



327478

327478

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:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS N-FURFURIL-5-SULFAMIL-ANTRANILICOS".

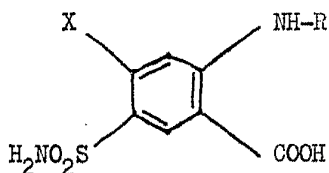
-----

Memoria descriptiva

Se conocen ya ácidos 5-sulfamilantranílicos sustituidos con halógeno con propiedades saluréticas y diuréticas.

El objeto del invento lo constituye un procedimiento para la preparación de ácidos sulfamilantranílicos de la fórmula general I

5

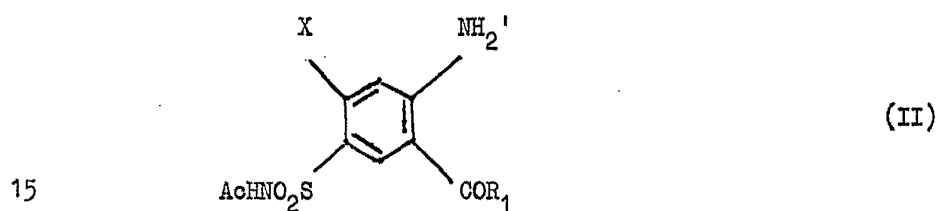


(I)

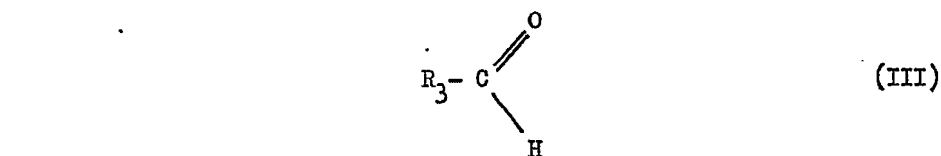
327478



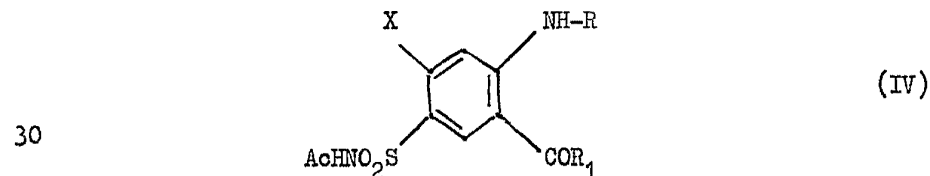
10 en la que X significa un átomo de cloro o de bromo y R el resto bencilo o furfurilo, que se caracteriza porque  
a) compuestos de la fórmula general II



20 en la que X tiene la significación anterior, Ac representa un resto acíclico con 2 a 18 átomos de carbono, heterocíclico, de 5-6 miembros, aromático, aralifático o alifático, eventualmente sustituido, y R<sub>1</sub> significa el grupo hidroxí, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo amino eventualmente sustituido por grupos alcoholo con 1-4 átomos de carbono, se condensan con aldehidos de la fórmula III



25 en la que R<sub>3</sub> significa el resto fenilo o el resto 2-furilo, los productos de condensación obtenidos se hidrogenan catalíticamente en presencia de níquel de Raney y los compuestos obtenidos de la fórmula general IV



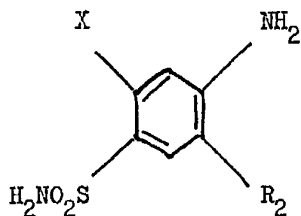
en la que X, Ac, R y R<sub>1</sub> tienen la significación anterior, se hacen reaccionar con bases inorgánicas acuosas, amins o hidrazinas, o



327478

b) compuestos de la fórmula general V

35



(V)

40

en la que X tiene la significación anterior y R<sub>2</sub> representa un resto carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, un grupo carboxamida eventualmente sustituido por grupos alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo carboxilo en forma de sus sales alcalinas o alcalino-térreas, se hacen reaccionar con haluros de bencilo o cloruro de furfurilo, pudiendo emplearse el cloruro de furfurilo, en el caso de que R<sub>2</sub> represente un resto carbalcoxi o carboxamida, también en la forma de compuestos de adición cuaternarios con piridina o sus derivados C-alcoholados, y saponificando eventualmente a continuación por vía alcalina los compuestos obtenidos.

45

50

Los compuestos de acilsulfamilo necesarios para el procedimiento según a) de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, transformando los conocidos ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-aminobenzoicos con anhídrido de ácido carboxílico en exceso en piridina a 100° C. o con cloruro de ácido carboxílico en exceso de lejía de sosa cáustica acuosa a temperatura ambiente en los correspondientes compuestos N,N'-diacílicos y, a continuación, disociando selectivamente un resto acilo, a saber, el resto acilo del grupo amino que se halla en posición 6, por calentamiento con lejía de sosa o potasa cáustica acuosa en exceso sobre baño de vapor. A continuación, el grupo carboxilo puede esterificarse o amidarse en la forma usual.

55

60

Pero también se consigue fácilmente acilar selectivamente en el grupo sulfonamida a 100° C. en piridina los ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-bencilamino-benzoicos o sus ésteres y amidas con un pequeño exceso molar del anhídrido de ácido carboxílico correspondiente o cloruro de ácido carboxílico. La subsiguiente disociación hidrogenolítica del grupo bencilo por

327478



65 medio de un catalizador de paladio suministra en rendimiento cuantitativo las materias de partida deseadas.

Componentes preferidos de partida son los compuestos de la fórmula general II con grupo carboxilo libre, en especial los derivados acetílicos y propionílicos fáciles de preparar y que cristalizan bien, como por ejemplo,  
70 ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-amino-benzoico, ácido 3-propionilsulfamil-4-cloro-6-amino-benzoico y los correspondientes compuestos de bromo. Además, como componentes de partida entran en consideración, por ejemplo: ácidos  
3-trifluoroacetil-, 3-metoxiacetil-, 3-n-butiril-, 3-isovaleril-, 3-décanoil-,  
3-estearil-, 3-ciclohexanoil-, 3-fenoxiacetil-, 3-fenilacetil-, 3-bencil-  
75 oxicarbonil-, 3-benzoil-3-p-metoxibenzoil-, 3-p-clorobenzoil-, 3-isonico-tinoil-, 3-alfa-naftoilsulfamil-4-cloro-6-amino-benzoicos, así como los correspondientes 4-bromo-compuestos y amidas, etilamidas, dimetilamidas, anilidas, bencilamidas, ésteres metílicos y ésteres butílicos de los cita-  
dos ácidos carboxílicos.

80 Como sustancias de partida entran en consideración ácidos acilsulfamílicos heterocíclicos, en especial los ácidos 3-furfuroil-, 3-nicotinoil-, 3-isonicotinoil-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoicos así como los correspon-  
dientes 4-bromo-compuestos, las amidas, etilamidas, dimetilamidas, anilidas, bencilamidas, ésteres metílicos y ésteres butílicos de los citados ácidos  
85 carboxílicos. El grupo 3-sulfamilo puede llevar como resto acilo heterocíclico, por ejemplo, también el resto de un ácido piperidino carboxílico, tienfen-  
alfa- o beta-carboxílico o un ácido quinolincarboxílico.

En la reacción con furfuroil como aldehído de la fórmula III, se conden-  
san en el primer paso del procedimiento de acuerdo con el invento los com-  
90 puestos acílicos de la fórmula general II adecuadamente a temperaturas entre 60 y 100°C. con furfuroil en exceso. Ventajosamente, se trabaja a este respec-  
to sin disolvente, se elige una temperatura de reacción de 70° C. y se separa por destilación azeotrópica con furfuroil el agua formada, con vacío ligero.

A esta temperatura, con independencia de si el grupo carboxilo está li-  
bre, esterificado o amidado y también con amplia independencia de la natura-  
95 leza del resto acilo, la condensación está terminada en aproximadamente una hora. Un aumento de la temperatura de reacción por encima de 70°C. es posi-  
ble, pero conduce a un cambio de color creciente y no aporta ventaja alguna. A partir de la mezcla de reacción se separan por cristalización las bases

327478 = 9



de Schiff al enfriar, en parte directamente y en forma muy pura. Añadiendo éter de petróleo, la precipitación puede completarse. Los rendimientos brutos son en promedio 85% de la teoría. Por lo general, resulta superflua una depuración; un método de purificación ventajoso es, eventualmente, la  
100 recristalización desde tetrahidrofurano/éter de petróleo o nitrometano.

La condensación de los compuestos acílicos de la fórmula general II con benzaldehído se realiza en principio en la misma forma. Sin embargo, es ventajoso trabajar a temperaturas algo aumentadas. Las temperaturas de reacción están en general por encima de 100° C., y es especialmente venta-  
105 joso trabajar a entre 140-160°C. y separar por destilación el agua formada en la condensación con ligero vacío azeotrópicamente con benzaldehído en exceso.

En la segunda etapa del procedimiento según a) las bases de Schiff obtenidas se hidrogenan en un disolvente indiferente en presencia de níquel  
110 de Raney a las aminas secundarias correspondientes. Disolventes apropiados son, por ejemplo, dioxano y tetrahidrofurano. Ventajosamente, se trabaja a la temperatura ambiente y con ligera presión de hidrógeno de como máximo 1 atm. man. y se interrumpe la hidrogenación después de la absorción de un equivalente molar de hidrógeno. Para el aislamiento de los productos de la  
115 hidrogenación de la fórmula general IV es ventajoso, después de la separación del catalizador, concentrar la solución por evaporación y recristalizar el residuo desde etanol/agua o nitrometano.

En la tercera y última fase los productos intermedios de la fórmula general IV se liberan del grupo acilo por saponificación alcalina. Se emplean  
120 con ventaja para la saponificación bases enérgicas, como hidróxidos alcalinos, y se calientan por ejemplo los derivados acílicos con 4-6 equivalentes de lejía acuosa sódica o potásica 1N a 5N dos a tres horas sobre el baño de vapor o con reflujo. En estas condiciones, quedan intactos tanto el átomo de halógeno en posición 4 como también el resto furfurilo. En la preparación de  
125 ácidos sulfamil-N-bencilamino-benzoicos (Fórmula I, R = bencilo) se puede trabajar también con lejías más concentradas, ventajosamente con lejías alcalinas con un contenido de 20-40%.

Los compuestos acílicos de la fórmula general IV, cuyo grupo carboxilo en posición 1 esté libre, pueden saponificarse en medio acuoso, así como  
130 los ésteres correspondientes. Sólo cuando se emplean amidas, en especial



327478

135 las que tienen sustituyentes amido o acilo de elevado peso molecular, se necesita el empleo de un disolvente orgánico inerte, como etanol, éter dimetilico de glicol o dioxano. Ajustando la solución de reacción a pH 2 con un ácido mineral, ventajosamente ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 20° C. se separan los productos finales en todos los casos inmediatamente y de modo prácticamente cuantitativo en forma cristalizada y pueden purificarse por recristalización desde etanol, etanol/agua o nitrometano.

140 La disociación del grupo acilo en posición 3 puede realizarse de acuerdo con el invento también por transaminación con aminas o hidrazinas, empleándose para este fin convenientemente productos intermedios de la fórmula IV, en la que R<sub>1</sub> significa el grupo OH.

145 Como aminas se emplean ventajosamente aquellas que hierven por encima de 70°C. Como tales aminas entran en cuenta preferiblemente aminas alifáticas como n-butilamina, n-pentilamina, n-hexilamina y sus isómeros. Es posible también trabajar con aminas alifáticas inferiores, por ejemplo, etilamina, realizando la preparación en medio anhidro a presión o con soluciones acuosas bajo reflujo. Además, entran en cuenta para el procedimiento de acuerdo con el invento también aminas aralifáticas como bencilamina, las 150 feniletilaminas isómeras o las aminas aromáticas como la anilina.

Es ventajoso, además, que las aminas contengan adicionalmente grupos hidrófilos para que las acilaminas producidas en la transacilación sigan siendo solubles y los productos del procedimiento no queden impurificados en el aislamiento por precipitación. Como tales aminas pueden emplearse, por ejemplo, 155 hidroxiaminas como 2-hidroxi-etilamina y las hidroxipropilaminas isómeras o también diaminas con al menos un grupo amino primario, como por ejemplo, 1,2-etilendiamina, 1,3-propilendiamina, 2-dimetilamino-etil-amina y 2-dietilamino-etil-amina.

160 Para la reacción de transacilación son apropiadas también hidrazinas, preferiblemente la hidrazina, que ventajosamente se emplea en forma de su hidrato al 80%. También pueden utilizarse, por ejemplo, N,N-dimetilhidrazina o N,N-dietil- o N-isopropilfenilhidrazina.

165 Se trabaja en general sin diluyente adicional, sino que se emplea la amina a utilizar en la cantidad doble a quintuple, ventajosamente en cantidad ponderal cuádruple y se calienta 1 a 4 horas aproximadamente a tem-

327478



peraturas elevadas entre 60 y 120° C., ventajosamente a 100-110°C.

170 Sin embargo, también es posible, trabajar con adición de agua en presencia de un disolvente orgánico indiferente, miscible con agua, como etanol, isopropanol, dioxano, etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, o éter dimetílico de dietilenglicol, y en estos casos se prolongan ventajosamente los tiempos de reacción.

175 Después de terminada la reacción se separa, por destilación en el vacío, la mezcla de reacción, de la amina eventualmente en exceso, se recoge en agua o en ácido acético diluido y se ajusta el valor del pH de la mezcla eventualmente con ácido clorhídrico diluido a 3,0. El producto del procedimiento se separa inmediatamente por cristalización y se filtra con succión a 0°C. después de breve reposo.

180 La fácil posibilidad de realización del procedimiento de acuerdo con el invento es extraordinariamente sorprendente ya que, en atención a los otros grupos funcionales en la molécula, como el átomo de cloro o el grupo carboxilo, había de contarse con reacciones secundarias perturbadoras al llevar a cabo la reacción con aminas. Los rendimientos son muy buenos y, en promedio ascienden a 80% de la teoría.

185 El suave curso de la condensación necesaria en la primera etapa del procedimiento de los compuestos amínicos de la fórmula general II con aldehidos de la fórmula III no era de prever en modo alguno. Como hasta ahora no se conoce base de Schiff alguna de los ácidos sulfamilantranílicos, debería, más bien, contarse con dificultades, ya sea porque el grupo amino, fuertemente debilitado en la basicidad por el efecto de atracción intensa de electrones de los grupos sulfamilo y carboxilo, ya no fuera capaz de reaccionar, ya sea porque la condensación sólo pudiera realizarse con participación del grupo carboxilo en posición orto. Así, por ejemplo, se sabe que la ciclohexanona reacciona con ácido antranílico de forma que el grupo amino se adiciona al doble enlace C=O de la cetona con formación del correspondiente hidroxiamino-compuesto y este producto intermedio, al calentar, se cicliza, con separación de agua, al correspondiente derivado de oxazolidona.

190

195

200 Tampoco era de predecir por el estado de la técnica el comportamiento de la base de Schiff preparada según el invento en la hidrogenación que tiene lugar en la segunda etapa. Por una parte, se sabe que los productos de condensación comparables con las arriba descritas bases de Schiff a partir de

327478



205 ortanilamida y aldehidos, entre otros también el benzaldehido, no pueden hidrogenarse siquiera con paladio en ácido acético glacial en el doble enlace C=N. Además, habría que contar en la segunda etapa del procedimiento con una eliminación catalítica del átomo de halógeno en posición 4 y también del resto furfurilo, ya que tanto la deshalogenación hidrogenante de derivados bencénicos halogenados en el núcleo como también la disociación hidrogenolítica de restos de N-arilmetilo, en especial del grupo bencilo, representan para el especialista reacciones usuales empleadas como preparación y, por tanto, también aquí hubieran podido producirse.

210 Según la forma del procedimiento designada con b), se puede también hacer reaccionar ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-aminobenzoicos sin sustituir en el grupo sulfamilo, o sus derivados (véase fórmula V) directamente con haluros de bencilo o cloruro de furfurilo.

215 Como sustancias de partida de la fórmula general V se emplean ésteres alcohólicos inferiores de los ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-amino-benzoicos, en los cuales el resto alcoholilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente ésteres metílico o etílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-amino-benzoico. Como amidas de ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-amino-benzoico, además de la amida de ácido carboxílico sin sustituir, entran en consideración 220 las amidas mono- o di-alcohol-sustituídas de los ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-aminobenzoicos. Como sales se emplean adecuadamente las sales sódica, potásica, cálcica o bárica de los ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-amino-benzoicos,

225 Como haluros de bencilo se emplean cloruro de bencilo o bromuro de bencilo.

230 Cuando se emplean los baratos haluros de bencilo se utilizan éstos mismos como disolvente. Las reacciones, sin embargo, pueden también realizarse, de acuerdo con la temperatura de la reacción, en disolvente inerte como, preferiblemente, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, eventualmente con adición de dimetilformamida.

235 En el caso de la reacción con cloruro de furfurilo que, ventajosamente, se emplea disuelto en hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, o xileno, se emplean en general los componentes de la reacción en cantidades estequiométricas en los mencionados disolventes inertes o mezclas de estos disolventes. Para la reacción con cloruro de furfurilo se emplean, con prefe-



327478

240 rencia las sales alcalinas y alcalino-térreas de los ácidos carboxílicos o las amidas. Caso de que se elijan los correspondientes ésteres de ácido carboxílico como sustancias de partida, se recomienda añadir bicarbonato sódico finamente dividido a la mezcla de reacción para la fijación del ácido que queda en libertad.

Las temperaturas de reacción se eligen de acuerdo con los componentes de la reacción y en general fluctúan entre 70 y 180°C.

245 Al trabajar con el cloruro de furfurilo lábil, es de especial ventaja emplearlo en forma de sus compuestos de adición cuaternarios con piridina o sus derivados C-alcohilados. La preparación de tales compuestos de adición se realiza reuniendo los componentes, es decir, cloruro de furfurilo con piridina o sus derivados C-alcohilados, como alfa, beta o gamma-picolinas. Los compuestos de adición cristalizados pueden recrystalizarse, por ejemplo, desde alcoholes inferiores. Las condiciones de reacción con 250 los ésteres de ácidos 3-sulfamil-4-halógeno-6-aminobenzoicos o las amidas correspondientes se corresponden con las condiciones de reacción arriba descritas.

255 Al seguir trabajando las mezclas de reacción se obtienen inmediatamente los derivados libres de ácido benzoico en el caso del empleo de sales alcalinas o alcalino-térreas. Al hacer reaccionar ésteres y carboxamidas se obtienen los correspondientes ésteres de ácido N-bencil- o N-furfuril-6-aminosulfamil-benzoicos o sus amidas que, por saponificación alcalina subsiguiente, preferiblemente con lejía alcalina, se transforman en los productos del procedimiento.

260 También esta variante del procedimiento de acuerdo con el invento es extraordinariamente sorprendente. Al paso que no se consigue hacer reaccionar los ácidos carboxílicos libres con haluros de bencilo o cloruro de furfurilo, la reacción con ésteres de ácido carboxílico, amidas e incluso 265 con sales alcalinas o alcalinotérreas de estos ácidos carboxílicos puede realizarse un modo muy suave y en muchos casos con excelentes rendimientos.

Los productos del procedimiento son valiosos diuréticos y saluréticos.

Ejemplo 1

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

270 a) En 120 c.c. de furfurol recién destilado se incorporan con agitación a temperatura ambiente 29,3 g de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-amino-ben

327478



zoico (0,1 moles) y la suspensión se calienta en el plazo de media hora con  
agitación continuada a una temperatura interior de 70°C. A una temperatura  
interior de 70-75°C. y un vacío de 100-200 Torr se extrae el agua formada  
azeótrópicamente con furfurool. La reacción está terminada tan pronto como  
275 una muestra del destilado, al diluir con éter de petróleo, no se enturbie  
ya (1,5 a 2 horas). A partir de la mezcla de reacción que ha recibido la  
adición de 50 c.c. de éter de petróleo, cristaliza el ácido 3-acetil-sulfamil-  
4-cloro-6-furfurilidenaminobenzoico durante la noche a 0°C. Después de lavar  
con éter de petróleo, el rendimiento bruto asciende (secado al aire) a 33,0 g.  
280 Una muestra recristalizada desde nitrometano tiene un punto de desc. de 290°C.  
(Calentada rápidamente).

b) 18,6 g de la base de Schiff bruta (0,05 moles) se ponen en suspensión en  
0,35 litros de dioxano y se hidrogenan en el agitador a temperatura ambiente  
en presencia de níquel de Raney. Después de una absorción de 1,2 litros de  
285 hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se separa el catalizador y el dio-  
xano se destila al vacío. El residuo amorfo de la concentración se disuelve  
en 100 c.c. de etanol, se clarifica la solución con carbón activo, se le  
añade un volumen doble de agua y se deja cristalizar durante la noche a 0°C.  
Después de lavar con etanol al 30%, el ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-  
290 furfurilaminobenzoico obtenido se seca sobre el baño de vapor. Rendimiento,  
14,4 g. pto. de desc. 241° C.

c) Para disociar el resto acetilo se calientan 13,1 g del producto de la hidro-  
genación (0,035 moles) en 100 c.c. de NaOH durante 2 horas a reflujo. Después  
de enfriar a 10°C., se ajusta la solución por goteo de HCl 2N a pH 2,0 y el  
295 precipitado cristalino, después de corto reposo en agua-hielo, se filtra con  
succión. Después de lavar con agua y secar sobre baño de vapor, el rendimien-  
to bruto asciende a 10,4 g de pto. de desc. 200-202°C. Recristalizado desde  
etanol/agua, pto. de desc. 206°C.

El ácido 3-acetil-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico empleado en la eta-  
300 pa a) se prepara como sigue:

La mezcla de 100 g de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico, 200 c.c.  
de piridina y 105 g de acetanhidrido, se calienta durante 2 horas sobre el  
baño de vapor. Se destilan entonces 100 c.c. de piridina, se agita la mezcla  
en 1 litro de HCl 2N y se purifica el compuesto de diacetilo precipitado por  
305 recristalización desde etanol/agua. Rendimiento, 120 g., p. de f. 238°C.



327478

310 100 g del compuesto diacetílico se calientan a ebullición 1 minuto en 0,6 litros de NaOH 2N. Luego se enfría a la temperatura ambiente, la solución se ajusta con ácido clorhídrico semiconcentrado a pH y, después de enfriar media hora en agua-hielo, se filtra con succión el compuesto monoacetílico separado. Después de recristalizar desde etanol/agua, rendimiento 75 g. pto. de desc., 262°C.

Ejemplo 2

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

315 Análogamente al ejemplo 1a), se condensan 29,2 g de amida del ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico (0,1 moles) con 120 c.c. de furfurool y se hidrogenan análogamente al ejemplo 1b) 18,6 g del producto de condensación (0,05 moles) en presencia de níquel de Raney. Después de recristalizar desde nitrometano, se obtienen 14,8 g de amida del ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico de pto. de des. 230°C. y de ellos, 320 por saponificación simultánea, tanto del grupo carbonamida como del grupo acetilo, análogamente al ejemplo 1c), el ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfuril amino-benzoico. Rendimiento, 101 g., pto. de desc. 206°C.

Ejemplo 3

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

325 Análogamente al ejemplo 1a) se condensan 30,8 g de éster metílico del ácido 3-acetil-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico (0,1 moles) con 120 c.c. de furfurool y se hidrogenan según 1b) 19,3 g del producto de condensación (0,05 moles) en presencia de níquel de Raney. El éster metílico del ácido 3-acetil-sulfamil-5-cloro-6-furilamino-benzoico obtenido se recristaliza 330 desde éster acético, éter de petróleo (14,0 g. pto. de f. 185-186°C) y se saponifica análogamente al ejemplo 1c) con lejía sódica para dar el ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico. Rendimiento, 9,5 g. pto. de desc., 206°C.

Ejemplo 4

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

Análogamente al ejemplo 1a) se condensan 36,5 g de ácido 3-benzoil- sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico (0,1 moles) (preparado por benzoilación de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencil-aminobenzoico y por hidrogenación subsiguiente) con 120 c.c. de furfurool y se deshidrogenan según 1b) 22,2 g 340 del producto de condensación (0,05 moles) en presencia de níquel de Raney.



327478

345 El ácido 3-benzoil-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico obtenido se  
recristaliza desde etanol/agua y luego desde nitrometano (18,6 g., pto. de  
desc. 210°C.) y luego, análogamente al ejemplo 1 c), se saponifica con  
lejía sódica para obtener el producto final. Rendimiento, 9,8 g., pto. de  
desc. 206°C.

Ejemplo 5

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

350 Análogamente al ejemplo 1a) se condensan 37,9 g de ácido 3-fenilacetil  
sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico (0,1 moles) (preparado por fenacetilación  
de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico y disociación subsiguien-  
te del resto bencilo por hidrogenación) con 120 c.c. de furfurool y se hidro-  
genan según 1b) 22,9 g del producto de condensación (0,05 moles) en presen-  
cia de níquel de Raney. El ácido 3-fenacetilsulfamil-4-cloro-6-furfurilamino  
355 benzoico obtenido se recristaliza desde nitrometano (19,0 g., pto. de des.  
209°C) y luego, análogamente al ejemplo 1c) se saponifica al ácido 3-sulfamil-  
4-cloro-6-furfurilaminobenzoico. Rendimiento, 10,0 g., pto. de des. 206°C.

Ejemplo 6

Acido 3-sulfamil-4-bromo-6-furfurilaminobenzoico

360 Análogamente al ejemplo 1a) se condensan 33,8 g (0,1 moles) de ácido  
3-acetilsulfamil-4-bromo-6-aminobenzoico (preparado por acetilación de áci-  
do 3-sulfamil-4-bromo-6-bencil-aminobenzoico y disociación subsiguiente  
del grupo bencilo por hidrogenación) con 120 c.c. de furfurool y se hidroge-  
nan según 1b) 20,8 g del producto de condensación (0,05 moles) en presencia  
de níquel de Raney. El ácido 3-acetilsulfamil-4-bromo-6-furfurilaminobenzoico  
365 obtenido se recristaliza desde etanol/agua (16,7 g., pto. de desc. 203°C) y  
análogamente al ejemplo 1c) se saponifica con lejía sódica. Rendimiento  
bruto, 12,4 g., pto. de desc., 213-214°C. Después de recristalizar desde  
etanol, pto. de desc. 216°C.

Ejemplo 7

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

a) 7,0 g de ácido 3-furfuroilsulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico se ponen en  
suspensión en 100 c.c. de furfurool recién destilado y, en el plazo de una hora,  
se calientan a 80-85°C. A una presión de 40-50 Torr se separa azeotrópicamen-  
te por destilación con agitación el agua de reacción producida. Después de  
375 obtener 50-60 c.c. de destilado, se suspende el calentamiento. En agua-hielo



327478

se separa por cristalización el producto de furfurilideno que luego se seca en vacío. Rendimiento, 7,0 g de ácido 3-furfuroilsulfamil-4-cloro-6-furfurilidenamino-benzoico, de p. de f. 280-285°C. (desc.).

380

b) 7,0 g de compuesto obtenido se disuelven en 100 c.c. de dioxano y se hidrogenan con níquel de Raney como catalizador en el agitador. Después de la absorción de 380 c.c. de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra por evaporación en el vacío. Recristalizado desde dioxano/agua, el residuo da 4,5 g de ácido 3-furfuroilsulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico que se carboniza entre 250 y 300°C.

385

c) 3,0 g del compuesto así obtenido se calientan en 40 c.c. de lejía sódica al 20% 2 horas sobre el baño de vapor. Después de enfriar, se precipita el producto final por acidificación con ácido clorhídrico 20%. Se filtra con succión, se lava con agua-hielo y se seca en el vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Recristalizado desde etanol, rendimiento, 2,0 g de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico en forma de agujas incoloras con p. de f. 207°C.

390

Ejemplo 8

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

395

a) En 200 c.c. de benzaldehído recién destilado se incorporan agitando 20 g de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico. Luego, la suspensión se calienta con agitación dentro del plazo de 15 minutos a una temperatura de 150-155°C. La mezcla de reacción se sigue manteniendo a esta temperatura hasta que se consiga una solución transparente. El agua que se produce en la formación de la base de Schiff se separa ahora por destilación azeotrópica con el benzaldehído a una presión de 18-20 mm Hg. La reacción está terminada cuando se tienen unos 140-150 c.c. de destilado. El cristalizado obtenido después de enfriar y de reposo de unas 15 horas, se agita con benceno, se filtra con succión y se seca. Rendimiento bruto, 26 g de cristales incoloros de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-bencilidenaminobenzoico. Después de recristalizar desde tetrahidrofurano/éter de petróleo, el p. de f. es de 261-262°C.

400

405

b) 4,2 g del derivado de bencilideno así obtenido se disuelven en 100 c.c. de dioxano y se hidrogenan en el agitador con níquel de Raney como catalizador. Después de absorber unos 240 c.c. de hidrógeno, la hidrogenación está terminada. Se separa el catalizador y se concentra en vacío. Rendimiento, 4,5 g de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico. Desde etanol/

410

327478



agua se obtienen cristales incoloros de p. de f. 259°C.

415 c) 4 g del ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico se disuelven en 30 c.c. de lejía potásica al 40% y se calientan durante 3 horas con agitación a reflujo. El precipitado que se produce entonces, se pone en solución nuevamente con agua. Después de enfriar a 0°C., se acidifica con ácido clorhídrico al 20%, el cristalizado que se obtiene se filtra con succión, se lava con agua y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendimiento, 3,5 g de producto bruto, recristalizado desde etanol/agua, p. de f. 240°C. Rendimiento, 3,0 g de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico.

420 Ejemplo 9

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

425 a) 37,3 g de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico (0,1 moles) (preparado según el ejemplo 1b) se calientan con 250 c.c. de n-butyl amina durante 2 horas a reflujo. Se separa luego por destilación la amina en exceso, se sigue trabajando el residuo con 0,3 litros de ácido acético al 10% y se filtra con succión después de breve reposo a temperatura ambiente el producto bruto cristalizado. Se purifica por recristalización desde etanol al 50%. Rendimiento, 27,5 g (83%), pto. de desc. 206°C.

430 b) 37,3 g de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico (0,1 moles) (preparado según el ejemplo 1b) se calientan con 60 c.c. de hidrato de hidrazina al 80% durante 1 hora, con agitación, sobre el baño de vapor. Se vierte la mezcla de reacción a continuación en 0,5 litros de ácido acético al 5%, se ajusta el valor de pH de la mezcla a 3,0 con ácido clorhídrico 2N y se aísla el producto final como se ha descrito en a). Rendimiento, 435 26,2 g (79%), pto. de desc. 206°C.

Ejemplo 10

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

440 a) 43,5 g de ácido 3-benzoilsulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico (preparado como en el ejemplo 4) (0,1 moles) se calientan en 150 c.c. de 2-hidroxi-etilamina con agitación durante 2 horas a 110°C. A continuación, se diluye con 2,0 litros de agua y la solución se ajusta con HCl a pH 3,0. Después de enfriar 1 hora en agua-hielo, el producto de saponificación, separado en forma cristalizada, se filtra con succión y se recristaliza desde etanol al 50%. Rendimiento, 25,8 g (78%), pto. de desc. 206°C.

445 b) 43,5 g de ácido 3-benzoilsulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico (preparado como en el ejemplo 4) (0,1 moles) se calientan en 150 c.c. de 2-hidro

327478<sup>9</sup>



xi-etilamina y 150 c.c. de agua durante 2 horas a reflujo. Después de trabajar el producto como se ha descrito en a), se obtiene el producto del procedimiento en rendimiento del 75%.

450

Ejemplo 11

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

455

44,9 g de ácido 3-fenacetilsulfamil-5-cloro-6-furfurilaminobenzoico (0,1 moles) (preparado como se ha descrito en el ejemplo 5) se saponifican análogamente al Ejemplo 10 con 150 c.c. de etilendiamina al 80% a 110°C. y el producto final se purifica por recristalización desde etanol al 50%. Rendimiento, 27,5 g (83%), pto. de desc. 206°C.

Ejemplo 12

Acido 3-sulfamil-4-bromo-6-furfurilaminobenzoico

460

41,8 g de ácido 3-acetil-sulfamil-4-bromo-6-furfurilaminobenzoico (0,1 moles) se calientan con 200 c.c. de bencilamina con agitación durante 2 horas sobre el baño de vapor. A continuación se separa en vacío la cantidad principal de la bencilamina en exceso y se aísla el producto final como se ha descrito en 9a). Después de recristalizar desde etanol, el rendimiento asciende a 26,3 g (70%), pto. de desc. 216°C.

465

Ejemplo 13

470

38,3 g de ácido 3-acetilsulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico (preparado según el ejemplo 8b) se calientan con 100 c.c. de bencilamina durante 1 hora con agitación a 100°C. A continuación se separa por destilación aproximadamente 80% de la bencilamina en el vacío. El residuo se tritura entonces a 20°C. con 200 c.c. de HCl 2N, el producto que se separa en forma cristalizada se filtra con succión y se lava bien con agua. La purificación del producto bruto se realiza en 120 c.c. de solución caliente de bicarbonato sódico 1N y precipitación con HCl 1N. Después de filtrar con succión, lavar el precipitado con agua y secar sobre el baño de vapor, se obtienen 29,8 g (87% de la teoría) de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico, de pto. de desc. 244°C.

475

Ejemplo 14

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

480

26,5 g de éster metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-amino-benzoico se calientan con agitación con 250 c.c. de cloruro de bencilo recién destilado durante 8 horas a reflujo, hasta que el éster haya pasado a solución. A una temperatura interna de unos 160-165°C., se dirige durante este periodo



327478

485 una corriente de aire o nitrógeno secos a través de la solución de reacción y el ácido clorhídrico que se produce se hace pasar a una alargadera. Después de concentrar la mezcla de reacción en vacío a  $1/3$  de su volumen, se enfría en baño de hielo. El cristalizado que resulta entonces se filtra con succión, se lava varias veces con éter y se seca. P. de f.  $188^{\circ}$ . Rendimiento en producto bruto, 31,0 g.

490 30 g del producto bruto se calientan en 300 c.c. de lejía sódica 1N durante 15 minutos sobre el baño de vapor. La solución transparente obtenida se decolora en caliente con carbón activo y, después de enfriar en baño de hielo, se acidifica con HCl diluído. El cristalizado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 25,2 g de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico, de p. de f.  $244-245^{\circ}\text{C}$ . (desc.) que puede recrystalizarse desde etanol. (Prismas incoloros de p. de f.  $244-245^{\circ}\text{C}$ .)

495 Ejemplo 15

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

500 Análogamente a la forma descrita en el ejemplo 14, se hacen reaccionar 26,5 g de éster metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico con 180 c.c. de bromuro de bencilo a  $130^{\circ}$ . La mezcla de reacción recibe la adición de 600 c.c. de una mezcla de éter etílico/éter de petróleo en relación 1:1, después de que se ha enfriado. Al cabo de poco tiempo, se realiza la cristalización. El cristalizado se filtra con succión, se lava varias veces con éter y se seca. Rendimiento, 25,0 g de producto bruto. P. de f.  $189-190^{\circ}\text{C}$ . La saponificación se realiza como en el ejemplo 14. El ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico cristaliza desde etanol en forma de prismas incoloros de p. de f.  $244-245^{\circ}\text{C}$ . (desc.).

505 Ejemplo 16

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

510 12,5 g de amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico se ponen en suspensión en 100 c.c. de cloruro de bencilo y se calientan con agitación 10 horas a  $175-180^{\circ}\text{C}$ . Después de este tiempo, se ha producido la disolución casi completa. Se separa entonces en caliente por filtración de lo no disuelto. El cristalizado formado después del enfriamiento se filtra con succión, se lava con éter y se seca. Rendimiento, 16,0 g de producto bruto. Recrystalizado desde dimetilformamida/agua la sustancia funde a  $225^{\circ}\text{C}$ .



3274789

520 6 g de la amida del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico se disuelven en 75 c.c. de lejía potásica al 25% y se calientan a reflujo a ebullición, hasta (unas 3 horas) que ya no se separe amoniaco. Después de diluir con 200 c.c. de agua se clarifica con carbón y el producto del procedimiento se precipita con ácido clorhídrico al 20%. Recristalizado desde etanol/agua, se obtienen prismas incoloros de p. de f. 244°C. (desc.)

Ejemplo 17

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

525 26 g de la sal sódica del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico se calientan en 200 c.c. de cloruro de bencilo durante 20 minutos a reflujo a 150-160°C. El cristalizado que se forma después del enfriamiento, se trata con agua para separar el cloruro sódico contenido en él. El residuo, recristalizado desde etanol/agua, suministra el ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilaminobenzoico en forma de prismas incoloros de p. de f. 244°C. (desc.).

530

Ejemplo 18

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

535 35 g de la sal potásica del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico, muy finamente pulverizada, se calientan en una mezcla de tolueno benceno 1:1 con una solución de 16,0 g de cloruro de furfurilo en 30-50 c.c. de tolueno, durante 6 horas, con agitación, a 85-90°C. Después de enfriar, se separa de los componentes sólidos por filtración con succión, y se recoge en agua. Entonces, la sal potásica que no ha reaccionado y el cloruro potásico formado, pasan a solución. El residuo insoluble se disuelve en tetrahidrofurano después de separar y secar, la solución se clarifica con carbón y se precipita con éter de petróleo. La resina precipitada cristaliza al cabo de poco tiempo. El cristalizado se separa, se seca en vacío y se disuelve en lejía sódica. Al acidificar con ácido clorhídrico, precipita el ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico. Recristalizado desde etanol/agua, se obtienen prismas incoloros de p. de f. 208°C. (desc.).

540

545

Ejemplo 19

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

550 10,0 g de la sal bárica del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico, finamente pulverizada, se ponen en suspensión en 100 c.c. de tolueno absoluto. Luego, con agitación, dentro del plazo de 2 horas, a una temperatura de 70-80°C., se añade a gotas una solución de 4,0 g de cloruro de furfurilo en 20 c.c. de



327478

555 tolueno. A continuación, se sigue agitando durante 2 horas a 80°C. y una hora a 110°C. Después de enfriar, se separa por filtración con succión el producto de reacción sólido, se seca y se disuelve entonces con lejía sódica 1N. Después de clarificar con carbón, se acidifica débilmente la solución alcalina con HCl diluido, al tiempo que se enfría con hielo. Precipita entonces el ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico. Recristalizando desde etanol, se obtienen prismas incoloros de p. de f. 209°C.

Ejemplo 20

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

A una solución de 10 g de la sal de bario del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico en una mezcla de 50 c.c. de dimetilformamida y 50 c.c. de 1,3-xileno, se añaden a gotas, después de calentar a 80-100°C. en el plazo de 3 horas, 3,5 g de cloruro de furfurilo, disueltos en 20 c.c. de xileno. Después de agitar durante otras 3 horas, se enfría y se separa por filtración del cloruro de bario precipitado. La solución parda clara se concentra por evaporación a sequedad, el residuo se disuelve con lejía sódica al 10% (50 c.c.), la solución se clarifica con carbón y se acidifica débilmente con HCl diluido. El cristalizado de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico se filtra con succión y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen 5 g de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico en forma de prismas incoloros de p. de f. 209°C.

Ejemplo 21

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

Una solución de 13,2 g del éster metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico en una mezcla de 70 c.c. de xileno y 30 c.c. de dimetilformamida se calienta a 100°C. después de la adición de 4,5 g de bicarbonato sódico finísimamente dividido. Luego, con buena agitación, se añade a gotas en el plazo de 4 horas una solución de 6,0 g de cloruro de furfurilo en 20 c.c. de xileno. Después de seguir agitando durante media hora, se expulsa el disolvente por destilación en el vacío. El residuo resinoso se disuelve entonces con 100 c.c. de lejía sódica al 5% en caliente (20-30 minutos), la solución se clarifica con carbón y se acidifica en baño de hielo con HCl al 10%. El cristalizado precipitado se filtra con succión y se seca P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen 7,8 g de ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-furfurilaminobenzoico de p. de f. 207-209°C.



# 327478

Ejemplo 22

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

590 Una solución de 13,2 g de éster metílico del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico y 10 g de cloruro de furfurilpiridinio (p. de f. 149-150<sup>o</sup>) en 100 c.c. de xileno se calienta con buena agitación a 120-135<sup>o</sup> (reflujo unas 4 horas, haciendo pasar a través de la instalación una débil corriente de aire seco. La resina fluída que se separa en el fondo del aparato, es material de partida que no ha reaccionado (éster metílico del ácido 3-

595 sulfamil-4-cloro-6-aminobenzoico) que puede recuperarse después de separarla por disolución en alcohol y precipitación con agua. Corresponde a 65% de la carga empleada. Desde la capa xilénica cristaliza al enfriar un producto de color amarillento que se calienta en 50 c.c. de lejía sódica al 10% durante 20 minutos sobre el baño de vapor para la saponificación. Después de acidificar con ácido clorhídrico diluido, con enfriamiento, precipita el producto del procedimiento de p. de f. 208<sup>o</sup>C.

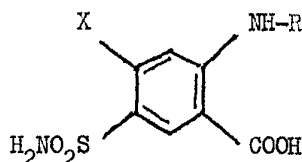
600

Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania los días 5 de Junio de 1.965; 24 de Septiembre de 1.965; 11 de Noviembre de 1.965; 11 de Noviembre de 1.965 y 4 de Mayo de 1.966 bajo los números F 46 263

605 IVb/12 qu; F 47 271 IVb/12 qu; F 47 647 IVb/12 qu; F 47 648 IVb/12 qu y F 49 102 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4<sup>o</sup> del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

610 1). Un procedimiento para la preparación de ácidos sulfamilantranílicos de la fórmula general I



(I)

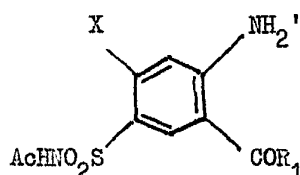
en la que X representa un átomo de cloro o de bromo y R el resto bencilo o

327478



el resto furfurilo, caracterizado porque a) compuestos de la fórmula general II

620

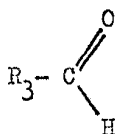


(II)

625

en la que X tiene la significación anterior, Ac representa un resto acil heterocíclico de 5-6 miembros alifático, aralifático, aromático, con 2 a 13 átomos de carbono y R<sub>1</sub> representa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo amino, eventualmente sustituido por grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, se condensan con aldehidos de la fórmula III

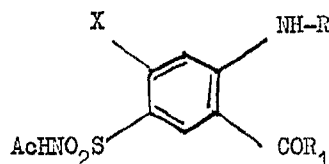
630



(III)

en la que R<sub>3</sub> significa el resto fenilo o el resto 2-furilo, los productos de condensación obtenidos se hidrogenan catalíticamente en presencia de níquel de Raney, y los compuestos obtenidos de la fórmula general IV

635



(IV)

640

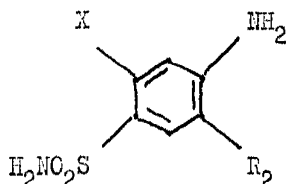
en la que X, Ac, R y R<sub>1</sub> poseen las significaciones anteriores, se hacen reaccionar con bases inorgánicas, acuosas, aminas o hidrazinas, o



327478

b) compuestos de la fórmula general V

645



(V)

650

en la que X tiene la significación anterior y R<sub>2</sub> es un resto carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, un grupo carboxamida eventualmente sustituido por grupos alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo carboxilo en forma de sus sales alcalinas o alcalino-térreas, se hacen reaccionar con haluros de bencilo o cloruro de furfurilo, pudiendo emplearse el cloruro de furfurilo, en el caso de que R<sub>2</sub> signifique un grupo carbalcoxi o un grupo carboxamida, también en la forma de compuestos de adición cuaternarios con piridina o sus derivados C-alcoholados, y saponificando eventualmente por vía alcalina a continuación los compuestos obtenidos.

655

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS N-FURFURIL-5-SULFAMIL-ANTRANILICOS".

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

Madrid, 2 de Junio de 1.966