

327909



/ Exp: 22.407.

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una PATENTE DE INVENCION
por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

P. Beiersdorf y Co. Aktiengesellschaft
(SOCIEDAD ALEMANA)

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

2 Hamburg - 20 (Alemania)
Unnastrasse 48

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE ACIDO 4-Cloro-5-Sulfamilsalicílico.

INVENTOR:

Don Walter Liebenow, de nacionalidad alemana.

PRIORIDAD:

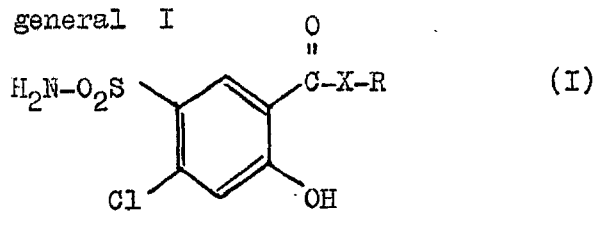
Patente alemana B 82474 IVb/12 o, del
19 de Junio de 1965.

=====

1

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico de la fórmula general I

5



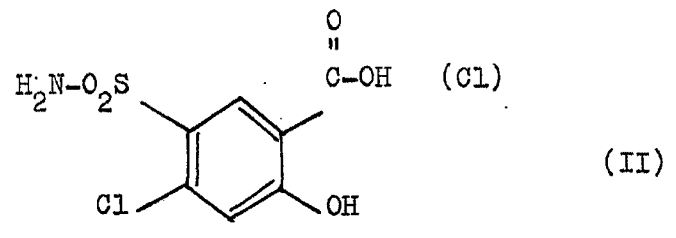
10

en que significan X un átomo de O ó un grupo de NH y R un resto de alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, un resto de fenilo insustituído ó un resto de fenilo monosustituído ó disustituído por átomos de halógeno, grupos de trifluorometilo, de hidroxilo, de nitro, de alquilo ó de alcoxi. Como grupos de alquilo ó de alcoxi entran en consideración los que contienen en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono.

15

Los nuevos derivados de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se obtienen según métodos conocidos en sí, por reacción de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico o de cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico de la fórmula II

20



25

con una combinación de la fórmula general III



en que R tiene el significado arriba indicado y Z represen



1966

- 2.-

1

ta un grupo de amino o de hidroxilo.

5

Los compuestos adecuados de la fórmula general III adecuados para la reacción con el ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico o su cloruro, por lo tanto, incluyen, tanto aminas primarias alifáticas y aromáticas, como también alcoholes alifáticos y fenoles, respectivamente derivados de fenol.

10

El ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico de la fórmula general II, que sirve de producto de partida, se obtiene ventajosamente por clorosulfonación del ácido 4-clorosalicílico y subsiguiente reacción del así formado ácido 4-cloro-5-clorosulfonilsalicílico con amoníaco. Al acidular la solución amoniacal se precipita el deseado producto de partida, que puede purificarse por recristalización desde agua.

15

El cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico puede prepararse de manera conocida por reacción de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico con cloruro de tionilo.

20

Las condiciones de ejecución para la preparación de los derivados según el invento de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico de la fórmula general I son diferentes según la clase de los participantes en la reacción empleados para la reacción con ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico o con cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico.

25

Para la preparación de compuestos de la indicada fórmula general I, en que X representa un grupo NH y R significa un resto de fenilo insustituído ó uno monosustituído ó disustituído por los indicados sustituyentes, según una cla

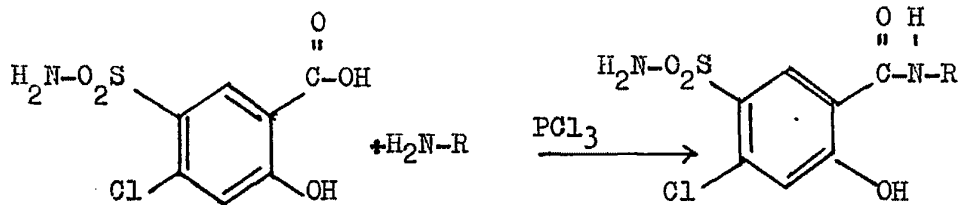


1

se de ejecución del invento, se hace reaccionar ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico con una amina aromática en presencia de un medio de condensación por calentamiento durante varias horas en un disolvente orgánico polar, como por ejemplo clorobenzol, calentándose preferentemente a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico. Han demostrado ser especialmente adecuados como medios de condensación para esta reacción los halogenuros de fósforo, especialmente tricloruro de fósforo.

5

10



15

entre los compuestos de esta serie, monosustituídos en el resto de fenilo, se prefiere la posición o frente a las posiciones p y m.

20

La preparación de compuestos de la fórmula general I en que significan X un grupo de NH y R un resto de alquilo con uno a tres átomos de carbono, según otro modo de ejecución del invento, se efectúa por reacción de cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico, bien sea con un exceso de una amina alifática primaria sin aplicación de un disolvente orgánico, o bien con la cantidad equimolecular de la amina alifática en un disolvente orgánico, como por ejemplo dioxano y preferentemente en presencia de trietilamina a temperaturas bajas.

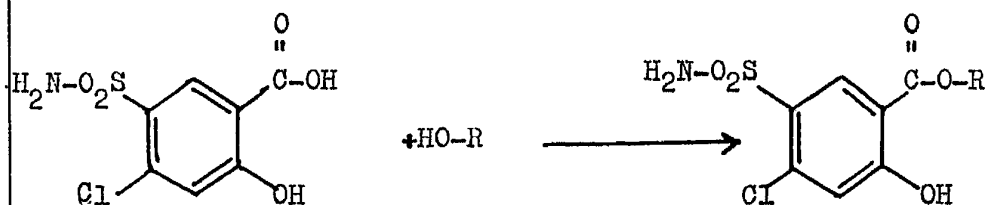
25

Para la preparación de compuestos de la fórmula ge



1
5
10
15
20
25

neral I, en que X representa un átomo de O y R posee el significado indicado, según el producto deseado del procedimiento, según otro modo de ejecución del invento se hace reaccionar ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico, bien sea con un derivado de fenol en presencia de un halogenuro de fósforo, como oxiclorigenuro de fósforo por calentamiento durante varias horas a temperatura más alta hasta obtener ester de fenol, o bien se calienta el ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico en un exceso de alcohol en presencia de H⁺ -iones durante varias horas en reflujo, y se obtiene de esta manera después de la elaboración, los correspondientes ésteres.



La elaboración del producto de reacción se efectúa de manera usual y no ofrece dificultades especiales.

Los derivados de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico pueden hacerse pasar de manera conocida, por disolución de estos compuestos en soluciones acuosas o alcohólicas de amoníaco o de un hidróxido de metal de álcali y subsiguiente evaporación del disolvente al vacío, en las correspondientes sales de amonio o de álcali.

Los compuestos preparados según el invento son valiosos productos farmacéuticos que presentan acción diurética y salurética especialmente buena. Han demostrado ser clara-

1

mente superiores en el ensayo sobre animales, respecto a su acción diurética y salurética al conocido 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido (clorotiacida) aplicable oralmente, libre de mercurio.

5

El invento se explicará en base de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

(2'-metil)-aniluro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

10

Una mezcla de 5,0 g de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico, 2,14 g de o-toluidina y 100 ml de clorobenzol libre de agua se mezcla a temperatura ambiente agitando con 0,9 ml de tricloruro de fósforo. Después se cuece la mezcla a reflujo durante 5½ horas. Después del enfriamiento se decanta el clorobenzol del residuo del fondo, que seguidamente se recoge sobre un filtro, primeramente se lava con clorobenzol y después de secarse, se lava con ácido clorhídrico 2n y agua. El así obtenido (2'-metil)-aniluro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico seguidamente se recristaliza desde metanol y resulta en forma de agujas incoloras con un punto de fusión de 186°C.

15

20

El ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico, empleado como material de partida, puede prepararse de la manera siguiente:

25

a) Acido 4-cloro-5-clorosulfonilsalicílico

A 275 ml de ácido clorosulfónico, agitando, aproximadamente a -5°C se agregan a porciones 100 g de ácido 4-clorosalicílico. En ello la temperatura no debe sobrepasar



1

+3°C. Después de terminar la adición, la solución formada se agita durante una hora en baño de hielo, después durante una hora a 20°C y seguidamente durante 2½ horas a 80°C de temperatura de baño de aceite. Ahora se vierte sobre hielo la solución de color castaño oscuro después de efectuado el enfriamiento, lentamente aplicando vigorosamente; el precipitado producido se aspira, se lava con agua y se seca. Después de la recristalización desde toluol, el compuesto obtenido presenta un punto de fusión de 181 a 183°C.

5

10

b) Acido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

15

En 250 ml de amoniaco líquido se introducen agitando, a porciones, 40 g del ácido 4-cloro-5-clorosulfonilsalicílico obtenido según a). Seguidamente se deja reposar el producto inicial durante 2 horas, se aspira después separando el precipitado producido y se le disuelve en 500 ml de agua. La solución se filtra, y el filtrado se mezcla con ácido clorhídrico 2n hasta que ya no se efectúa ninguna precipitación. El ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico producido en ello como precipitado, se filtra y seguidamente se recristaliza desde agua. Punto de fusión: 258 a 260°C.

20

Calculado: C=33,41% H=2,40% Cl=14,09% N=5,75% S=12,74%

Hallado: C=32,21% H=2,53% Cl=13,80% N=5,88% S= 12,64%

Ejemplo 2

25

(2'-cloro)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico
5,0 g de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se suspenden en 100 ml de clorobenzol deshidratado y a esta suspen



1

sión se agrega sucesivamente 2,55 g de o-cloroanilina y 0,9 ml de tricloruro de fósforo. La mezcla de reacción se cuece a reflujo durante 5 horas. Después del enfriamiento el clorobenzol se separa por decantación del residuo del fondo.

5

Este se recoge seguidamente sobre un filtro, primeramente se lava con clorobenzol y después de secar se lava con ácido clorhídrico 2n y agua. Recristalizado desde metanol, el compuesto obtenido presenta un punto de fusión del 226°C.

10

Analogamente a los ejemplos 1 ó 2, pueden prepararse los siguientes nuevos derivados de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico:

Aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico punto de fusión: 229°C (recristalizado desde metanol)

15

(2'-fluor)aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico punto de fusión: 228°C (recristalizado desde metanol)

(2'-trifluormetil)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 225°C. (recristalizado desde metanol/agua)

20

(2'-nitro)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 240°C (recristalizado desde clorobenzol)

(2'-etil)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 119°C (recristalizado desde metanol)

(2'-isopropil)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 191°C (recristalizado desde atanol al 50%)

25

(2'-etoxi)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 230°C (recristalizado desde metanol)



1

(2',3'-diclor)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 266°C (recristalizado desde metanol)

(2',4'-diclor)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 250°C (recristalizado desde ácido acético glacial y seguidamente desde agua)

5

(2',6'-diclor)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 216°C (recristalizado desde clorobenzol)

10

(2'-cloro-6'-metil)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 227°C (recristalizado desde metanol)

(2'6'-dimetil)-aniliuro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico Punto de fusión: 256°C (recristalizado desde metanol/agua)

15

Ejemplo 3

Metilamida de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

20

10,3 g de cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se introducen, en un espacio de tiempo de 45 minutos refrigerado intensamente por una mezcla de hielo-sal común, en 100 ml de metilamina. La solución obtenida en ello, clara, coloreada en castaño claro, se deja reposar durante 15 horas a temperatura ambiente. El aceite restante después del transcurso de este tiempo, se disuelve en agua, se filtra a través de harina de celulosa y el filtrado claro se mezcla con ácido clorhídrico 2n hasta la presencia de una clara reacción ácida. El precipitado formado se aspira, se lava y se recristaliza desde metanol. Punto de fusión: 252°C.

25



1966

- 9. -

1

De manera análoga, por correspondiente reacción del cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico con propilamina puede obtenerse propilamina de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico. Punto de fusión: 241°C (después de

5

recristalización desde etanol).

Ejemplo 4

Etilamida de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

10

1,35 g de etilamina se disuelven en 10 ml de dioxano deshidratado. A esta solución, a una temperatura de 10°C, agitando, se agrega una solución de 2,7 g de cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico a gotas en 20 ml de dioxano seco. La mezcla de reacción se agita después durante 1 hora a 8°C y seguidamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de prolongado reposo se separa la fase de dioxano por decantación y el aceite restante se mezcla con ácido clorhídrico 2n hasta la reacción ácida. El precipitado cristalino formado se recristaliza desde toluol. Punto de fusión: 215°C.

15

20

Ejemplo 5

Etilamida de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

25

5,4 g. de cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se disuelven en 40 ml de dioxano. Esta solución se agrega a gotas a una solución de 0,9 g de etilamina y 4,2 ml trietilamina en 20 ml de dioxano aproximadamente a 10°C de temperatura de baño. Después de reposo prolongado se

14



- 10.-

1

elabora ulteriormente la mezcla de reacción, como se ha descrito en el ejemplo 4. Punto de fusión del producto de reacción obtenido 215°C (recristalizado desde toluol).

5

De manera análoga, por correspondiente reacción del cloruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico con isopropilamina, en lugar de etilamina, puede obtenerse isopropilamida de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico. Punto de fusión: 133°C (después de recristalización desde clorobenzol).

10

Ejemplo 6

(2'-clorofenil)-ester de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

16

10 g de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se revuelven con 5,1 g de o-clorofenol y 10 ml de oxiclорuro de fósforo y la mezcla obtenida se calienta durante 4 horas en baño de aceite a 80-90°C. En ello se forma paulatinamente una masa turbia, viscosa, que después de reposar prolongadamente, agitando se incluye en una solución de carbonato sódico, precipitándose un producto cristalino. Después de la recristalización desde metanol, el compuesto obtenido se funde a 172°C.

20

Calculado: C = 43,11% H = 2,51% Cl = 19,58%

Hallado: C = 42,99% H = 2,69% Cl = 19,69%

Ejemplo 7

25

Metilester de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

25,1 g de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se incluyen en una mezcla de 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y 150



1

ml de metanol, y la solución obtenida se cuece seguidamente durante 5 horas a reflujo. Al enfriar la solución se precipita una parte del producto de reacción, la parte restante al condensar el filtrado obtenido después de la separación del precipitado. Se reúnen los precipitados y se lavan seguidamente. Después de la recrystalización desde metanol el compuesto obtenido presenta un punto de fusión de 188°C.

5

Ejemplo 8

10

Etiléster de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico

15

5,0 g de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico se disuelven en 100 ml de etanol y se calientan hasta ebullición. En esta solución se introduce después a temperatura de ebullición durante un periodo de tiempo de 4 horas, gas seco de ácido clorhídrico. Seguidamente la solución se condensa al vacío a la mitad del volumen, se agrega 50 ml de agua y se neutraliza con hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae después la mezcla obtenida tres veces, aproximadamente con 100 ml de éter y se cristaliza el residuo desde benzol. Punto de fusión del etiléster de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico, así obtenido, 199°C.

20

Calculado: C = 38,65% H = 3,60% Cl = 12,68% S = 11,46%

Hallado: C = 38,87% H = 3,63% Cl = 12,59% S = 11,33%

25

14 JUN 1968

1

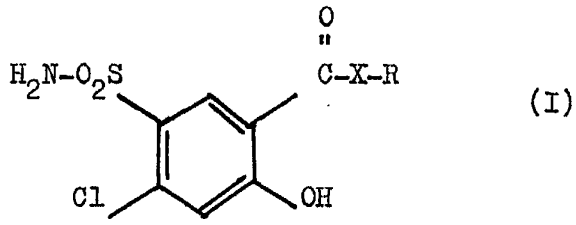
N O T A . -
= = = = =

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5

1.-Procedimiento para la obtención de derivados de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico de la fórmula general I

10

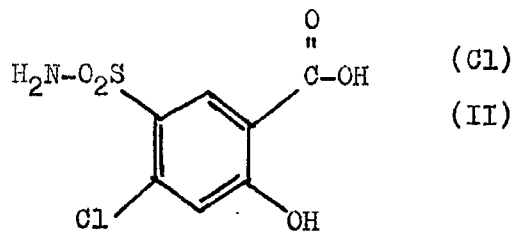


15

significando X un átomo de O ó un grupo de NH, y R un resto de alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, un resto de fenilo insustituído, o un resto de fenilo monosustituído o disustituído por átomos de halógeno, grupos de trifluormetilo, de hidroxilo, de nitro, de alquilo o de alcoxi, pudiendo contener los dos grupos mencionados últimamente, en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque según métodos conocidos en sí se hace reaccionar ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico o clruro de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico de la fórmula II

20

25



con un compuesto de la fórmula general III



14 JUN 1966

- 13.-

1

R - Z (III)

5 en la que R posee el significado indicado, y Z representa un grupo amino o hidroxilo, y los productos de condensación así obtenidos, eventualmente a continuación se hacen pasar a las sales correspondientes con compuestos de álcali o de amonio.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido 4-cloro-5-sulfamilsalicílico.

10

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, y cuya memoria consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 JUN. 1966

15

CARLOS ROEM
[Handwritten signature]

20

25