15. del P.F. 131-133°.

El éster metílico del ácido 5-dietilsulfamil-antranílico empleado como producto de partida se obtiene en forma análoga al éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico descrito en el ejemplo 1, los productos intermedios obtenidos aquí muestran los siguientes puntos de fusión:

20.

279563

- 19 -



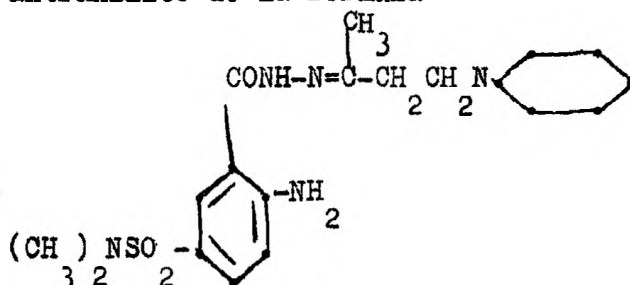
El ácido 5-dietilsulfamil-2-cloro-  
benzoico 132-135g

El ácido 5-dietilsulfamil-antraní-  
lico 217-219g

5. El éster metílico del ácido 5-dietilsulfamil-  
antranílico 91-93g.

E j e m p l o - 3.

10. 10 g de hidracida del ácido 5-dimetilsul-  
famil-antranílico y 7 g de 3-piperidino-butanol-(2)  
se calientan durante 2 horas en 100 cm<sup>3</sup> de metanol a  
70°. Se evapora en vacío y el residuo se recrista-  
liza de metanol. Se obtiene la hidracida N'-(1-  
piperidino-butilideno-3) del ácido 3-dimetil-sulfa-  
mil-antranílico de la fórmula



en cristales del P.F. 170-172°.

15. E j e m p l o - 4.

20. 8 g de éster metílico del ácido 5-dime-  
tilsulfamil-antranílico se calientan al reflujo  
junto con 40 cm<sup>3</sup> de hidracina metélica durante  
3 horas. Se evapora entonces hasta secar, el  
residuo se mezcla con 50 cm<sup>3</sup> de agua, con áci-  
do clorhídrico 5-n se ajusta a un valor pH=1,  
se filtra en vacío el ácido 5-dimetilsulfamil-an-  
tranílico formado como producto secundario y el

279563

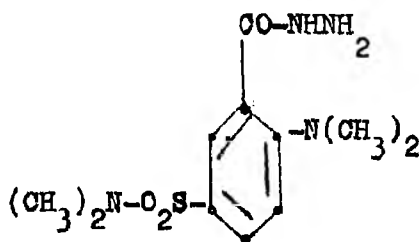
- 20 -



- filtrado se pone con sosa caústica concentrada, a un pH de 6,5-7, con lo que precipita una precipitación blanca. Esta última se disuelve y precipita de agua y se obtiene así la hidracida metílica del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico en cristales blancos del P.F. 104-106°.
- 5.

E j e m p l o - 5.

- 4 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico se calientan junto con 50 cm<sup>3</sup> de amina dimetílica líquida en un tubo cerrado durante 6 horas a 90-100°. Después de evaporar el amina dimetílica en exceso se disuelve y precipita el residuo de agua. Se obtiene así la hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-dimetilamino-benzoico de la fórmula
- 10.
- 15.



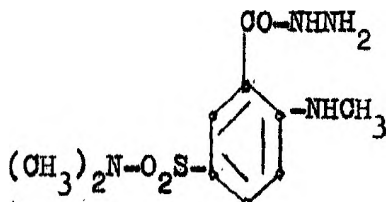
en cristales blancos del P.F. 116-118°.

- La hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico, empleado como material de partida, se obtiene en la forma usual de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico por esterilización con metanol presencia de ácido sulfúrico al 100% y reacción del éster con hidrato hidracínico.
- 20.



E j e m p l o - 6.

5. 8 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico se calientan junto con 70 cm<sup>3</sup> de amina monometílica líquida en el tubo cerrado durante 6 horas a 90-100°. Después de evaporar el amina metílica en exceso se vierte el residuo en 50 cm<sup>3</sup> de agua. Se pone entonces fuertemente ácido con ácido clorhídrico 2-n, se filtra en vacío de lo poco sin disolver, se ajusta con sosa cáustica concentrada a un pH=7, precipitándose entonces un producto cristalino. Este último se disuelve y precipita de alcohol caliente, y se obtiene la hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-metilamino-benzoico de la fórmula
- 10.



15. en cristales blancos del P.F. 219-221°.

E j e m p l o - 7.

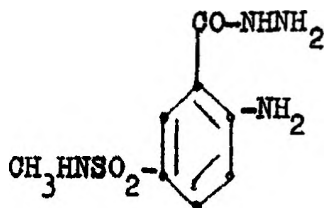
20. 24,4 g de éster metílico del ácido 5-metilsulfamil-antranílico y 50 cm<sup>3</sup> de hidrato hidracínico se hierven al reflujo en 700 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto, durante 2 horas. Seguidamente se evapora la solución de reacción en el baño María hasta secar. Al frotar con agua caliente empieza a cristalizar el residuo. Los cristales

279563

- 22 -



se filtran en vacío y se recristalizan de alcohol. Se obtiene así la hidracida del ácido 5-metilsulfamil-antranílico de la fórmula



del P.F. 160-161°.

5. El éster metílico del ácido 5-metilsulfamil-antranílico, empleado como material de partida se obtiene en forma análoga como el éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico descrito en el ejemplo 1, los productos intermedios que aquí se obtienen tienen los siguientes puntos de fusión: El ácido 5-metilsulfamil-2-cloro-benzoico 170 - 172°
10. El ácido 5-metilsulfamil-antranílico 207 - 209°
15. El éster metílico del ácido 5-metilsulfamil-antranílico 135 - 137°.

Ejemplo - 8.

=====

- 5 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico se disuelven rápidamente en 50 cm<sup>3</sup> de anhídrido del ácido acético mediante calentamiento a 40-50°. Se enfría entonces con agua de hielo, se filtra en vacío de los cristales precipitados y se disuelven y precipitan de mucho alcohol. La hidracida N'-acetílico del
- 20.

279563

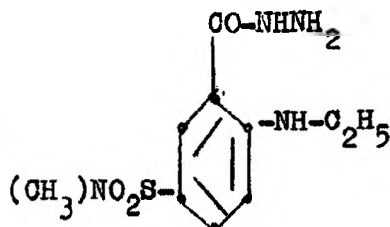
- 23 -



ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico se obtiene así en cristales blancos del P.E. 231-232°.

E j e m p l o - 9.

5. 5 g de éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-etilamino-benzoico se hierven al reflujo durante 2 horas junto con 15 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina. Se evapora en vacío hasta secar, el residuo se frota con agua y se filtra en vacío de los cristales precipitados. Después de re cristalizar de poco alcohol se obtiene la hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-etilamino-benzoico de la fórmula
- 10.



en cristales blancos del P.F. 179-180°.

15. El producto de partida se obtiene por reacción del ácido 5-dimetilsulfamil-2-clorobenzoico con amina etílico en forma análoga al ejemplo 5 y esterificación del ácido 5-dimetilsulfamil-2-etilamino-benzoico obtenido (P.F. 192-193°) con metanol en forma análoga al ejemplo 1
20. al éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-etilamino-benzoico (P.F. 126-127°).

279563

- 24 -



Ejemplo - 10.  
=====

5: 1 g de hidracida N'-acetílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-nitro-benzoico se hidrata en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto, con 0,5 g de níquel Rape. Seguidamente se filtra en vacío el catalizador y el filtrado se evapora hasta secar. El residuo se recristaliza de alcohol-éter y se obtiene así la hidracida N'-acetílico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico descrito en el ejemplo 8.

10.

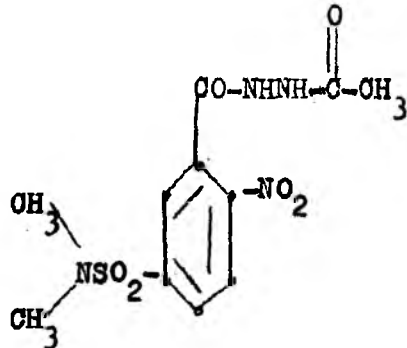
La hidracida N'-acetílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-nitro-benzoico, empleado como material de partida, se puede obtener de la forma siguiente:

15. A 11,5 g de hidracida del ácido 2-nitro-5-dimetilsulfamil-benzoico en 70 cm<sup>3</sup> de piridina absoluta, se agrega agitando una solución de 2,5 g de cloruro acetílico en 50 cm<sup>3</sup> de dioxano absoluto, a una temperatura de 10°. Seguidamente se

20. agita aún durante 3 horas y la solución de reacción se deja reposar durante 12 horas a temperatura de ambiente. Se evapora entonces en vacío y el residuo se mezcla con agua. Los cristales precipitados se recristalizan de alcohol. Se

25. obtiene así la hidracida N'-acetílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-nitro-benzoico de la fórmula

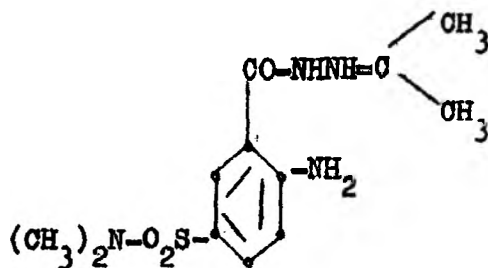
279563



del P.F. 199-201º.

Ejemplo - 11.

5. Una solución de 3 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico en 300 cm<sup>3</sup> de acetona se evapora hasta secar. El residuo se cristaliza de etanol y se obtiene la hidracida isopropilidénico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico de la fórmula



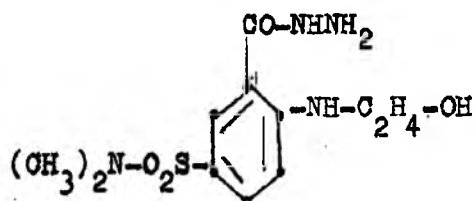
en cristales blancos del P.F. 204-206º.

10. Ejemplo - 12.

6 g de éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-(β-hidroxi-etilamino)-benzoico se hierven al reflujo durante 2 horas junto con 18 cm<sup>3</sup>



- de hidrato de hidracina. Entonces se evapora en vacío hasta secar, se mezcla con poca agua, con ácido clorhídrico 1-n se ajusta a un pH = 7-8 y se filtra en vacío de los cristales formados. Después de la recristalización de etanol se obtiene la hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-(β-hidroxi-etilamino)-benzoico de la fórmula
- 5.



en cristales blancos del P.F. 154-156°.

- El material de partida se obtiene en forma análoga al ejemplo 1:
- 10.

Acido 5-dimetilsulfamil-2-(β-hidroxi-etilamino)-benzoico, P.F. 172-174°. Ester metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-(β-hidroxi-etilamino)-benzoico, P.F. 108-110°.

- 15 E j e m p l o - 13.

- Una solución de 13,7 g de éster metílico del ácido 5-[N-(β-hidroxi-etilo)-sulfamilo]-antranílico y 25 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina en 375 cm<sup>3</sup> de etanol se calienta durante 2 horas hasta hervir. Se evapora en vacío hasta secar y el residuo se mezcla con ácido clorhídrico 1-n hasta un pH=6-6,5, precipitándose después de reposar cierto tiempo una precipitación cristalina blanca. Esta se
- 20.

279563

- 27 -



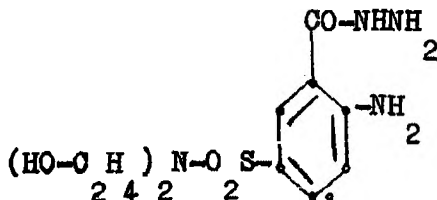
recristaliza de etanol. Se obtiene así la hidracida del ácido 5- $\left[ \text{N}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -antranílico de la fórmula en cristales blancos del P.F. 142-143<sup>o</sup>.

5. La obtención del material de partida es análoga al ejemplo 1. Se obtiene así: el ácido 5- $\left[ \text{N}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -2-cloro-benzoico, P.F. 164-166<sup>o</sup>. el ácido 5- $\left[ \text{N}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -antranílico, P.F. 184-186<sup>o</sup>.

10. El éster metílico del ácido 5- $\left[ \text{N}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -antranílico, P.F. 129-131<sup>o</sup>.

E j e m p l o - 14.

15. Una solución de 9,6 g de éster metílico del ácido 5- $\left[ \text{N,N-di}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -antranílico y 15 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina en 250 cm<sup>3</sup> de etanol se calienta durante 2 horas hasta hervir. Se evapora en vacío hasta secar y el residuo se recristaliza de alcohol etílico. De esta manera se obtiene la hidracida del ácido 5- $\left[ \text{N,N-di}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -antranílico de la fórmula



20. en cristales blancos del P.F. 160-162<sup>o</sup>.

El material de partida se obtiene análogo al ejemplo 1. Se obtiene así: el ácido 5- $\left[ \text{N,N-di}-(\beta\text{-hidroxi-etilo})\text{-sulfamilo} \right]$ -2-cloro-benzoico, P.F. 142-144<sup>o</sup>.



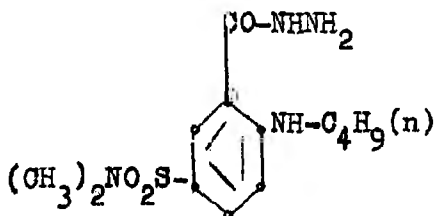
El ácido 5- $\gamma$ -N,N-di-( $\beta$ -hidroxi-etilo)-sulfamilo $\gamma$  antranílico, P.F. 194-195°. El éster metílico del ácido 5- $\gamma$ -N,N-di-( $\beta$ -hidroxi-etilo)-sulfamilo $\gamma$ -antranílico del P.F. 161-163°.

5.

E j e m p l o - 15.

2 g de éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-n-butilamino-benzoico se calientan junto con 6 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina durante 2 horas al reflujo. Se evapora entonces en vacío hasta secar y el residuo se recristaliza de poco etanol. La hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-n-butilamino-benzoico de la fórmula

10.



se obtiene así en cristales blancos del P.F. 147-148°.

15.

El material de partida se obtiene por reacción de ácido 5-dimetil-sulfamil-2-cloro-benzoico con amina n-butílica análogo al ejemplo 5 al ácido 5-dimetilsulfamil-2-n-butilamino-benzoico. (P.F. 190-192°) y esterificación con metanol análogo al ejemplo 1 al éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-n-butilamino-benzoico (P.F. 88-89°).

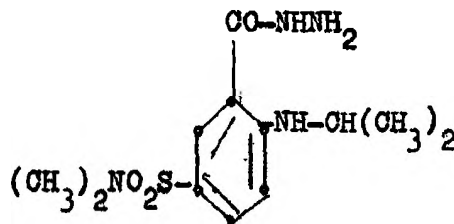
20.

El material de partida se obtiene por reacción de ácido 5-dimetil-sulfamil-2-cloro-benzoico con amina n-butílica análogo al ejemplo 5 al ácido 5-dimetilsulfamil-2-n-butilamino-benzoico. (P.F. 190-192°) y esterificación con metanol análogo al ejemplo 1 al éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-n-butilamino-benzoico (P.F. 88-89°).



E j e m p l o - 16.

5. 2 g de éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-isopropilamino-benzoico se calientan junto con 8 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina durante 2 horas al reflujo. Después se evapora en vacío hasta secar y el residuo se recristaliza de poco etanol. La hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-2-isopropilamino-benzoico de la fórmula



10. se obtiene así en cristales blancos del P.F. 144-145°.

15. El material de partida se obtiene por reacción de ácido 5-dimetilsulfamil-2-cloro-benzoico análogo al ejemplo 5 al ácido 5-dimetilsulfamil-2-isopropilamino-benzoico (P.F. 195-198°) y esterificación con metanol análogo al ejemplo 1 al éster metílico del ácido 5-dimetilsulfamil-2-isopropilamino-benzoico (P.F. 104-107°).

E j e m p l o - 17.

20. A una solución de 5 cm<sup>3</sup> de hidracina en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se gotea lentamente una solución de cloruro del ácido 2-nitro-5-dietilsulfamil-benzoico en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y a continuación se agita durante 12 horas a temperatura de ambiente. Se separa un aceite que se



retira. El tetrahydrofurano se evapora en vacío. Queda un residuo que se recristaliza de alcohol. Se obtiene así la hidracida del ácido 5-dimetil-sulfamil-antranílico en cristales del P.F. 202-204°.

5. El producto de partida se obtiene de la siguiente manera:

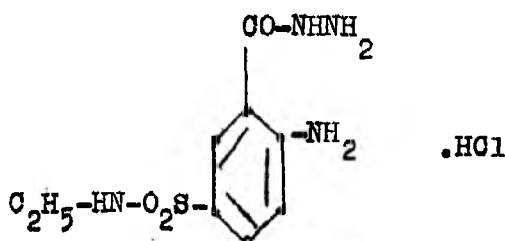
10. 20 g de cloruro 4-nitro-5-carboxi-benzosulfónico se introducen a temperatura de ambiente agitando en una solución al 25% de amina dimetílica en agua. Después de agitar durante 12 horas a temperatura de ambiente se acidifica y la precipitación obtenida se separa. Esta se recristaliza de agua. Se obtiene así el ácido 2-nitro-5-dimetilsulfamil-benzoico en cristales del P.F. 199-201°,
15. 10 g del ácido 2-nitro-5-dimetilsulfamil-benzoico se agitan durante 3 horas con 100 cm<sup>3</sup> de cloruro tióníico. Seguidamente se evapora el cloruro tióníico en exceso en vacío y el residuo se recristaliza de benzol-éter de petróleo.
20. Se obtiene así el cloruro del ácido 2-nitro-5-dimetilsulfamil-benzoico en cristales del P.F. 108-110°.

E j e m p l o - 18.

25. 5 g de éster metílico del ácido 5-etil-sulfamil-antranílico se hierven al reflujo durante 2 horas junto con 50 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina. Se evapora en vacío, el residuo se mezcla con 30 cm<sup>3</sup> de agua, con ácido clorhídrico 2-n se ajusta a un pH de 7 y el aceite precipitado
30. se recibe en éster acético. La capa éster acética



- se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El residuo aceitoso se disuelve en etanol absoluto, y se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico en etanol, con lo que se obtiene una precipitación blanca. Mediante
5. recristalización de étanol-éter se obtiene el hidrocloreuro de la hidracida del ácido 5-etilsulfamil-antranílico de la fórmula



10. como cristales blancos del P.F. 240-241° (descomposición).

El éster metílico del ácido 5-etilsulfamil-antranílico empleado en este ejemplo como material de partida se obtiene como sigue:

15. 100 g de 5-sulfocloruro del ácido 2-cloro-benzoico se introducen a temperatura de ambiente agitando en una solución de 80 g de amina etílica en 600 cm<sup>3</sup> de agua. Después de haber continuado agitando durante 2 horas se mezcla con
20. carbón animal, se filtra y el filtrado se acidifica agitando y enfriando con hielo con ácido clorhídrico concentrado. La precipitación blanca filtrada se recristaliza de etanol-agua y se ob-



tiene así el ácido 2-cloro-5-etil-sulfamil-benzoico del P.F. 186-190º.

5. 60 g de este ácido se calientan en un recipiente a presión durante 12 horas con 700 cm<sup>3</sup> de solución de amoníaco concentrado, y 2 g de polvo de cobre a 125-130º. Después de enfriar y filtrar se vierte, agitando y enfriando con hielo, la solución amoniacal en tanta cantidad de ácido clorhídrico concentrado, hasta que al final la
10. mezcla de reacción está justamente ácida al congo. La precipitación filtrada se recristaliza de etanol-agua; se obtiene así el ácido 5-etilsulfamil-antranílico del P.F. 202-203º.

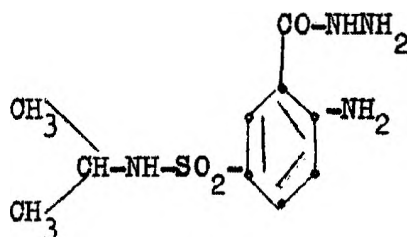
15. 30 g de éster amínico se introduce en una solución de 25 cm<sup>3</sup> de monohidrato del ácido sulfúrico en 90 cm<sup>3</sup> de metanol y se hierve durante 16 horas al reflujo. Se enfría a temperatura de ambiente, se vierte en hielo y la precipitación sólida se recibe en cloroformo. La capa
20. cloroférmica se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Mediante recristalización del residuo sólido de isopropanol, éter de petróleo se obtiene el éster metílico del ácido 5-etilsulfamil-
25. antranílico del P.F. 140-143º.

E j e m p l o - 19.

30. 20 g de éster metílico del ácido 5-isopropilsulfamil-antranílico se hierven junto con 40 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina y 300 cm<sup>3</sup> de etanol durante 2 horas al reflujo. Se evapora en



- vacío, el residuo se recibe en etanol y se mezcla con agua hasta que se presente cristalización. Después de enfriar se filtra y se recuperan así 7,5 g de material de partida. La lejía madre se
5. evapora en vacío, el residuo se disuelve en agua y con ácido clorhídrico 2-n se ajusta a un pH de 7. Al enfriar a 0° se separa una precipitación cristalina blanca. Mediante recristalización de esta precipitación de agua se obtiene la hidrácida del ácido 5-isopropilsulfamil-antranílico de la fórmula
- 10.



como cristales blancos del P.F. 82-84°.

- El éster metílico del ácido 5-isopropilsulfamil-antranílico, empleado en este ejemplo como material de partida, se obtiene análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 18 para la obtención del éster metílico del ácido 5-etilsulfamil-antranílico. Mediante reacción con 5-sulfocloruro del ácido 2-cloro-benzoico con solución de amina isopropílica acuosa se
15. obtiene el ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamil-benzoico del P.F. 168-170°. El ácido 5-isopropilsulfamil-antranílico obtenido del anterior funde a 230-233° y su éster metílico a 132-
20. 135°.
- 25.

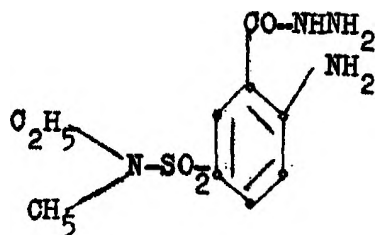
279563

- 34 -



Ejemplo - 20.

5. 5 g de éster metílico del ácido 5-(N-etilo-N-metilsulfamil)-antranílico se hierven junto con 10 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina y 100 cm<sup>3</sup> de etanol durante tres horas al reflujo. Se evapora en vacío, el residuo se disuelve en caliente en etanol y se mezcla con agua hasta que se presente la cristalización. Después de enfriar se filtra. La sustancia sólida así obtenida, que aún contiene material de partida, se suspende en 15 cm<sup>3</sup> de etanol, se filtra y se enjuaga ulteriormente con éter. Mediante recristalización de etanol-éter de petróleo se obtiene la hidracida del ácido 5-(N-etilo-N-metilsulfamil)-antranílico de la fórmula
- 10.
- 15.



como cristales blancos del P.F. 172-175°.

El éster metílico del ácido 5-(N-etilo-N-metilsulfamil)-antranílico empleado en este ejemplo como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

A una solución de 70 g de ácido 2-cloro-5-etilsulfamil-benzoico en 450 cm<sup>3</sup> de metanol se agregan 53 cm<sup>2</sup> de sosa caústica 10-n. Se mezcla entonces a 50° gota a gota y agitando

279563



- 35 -

5. con 100 g de sulfato dimetílico. En el plazo de 20 minutos se agregan 66 cm<sup>3</sup> de sosa caústica 10-n para mantener alcalina la solución de reacción. Después de este tiempo se agregan nuevamente 100 g de sulfato dimetílico, se hierve durante 4 horas a 50-60°, cuidando mediante la adición de 80 cm<sup>3</sup> de sosa caústica 10-n en pequeñas porciones que la solución de reacción se mantenga alcalina. Se destila entonces la cantidad principal de metanol en vacío y entonces se acidifica, enfriando con hielo, la solución acuosa con ácido clorhídrico 2-n. La precipitación blanca separada se recristaliza de etanol-agua. Se obtiene así el ácido 2-cloro-5-(N-etilo-N-metilo-sulfamil)-benzoico del P. F. 132-135°.
- 10.
- 15.

- 72 g de este ácido se calientan en un recipiente de presión con 700 cm<sup>3</sup> de solución de amoníaco concentrado y 1,5 g de polvo de cobre durante 12 horas a 125-130°. Según el método de elaboración descrito en el ejemplo 18, se obtiene el ácido 5-(N-etilo-N-metilsulfamil)-antranílico del P.F. 184-185° y mediante ebullición con metanol en presencia de monohidrato del ácido sulfúrico de este el éster metílico del ácido 5-(N-etilo-N-metilsulfamil)-antranílico del P.F. 92-94°.
- 20.
- 25.

E j e m p l o - 21.

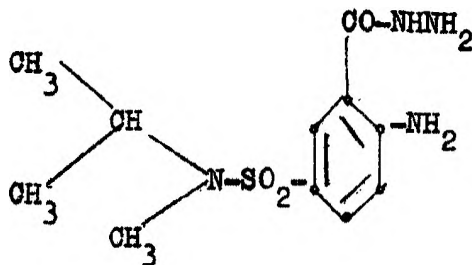
- 5 g de éster metílico del ácido 5-(N-isopropilo-N-metilsulfamil)-antranílico se hierven al reflujo durante 2 horas junto con 50 cm<sup>3</sup>
- 30.

279563

- 36 -



- de hidrato de hidracina. Se evapora entonces en vacío y se mezcla con agua: Después de frotar se forma una precipitación sólida. Mediante recristalización de esta precipitación de etanol-agua se obtiene la hidracida del ácido 5-(N-isopropilo-N-metilsulfamil)-antranílico de la fórmula
- 5.



como cristales blancos del P.F. 130-132°.

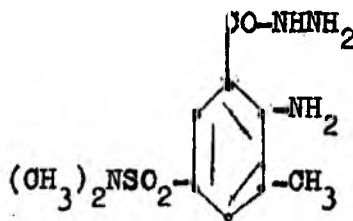
- El éster metílico del ácido 5-(N-isopropilo-N-metilsulfamil)-antranílico empleado en este ejemplo como material de partida se obtiene análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 20 para la obtención del éster metílico del ácido 5-(N-etilo-N-metilsulfamil)-antranílico. Mediante reacción de sulfato dimetílico sobre ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamilbenzoico en presencia de sosa caústica se obtiene el ácido 2-cloro-5-(N-isopropilo-N-metilsulfamil)-benzoico del P.F. 156-159°. Al reaccionar este ácido con amoníaco en presencia de polvo de cobre se obtiene el ácido 5-(N-isopropilo-N-metilsulfamil)-antranílico del P.F. 235-238° y mediante esterización con metanol y monohidrato del ácido sulfúrico el éster metí-
- 10.
- 15.
- 20.



lico del ácido 5-(N-isopropilo-N-metilsulfamil)-  
antranílico del P.F. 125-129°.

E j e m p l o - 22.

- 5, 6 g de éster metílico del ácido 3-me-  
tilo-5-dimetilsulfamil-antranílico se hierven al  
reflujo durante 2½ horas junto con 100 cm<sup>3</sup> de  
hidrato de hidracina. Se enfría, con lo que se  
obtiene una precipitación cristalina. Mediante re-  
cristalización de esta precipitación de etanol-  
10. agua se obtiene la hidracida del ácido 3-metilo-  
5-dimetilsulfamil-antranílico de la fórmula



como cristales blancos del P.F. 246-250°.

15. El éster metílico del ácido 3-metilo-5-  
dimetilsulfamil-antranílico empleado en este  
ejemplo como material de partida se obtiene de la  
manera siguiente: 50 g de ácido 2-cloro-3-metilo-  
benzoico se introducen agitando en el plazo  
de 30 minutos en 60 g de ácido clorosulfónico,  
con lo que la temperatura interior sube de 22  
20. a 30°. Se agita aún durante 4 horas a 95-100°.  
La solución de reacción enfriada a 30° se vierte  
agitando sobre 400 g de hielo, la precipita-  
ción sólida se filtra y se lava ulterior-  
mente con agua de hielo. Se seca en vacío a 60°  
25. y se obtiene el 5-sulfocloruro en bruto del

270563

- 38 -



ácido 2-cloro-3-metilo-benzoico del P.F. 173-175°.

- A una mezcla de 100 cm<sup>3</sup> de solución de amina dimetánica acuosa al 40% y 300 cm<sup>3</sup> de agua se agregan en porciones 51 g del sulfocloruro
5. arriba descrito. Se agita entonces durante dos horas a temperatura de ambiente. La solución filtrada se acidifica enfriando con hielo con 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado, y la precipitación obtenida se filtra. Mediante re cristalización de etanol-agua se obtiene el ácido 2-cloro-3-metilo-5-dimetilsulfamil-benzoico del P. F. 191-192°.

- 60 g de este ácido se calientan en un recipiente a presión con 700 cm<sup>3</sup> de solución
15. de amoníaco concentrado y 1,5 g de polvo de cobre durante 12 horas a 125-130°. Después de enfriar se filtra y entonces se vierte la solución amoniacal en tanto ácido clorhídrico concentrado, de manera que la mezcla de reacción sea justamente
20. ligeramente ácida al congo. Mediante re cristalización de etanol-agua se obtiene el ácido 3-metilo-5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 228-232°, 30 g de este ácido amínico se introducen en una solución de 25 cm<sup>3</sup> de monohidrato
25. del ácido sulfúrico en 90 cm<sup>3</sup> de metanol y se hierve durante 16 horas al reflujo. Después de enfriar se vierte en hielo y se extrae con cloruro metilénico. La capa orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca con
30. sulfato de magnesio y se evapora en vacío. Segui-

279563

- 39 -



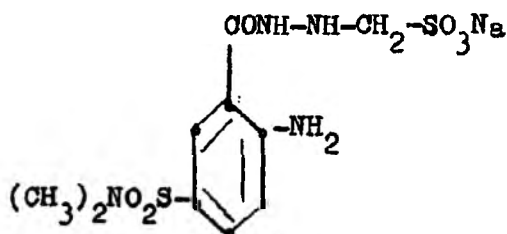
damente se cristaliza el residuo sólido de isopropanol-éter de petróleo y se obtiene el éster metílico del ácido 3-metilo-5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 165-170°.

5. Ejemplo - 23.

12,9 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico se mezclan con 3,8 cm<sup>3</sup> de solución de formaldehído al 39,3% con una solución de 5,2 g de bisulfito sódico en 10 cm<sup>3</sup> de agua.

10. Esta mezcla se calienta en el baño María durante 4 horas. Seguidamente se filtra la solución algo turbia y la solución enfriada se deja evaporar en el secador sobre ácido sulfúrico en vacío, quedando entonces un residuo cristalino. Se obtiene así la

15. sal sódica de la hidracida N'-oxi-sulfonilmetílico del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico de la fórmula



en cristales blancos del P.F. 195° y descomposición.

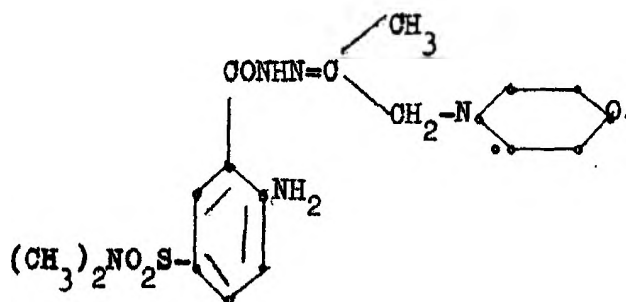
20. Ejemplo - 24.

Una suspensión calentada a 80° de 10 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico en 300 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto, se mezcla agi-

2 JUL

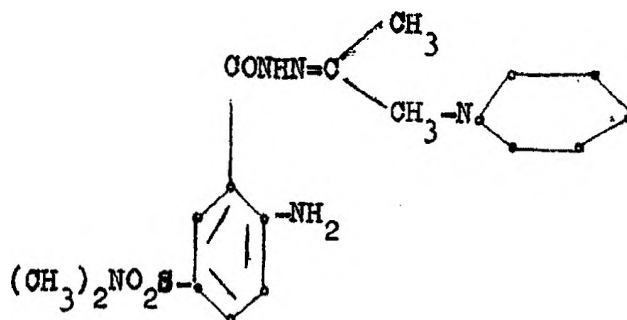


- tando con 10 g de morfolino-acetona y se sigue agitando durante 16 horas a esta temperatura, con lo que se forma una solución clara. Esta se evapora en vacío a 80 cm<sup>3</sup>; al enfriar se precipitan cristales ligeramente marrones. Mediante recristalización de etanol-éter de petróleo se obtiene la hidracida N'-(1-morfolino-propilideno-2) del ácido 5-dimetilsulfonil-antranílico de la fórmula
- 5.



del P.F. 174-176° (descomposición).

10. Según el mismo procedimiento se obtiene, partiendo de 10 g de hidracida del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico y 10 g de piperidino-acetona, la hidracida N'-(1-piperidino-propilideno-2) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico de la fórmula
- 15.



del P.F. 183-184° (descomposición).

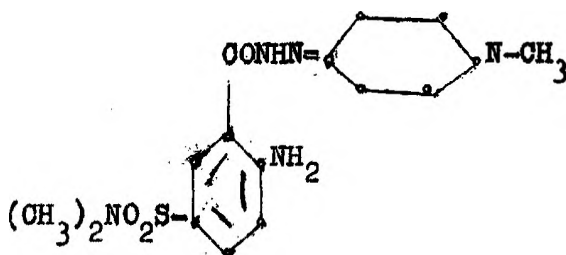
270563

- 41 -



E j e m p l o - 25.

- 15 g de hidracida del ácido 5-dimetil-sulfamil-antranílico se suspenden en 450 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto, y a 80° se mezcla agitando con
5. 10 g de N-metilo-4-piperidona. Después de haber agitado durante 16 horas a la misma temperatura se enfría en el baño de hielo, se filtran las hojitas ligeramente marrones y se obtiene así la hidracida N'(-N-metilo-piperidilideno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico <sup>puro</sup> de la fórmula
10. mula



- que funde bajo descomposición de 236-238°. El hidrocioruro de esta base se obtiene de la manera siguiente: Una suspensión de 6 de la base
15. en 70 cm<sup>3</sup> de etanol se mezcla con la cantidad calculada de clorohidrógeno en metanol, disolviéndose todo. Después de poco tiempo se precipita en hidrocioruro como polvo blanco, que funde a 212° bajo descomposición.

20.

En igual forma se obtiene el:

Hidracida N'-(N-isopropilo-piperidilideno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 203-204°.

Hidracida N'-(N-isobutilo-piperidili-

279563

- 42 -



deno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 196-197<sup>a</sup>.

Hidracida N<sup>1</sup>-(N-bencil-piperidilideno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 204-205<sup>a</sup>.

5.

Hidracida N<sup>1</sup>-(N-butilo seco-piperidilideno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico del P.F. 195-196<sup>a</sup>.

N O T A  
=====

10.

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 en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar

15.

que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza nº 8917/61 de 28 de julio de 1961, y a cuatro certificados de Adición presentados en Suiza, nos. 10686/61 de 14 de sep-

20.

tiembre de 1961, 14013/61 de 1 de diciembre de 1961, 3140/62 de 15 de marzo de 1962, y 7538/62 de 22 de junio de 1962, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye

25.

la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: y Certificados de Adición en España: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRACIDAS NUEVAS"; caracterizándose por lo siguiente:

30.

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de



- hidracidas nuevas, caracterizado, porque en forma en si conocida, un ácido 5-sulfamíl-2-amino-benzoico, cuyo grupo sulfamílico lleva por lo menos un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático o acílico,
5. o por lo menos un resto de hidrocarburo alifático bajo, que también puede estar interrumpido por átomos hetéricos o sustituido por grupos de hidroxí, mercapto o amino libre o átomos de halógeno, o un derivado funcional reaccionable del mismo, se reacciona con una hidracina, o en el núcleo de una hidracida del ácido 5-sulfamíl-benzoico correspondiente
10. forma un grupo 2-amínico o en las hidracidas del ácido 2-amino-benzoico, que en la posición 5 contiene un grupo sulfamílico N-insustituido, este se sustituye por lo menos por un resto cicloalifático o cicloalifático-alifático o acílico o por lo menos por un resto de hidrocarburo alifático bajo, que también puede estar interrumpido por átomos hetéricos o por grupos de hidroxí, mercapto o amino libre
15. o átomos de halógeno y, si se desea, los compuestos obtenidos se sustituyen en el grupo hidracínico o amínico y los compuestos allí acilados obtenidos se hidrolizan y/o los compuestos libres o las sales obtenidas se transforman entre sí.
- 20.
25. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado funcional reaccionable de un ácido sulfamíl-benzoico, que en el núcleo contiene un grupo amínico, se emplea un halogenuro, un anhídrido puro
30. o mixto, un éster, una amida o la acida.



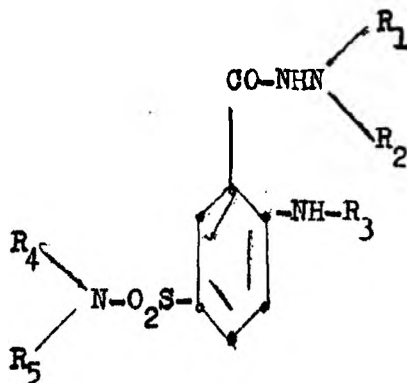
- 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque en el núcleo de una hidracida del ácido sulfamilbenzoico el grupo amínico se forma por intercambio de un grupo reaccionable, especialmente de un átomo de halógeno, o por reducción de un grupo nitro o azo.
5. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 caracterizado, porque los compuestos acilables obtenidos se acilan en forma ya conocida.
10. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el grupo hidracínico de los compuestos obtenidos se sustituyen mediante reacción con ésteres reaccionables de alcoholes o en caso dado de compuestos carbonílicos correspondientes.
15. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el grupo sulfamílico se sustituye mediante tratamiento con ésteres reaccionables de alcoholes correspondientes o mediante reacción con derivados reaccionables de ácidos carbónicos.
20. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque los restos transformables o disociables mediante hidrogenólisis o hidrólisis en los compuestos o tejidos así se transforman o disocian.
25. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque
- 30.



se hidrolizan los compuestos N-acilamínicos o hidracínicos obtenidos.

9a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula

5.

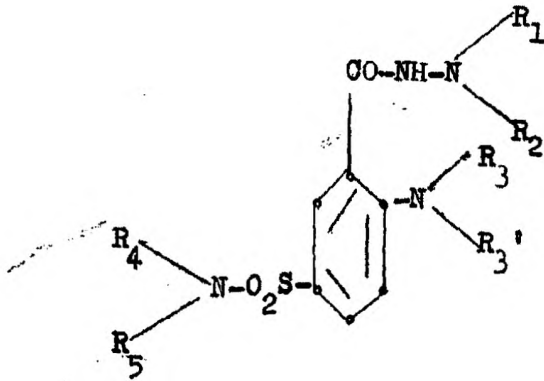


o sus sales, donde significa  $R_1$  hidrógeno, un resto alifático bajo, o el resto acílico de un ácido carbónico alifático, y  $R_2$  está por hidrógeno o un resto alifático bajo, ó donde  $R_1$  y  $R_2$  juntos también pueden representar un resto alifático doblemente ligado,  $R_3$  representa hidrógeno o el resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo, y  $R_4$  un resto de hidrocarburo alifático bajo o un resto acílico alifático bajo, y  $R_5$  hidrógeno o un resto de hidrocarburo alifático bajo.

10.

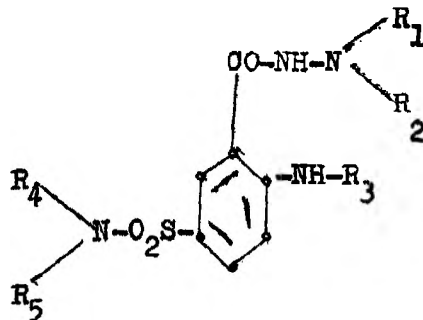
15.

10a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula



- o sus sales, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado señalado en la reivindicación 9, y por lo menos uno de los restos  $R_3$  y  $R_3'$  significan un resto alifático bajo y el otro en caso dado hidrógeno, y por lo menos uno de los restos  $R_4$  y  $R_5$  un resto de alquilo bajo o oxialquilo y el otro, en caso dado, hidrógeno.
- 5.

11ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-6 y 8, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula

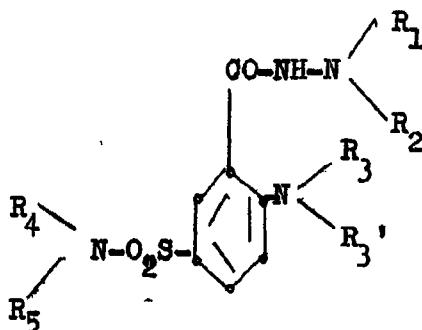




o sus sales, donde  $R_3 - R_5$  tienen el significado indicado en la reivindicación 9 y  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un resto de cicloalquilideno o un resto de oxa-, aza- o tia-cicloalquilideno.

5a.-

12a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-6 y 8, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula



o sus sales, donde  $R_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado indicado en la reivindicación 10 y  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un resto de cicloalquilideno o un resto de oxa, aza- ó tia-cicloalquilideno,

10.

13a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula mostrada en la reivindicación 9 o las sales del mismo, donde  $R_1$  representa hidrógeno, un resto alquílico bajo o un resto acílico, bajo,  $R_2$  hidrógeno y  $R_3$  está por hidrógeno o un resto acílico alifático bajo y  $R_4$  representa un resto de alquilo bajo y  $R_5$  hidrógeno o un resto de alquilo bajo.

15.

20.

14a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 y 7-8, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula



mostrada en la reivindicación 9, o las sales del mismo, donde  $R_1$ - $R_3$  están por hidrógeno,  $R_4$  significa un resto de alquilo bajo y  $R_5$  hidrógeno o un resto de alquilo bajo.

5.

15a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 y 6-8 caracterizado, porque se obtienen compuestos de la fórmula mostrada en la reivindicación 10, o las sales del mismo, donde  $R_1$  representa hidrógeno y  $R_2$  hidrógeno o un resto de alquilo bajo,  $R_3$  significa hidrógeno o un resto de alquilo bajo y  $R'_3$  un resto de alquilo bajo y uno de los restos  $R_4$  y  $R_5$  representan un resto de alquilo bajo y el otro hidrógeno o un resto de alquilo bajo.

10.

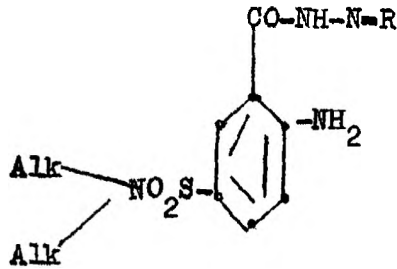
15.

16a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, 6 y 8, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula mostrada en la reivindicación 10 o las sales del mismo, donde  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un resto de alquilideno bajo,  $R_3$  hidrógeno o un resto alquílico bajo y  $R'_3$  un resto de alquilo bajo, y uno de los restos  $R_4$  y  $R_5$  un resto de alquilo bajo y el otro hidrógeno o un resto de alquilo bajo.

20.

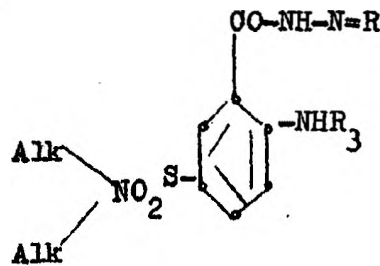
25.

17a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, 6 y 8 caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



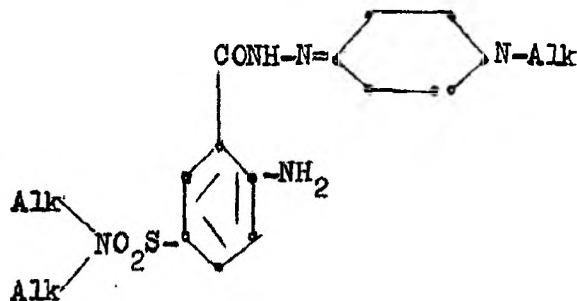
o las sales de los mismos, donde R representa un resto de azacicloalquilideno y Alk un resto de alquilo bajo.

5. 18.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-6 y 8 caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



10. o las sales del mismo, donde R representa un resto de azacicloalquilideno, Alk un resto de alquilo bajo y R<sub>3</sub> un resto de alquilo bajo o un resto de alcanilo bajo.

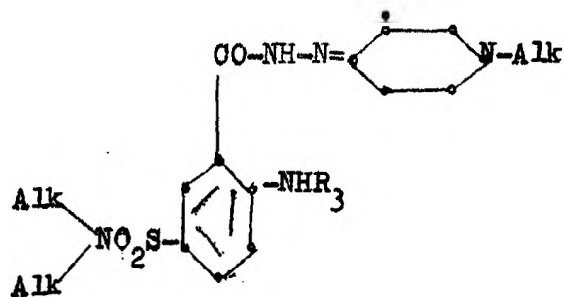
19.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, 6 y 8 caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



o las sales de los mismos, donde Alk significa un resto de alquilo bajo,

20<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-6 y 8 caracterizado, porque se obtienen compuestos de la fórmula

5.



o las sales de los mismos, donde Alk está por un resto de alquilo bajo y R<sub>3</sub> por un resto de alquilo bajo o un resto de alcanilo bajo.

10.

21<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 y 6-8, caracterizado porque se obtiene la hidracida del ácido 5-metil-sulfamil-antranílico o una sal del mismo.



- 22<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 y 6-8, caracterizado porque se obtiene la hidracida del ácido 5-dimetil-sulfamil-antranílico o una sal del mismo.
5. 23<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 y 7-8, caracterizado porque se obtiene la hidracida del ácido 5-dietil-sulfamil-antranílico o una sal del mismo.
10. 24<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-4 y 7, caracterizado porque se obtiene la hidracida del ácido 5-dimetil-sulfamil-N-acetil-antranílico o una sal del mismo.
15. 25<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3 y 7-8, caracterizado porque se obtiene la hidracida N'-(N-metilo-piperidilideno-4) del ácido 5-dimetilsulfamil-antranílico o una sal del mismo.
20. 26<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-25, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un hidrato o sal
25. 27<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 26<sup>a</sup>, caracterizado porque un halogenuro del ácido 5-sulfamil-2-nitro-
- 30.

27.5.8

- 52 -

27 JUL



279563

benzoico correspondientemente sustituido en el grupo sulfamílico se reacciona con hidracina.

28a.- Procedimiento para la obtención de hidracidas nuevas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5.

Esta memoria consta de cincuenta dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 JUL 1962

CIBA SOCIETE ANONYME.

GOMEZ ACEBO Y MODET