



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1903. 37/LI/MK.

307271

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la producción de derivados hidracínicos".

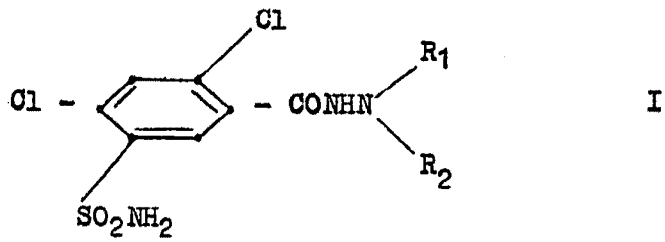
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

La presente invención proporciona derivados hidracínicos de fórmula I,

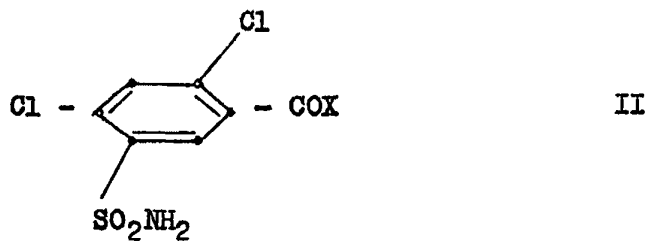
5.

307271



en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un radical aralquilo, y  $R_2$  significa un radical aralquilo.

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



en la que X significa un átomo de cloro o bromo, con un derivado hidracínico de fórmula III,



307271



964

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados.

- Un método para efectuar el procedimiento del presente invento es como sigue:- Se añade un haluro
5. de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico II a una solución de una hidracina III en un disolvente orgánico anhidro 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
10. 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 un poco más elevada con el fin de completar la
15. reacción. Luego se separa el disolvente por destilación, se recoge el residuo en un disolvente orgánico, por ejemplo acetato etílico, se lava la solución orgánica resultante con agua y luego se seca. El residuo que queda después de la evaporación del disolvente se purifica en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía sobre óxido aluminico.
20. Es ventajoso usar como haluro de ácido el cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico, aunque también puede usarse el bromuro de ácido correspondiente.
25. El cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico ha sido descrito y reivindicado en solicitud de patente suiza nº 15.708/63 de los mismos solicitantes, y se obtiene ventajosamente mediante calentamiento de ácido 2,4-dicloro-benzoico con ácido cloro-sulfónico, haciendo reaccionar el ácido 2,4-dicloro-5-cloro-sulfonil-benzoico resul
- 30.

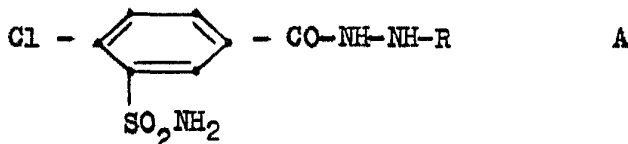
307271

18 DIC 1957



5. tante con solución acuosa o alcohólica de amoniaco para dar el compuesto sulfamílico correspondiente y convirtiendo a continuación el ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico en el cloruro de ácido benzoico subg. tituido de fórmula II correspondiente mediante reacción con cloruro tionílico.

Los compuestos de fórmula A,



10. en la que R significa un radical alquilo o arilo, han sido descritos previamente y se afirma que poseen propiedades diuréticas pronunciadas. Es, por lo tanto, sorprendente que los compuestos del invento, en contraste con los compuestos de fórmula (A) antes descritos, sólo tienen un efecto diurético débil o insignificante, mientras que su efecto antihipertensivo es pronunciado.

15. Por ejemplo, cuando se aplica una dosis de 20 mg/kg de 1,1-dibencil-2-(2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoil)-hidracina, la que es especialmente efectiva cuando se administra subcutáneamente, a ratas hipertensivas conscientes, 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

20.



- 5 -  
307271

DL<sub>50</sub> (la toxicidad aguda) para las ratas y los ratones queda en el orden de magnitud de g/kg.

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

10.

Los compuestos de fórmula I están indicados para usarse en el tratamiento de hipertonia, siendo la 1,1-dibencil-2-(2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoil)-hidracina especialmente útil para este fin.

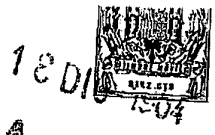
15.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma 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:-

20.

25.

- tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
  - jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invert y glucosa;
- 30.



307271

soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;

supositorios : aceites naturales o endurcidos y ceras.

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

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

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

EJEMPLO 1: 1-bencil-2-(2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoil)-hidracina.

20. Se añaden en porciones a 20-25° y mientras se agita 8,6 g de cloruro de 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoilo a una solución de 3,7 g de hidracina bencílica y 3,0 g de amina trietilica en 150 cc de cloroformo absoluto en el transcurso de 15 minutos y seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante otras 60 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora hasta sequedad en vacío, se recoge el residuo en 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 vacío y se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico, con lo cual se eluye la 1-bencil-2-(2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoil)-hi-

25.

30.

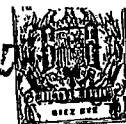
307271



dracina con una mezcla de disolventes de cloroformo/  
metanol (9:1). Después de recristalizar en metanol/  
éter de petróleo el compuesto funde a 151-153°.

5. El cloruro del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-  
-benzoico usado como material inicial se produce como  
sigue:-
- a) Acido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico.  
Se calienta hasta 130° durante 10 horas una  
mezcla de 95,5 g de ácido 2,4-diclorobenzoico y 261,0  
10. g de ácido clorosulfónico. Se enfría la solución oscu-  
ra resultante hasta la temperatura ambiente y se vier-  
te sobre 750 g de hielo, con lo cual precipita el áci-  
do 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico. Se separa el  
precipitado por filtración, se disuelve en éter, se  
15. separa un poco de agua y se seca la solución de éter  
sobre sulfato magnésico. Al concentrar la solución  
etérea precipita el ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-  
-benzoico en forma cristalina. Después de recristali-  
zar en éter/éter de petróleo el compuesto funde a 191-  
20. 192°.
- b) Sal amónica del ácido 2,4-dicloro-5-sulfa-  
mil-benzoico.  
Se añaden 3,4 cc de una solución acuosa de amo-  
niaco al 17,6 %, lentamente por gotas y mientras se  
25. agita, a una suspensión de 2,8 g de ácido 2,4-dicloro-  
5-clorosulfonil-benzoico en 4 cc de agua, con lo cual  
la mezcla se calienta por si misma y el valor pH se  
ajusta a 8. Se evapora la solución hasta sequedad en  
vacío, se disuelve el residuo en 10 cc de agua mien-  
30. tras se calienta y se añaden 2 gotas de solución con-

307271



- centrada de amoniaco. Después de enfriar precipita la sal amónica del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico en forma cristalina. Después de recrystalizar una vez más en agua y de añadir una pequeña cantidad de amoniaco la sal amónica funde a 188-190°.
5. a) Cloruro del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico.
- Se añaden lentamente y mientras se agita 100 cc de una solución amónica etanólica al 20 % a una
10. 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°. A continuación se agita durante otras 2 horas a la temperatura ambiente; se evapora la mezcla de la reacción hasta
15. sequedad en un vacío, se tritura con 200 cc de éter, se filtra, se seca bien en vacío y se añaden 23 g de cloruro tionílico al residuo. Se calienta durante una hora hasta 100°, se evapora hasta sequedad en un vacío, se hierve el residuo dos veces, cada vez con 100 cc
20. de benceno y se separa cada vez la substancia no disuelta por filtración. Se concentran y enfrían los extractos de benceno combinados, con lo cual precipita el cloruro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico en forma cristalina. Después de recrystalizar en benceno o acetato etílico/éter de petróleo el compuesto
25. funde a 172-173°.
- EJEMPLO 2: 1,1-dibencil-2-(2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoil)-hidracina.
- Se añaden en porciones y mientras se agita a
30. 20-25° 8,6 g de cloruro de 2,4-dicloro-5-sulfamil,ben

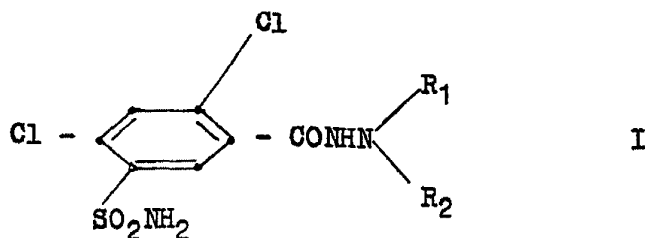


307271

- zollo a una solución de 6,4 g de hidracina N,N-diben  
oflica y 3,0 g de amina trietilica en 150 cc de clo  
roformo absoluto en el transcurso de 15 minutos y se  
guidamente se agita la mezcla durante otras 48 horas  
a la temperatura ambiente. Luego se evapora hasta se  
quedad en vacío, se recoge el residuo en aproximada  
mente 100 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 vacío y  
se cromatografía el residuo sobre óxido aluminico,  
con lo cual se eluye la 1,1-dibencil-2-(2,4-dicloro-  
5-sulfamil-benzoil)-hidracina con una mezcla de disol  
ventes de cloroformo/metanol (9:1). Después de recrís  
talizar en cloroformo/éter el compuesto funde a 188°.
- 5.
- 10.
- 15.
- N O T A
- Descrita suficientemente la naturaleza del in  
vento, así como la manera de realizarlo en la prácti  
ca, debe hacerse constar que las disposiciones ante  
riormente indicadas, son susceptibles de modificacio  
nes de detalle en cuanto no alteren su principio fun  
damental. También se hace constar que el invento co  
rresponde a una Solicitud de Patente presentada en  
Suiza, con fecha 20 de diciembre de 1963 nº 15.709/63;  
acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conce  
den los 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 DERIVADOS HIDRACINICOS"; caracterizándose por lo  
siguiente:
- 20.
- 25.
- 30.

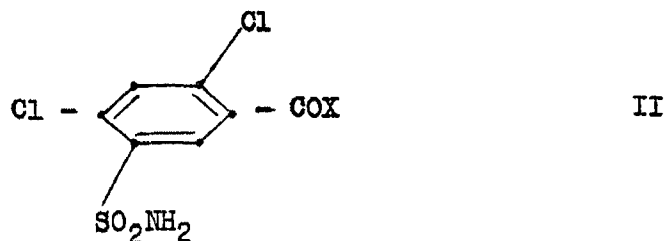


1a.- "Procedimiento para la producción de derivados hidracínicos" de fórmula I,



5.

en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical aralquilo, y R<sub>2</sub> significa un radical aralquilo, caracterizado porque se hace reaccionar un haluro de ácido 2,4-dicloro-3-sulfamil-benzoico de fórmula II,



en la que X significa un átomo de cloro o bromo, con un derivado hidracínico de fórmula III,



307271



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes indicados.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el haluro de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico, se reacciona con una solución de hidracina III en un disolvente orgánico.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se añade una base orgánica terciaria a la mezcla de reacción.

10. 4ª.- "Procedimiento para la producción de derivados hidracínicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid

18 DIC 1964

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY