

307270

PATENTE DE INVENCION



Ref: Case 1902. 37/LI/MK.

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos".

=====

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

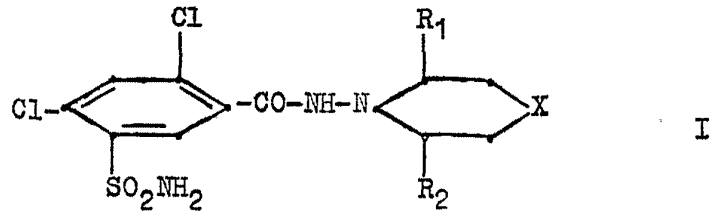
La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos de fórmula I,

5.

307270



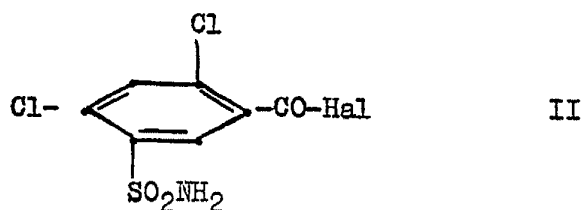
18 DIC. 1964



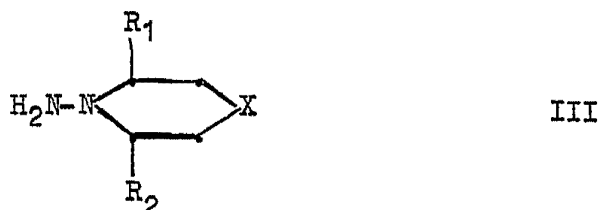
en la que X significa un átomo de oxígeno, el radical metileno, dimetileno o trimetileno y cada una de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior.

5. La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí designa radicales alquilo que contengan de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I arriba indicados, caracterizado porque se hace reaccionar un haluro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico de fórmula II,



en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, con una amina de fórmula III,



307270



en la que X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados.

- Un método para efectuar el procedimiento del presente invento es como sigue:- Se añade un haluro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico II a una solución de una amina III en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo. Con el fin de ligar el haluro de hidrógeno liberado durante la condensación que sobreviene se añade una base orgánica terciaria ( por ejemplo amina trietífica) a la mezcla de la reacción, o también puede usarse un exceso del compuesto III. Se agita la mezcla de la reacción durante varias horas a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente más alta para completar la reacción. Luego se separa el disolvente por destilación, se recoge el residuo en un disolvente orgánico, por ejemplo acetato etílico, se lava la solución resultante con agua y seguidamente se seca. Se purifica el residuo que queda después de la evaporación del disolvente en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía sobre óxido aluminico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Es ventajoso usar el cloruro de ácido como haluro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico, aunque también puede usarse el bromuro de ácido. El cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico, un compuesto nuevo que forma parte de la presente invención, es obtenido ventajosamente calentando ácido 2,4-dicloro-benzoico con ácido clorosulfónico, haciendo reaccionar el ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico resultante con solución acuosa o alcohólica de amoniaco para dar
- 25.
- 30.

307270

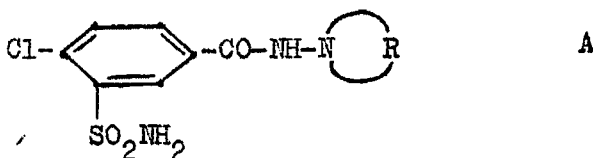


8 D/C. 1964

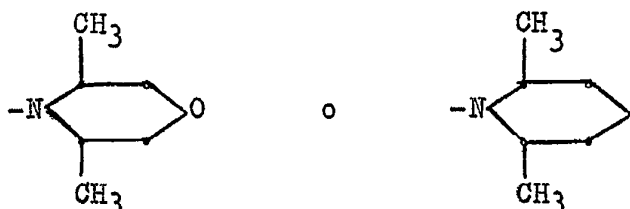
el compuesto sulfamílico correspondiente y convirtiendo seguidamente el ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico en el cloruro de ácido benzoico II sustituido correspondiente mediante reacción con cloruro tionílico.

5.

Los compuestos de fórmula A,



en la que el radical  $\text{-N} \text{ (circled) } \text{R}$  significa un heterociclo monocíclico que contiene nitrógeno, por ejemplo el radical



10. han sido descritos previamente y se afirma que poseen propiedades diuréticas pronunciadas; particularmente uno de estos compuestos, a saber Brinaldix (marca registrada), es ampliamente usado en medicina como diurético. Es, por lo tanto, sorprendente que los compuestos del presente invento, en contraste con los compuestos de fórmula (A) previamente descritos, sólo tienen un efecto diurético débil o insignificante, mientras
- 15.

307270



que su efecto antihipertensivo es pronunciado. Por ejemplo, cuando se administra a ratas hipertensivas conscientes una dosis de 20 mg/kg de amida del ácido N-[3,5-dimetil-morfolinil-(4)]-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico, la que es especialmente efectiva cuando se administra subcutáneamente, se obtiene una reducción prolongada de la presión sanguínea. La toxicidad de los compuestos del invento es muy baja, como puede verse del hecho que el valor DL<sub>50</sub> (toxicidad aguda) para los ratones y ratas queda en el orden de magnitud de g/kg.

La introducción de un segundo átomo de cloro en la molécula de los compuestos (A) previamente descritos representa un cambio trivial en vista de su estructura compleja. En vista de la estrecha afinidad química de los compuestos citados de fórmula (A) con los compuestos del presente invento, se hubiera esperado que estos últimos tuviesen propiedades farmacológicas algo similares a las del compuesto citado en primer término, posiblemente con alguna modificación en la magnitud y el cambio radical en el espectro de actividad que efectivamente se ha notado es muy sorprendente.

Los compuestos del presente invento pueden usarse en el tratamiento de la hipertonia, siendo la amida de ácido N-[3,5-dimetil-morfolinil-(4)]-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico especialmente útil para este fin.

Los compuestos del invento pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma

307270



de preparaciones medicinales apropiadas para aplicarse por ejemplo, en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:-

5.                    tabletas y grageas                    : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
10.                    jarabes                                    : soluciones de azúcar de caña, azúcar invert y glucosa;
- soluciones inyectables                : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
15.                    supositorios                            : aceites naturales o endurcidos y ceras.

20.                    Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.

                          La presente invención, por lo tanto, también proporciona composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula I antes indicada.

25.                    En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado; los puntos de fusión son sin corregir.

EJEMPLO 1: - Amida del ácido N- $\sqrt{2,6}$ -dimetil-piperidil-  
(1)- $\sqrt{2,4}$ -dicloro-5-sulfamil-benzoico.

30.                    a)                    Acido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico.

207970



- Se calienta hasta 130° durante 10 horas una mezcla de 95,5 g de ácido 2,4-dicloro-benzoico y 261,0 g de ácido clorosulfónico. Se enfría la solución oscura resultante hasta la temperatura ambiente y se vierte
5. sobre 750 g de hielo, con lo cual precipita el ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico. Se separa el precipitado por filtración, se disuelve en éter, se separa de agua y se seca la solución de éter sobre sulfato magnésico. Al concentrar la solución etérea precipita
10. el ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico en forma cristalina. Después de recrystalizar de éter/éter de petróleo el compuesto funde a 191-192°.
- b) Cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico.
15. Se añade lentamente por gotas y mientras se agita 100 cc de una solución amónica etanólica al 20% a una suspensión de 11,6 g de ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico en 10 cc de etanol de tal modo que la temperatura no suba por encima de los 40°. Segui-
20. damente se agita durante otras 2 horas a la temperatura ambiente, se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad en un vacío, se tritura con 200 cc de éter, se filtra, se seca bien en un vacío y se añaden 23 g de cloruro tionílico al residuo. Se calienta hasta
25. 100° durante una hora, se evapora hasta sequedad en un vacío, se hierve el residuo dos veces, cada vez con 100 cc de benceno y se separa la substancia no disuelta cada vez por filtración. Se concentran y enfrían los extractos bencénicos combinados, con lo cual precipita el cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-ben-
- 30.

307270



zoico en forma cristalina. Después de recrystalizar de benceno o acetato etílico/éter de petróleo, el compuesto funde a 172-173°.

5. o) Amida de ácido N-2,6-dimetil-piperidil-(1)-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico.
- Se añaden 8,6 g de cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico a una solución de 4,3 g de 1-amino-2,6-dimetil-piperidina y 3,0 g de amina trietífica en 150 cc de cloroformo mientras se agita a 20-25° durante el curso de 20 minutos y seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otras 48 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora hasta sequedad en un vacío, se recoge el residuo en 200 cc de acetato etílico y se lava con un total de 100 cc de agua.
10. Después de secar sobre sulfato magnésico se separa el disolvente por destilación en un vacío y se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico, con lo cual se eluye el compuesto con una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol (9:1). La amida de ácido N-2,6-dimetil-piperidil-(1)-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico analíticamente pura, que se obtiene después de recrystalizar de cloroformo/metanol y de lavar con éter, funde a 262-265°.
- 15.
- 20.

25. EJEMPLO 2 - Amida de ácido N-3,5-dimetil-morfolinil-(4)-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico.

30. Se añaden en porciones en el transcurso de 20 minutos y mientras se agita a 20-25° 8,6 g de cloruro de 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoilo a una solución de 3,9 g de 3,5-dimetil-4-amino-morfolina y 3,0 g de a-



307270

- mina trietilica en 150 cc de cloroformo y seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otras 60 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora hasta sequedad en un vacío, se recoge el residuo en
5. 200 cc de acetato etílico y se lava con 100 cc de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico se separa el acetato etílico por destilación en un vacío y se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico, con lo cual se eluye la amida de ácido N-[3,5-dimetil-morfolinil-(4)]-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico con una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol (9:1). Después de recrystalizar de cloroformo/metanol el compuesto funde a 270-272°.
10. EJEMPLO 3 - Amida de ácido N-[octahidroazocinil-(1)]-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico.
15. Se añaden a 20-25° y mientras se agita en el transcurso de 20-25 minutos 5,7 g de cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico a una solución de 3,0 g de 1-amino-octahidroazocina y 2,0 g de amina trietilica y seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otras 48 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora hasta sequedad en un vacío, se recoge el residuo en 100 cc de acetato etílico y se lava con un total de 100 cc de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico se separa el acetato etílico por destilación en un vacío y se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico, con lo cual se eluye la amida de ácido N-[octahidroazocinil-(1)]-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico con una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol (9:1). Después de re-
- 20.
- 25.
- 30.

307270<sup>13</sup> DIC 1963



cristalizar de metanol/éter de petróleo el compuesto funde a 190-191°.

EJEMPLO 4 - Amida de ácido N-[piperidil-(1)-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico.

5. Se añaden a 20-25° durante el curso de 15 minutos y mientras se agita 8,6 g de cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico a una solución de 4,1 g de clorhidrato de N-amino-piperidina y 6,0 g de amina trietilica en 150 cc de cloroformo y seguidamente
10. se agita la mezcla de la reacción durante otras 48 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora hasta sequedad, se recoge el residuo en 200 cc de acetato etílico y se lava con un total de 100 cc de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico se separa el acetato etílico por destilación en un vacío y se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico, con lo cual
15. se eluye la amida de ácido N-[piperidil-(1)-7-2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico con una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol (9:1). Después de recristalizar de etanol el compuesto funde a 213-214°.
- 20.

NOTA

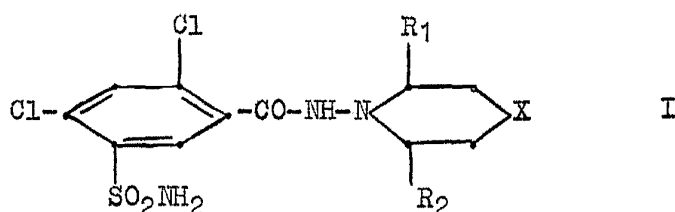
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza con fecha 20 de diciembre de 1963, nº 15.708/63, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los
- 25.
- 30.

307270

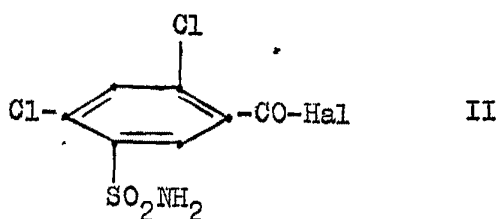


Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos", de fórmula I,

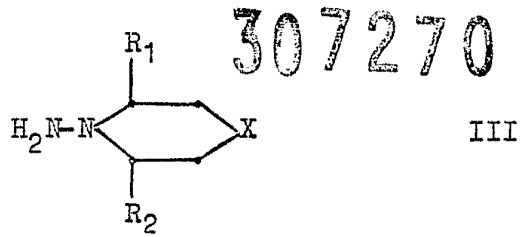


10. en la que X significa un átomo de oxígeno, el radical metileno, dimetileno o trimetileno y cada una de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un haluro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico de fórmula II,



15. en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, con una amina de fórmula III,

18 DIC. 1934



en la que X, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados,

- 2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid  
SANDOZ, A.G.

18 DIC. 1934

J. GOMEZ ACEBO Y MODE