

RECEIVED
MAY 11 1934



305349

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS".

- - - - -

Memoria descriptiva

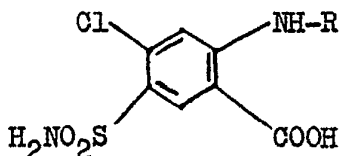
Por las DAS No. 1.174.797 se conoce un procedimiento para la preparación de ácidos sulfamilantranfílicos, en el cual se hace reaccionar ésteres del ácido sulfamilbenzoico dihalogenado con aminas para obtener ésteres de ácido sulfamilantranfílico y, a continuación, éste se saponifica para obtener el ácido carboxílico libre.

5

Se ha descubierto ahora con sorpresa que se obtienen ácidos sulfamilantranfílicos de la fórmula general



10



15

en la que R significa el grupo bencilo, furfurilo o tenilo, si se hacen reaccionar haluros de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico, amidas de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico o hidrazidas de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico con aminas de la fórmula general NH₂R y las amidas de ácido 4-cloro-5-sulfamil-antranílico correspondiente sustituidas que se obtienen, eventualmente sin necesidad de aislarlas, se saponifican por vía alcalina.

20

25

30

35

Como haluros de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico entran en consideración cloruros, bromuros o yoduros de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico, cloruros, bromuros o yoduros de ácido 4,6-dicloro-3-sulfamil-benzoico así como cloruros, bromuros o yoduros de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bromo-benzoico. Para la reacción de estos haluros con bencil-, furfuril- o tenil-amina se necesitan al menos 2 moles de las citadas aminas por 1 mol de los haluros de ácido 6-halógeno-benzoico sustituidos, ya que, por una parte, el átomo de halógeno en la posición 6 y, por otra, el haluro de ácido, reaccionan con sendos moles de las citadas aminas. En general, sin embargo, se empleará un exceso considerablemente mayor de amina, puesto que en esta reacción quedan libres 2 moles de haluro de hidrógeno, que deben ser fijados. Al emplear furfuril- o tenil-amina como aminas que técnicamente son de difícil acceso, como participantes en la condensación, es adecuado disminuir el exceso de amina y añadir, para fijar el haluro de hidrógeno, una base orgánica terciaria, como trietilamina, piridina o



40 dimetilanilina. Ventajosamente, los haluros se incorporan por porciones a temperaturas entre 0 y 20°, con agitación, en el componente amínico en exceso, formándose la correspondiente amida de ácido dihalógeno-sulfamil-benzoico y llevándose entonces a término la reacción por calentamiento a temperaturas entre 60 y 130°, preferiblemente entre 80 y 110°. El tiempo de reacción asciende en general a 30-120 minutos.

45 Para aislar las amidas primeramente formadas de la solución de reacción se incorpora ésta por agitación adecuadamente en ácido acético diluído y la mezcla obtenida, con enfriamiento por hielo, se ajusta a pH de 4-5 por la adición de ácido clorhídrico diluído. La amida de ácido sulfamilantranílico se separa entonces en la mayoría de los casos en forma sólida y se aísla por 50 filtración. Del filtrado pueden recuperarse prácticamente sin pérdidas las aminas empleadas en exceso.

La saponificación de las amidas de ácido sulfamilantranílico obtenidas como productos intermedios se realiza por calentamiento a reflujo durante 2-5 horas en una cantidad 10-20 veces mayor de lejía de sosa o potasa cáustica 1N a 2N. Resulta entonces en 55 cada caso una solución que es transparente en caliente, de modo que resulta superflua la adición de un disolvente orgánico. A continuación, la solución de reacción se ajusta ventajosamente con ácido acético glacial a un pH entre 7,5 y 8,0 se filtra eventualmente para separarla de un poco de material no saponificado separado y el producto final se precipita por medio de ácido clorhídrico a pH de 2,5. 60

La realización del procedimiento de acuerdo con el invento partiendo de haluros de ácido sulfamibenzoico, sin embargo, es 65 también posible si las amidas de ácido sulfamilantranílico for-

3 093 49



masas como productos intermedios no se aislan de la solución de reacción, sino que la saponificación alcalina de estas amidas se realiza directamente con la mezcla de reacción obtenida.

70 La preparación de los haluros de ácido sulfamilbenzoico necesarios para esta forma del procedimiento, por ejemplo, de los cloruros de ácido sulfamilbenzoico, se realiza según métodos conocidos, por ejemplo, por ebullición de los correspondientes ácidos benzoicos con cloruro de tionilo en exceso, eventualmente con adición de un disolvente inerte, como por ejemplo dioxano. Después de efectuada la reacción, es decir, después de 1-2 horas, el 75 disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se extraen bajo vacío y el residuo obtenido se utiliza directamente en la forma antes descrita para la reacción con aminas.

80 El carácter avanzado del procedimiento de acuerdo con el invento respecto al procedimiento conocido por la DAS 1.174.797, en el cual se preparan primero ésteres a partir de los cloruros de ácido sulfamilbenzoico que, a continuación, se hacen reaccionar con las aminas para obtener los correspondientes ésteres de ácido antranílico, reside en el hecho de que se economiza una etapa de la reacción (la preparación de los ésteres). La preparación de 85 los ácidos sulfamilantranílicos obtenidos de acuerdo con el procedimiento, por consiguiente se simplifica considerablemente en relación con el procedimiento conocido por la DAS 1.174.797. La ventaja del procedimiento de acuerdo con el invento frente a los 90 procedimientos conocidos por las Memorias de las Patentes alemanas 1.122.541 y 1.129.501 para la preparación de ácidos sulfamilantranílicos ha de verse en el hecho de ser más baja la temperatura de reacción. Los rendimientos con el procedimiento de acuerdo con el invento se aumentan sustancialmente puesto que, a

309349 7 JUN.



95 consecuencia de las temperaturas de reacción más bajas, no aparecen resinificaciones ni reacciones secundarias causadas por la labilidad del grupo básico en posición 2 a las temperaturas superiores.

100 Otra forma de ejecución ventajosa del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en que se hacen reaccionar amidas de ácido 2-halógeno-4-cloro-5-sulfamil-benzoico con aminas de la fórmula general NH_2R . Como tales amidas pueden emplearse, por ejemplo: amida, metilamida, dimetilamida, etilamida, dietilamida, propilamida, 2-hidroxietilamida, 3-hidroxi-propilamida y alilamida de
105 ácido 3-sulfamil-6-fluor-4-cloro-benzoico. De igual modo, pueden utilizarse también las correspondientes amidas de ácido 2-cloro y 2-bromo-4-cloro-sulfamil-benzoico que estén mono- o di-sustituídas por grupos alcoholo. Los sustituyentes del grupo carbonamida pueden también ser restos aralifáticos, como restos bencilo o
110 fenetilo, también pueden ser de naturaleza aromática, por ejemplo, en las anilidas de ácido benzoico correspondientemente sustituidas. El átomo de nitrógeno del grupo carbonamida puede ser también miembro de un sistema anular heterocíclico saturado, es decir, pueden ser pirrolididas, piperididas, morfolidas o piperazidas
115 sustituidas en posición para, de ácido 3-sulfamil-6-halógeno-4-cloro-benzoico. Ventajosamente, se pueden emplear también hidrazidas de ácido 6-fluor-(cloro, bromo)- 4-cloro-3-sulfamil-benzoico, cuyo grupo- hidrazida esté sustituido eventualmente, por ejemplo, por restos alcoholo inferiores o por restos arilo, para la reac-
120 ción con las citadas aminas.

La reacción de las correspondientes amidas o hidrazidas con bencil-, furfúril- o tenil-amina, se realiza en correspondencia con la forma descrita para los haluros de ácido. La reacción, sin

3 09349 7 JUN.



125 embargo, se logra ya en este caso con un mol de amina por mol
de la amida de ácido benzoico, aunque también, en general, se
emplea un exceso. También en este caso se puede disminuir la
cantidad de la amina empleada si se añaden agentes fijadores
de haluro de hidrógeno, como se ha descrito antes. La forma de
trabajo se corresponde también con la descrita para los haluros
130 de ácido. La saponificación de las amidas o hidrazidas de ácido
sulfamilantranílico para obtener los productos del procedimiento
fué descrita arriba minuciosamente. El procedimiento de acuerdo
con el invento puede también realizarse según esta variante del
procedimiento, igualmente sin aislamiento de las amidas o hi-
135 drazidas de ácido antranílico obtenidas como productos interme-
dios. La otra ventaja de emplear temperaturas de reacción consi-
derablemente menores fué explicada ya al hablar de la reacción
de los haluros de ácido correspondientes.

140 La preparación de las amidas o hidrazidas de ácido 3-sul-
famil-4-cloro-6-halógeno-benzoico empleadas de acuerdo con el
procedimiento, se obtiene, por ejemplo, del modo usual por reac-
ción de los correspondientes haluros con aminas o hidrazinas a
temperaturas bajas, eventualmente en presencia de disolventes
orgánicos inertes.

145 El procedimiento de acuerdo con el invento es extraordina-
riamente sorprendente ya que no podía preverse que un grupo car-
bonamida que, o bien existe en el material de partida, o bien se
obtiene como producto intermedio en la reacción con las citadas
aminas, y que en general no posee en absoluto carácter activador
150 señalado, activará el átomo de halógeno en posición orto de modo
que sea permutado fácilmente con las citadas aminas, al paso que
el átomo de cloro en posición para no resulta influenciado. Tam-

3 093 49,7 JUN



155 poco era de esperar que la activación por el grupo carbonamida fuera tan lejos que pudieran rebajarse considerablemente las temperaturas de reacción frente a los ácidos carboxílicos. Finalmente, fué sorprendente sobre todo comprobar que el grupo carbonamida, en sí difícilmente saponificable, se disociara por saponificación alcalina en condiciones en las cuales el resto básico lábil en posición 2 no es disociado ni modificado. Más bien habría debido esperarse que, en especial el resto tenilamino y el furfurilamino en posición 2 fueran separados, antes de que se saponificara el grupo carbonamido.

Los productos del procedimiento son valiosos diuréticos y saluréticos.

165 Ejemplo 1

a) 25,3 g de amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico (0,1 moles) y 40 c.c. de furfurilamina recién destilada, se calientan sobre el baño de vapor, con agitación, durante 2 horas. Se incorpora entonces la solución de reacción en 0,4 l de ácido acético al 10% y, después de enfriar a 0°, se filtra con succión el precipitado cristalizado incoloro. El producto húmedo, lavado con agua, se saponifica por calentamiento de dos horas a reflujo en 0,3 ml de NaOH 2N. La solución de reacción se diluye con el mismo volumen de agua, se ajusta con ácido acético glacial a pH 8,0 y se decolora con 1 g de carbón activo, agitando. Del filtrado precipita el producto final por ácido clorhídrico a pH 2,5 con enfriamiento con hielo, el cual se seca, después de lavado con agua, sobre el baño de vapor. Rendimiento, 31,5 g (91% del teórico), p. desc. 206°C.

180 Se obtiene el mismo compuesto si en lugar de la amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico, se emplean 26,8 g

3 0 9 3 4 9, JUN



de la hidrazida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico como material de partida.

185 Se obtiene el mismo compuesto si, en lugar de la amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico, se emplean 28,0 g de la dimetilamida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico.

b) 27,2 g de cloruro del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico (0,1 moles) se incorporan por porciones a 0-10°, con agitación en 60 c.c. de furfurilamina recién destilada, la mezcla 190 se calienta en 10 minutos a 90°C y se sigue agitando todavía 2 horas a esta temperatura. El producto intermedio que se separa en forma cristalizada por incorporación, agitando, de la solución del producto de reacción en 0,5 l, de ácido acético al 10%, se filtra con succión, se saponifica por calentamiento durante 3 ho- 195 ras a reflujo en 0,3 ml de NaOH 2N y el producto final se aísla como se ha descrito en a). Rendimiento, 28,2 g (85% del teórico). P. de desc. 206°C.

Ejemplo 2

ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilamino-benzoico.

200 a) 26,9 g de amida del ácido 3-sulfamil-4,6-dicloro-benzoico (0,1 moles) se calientan en 60 c.c. de bencilamina durante 2 horas con agitación a 110°. La mezcla de reacción es incorporada entonces en 0,5 l de ácido acético al 10%, se filtra con succión el producto intermedio separado en forma cristalizada y se sapo- 205 nifica por calentamiento durante 2 horas a reflujo en 0,3 l de NaOH 2N. El producto final se aísla análogamente al ejemplo 1a y se purifica por recristalización desde etanol. Rendimiento 25,2 g (74% del teórico). P. de desc. 244°C.

210 Se obtiene el mismo compuesto si, en lugar de la amida del ácido 3-sulfamil-4,6-dicloro-benzoico, se emplean 25,3 g de la

3 09349



amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico.

Se obtiene el mismo compuesto si, en lugar de la amida del ácido 3-sulfamil-4,6-dicloro-benzoico, se emplean 29,7 g de etil amida del ácido 3-sulfamil-4,6-dicloro-benzoico ó 34,5 g de la anilida del ácido 3-sulfamil-4,6-dicloro-benzoico.

b) A 0-10°, se incorporan 25,3 g de cloruro del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluor-benzoico (0.1 moles) en porciones, con agitación, en 80 c.c. de bencilamina, se lleva a término la reacción por calentamiento de dos horas a 90° y se trabaja como se ha descrito en a). Rendimiento, 28,0 g (82% del teórico). P. de desc. 244°C.

Ejemplo 3

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

31,4 g de amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-5-bromobenzoico (0,1 moles) se calientan al baño de vapor con agitación en 60 c.c. de 2-tenilamina recién destilada, durante dos horas, el producto de condensación se aísla por precipitación con 0,5 l de ácido acético al 10% y se saponifica por ebullición durante dos horas con 0,3 l de NaOH 2N análogamente al ejemplo 1a. Después de recristalizar desde etanol/agua, rendimiento 27,0 g (87% del teórico). P. de desc. 202°C.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 21 de Octubre de 1.964, bajo el número F 44 276 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

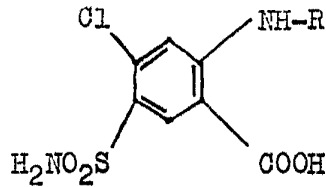
1). Un procedimiento para la preparación de ácidos sulfamilantra-



7 JUN

nílicos de la fórmula general

240



245

en la que R representa el grupo bencilo, furfurilo o tenilo, caracterizado porque se hacen reaccionar haluros de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico, amidas de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico o hidrazidas de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-halógeno-benzoico con aminas de la fórmula general NH_2R y las amidas de ácido 4-cloro-5-sulfamilantranílico correspondientemente sustituidas obtenidas, se saponifican por vía alcalina, eventualmente sin aislarlas.

250

2). UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS.

255

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

Madrid, 13 de Febrero de 1.965