



320439

320439

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

a favor de:

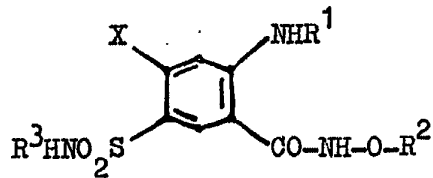
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt - (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS"

-----

Memoria descriptiva

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de amidas de ácidos sulfamilantranílicos de la fórmula general I



(I)

320439

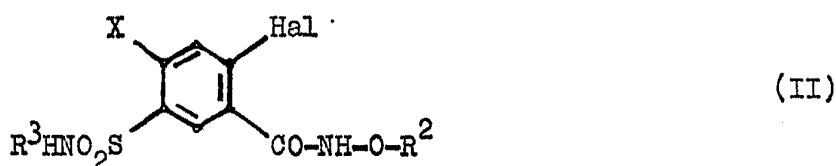
6



en la que R<sup>1</sup> significa el grupo bencilo, furilmetilo o tenilo,  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de cadena rec-  
 ta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, R<sup>3</sup> significa un  
 átomo de hidrógeno o el grupo metoxi y X es un átomo de cloro  
 o de bromo, que se caracteriza porque, o bien

10

a) se hace reaccionar una amida de ácido dihalógeno-sulfamil-  
 benzoico de la fórmula general II



15

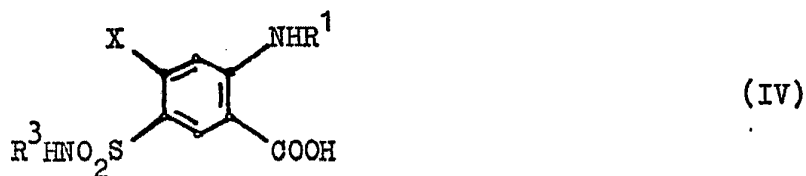
en la que Hal significa un átomo de halógeno, con una amina de  
 la fórmula general III



o

20

b) se hace reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfami-  
 lantranílico de la fórmula general IV



25

con un compuesto de la fórmula general V



Como componentes de partida de la fórmula general II para  
 la forma del procedimiento caracterizada según a) entran en -  
 consideración, por ejemplo: las hidroxiamidas, metoxiamidas, -  
 etoxiamidas, propoxiamidas o isopropoxiamidas de los siguien-  
 tes ácidos dihalógeno-sulfamil-benzóicos: ácido 3-sulfamil-

30

320439

6



35 4,6-diclorobenzóico, ácido 3-sulfamil-4,6-dibromobenzóico, ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bromo-benzóico, ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-fluoro-benzoico, ácido 3-sulfamil-4-bromo-6-fluoro-benzóico, siendo ya conocidos los mencionados ácidos dihalógeno-sulfamil-benzóicos.

40 Para la preparación de las correspondientes hidroxiamidas o alcoxiamidas de estos ácidos sulfamilbenzóicos de la fórmula general II en la que  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno, se hacen reaccionar los mencionados ácidos dihalógeno-sulfamil-benzóicos a temperaturas entre 80 y 100° C., eventualmente con adición de dioxano como agente diluyente, con cloruro de tionilo en exceso, el cloruro de tionilo no consumido y el disolvente se expulsan por destilación en vacío y el cloruro de ácido carboxílico resultante, por lo general amorfo, se hace reaccionar, sin purificación 45 ulterior, en tetrahidrofurano acuoso, a temperaturas entre 0 y 20°C, con un exceso de una amina de la fórmula general V. La reacción puede también ventajosamente llevarse a cabo con una cantidad equivalente de la amina pertinente en piridina. En cualquier caso, una vez terminada la reacción, la solución de reacción es vertida en ácido acético diluido y la amida que se separa es purificada por recristalización desde etanol-agua, benceno o éster acético-éster de petróleo. Como aminas de la fórmula general V entran en consideración, por ejemplo: O-metil-hidroxilamina, 50 O-etil-hidroxilamina, O-n-propil-hidroxilamina u O-isopropil-hidroxilamina.

60 Para la preparación de las sustancias de partida de la fórmula II, en la que  $R^3$  significa el grupo metoxi, los correspondientes ácidos 3-metoxisulfamil-4,6-dihalógeno-benzóicos se transforman, de la manera arriba descrita, pasando por el correspon-

320439



diente cloruro de ácido, en la correspondiente hidroxí-amida o alcoxi-amida. La preparación de tales ácidos 3-alcoxisulfamí-4,6-dihalógeno-benzóicos se describe en la solicitud de patente mexicana 83686.

65

La reacción de intercambio de halógeno con las aminas de la fórmula general III, bencilamina, furilmetilamina y tenilamina, según a), se realiza a temperaturas entre 50 y 120°C. - Las gamas de temperatura preferidas son de 60-80°C. al intercambiar un átomo de fluor y de 80-110°C. al intercambiar un átomo de cloro o de bromo.

70

Para una reacción completa se necesitan por lo menos dos equivalentes de una amina de la fórmula general III, puesto que debe ser fijado un equivalente de haluro de hidrógeno. - Ventajosamente, sin embargo, se elige un exceso de 3-5 equivalentes de la amina, puesto que, de este modo, por una parte, se acelera la reacción y, por otra, la mezcla de reacción permanece líquida, resultando superflua la adición de un disolvente. Pero también, en especial si deben hacerse reaccionar los valiosos componentes amínicos furilmetilamina o tenilamina, puede emplearse solo un equivalente de esta base y añadir, en calidad de agente fijador del ácido, una amina terciaria, como piridina, trietilamina o dimetilánilina y, eventualmente, todavía un disolvente indiferente miscible con agua, como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, éter monometílico de etilenglicol o éter dimetílico de dietilenglicol. Para la preparación, la solución de reacción se vierte en ácido acético diluido, separándose los productos finales de la fórmula general I normalmente en forma cristalizada. Para

75

80

85

320439



90

la ulterior purificación se recristalizan ventajosamente desde etanol o etanol-agua, eventualmente añadiendo carbón activo.

95

El procedimiento de acuerdo con el invento es sorprendente puesto que no era de prever que un grupo de amida carboxílica, que en general carece de un carácter activador señalado, - active el átomo de halógeno en posición orto de manera que sea intercambiado sin dificultad alguna con las citadas aminas, al paso que el átomo de cloro en posición para no es influenciado.

100

La forma del procedimiento caracterizada en a), sin embargo, es menos apropiada para la preparación de los productos del procedimiento de la fórmula general I, en la que  $R^2$  significa un átomo de hidrógeno, ya que las correspondientes hidroxiamidas de la fórmula general II, a las temperaturas de reacción precisas para el intercambio de halógeno, sufren ya en parte reacciones secundarias.

105

Los productos del procedimiento pueden también obtenerse según la forma del procedimiento descrita en b), haciendo reaccionar derivados funcionales reactivos de ácidos carboxílicos de la fórmula general IV con aminas de la fórmula general V. - Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IV que sirven entonces de base, fórmula en la cual  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno, son conocidos. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IV, en la que  $R^3$  significa el grupo metoxi, han sido - descritos en la solicitud de patente mexicana 83686. Como derivados reactivos de estos ácidos de la fórmula general IV entran en consideración, sobre todo, el anhídrido simétrico, un anhídrido mixto, la azida, ésteres activados, como, por ejemplo, -

115

320439



éster nitrofenílico, éster cianometílico, éster tiofenílico, éster N-hidroxi-ftalimídico y, caso de que R<sup>1</sup> signifique un resto bencilo, también el cloruro de ácido carboxílico. Además, los pasos intermedios activados pueden producirse también in situ por medio de los agentes de condensación conocidos por la química de los péptidos, por ejemplo, carbodiimida de dicitiohexilo, carbonildimidazol, oxiclорuro de fósforo, clorofosfito de dietilo o pirofosfito de tetraetilo.

Es especialmente ventajoso el empleo del anhídrido simétrico de un ácido de la fórmula general IV, ya que el mismo puede obtenerse de manera sencilla a partir del ácido correspondiente mediante carbodiimida de dicitiohexilo en tetrahidrofurano, - cristaliza bien, puede guardarse durante el tiempo que se quiera y da rendimientos casi cuantitativos en carbonamida.

El anhídrido mixto, por ejemplo, puede obtenerse por reacción del ácido correspondiente con cantidades equivalentes de éster etílico del ácido cloro-fórmico y trietilamina en tetrahidrofurano absoluto a temperaturas entre -10 y 0°C., y el cloruro por reacción con cloruro de tionilo en exceso a temperaturas entre 50 y 90°C. Los ésteres activados se preparan ventajosamente a partir del cloruro y los alcoholes correspondientes por reacción a temperaturas entre 0 y 10°C. en un disolvente - inerte, en presencia de un equivalente de trietilamina, Para la preparación de la azida se hace reaccionar el cloruro, de la manera usual, transformándolo en la hidrazida y ésta, a 0°C., - se hace reaccionar con un equivalente de ácido nitroso.

Para preparar los productos del procedimiento según la forma indicada en b), el derivado reactivo de los ácidos carboxí-

320439



145 licos de la fórmula general IV, a temperatura ambiente, se incor-  
poran ventajosamente en una solución de hidroxilamina, O-metil-  
hidroxilamina, O-etil-hidroxilamina, O-n-propil-hidroxilamina u  
O-isopropil-hidroxilamina en exceso, haciendo esta incorporación  
por porciones y llevando hasta el final la reacción del cloruro,  
de la azida o del anhídrido mixto a temperaturas entre 0 y 20°C.  
150 Para la reacción del anhídrido simétrico y del éster activado, -  
se calienta durante breve tiempo a temperaturas más elevadas, -  
de hasta unos 60°C, preferiblemente entre 30 y 50°C hasta que -  
se obtenga disolución completa. Se diluye entonces con agua, el  
pH de la mezcla se ajusta con un ácido, como el acético, a 7,0-  
155 7,5 y se deja que el producto de la reacción de la fórmula gene-  
ral I cristalice a temperaturas bajas, de unos 0°C. Esta forma  
de trabajo es válida tanto para el anhídrido simétrico de los -  
componentes de partida como también para los correspondientes -  
cloruro o azida de ácido carboxílico o éster activado del ácido  
160 carboxílico.

La reacción que se realiza pasando por un anhídrido mixto  
puede llevarse a cabo, ventajosamente, sin aislarlo, disolvien-  
do cantidades equimolares de un ácido de la fórmula general IV  
y éster etílico del ácido cloro-fórmico en tetrahidrofurano abso-  
luto, añadiendo a 0°C. la cantidad equimolar de trietilamina an-  
165 hidra y, 10 minutos después de terminada la adición, agregando,  
también a 0°C., de una vez, una base de la fórmula general V en  
un exceso 1,5 a 2 molar. Se deja reaccionar todavía durante una  
hora aproximadamente a temperatura ambiente, se concentra la so-  
lución de reacción, se diluye con agua y se deja que el produc-  
170 to final de la fórmula general I cristalice a pH 7,0-7,5.

320439



175 Los productos del procedimiento de la fórmula general I se caracterizan por una acción diurética y salurética muy buena, - escasa segregación de potasio y toxicidad muy reducida. Frente a los análogos conocidos de constitución semejante, la duración de la acción se prolonga considerablemente, a igualdad de efecto total. Los nuevos compuestos, en especial la 4-cloro-N- $\sqrt{2}$ -furil-metil-5-sulfamil-metoxiamida o hidroxiamida, pueden, - por consiguiente, emplearse con ventaja especial para la terapia de estados edematosos si se desea una eliminación suave - del agua. Los productos del procedimiento poseen propiedades - hipotensoras, pero también pueden combinarse con hipotensores para el tratamiento de estados hipertónicos.

180 Los productos del procedimiento pueden administrarse por vía oral y también por vía parenteral. Ventajosamente, pueden incorporarse a los excipientes farmacéuticos usuales, tales como féculas, lactosa, tragacanto, estearato de magnesio, para formar tabletas, grajeas, cápsulas o también ampollas.

Ejemplo 1

190 Metoxiamida de ácido 4-cloro-N- $\sqrt{2}$ -furilmetil-5-sulfamilantranílico

195 En la solución de 2,0 g. de O-metil-hidroxilamina en 50 c. c. de tetrahidrofurano acuoso al 50% se incorporan a temperatura ambiente 6,44 g. del anhídrido simétrico del ácido 4-cloro-N- $\sqrt{2}$ -furilmetil-5-sulfamilantranílico (10 moles), la mezcla se calienta durante 5 minutos a 60°C., la solución de reacción transparente se diluye luego con 100 c.c. de agua y se ajusta a pH 7,5 con carbonato de sosa 2N. La metoxiamida, después de

320439

6



200

reposito durante la noche, se filtra con succi3n a 0°C y se lava con agua. Prismas incoloros de p. de f. 165°C. Rendimiento: 3,1 g.

El anh3drido del 3cido 4-cloro-N-[2-furilmetil]-5-sulfamilantran3lico empleado como material de partida puede prepararse como sigue:

205

A la soluci3n de 66,2 g. de 3cido 4-cloro-N-[2-furilmetil]-5-sulfamilantran3lico en 0,6 l. de tetrahidrofurano se le a3aden 41,2 g. de carbodiimida de dicitclohexilo. Despu3s de un reposo de 18 horas a temperatura ambiente, se destruye la carbodiimida que no ha reaccionado por la adici3n de 10 c.c. de 3cido ac3tico glacial, se filtra con succi3n la dicitclohexilurea precipitada y se concentra el filtrado por evaporaci3n. El producto bruto cristalizado se liberta de productos secundarios por ebullici3n con 0,8 l. de etanol, se disuelve luego con calentamiento suave en 0,2 l. de dimetilformamida y, a temperatura ambiente, se precipita de nuevo en forma cristalizada por la adici3n en porciones de, en total, 0,2 l. de agua. Despu3s de lavar con dimetilformamida al 50% y agua, se seca al aire. Rendimiento: 38 g. de prismas amarillentos que, a 183-185°C., se descomponen volvi3ndose m3s oscuros.

210

215

220

Ejemplo 2

Hidroxiamida del 3cido 4-cloro-N-[2-furilmetil]-5-sulfamilantran3lico

225

A la soluci3n de 13,8 g. de clorhidrato de hidroxilamina (0,2 moles) en 40 c.c. de agua se a3aden, enfriando con hielo, 40 c.c. de NaOH5N y luego 60 c.c. de tetrahidrofurano. En esta mezcla, a temperatura ambiente, agitando, se incorporan en porciones 12,9 g. del anh3drido sim3trico del 3cido 4-cloro-N-

320439



230 2-furilmetil-5-sulfamilantranílico (20 milimoles) y se sigue agitando todavía durante una hora. La hidroxiamida que, después de diluir la solución de reacción con 0,2 l. de agua y ajuste del pH a 7,5 con carbonato de sosa 2N, se separa en forma cristalizada enfriando en agua-hielo durante varias horas, se recristaliza desde 100 c.c. de agua. Se obtienen 4,3 g. de cristales incoloros con punto de descomposición de 167°C.

235 Ejemplo 3

Ettoxiamida del ácido 4-cloro-N-2-furilmetil-5-sulfamilantranílico

240 La mezcla constituida por 31,3 g. de etoxiamida del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamilbenzónico (p. de f. 207°C.) (0,1 moles) preparada a partir del cloruro del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamilbenzónico y O-etil-hidroxilamina y por 50 c.c. de furilmetilamina se agita una hora a 100°C. La solución de reacción transparente se vierte luego en 1,0 l. de ácido acético al 5% y el producto de condensación que se separa en forma sólida se recristaliza desde etanol al 50%, con adición de carbón activo. Prismas  
245 incoloros de p. de f. 194°C. Rendimiento, 22,5 g.

Ejemplo 4

Metoxiamida del ácido 4-cloro-N-bencil-5-sulfamilantranílico

250 En la solución de 15 g. de O-metil-hidroxilamina en 0,3 l. de tetrahidrofurano al 80% se incorporan enfriando con hielo y agitando 32,2 g. de cloruro del ácido 4-cloro-N-bencil-5-sulfamilantranílico, en porciones, dentro de un período de 15 minutos. Inmediatamente después, la mezcla se concentra hasta un tercio, se diluye con 0,2 l. de agua y se ajusta al valor de pH de 7,5. El producto bruto que se separa en forma cristalizada se purifi

320439



ca por recristalización desde etanol-agua, con adición de carbón decolorante. Rendimiento, 21,8 g. p. de f. 187°C.

260 El cloruro del ácido 4-cloro-N-bencil-5-sulfamylantranílico necesario como material de partida puede prepararse como sigue: A la solución de 34,1 g. de ácido 4-cloro-N-bencil-5-sulfamylantranílico en 100 c.c. de dioxano se añaden a gotas a 80° con agitación 20,0 c.c. de cloruro de tionilo y se agita todavía durante 15 minutos a esta temperatura. Desde la solución de reacción enfriada a temperatura ambiente se precipita el cloruro en forma de aceite añadiendo 0,3 l. de éter de petróleo, aceite que al triturar con éter de petróleo fresco cristaliza.

Ejemplo 5

270 Isopropoxiamida del ácido 4-cloro-N-bencil-5-sulfamylantranílico

Análogamente al ejemplo 4, se hacen reaccionar 25 g. de O-isopropil-hidroxilamina con 32,3 g. de cloruro del ácido 4-cloro-N-bencil-5-sulfamylantranílico y se recristaliza la amida desde etanol-agua. Prismas incoloros p. d. f. 162°C. Rendimiento, 22,5 g.

Ejemplo 6

280 Metoxiamida del ácido 4-cloro-N-2-tenil-5-sulfamylantranílico

28,3 g. de metoxiamida del ácido 2-fluoro-4-cloro-5-sulfamil-benzóico (p. de f. 220°C.) (0,1 moles) se calientan durante una hora con agitación, sobre el baño de vapor, con 60 c.c. de 2-tenilamina. La solución de reacción se vierte en -

320439



285

0,6 l. de ácido acético 10%, separándose una resina amarillo - clara, que en el curso de algunas horas cristaliza a temperatura ambiente. Se purifica por recristalización desde etanol-agua con adición de carbón decolorante. P. de f. 168-169°C. Rendimiento 19,0 g.

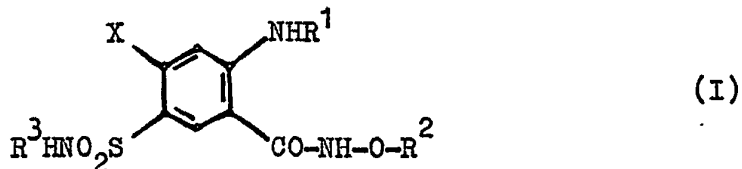
290

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 8 de Diciembre de 1,964, bajo el número F 44 629 IVb/12 q, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

295

1). Un procedimiento para la preparación de amidas de ácidos - sulfamilantranílicos de la fórmula general I,

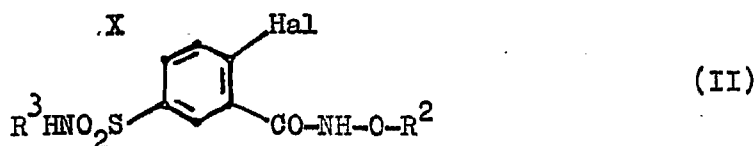


300

en la que R<sup>1</sup> significa el grupo bencilo, furilmetilo o tenilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi y X es un átomo de cloro o de bromo, caracterizado porque, o bien a) se hace reaccionar una amida de ácido dihalógeno-sulfamilbenzónico de la fórmula general

305

II



310

en la que Hal es un átomo de halógeno, con una amina de la fórmula general III,

320439

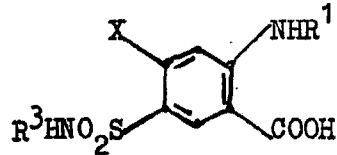
6



(III)

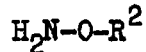
o b) se hace reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfamila<sub>n</sub>tranílico de la fórmula general IV

315



(IV)

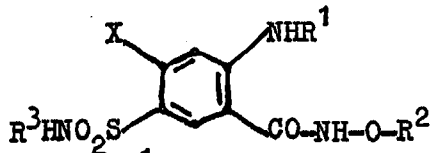
con un compuesto de la fórmula V,



(V)

320

2). Un procedimiento para la preparación de amidas de ácidos sulfamila<sub>n</sub>tranílicos de la fórmula general I,



(I)

325

en la que R<sup>1</sup> es el grupo bencilo, furilmetilo o tenilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi y X es un átomo de cloro o de bromo.

330

3). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS".

Esta Memoria consta de 13 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 6 de Diciembre de 1.965