

30 5639



P A T E N T E   D E   I N T R O D U C C I O N

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS".

- - - - -

Memoria descriptiva

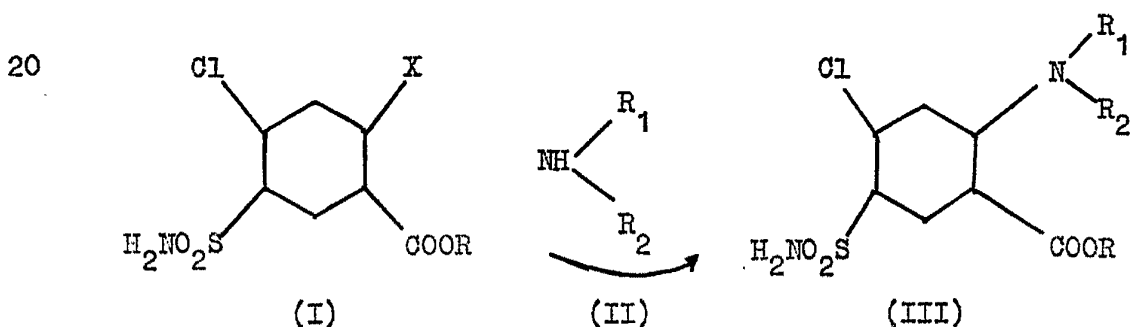
Los ácidos sulfamilantranílicos y sus procedimientos de preparación son conocidos por las Patentes alemanas nº 1.122.541 y 1.129.501. Dichos compuestos han demostrado ser buenos agentes diuréticos y saluréticos. Según las Patentes mencionadas, se obtienen por la reacción de ácidos dihalógeno-sulfamilbenzoicos con aminas que llevan los sustituyentes correspondientes, en caliente. Sin embargo, dichos procedimientos presentan el inconveniente de que se producen unas reacciones secundarias y resinificaciones, sobre todo en la producción a escala indus-

30 5639



10 trial de compuestos sustituidos en el nitrógeno por grupos bencilo, furfurilo o tenilo o por grupos tio-ésteres. Desde el punto de vista farmacológico, dichos compuestos son particularmente activos.

Ahora bien, la solicitante ha descubierto un procedimiento de preparación de ácidos sulfamilantranílicos según el cual se hace reaccionar un éster de ácido dihalógeno-sulfamilbenzoico de la fórmula I siguiente con una amina de la fórmula II para obtener un éster del ácido sulfamilantranílico de la fórmula general III.



25 - en las cuales representan X cloro o bromo, R un resto de hidrocarburo alifático o aralifático con hasta 18 átomos de carbono, R<sub>1</sub> hidrógeno o el grupo bencilo y R<sub>2</sub> el grupo bencilo y, si R<sub>1</sub> representa hidrógeno, el grupo furfurilo o tenilo, pudiendo estar sustituido el grupo fenilo por cloro o grupos alquilo o alcoxi con 1 o 2 átomos de carbono o el grupo metilen-dioxi- y se saponifica el éster obtenido para obtener el ácido carboxílico libre.

30 Los ésteres utilizados como materias iniciales son preparados por métodos conocidos partiendo de ácidos dihalógeno-sulfamilbenzoicos correspondientes. Por ejemplo, los ésteres metílicos se obtienen con un rendimiento cuantitativo mediante diazometano. 35 Los ésteres metílico y etílico se obtienen con buen rendimiento

30 5639



buen rendimiento disolviendo ácido carboxílico en una cantidad 10 o 20 veces superior del alcohol absoluto correspondiente e introduciendo ácido clorhídrico hasta la saturación de la solución. La esterificación de los cloruros de correspondientes ácidos carboxílicos puede ser utilizada de manera general.

Por ejemplo, se hace hervir una mezcla de ácido dihalógeno-sulfamilbenzoico y de cloruro de tionilo (relación de peso 1 : 3) durante algunas horas con reflujo en dioxano, se elimina el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, se disuelve el residuo en el alcohol correspondiente y se le añade trietilamina hasta que muestra una reacción débilmente alcalina. Previa concentración de la solución, se precipita el éster con agua y se recristaliza en metanol o en etanol acuoso.

Como componente alcohólico de los ésteres empleados como materias iniciales, puede emplearse, en general, cualquier monoalcohol alifático o aralifático, por ejemplo el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-butanol, el iso-butanol, el n-hexanol, el alcohol decílico, el alcohol estearílico, el alcohol alílico, el alcohol ciclohexílico, el alcohol bencílico, el alcohol beta-feniletílico o el alcohol furfurílico, ya que la movilidad del átomo de halógeno en posición orto con respecto al grupo -COOR es ampliamente independiente de la elección del radical R. En la práctica, se utilizan preferiblemente como materia inicial, por esta razón, los ésteres metílicos baratos, que pueden ser preparados de manera sencilla y que cristalizan bien.

Como reactivos básicos de los ésteres de ácido dihalógeno-sulfamilbenzoico pueden utilizarse aminas primarias o secunda-



30003

70 rias, substituídas de una manera cualquiera, y ventajosamente  
unas aminas aralifáticas o aminas alifáticas que contienen azu-  
fre, y en particular la bencilamina, la dibencilamina, la furfu-  
rilamina, la 2-tenilamina o la S-etilcisteamina, pudiendo estar  
sustituídos los grupos aromáticos por cloro y grupos alquilo o  
alcoxi con 1 o 2 átomos de carbono.

75 Para realizar el procedimiento de la invención, se hace  
reaccionar la base aminada, empleada preferiblemente en exceso  
y sin disolvente, utilizando hasta 6 equivalentes de base por  
equivalente de disolvente. El exceso de la amina favorece el  
rendimiento sin influir en la naturaleza misma de la reacción,  
si no se supera demasiado la temperatura necesaria para la  
substitución del átomo de halógeno en posición orto del grupo  
80 éster. Si, para la condensación, se utilizan aminas difícilmen-  
te accesibles, es preferible reducir un poco el exceso de amina  
y utilizar una base orgánica terciaria como, por ejemplo, la  
trietilamina, la piridina o la dimetilnilina, para combinar  
el ácido clorhídrico. Las temperaturas más favorables para la  
85 reacción dependen de la basicidad de la amina utilizada para la  
condensación y están comprendidas entre 80° y 200° C. aproxima-  
damente, y preferiblemente entre 90° y 160° C. La duración  
de la reacción es, en general, de 30 a 300 minutos.

90 Para aislar el éster de la solución de la reacción, se  
introduce esta última, agitando, en agua y se regula el pH de  
la mezcla así obtenida entre 4 y 5, añadiendo ácido sulfúrico  
o ácido acético glacial diluido y enfriando con hielo. El éster  
del ácido sulfamilantranílico se separa entonces, en la mayoría  
de los casos, en forma sólida y es aislado por filtración. Del  
95 filtrado, es posible recuperar, prácticamente sin pérdida, las  
aminas utilizadas en exceso.



30 7239

95 La saponificación subsiguiente del éster del ácido sulfa  
milantranílico en ácido sulfamilantranílico se hace rápidamente  
y, en la práctica, sin reacciones secundarias, en medio alcalino.  
Preferiblemente, se trata el éster finamente triturado, agitan-  
do intensamente y a temperaturas comprendidas entre 40 y 60° C.,  
100 con 1,2 a 1,5 de equivalente de lejía de potasa o de sosa acuo-  
sa, se filtra la solución de la sal y se decolora el filtrado  
mediante carbón animal y se regula el pH enfriando con hielo  
y agitando, mediante adición de ácido sulfúrico diluido o de  
ácido acético glacial, sobre un valor comprendido entre 4 y 5,  
105 separándose el ácido sulfamilantranílico. Para la purificación,  
se recristaliza el producto en etanol o en una mezcla de etanol  
y de agua, eventualmente realizando una decoloración con carbón.

Mediante tratamientos con bases minerales u orgánicas, se  
puede, si así se desea, convertir los productos de la invención  
110 en las sales carboxílicas correspondientes. Como bases minerales  
convienen, por ejemplo, el amoníaco, los carbonatos, los bicar-  
bonatos o hidróxidos u óxidos de metales alcalinos o alcalino-  
térreos. Como base orgánica se mencionará, por ejemplo, la  
díciclo-hexilamina.

115 El sentido, es decir la naturaleza, de la reacción en el  
procedimiento de la invención es sorprendente. En primer lugar,  
no era posible prever que solamente el átomo de halógeno en posi-  
ción orto con respecto al grupo éster fuera a ser sustituido selec-  
tivamente por el grupo aminado. Además, a las temperaturas de  
120 trabajo, era de prever una escisión aminolítica del enlace  
éster. Como ésta no se produce, los ésteres que cristalizan bien  
ofrecen una interesante posibilidad para la purificación de los  
productos. Es sorprendente, y esto constituye al propio tiempo  
un progreso técnico, que el procedimiento según la invención



30 5 39

125 pueda ser efectuado a temperaturas inferiores en 20 a 30°C.  
cuando menos a las citadas en los procedimientos de las Patentes  
alemanas 1.122.541 y 1.129.501 ya mencionadas. Ello permite evi-  
tar los inconvenientes de dichos procedimientos, reducir las  
reacciones secundarias y las resinificaciones, especialmente  
130 cuando se trabaja a escala industrial, mejorando así considera-  
blemente los rendimientos. Además, se ahorra energía calo-  
rífica.

Los productos según la invención constituyen interesantes  
agentes diuréticos y saluréticos.

135 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin por  
otra parte limitar de modo alguno su alcance.

Ejemplo 1

Acido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico.

Se introducen en 10 minutos, a temperatura ambiente y agi-  
tando, 142 g (0,5 mol) de éster metílico de ácido 3-sulfamil-  
140 4,6-diclorobenzoico (punto de fusión 202°C) en 293 g de  
furfurilamina (3 moles). Se calienta rápidamente la mezcla a  
100°C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Se intro-  
duce, agitando, la solución de reacción caliente en 3 litros  
de agua helada y se regula el pH de la mezcla así obtenida, a  
145 10-20°C., sobre 4,5 por adición de ácido acético glacial. El  
éster, que se ha separado en forma sólida, es aislado enton-  
ces por filtración y se lava con agua y se tritura luego con  
su peso de agua para obtener una pasta. Previa adición de  
150 1,5 litros de lejía de potasa 0,5 normal, se agita la mezcla  
durante 1 hora a 55°C. y se filtra en caliente. Se clari-  
fica el filtrado alcalino con carbón y se regula el pH sobre  
4,5 añadiendo ácido acético glacial. El ácido carboxílico se  
separa entonces en forma de cristales, se filtran los crista-

300326



les, se lavan con agua, se secan a 100° C. y se recrystalizan en etanol a 96%. Se obtienen 86 g de prismas incoloros (rendimiento 52%), punto de descomposición 206° C.

160 En análogas condiciones de reacción, se obtiene el mismo compuesto si, en lugar de 142 g de éster metílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico, se emplean 149 g de éster etílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (punto de fusión 116° C.), o 163 g de éster n-butílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (punto de fusión 92° C.), o 261 g de éster estearílico del ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico, o 176 g de éster ciclohexílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (punto de fusión 128° C.), o también 180 g de éster bencílico del ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (punto de fusión 168° C.).

170 Ejemplo 2

Acido 3-sulfamil-4-cloro-6-(2-tenilamino)-benzoico.

175 Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 340 g de 2-tenilamina (3 moles) y 142 g de éster metílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (0,5 moles), se saponifica el producto de la reacción, como se ha descrito, con una lejía de potasa y, previa precipitación con ácido acético, se recrystaliza en etanol acuoso al 50% utilizando carbón para la clarificación. Se obtienen 73 g (42% del rendimiento teórico) de producto cristalizado, punto de descomposición 201° C.

180 Ejemplo 3

Acido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico.

185 Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 321 g de bencilamina (3 moles) y 142 g de éster metílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (0,5 moles), se saponifica el producto de la reacción de la manera indicada con una lejía de potasa y, previa precipitación con ácido acético,



30 5 39

185

una lejía de potasa y, previa precipitación con ácido acético, se recristaliza en etanol utilizando carbono para la clarificación. Se obtienen 105 g (61% de rendimiento) del producto cristalizado, punto de descomposición 244°C.

Ejemplo 4

Acido 3-sulfamil-4-cloro-6-dibencilaminobenzoico.

190

Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar agitando, durante 2 horas, a 150°C., 395 g de dibencilamina (2 moles) y 142 g de éster metílico de ácido 3-sulfamil-4,6-diclorobenzoico (0,5 moles), se aísla el éster de la manera descrita en el Ejemplo 1 y se saponifica mediante lejía de potasa. Previa recristalización en etanol, se obtienen 115 g (53% de rendimiento) del producto cristalizado, punto de descomposición 206°C.

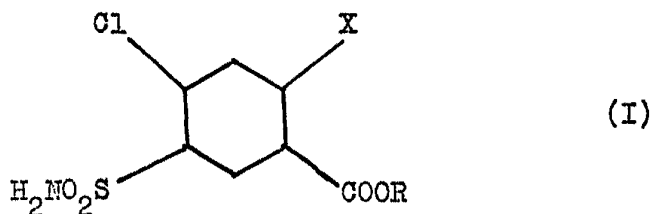
195

REIVINDICACIONES

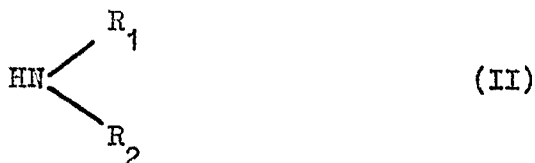
200

1). Un procedimiento de preparación de ácidos sulfamilantránicos, caracterizado por hacerse reaccionar un éster de ácido dihalógeno-sulfamilbenzoico de la fórmula I

205



con una amina de la fórmula II

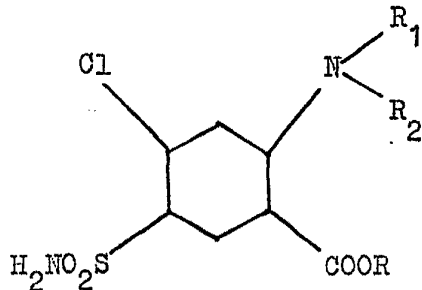




30 5039

210 para obtener un éster de ácido sulfamilantranílico de la fórmula III

215



(III)

-fórmulas en las que representan X cloro o bromo, R un resto de hidrocarburo alifático o aralifático que tiene hasta 18 átomos de carbono, R<sub>1</sub> hidrógeno o el grupo bencilo y R<sub>2</sub> el grupo bencilo y, si R representa hidrógeno, el grupo furfurilo o tenilo, pudiendo estar sustituido el grupo fenílico por cloro o grupos alquilo o alcoxi con 1 o 2 átomos de carbono o el grupo metilen-dioxi- y se saponifica el éster obtenido para obtener el ácido carboxílico libre.

225 2). "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS"

Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 3 de Noviembre de 1.964