

350986

P.- 37.617

43/4/6

27 FEB 1968

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ÎLE-DE-FRANCE

entidad / de nacionalidad francesa

con domicilio en 46 Boulevard Latour-Maubourg, París, Francia

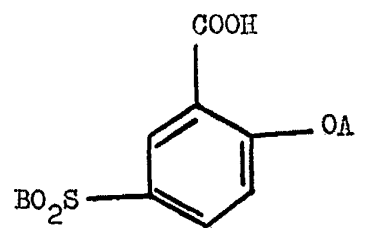
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS 2-ALCOXI-5-N (SUSTITUIDO O NO)-SULTAMIDO BENZOICOS" (Clase Internacional CO7c)

=====



El presente invento concierne a un procedimiento de preparación de los ácidos 2-alcoxi-5-N-(sustituído o no)-sulfamido benzoicos que responden a la fórmula general siguiente:

5



10

En esta fórmula: A es un radical alcohilo o alqueniilo de pequeño peso molecular (de 1 a 5 átomos de carbono); B es un radical amino, monoalcoholamino o dialcoholamino de pequeño peso molecular, en el cual los grupos alcohilo pueden estar unidos entre ellos por intermedio de un grupo -CH₂-, de un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Cuando se trata de un átomo de nitrógeno, este puede estar unido a un grupo alcohilo de pequeño peso molecular. Los ciclos así formados son, por ejemplo: pirrolidinilo, piperidilo, imidazolidinilo, piperazino, morfolino o tiazolidinilo.

15

20

El procedimiento consiste en partir de un 2-alcoxi-5-clorosulfonil nitrobenzenceno y en tratarlo con amoníaco o con una amina. El 2-alcoxi-5-N (sustituído o no)-sulfamidonitrobenzenceno formado es reducido, y el derivado amino correspondiente es diazotado y convertido en nitrilo por el método de Sandmeyer. El ácido 2-alcoxi-5-N (sustituído o no)-sulfamido benzoico es obtenido por hidrólisis del nitrilo.

25

20.2.68.



1.- Obtención del material de base.

El 2-alcoxi-5-clorosulfonilnitrobenceno, que constituye la materia de base de esta síntesis, puede ser preparado de dos maneras diferentes:

5 1. Por nitración de un para-clorosulfonilalco
xibenceno obtenido a su vez por clorosulfonación de un al
coxibenceno. La nitración se realiza por acción ya sea del
ácido nítrico concentrado fumante, ya sea de una mezcla
sulfonítrica, ya sea de nitrato de sodio y de ácido sulfú
10 rico. La clorosulfonación se realiza por acción de la
clorhidrina sulfúrica.

 2.- Por cloruración de un ácido 3-nitro-4-al-
coxibencenosulfónico. La cloruración se efectúa, por ejem
plo, por acción conjunta del oxiclорuro de fósforo y del
15 pentacloruro de fósforo.

El ácido 3-nitro-4-alcoxibencenosulfónico pue
de ser preparado de dos maneras:

a - por sulfonación de un orto-alcoxi nitroben
ceno utilizando la clorhidrina sulfúrica.

20 Los orto-alcoxinitrobencenos son obtenidos a
su vez por alcoholación del orto-nitrofenol. El agente al
coholante es ya sea un halogenuro de alcoholo, tal como
bromuro de etilo, yoduro de propilo, etc, ya sea un sulfu
to de alcoholo tal como el sulfato dimetílico, el sulfato
25 dietílico, etc, ya sea un arilsulfonato de alcoholo susti
tuído o no, tal como el benceno sulfonato de metilo, el
para-toluenosulfonato de butilo, etc.

 b.- Por alcoholación del ácido 3-nitro-4-hidro
xibencenosulfónico utilizando un agente alcoholante esco
gido entre los más arriba descritos. El ácido 3-nitro-4-hi
30
20.2.58.



droxibenceno sulfónico es preparado por nitración del ácido para-hidroxibenceno sulfónico empleando un agente de nitración escogido entre los descritos en el párrafo 1. El ácido para-hidroxibenceno sulfónico es preparado por acción del ácido sulfúrico sobre el fenol.

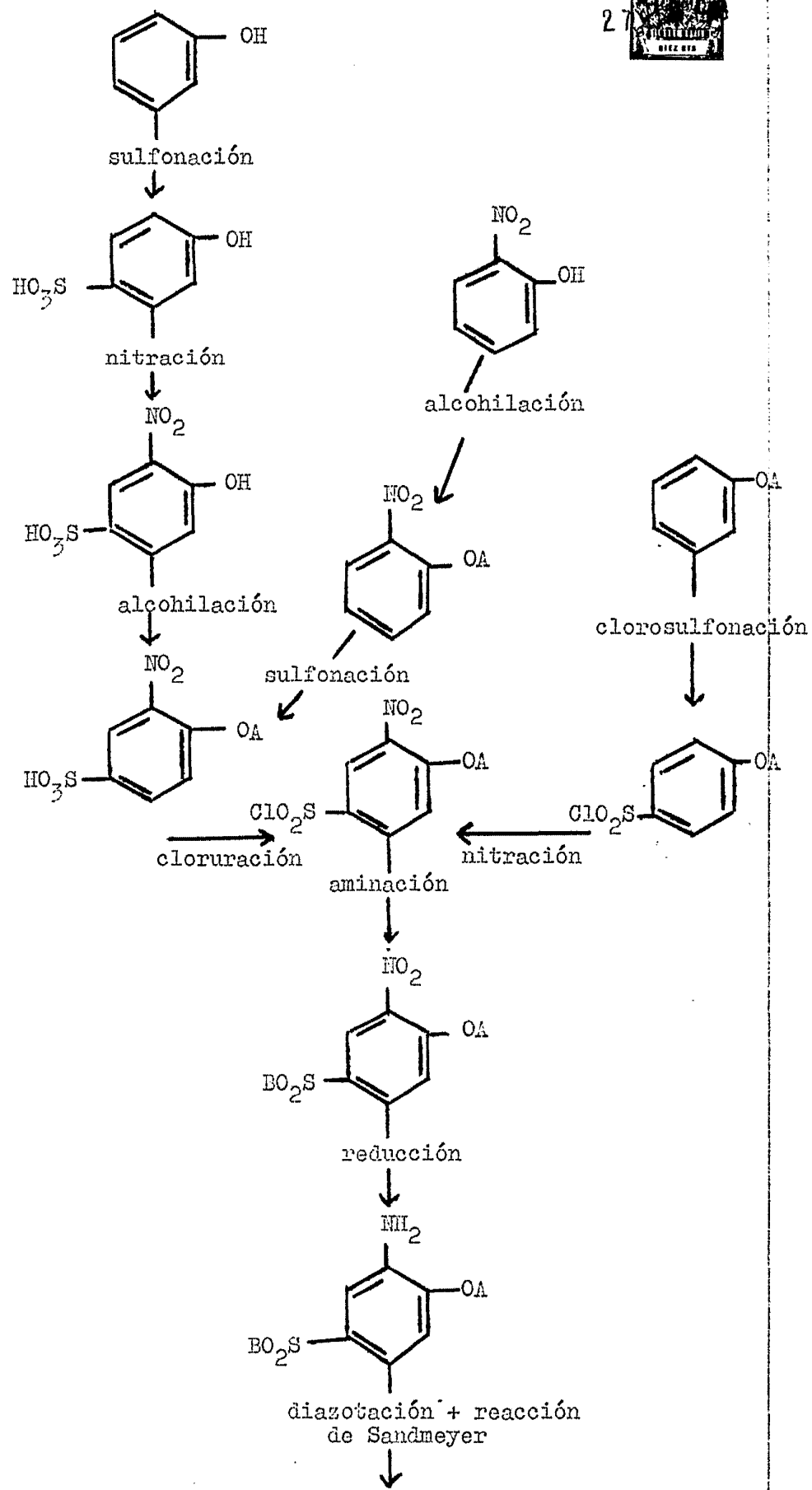
5
II. Procedimiento que constituye el objeto del invento.

El reemplazamiento del átomo de cloro en el 2-alcoxi-5-clorosulfonilnitrobenceno se realiza por acción del amoníaco, del carbonato de amonio o de una amina tal como dimetilamina, piperidina, morfolina, etc. Igualmente, se pueden utilizar las sales de estas aminas teniendo cuidado de liberar previamente la amina libre de su sal por acción de un agente alcalino.

10
15
20
La reducción del grupo nitro puede efectuarse por vía catalítica hidrogenando el compuesto nitrado con hidrógeno bajo presión en presencia de un catalizador tal como platino reducido, níquel Raney o bien por vía química: hierro-ácido clorhídrico, cloruro estannoso, estaño- o zinc- y ácido clorhídrico.

La hidrólisis del nitrilo a la forma de ácido puede efectuarse en medio ácido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, o en medio débilmente alcalino.

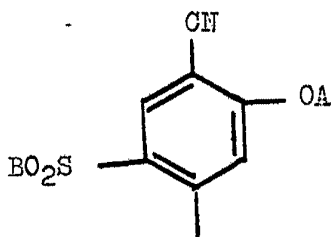
25
La sucesión de las reacciones está ilustrada por el esquema siguiente:





2

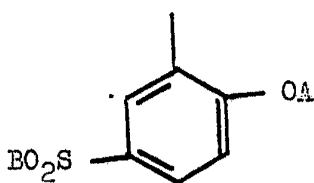
5



hidrólisis



COOH



10

15

Los 2-alcoxi-5-N-(sustituído o no)-sulfamido benzonitrilos, cuya preparación está descrita en la presente solicitud, son compuestos nuevos.

20

Los ácidos 2-alcoxi-5-N-(sustituído o no)-sulfamido benzoicos son compuestos intermedios de síntesis interesantes para la preparación de las 2-alcoxi-5-N(sustituído o no)-sulfamido benzamidas, que poseen importantes propiedades farmacológicas tales como: antieméticos, neurolépticos, anestésicos locales, etc. Como compuestos interesantes, hay que citar por ejemplo la N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-5-sulfamido-benzamida y la N-(1-etil-2-pirrolidilmetil)-2-metoxi-5-sulfamido-benzamida.

25

Las siguientes preparaciones están dadas a título de ejemplo para ilustrar el invento pero sin limitarlo.

EJEMPLO I. Acido 2-metoxi-5-sulfamidobenzoico.

30

A. Preparación del 2-metoxi-5-clorosulfonil-nitrobencono.

20.2.68.



Primera posibilidad: A partir del orto-nitro-
fenol

ETAPA I: 2-nitroanisol.

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas
de 2 litros, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de una ampolla con bromo se introducen: 278 g
(2 moles) de ortonitrofenol; 900 ml de agua; 200 ml (2 moles) de lejía de sosa de 36º Be.

10 Se agita y se calienta hasta 30ºC para disolver, y se introducen, gota a gota, en 15 minutos, 252 g
(2 moles) de sulfato dimetílico. Se calienta la mezcla a reflujo. Después de 10 minutos de reflujo, se enfría hasta 30ºC (el pH de la solución es de 7), y se añaden 100 ml de sosa de 36º Be y 126 g de sulfato dimetílico.

15 Se calienta a reflujo durante una hora. Se verifica que el pH es bien superior a 7 y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se forman dos capas. Se decanta la capa orgánica y se vuelve a extraer la fase acuosa con dos recogidas con cada vez 500 ml de éter ordinario. Se
20 reúnen los extractos etéreos con la fase orgánica y se lava una vez con 300 ml de agua. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se destila el éter y después el producto, bajo vacío. Se obtienen 213 g (rendimiento: 70%) de 2-nitroanisol. (P. de eb. / 2-3 mm = 90ºC.)

25 ETAPA II: 2-metoxi-5-clorosulfonilnitrobenzeno.

30 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de una ampolla con bromo, se introducen 60 g de 2-nitroanisol. Se agita y se introducen, manteniendo la



temperatura entre 18 y 23°C, 46 g de clorhidrina sulfúrica. Una vez terminada la introducción, se agita todavía durante algunos minutos, y después hay solidificación.

5 Se deja en reposo en la oscuridad durante una noche, y después se vuelve a calentar para licuar la mezcla, por la cual se hace pasar entonces una corriente de nitrógeno seco, para expulsar todo el ácido clorhídrico.

10 Se vierte el líquido en 1000 ml de amoníaco al 54%. Se evapora la solución obtenida y se termina el secado en estufa a 60°C. Se obtienen 85 g de 3-nitro-4-metoxi-bencenosulfonato de amonio. Se disuelve el sulfonato en 130 ml de oxiclورو de fósforo y se añaden 85 g de penta-
15 cloruro de fósforo y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se destila seguidamente el oxiclورو de fósforo bajo vacío hasta la obtención de una pasta espesa, que se vierte sobre 500 g de hielo. El producto cristaliza. Se filtra con succión y se lava con agua helada, después se seca a 40°C. Se obtiene así el 2-metoxi-5-clorosulfonil nitrobenzeno.

20 Segunda posibilidad: A partir del fenol:

ETAPA I. 3-nitro-4-hidroxi-benceno-sulfonato de sodio.

25 En un matraz de fondo redondo de 2 litros, provisto de un agitador mecánico y de un termómetro, se introducen: 470 g de fenol y 650 g de ácido sulfúrico (d = 1,84).

30 Se calienta agitando durante 6 horas hasta 125-130°C y después se enfría hasta 50°C y se añaden lentamente, dejando aumentar la temperatura, 600 ml de agua. La temperatura llega a 60°C. La solución así obtenida es
20.2.68. vertida en una cubeta de 5 litros provista de un agitador



27

mecánico y que contiene una solución de 535 g de nitrato de sodio en 1000 ml de agua. La temperatura llega hasta 40°C. Hay un comienzo de cristalización y después todo se disuelve y la solución se colorea de rojo. La temperatura se mantiene por si misma en 44°C durante 2 horas, y después comienza a descender de nuevo.

La solución roja es enfriada hasta + 4°C durante 48 horas. Se obtiene un producto cristalizado de color rojo ladrillo, que se filtra con succión y se lava con el mínimo de agua. Se seca a 50°C y se obtienen 605 g de 3-nitro-4-hidroxibencenosulfonato de sodio (rendimiento: 50%) S % Calculado: 13,6 Encontrado: 13,9.

ETAPA II: 3-nitro-4-metoxi-benceno-sulfonato de sodio.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de un refrigerante ascendente, se introducen: 241 g de 3-nitro-4-hidroxibencenosulfonato de sodio; 150 ml de lejía de sosa de 36° Be; 900 ml de agua.

Se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente hasta la disolución. Se añaden 126 g de sulfato dimetílico y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se enfría (a pH neutro) y se añaden: 50 ml de lejía de sosa de 36° Be. y 63 g de sulfato dimetílico.

Se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se enfría (a pH alcalino) y se añaden de nuevo: 50 ml de lejía de sosa de 36° Be; y 63 g de sulfato dimetílico.

Se calienta a reflujo durante 30 minutos, después se enfría hasta 0°C. Hay cristalización a 20°C. Se

30
20.2.68.



lleva la temperatura hasta 02C y se mantiene en este valor durante 2 horas.

Se filtra con succión a fondo, sin lavar y se seca a 602C. Se obtienen 80 g de 3-nitro-4-metoxibencenosulfonato de sodio.

S% Calculado: 12,55 Encontrado: 12,7

ETAPA III: 2-metoxi-5-clorosulfonilnitroben-
ceno

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introducen: 51 g de 3-nitro-4-metoxi-bencenosulfonato de sodio y 80 ml de oxiclорuro de fósforo.

Se añaden seguidamente 50 g de pentacloruro de fósforo. La reacción se inicia inmediatamente y la masa resulta líquida. Se calienta a ebullición débil durante 2 horas. La mayor parte del producto se disuelve.

Se destila el oxiclорuro de fósforo bajo vacío y se vierte el residuo sobre 500 g de hielo. El producto, al comienzo pastoso, cristaliza después de unos 15 minutos. Se filtra con succión, se lava 4 a 5 veces con agua helada y se seca a 402C.

El producto es seguidamente disuelto en caliente en 40 ml de benceno. Se añaden 4 g de negro animal y se filtra. A la solución filtrada se añaden 120 ml de éter de petróleo. Se deja enfriar. El precipitado obtenido de 2-metoxi-5-clorosulfonilnitrobenzoceno es filtrado con succión y secado a 402C. P. de f. 662C.

B.- Preparación del ácido 2-metoxi-5-sulfamido benzoico.

ETAPA I. 2-metoxi-5-sulfamido-nitrobenzoceno.

En un matraz de fondo redondo de 2 litros se

30
20.2.68.



introducen 600 g de carbonato de amonio triturado y 200 g de 2-metoxi-5-clorosulfonil nitrobenzeno. Se homogeneiza con un agitador y se coloca el matraz de fondo redondo sobre un baño María hirviente. Se deja durante dos horas, después se vierte la mezcla sobre 2 kilogramos de agua y se enfría hasta muy baja temperatura. Se agita durante 15 minutos y se filtra con succión. Se le desembarasa de los trozos de carbonato de amonio que no se ha disuelto empastando el producto con varias recogidas (hasta el final de formación de espuma) cada vez con 200 ml de ácido clorhídrico al 1/10 y después varias veces con agua. Se seca en estufa a 60°C. Se obtienen 172 g de 2-metoxi-5-sulfamido-nitrobenzeno.

ETAPA II. 2-metoxi-5-sulfamido-anilina.

En un matraz de fondo redondo de 4 litros, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de un refrigerante ascendente, se introducen 158 g de 2-metoxi-5-sulfamidonitrobenzeno y 200 ml de alcohol absoluto. Se calienta agitando a 60°C para disolver, y se añaden 800 ml de agua y 206 g de polvo de hierro. Se calienta hasta 80°C agitando fuertemente de manera para poner bien en suspensión al polvo de hierro y se ceba con algunos mililitros de la mezcla de 20 ml de ácido clorhídrico (d = 1,19) y 80 ml de agua.

La reacción es bastante violenta y se debe enfriar con un baño de agua helada para evitar pasar de 90°C. Cuando la reacción se ha hecho más lenta, se introduce el resto del ácido clorhídrico diluido y se mantiene la temperatura entre 80 y 85°C durante 3 horas. Se lleva a pH 7,5 sin enfriar por adición de algunos mililitros de



la mezcla de 20 g de potasa, 50 ml de agua y 50 ml de alcohol.

5 Se filtra con succión en caliente el residuo pardo y se empasta con dos recogidas cada vez con 500 ml de alcohol hirviente. Se reúnen los dos filtrados con la solución principal y se enfría el conjunto con un baño de hielo durante 1 hora. Se filtra con succión, se seca y se obtienen 90 g de 2-metoxi-5-sulfamido-anilina. Las aguas madres son entonces concentradas bajo vacío hasta la eliminación del alcohol. Se forma una abundante cristalización. Se enfría con un baño de hielo a la mezcla durante 10 12 horas y se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 60°C. Se obtienen en total 119 g de 2-metoxi-5-sulfamido-anilina (rendimiento 86%) (P. de f. = 142°C).

15 ETAPA III. 2-metoxi-5-sulfamido-benzonitrilo.

En una matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de una ampolla con bromo, se introducen: 81 g de 2-metoxi-5-sulfamido anilina; 424 ml de agua y 77 ml de ácido clorhídrico (d = 1,19).
20

Se agita. Hay disolución. Se enfría hasta 0°C y se introducen, manteniendo la temperatura entre 0 y +5°C, 32,3 g de nitrito de sodio disuelto en 108 ml de agua. Se agita todavía durante 30 minutos entre 0 y 5°C. Por otra parte, en un matraz de fondo redondo de 2 litros con tres bocas, provisto de un agitador mecánico y de un termómetro, se introducen 645 ml de agua y 107,2 g de sulfato de cobre cristalizado.
25

Se agita para disolver y se añaden en pequeñas fracciones 89,2 g de cianuro de sodio. La temperatura llega a 10°C.
30
20.2.68.



27

ga a 50°C al final de la introducción. Hay en primer lugar formación de un precipitado pardo, y después nueva di solución. Se obtiene finalmente una solución de color par do oscuro que se calienta hasta 90°C. Se introduce entonces en esta solución, con ayuda de una ampolla con bromo, la solución de compuesto diazoico más arriba obtenida, en forma de un débil chorro. Se mantiene una temperatura de 85 a 90°C por toda la duración de la introducción, que se efectúa en aproximadamente 15 minutos.

10 Se comprueba un abundante desprendimiento gaseoso y un comienzo de cristalización hacia el final de la introducción. Se agita todavía durante 20 minutos a 85-90°C, y después se enfría y se mantiene entre 0 y +5°C durante 2 horas. Se filtra con succión, se lava con agua con dos recogidas y se seca a 60°C. El producto bruto es hecho hervir con 1650 ml de etanol absoluto. El producto insoluble es filtrado y separado. Se añaden al filtrado 15 5,5 g de negro animal y se calienta a ebullición durante media hora, se filtra el negro y se concentra el filtrado a presión ordinaria hasta un volumen de 600 ml. Se enfría 20 con hielo durante una hora y se filtra con succión el pro ducto cristalizado y se seca a 60°C. Se obtienen 41 g (rendimiento: 48,5%) de 2-metoxi-5-sulfamido-benzonitrilo (p. de f. 180-181°C).

25 ETAPA IV. Acido 2-metoxi-5-sulfamidobenzoico.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, provisto de un agitador mecánico, y de un termómetro, se introducen 15 g de 2-metoxi-5-sulfamido-benzo nitrilo y después, agitando, se añade la mezcla de 74 ml 30 de agua y 70 ml de ácido sulfúrico ($d = 1,84$).

20.2.68.



Se eleva la temperatura hasta 130-140°C y se mantiene en este valor durante 30 minutos (hay disolución total a 120°C). Se enfría hasta entre 0 y +5°C y se mantiene esta temperatura durante 2 horas.

5 Se filtra con succión y se empasta 4 veces con la cantidad de agua suficiente filtrando con succión a fondo después de cada empastado. Se seca a 60°C. El producto es disuelto en frío, con precaución, en 250 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se obtiene
 10 una solución de color rosa turbio a la cual se añaden 2,5 g de negro animal. Se deja en contacto durante media hora, se filtra con succión el negro, se enjuaga con algunos mililitros de agua y se precipita el ácido con 25 ml de ácido clorhídrico $d = 1,19$. La suspensión tiene un pH
 15 igual 1. Se filtra con succión, se lava con agua hasta la desaparición de los iones Cl^- en el agua de lavado y se seca a 60°C. Se obtienen 11 g de ácido 2-metoxi-5-sulfamido-benzoico (rendimiento: 67%) (p. de f. 220°C).

20 EJEMPLO II. PREPARACION DEL ACIDO 2-ETOXI-5-DIMETILSULFAMIDOBENZOICO.

ETAPA I. para-clorosulfonil-etoxibenceno.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de una ampolla con bromo, se introducen 244 g
 25 (2,3 moles) de etoxibenceno y 750 ml de cloroformo.

Se enfría hasta -10°C, agitando, y se introducen, manteniendo la temperatura entre -5 y -10°C, 265 g de clorhidrina sulfúrica. Se continúa la agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se vierte la solución clorofórmica en 1200 g de hielo apilado. Se decanta
 30

20.2.68.



la capa en cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio y se destila. Se obtienen 200 g (rendimiento: 45%) de para-clorosulfonilettoxibenceno (p. de f. 35°C).

ETAPA II. 2-etoxi-5-clorosulfonilnitrobenceno.

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de un agitador mecánico, de un termómetro, se introducen 700 ml de ácido nítrico (d = 1,49). Se enfría hasta -7°C y se añaden, en 2 horas, 190 g de para-clorosulfonil etoxibenceno. Se continúa la agitación durante 1 hora. Se vierte la solución obtenida sobre 1 kg de hielo. El precipitado formado de 2-etoxi 5-clorosulfonilnitroben

10 ceno es filtrado con succión y lavado sobre filtro con 400 ml de agua. Se obtienen 178 g (rendimiento: 78%) de 2-etoxi-5-clorosulfonilnitrobenceno (p. de f. 45-44°C).

15 ETAPA III. 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-nitrobenceno.

Se disuelven 133 g de 2-etoxi-5-clorosulfonil nitrobenceno en 340 ml de acetona y, enfriando hasta 0°C, se añaden en pequeñas porciones 68 g de dimetilamina anhi

20 dra. Se vierte la mezcla sobre 1 kg de hielo apilado. El precipitado de 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-nitrobenceno es filtrado, lavado sobre filtro con agua. Se obtienen 133 g (rendimiento: 97%) de producto (p. de f. 103-109°C).

Nº Calculado: 10,21 Encontrado: 10,33

25 ETAPA IV: 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-anilina.

En un matraz de fondo redondo de 4 litros, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de un refrigerante ascendente, se introducen 91 g de 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-nitrobenceno y 450 ml de alcohol absolu

30 to.

20.2.68.



Se calienta agitando hasta 60°C, para disolver, y se añaden 450 ml de agua y 100 g de polvo de hierro. Se calienta hasta 80°C agitando fuertemente para poner bien en suspensión el polvo de hierro y se ceba con algunos mililitros de la mezcla de 10 ml de ácido clorhídrico (d = 1,19) y 116 ml de agua.

La reacción es bastante violenta y se debe enfriar con un baño de agua helada, para evitar pasar de 90°C. Cuando la reacción se ha hecho más lenta, se introduce el resto del ácido clorhídrico diluido y se mantiene la temperatura entre 80 y 85°C durante 3 horas. Se lleva a pH 7,5 sin enfriar, por adición de algunos mililitros de la mezcla de 20 g de potasa, 50 ml de agua y 50 ml de alcohol.

Se filtra con succión en caliente al residuo pardo y se empasta con dos recogidas cada vez con 500 ml de alcohol hirviente. Se reúnen los dos filtrados con la solución principal y se enfría el conjunto con un baño de hielo durante 1 hora. Se filtra con succión, se seca y se obtienen 56 g (rendimiento: 70%) de 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-anilina (p. de f. 125°C).

Nº Calculado: 11,47 Encontrado: 11,35.

ETAPA V. 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-benzonitrilo.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro, provisto de un agitador mecánico, de un termómetro y de una ampolla con bromo, se introducen: 12,5 g de 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-anilina, 72 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico (d = 1,19).

Se agita. Hay disolución. Se enfría hasta 0°C

20.2.68.



y se introducen, manteniendo la temperatura entre 0 y +5°C, 3,7 g de nitrito de sodio disuelto en 10 ml de agua. Se agita todavía durante 30 minutos entre 0 y 5°C. Por otra parte, en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros, provisto de un agitador mecánico y de un

5 termómetro, se introducen 85 ml de agua y 25 g de sulfato de cobre cristalizado.

Se agita para disolver y se añaden, en pequeñas fracciones, 24 g de cianuro de sodio. La temperatura

10 llega a 50°C al final de la introducción. En primer lugar, hay formación de un precipitado pardo y después nueva disolución. Se obtiene finalmente una solución de color pardo oscuro, que se calienta hasta 90°C. Se introduce entonces en esta solución, con ayuda de una ampolla con bromo,

15 la solución de compuesto diazoico más arriba obtenida, en forma de un delgado chorro. Se mantiene una temperatura de 85 a 90°C por toda la duración de la introducción, que se efectúa en 15 minutos aproximadamente.

Se comprueba un abundante desprendimiento gaseoso y un comienzo de cristalización hacia el final de

20 la introducción. Se agita todavía durante 20 minutos a 85-90°C y después se enfría y se mantiene entre 0 y +5°C durante 2 horas. Se filtra con succión, se lava con agua con dos recogidas y se seca a 60°C. El producto bruto es

25 hecho hervir con 350 ml de etanol absoluto. El producto insoluble es filtrado y separado. Se añaden al filtrado 5,5 g de negro animal y se calienta a ebullición durante media hora, se filtra el negro y se concentra el filtrado a presión ordinaria hasta un volumen de 100 ml. Se enfría con

30 hielo durante una hora, se filtra con succión el producto



crystalizado y se seca a 60°C. Se obtienen 12 g (rendimiento: 46,5%) de 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-benzonitrilo (p. de f. : 103-104°C).

ETAPA VI. ácido 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-
5 -benzoico.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, provisto de un agitador mecánico, y de un termómetro, se introducen 12 g de 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-benzonitrilo y después, agitando, se añade la mezcla de 70 ml de agua y 65 ml de ácido sulfúrico (d = 1,84).

Se eleva la temperatura hasta 130-140°C y se mantiene durante 30 minutos (Hay disolución total a 120°C). Se enfría entre 0 y +5°C y se mantiene esta temperatura durante 2 horas.

15 Se filtra con succión a fondo y se empasta cuatro veces con la cantidad de agua suficiente, filtrando con succión a fondo después de cada empastado. Se seca a 60°C. El producto es disuelto en frío, con precaución, en 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se obtiene una solución rosa turbia a la que se añaden 2,5 g de negro animal. Se deja en contacto durante media hora, se filtra con succión el negro, se enjuaga con algunos mililitros de agua y se precipita el ácido con 15 ml de ácido clorhídrico (d = 1,19). La suspensión es de pH = 1. Se filtra con succión, se lava con agua hasta la desaparición de los iones Cl⁻ en el agua de lavado, y se
20
25
seca a 60°C. Se obtienen 6 g de ácido 2-etoxi-5-dimetilsulfamido-benzoico (p. de f. = 123°C).

30 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 23 de Marzo de 1.967, bajo el número
20.2.68.

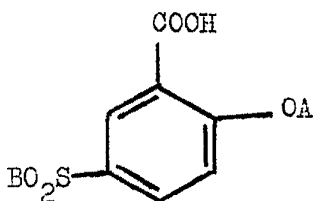


ro 100.123, 31 de Marzo de 1.967, número 101.151 y 6 de
Abril de 1.967, número 101.843, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

10 1.- Un procedimiento de preparación de áci-
dos 2-alcoxi-5-M(sustituído o no)-sulfamido benzoicos,
de fórmula general



15 en la cual A es un radical alcoholo o alquenilo de peque-
ño peso molecular (1 a 5 átomos de carbono); B es un ra-
dical amino, monoalcoholamino o dialcoholamino de peque-
ño peso molecular, en el cual los grupos alcoholo pueden
18 estar unidos entre ellos por intermedio de un grupo $-CH_2-$
de un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Cuando
se trata de un átomo de nitrógeno, este puede estar unido



a un grupo alcoholo de pequeño peso molecular. Los ciclos así formados son, por ejemplo: pirrolidinilo, piperidilo, piperazino, morfolino o tiazolidinilo, que consiste en partir de un 2-alcoxi-5-clorosulfonilnitrobenzeno y en
5 tratarlo con amoníaco o con una amina. El 2-alcoxi-5-N-(sustituído o no) sulfamido nitrobenzeno formado es reducido y el derivado amino correspondiente es diazotado y convertido en nitrilo por el método de Sandmeyer. El ácido
10 2-alcoxi-5-N(sustituído o no) sulfamidobenzoico es obtenido por hidrólisis del nitrilo.

2.- Un procedimiento de preparación de ácidos 2-alcoxi-5-N (sustituído o no)-sulfamido benzoicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

27 Feb. 1968

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzabeta
17/2/68