



351.200

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

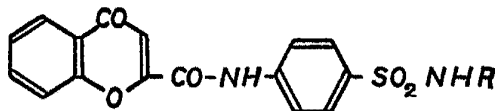
por VEINTE AÑOS

a favor de la compañía mercantil francesa, FERLUX, Société Anonyme Française, domiciliada en Route de Cendre - Cournon d'Auvergne, Puy-de-Dôme, Francia, p o r :

" PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS CROMONAS CARBONAMIDAS N-FENILSULFONAMIDADAS "

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

- 1 La invención se refiere, a título de productos industriales nuevos, a las N-p-sulfamido-fenil-cromono-carbonamidas 2, de fórmula general



- 5 donde R puede ser un radical acetilo, metiltiodiazol, guanidino, 2-tiazol, 2-piridino, y análogos, o un átomo de hidrógeno.

La invención se refiere concretamente a un procedimiento de fabricación de tales N-p-sulfamido-fenil-cromonas 2 carbonami-



das, que consiste en amidificar el cloruro de ácido cromono
carboxílico-2 por la fenilsulfamida correspondiente, en sepa-
rar el N-p-fenil-sulfamido-cromona-carbonamida-2 así constitui-
da, y en purificar. La separación del cromono-carbonamida-2
5 puede efectuarse simplemente por filtración y la purificación
por cristalización, pero se comprende que cabe utilizar cual-
quier otro procedimiento clásico de separación y de filtración,
sin que ello signifique apartarse del marco de la invención.

Se puede efectuar la amidificación por introducción de
10 una solución de cloruro de ácido cromono carboxílico 2 en una
solución de fenilsulfonamina.

Se puede efectuar ventajosamente la reacción en un disol-
vente homogéneo, especialmente la acetona.

La invención se refiere igualmente, a título de producto
15 industrial nuevo, a cualquier compuesto preparado por este pro-
cedimiento.

Las N-p-sulfamido-fenil-cromono carbonamidas 2, que consti-
tuyen objeto de la invención, eran, por lo que se sabe, descono-
cidas hasta el momento, y presentan especialmente propiedades
20 interesantes en terapéutica, entre otras, como analgésicos de
tipo periférico.

Los ejemplos que se incluyen a continuación aportan algu-
nas indicaciones prácticas sobre ciertas formas de puesta en
práctica del procedimiento que constituye objeto de la inven-
25 ción.

EJEMPLO I

Preparación del ácido cromono-carboxílico-2

A una suspensión vivamente agitada de 27 g. de metilato
de sodio (0'5 mols) en 300 ml de éter de petróleo (I.E.=54^o-70^o)
30 se añade gota a gota en 30 minutos una solución de 36 g. de
oxalato de dietilo (0'25 mols) y de 30'6 g. de 6-hidroxiaceto-



fenona (0'22 mols) en 100 ml de éter de petróleo.

Despues de dos horas de agitación enérgica a la temperatura del laboratorio, se aísla el derivado sódico del o-bezoil-piruvato de etilo (P.F.=210^o - 212^o C). Este último se hidroliza a ebullición durante tres horas en una mezcla de 80 ml de ácido clorhídrico y de 400 ml de ácido acético.

El ácido cristaliza por enfriamiento; una cantidad suplementaria es recogida por concentración de las aguas madres. El ácido bruto es recrystalizado en el dioxano.

10	Rendimiento total:	80%
	F (bloc Maquenne):	261 ^o C
	Heywang (1) :	252 ^o d
	Zagorevskii (2) :	251-252 ^o
	Schmutz (3) :	256-263 ^o
15	De Vries (4) :	256-259 ^o

Análisis

Calculado % :	C 63'16	H 3'16
Hallado % :	C 63'21	H 3'22

(1) HEYWANG R., KOSTANECKI J.V.: Ber., 35, 2887, 1902

20 (2) ZAGOREVSKII V.A., ZYCOV D.A., VINOKUROV V.G., : J. gen. Chem. U. SS. R., 29 , 1004, 1959

(3) SCHMUTZ J., LAUENER H. HIRT R. SANZ M.; Helv. Chim. Acta, 34, 767, 1951

(4) DE VRIES J.X., BERETERVIDE K.V.: Nature, 191, 171, 1961

25 EJEMPLO II

Preparación del cloruro de ácido cromono-carboxílico-2

Se introducen en 19 g.(0'10 mols) de ácido cromono-carboxílico-2 en una solución de 20 ml de cloruro de tionilo en 40ml de dicloroetano. La cloración es total al cabo de ocho a doce horas de calefacción a reflujo.



Despues de eliminación del exceso de cloruro de tionilo y del dicloroetano, el cloruro de ácido se recoge en una masa. Se le lava al exano.

	Rendimiento	:	82 %
5	F (bloc Maquenne):		108-109° C
	Zagorevskii	:	105'5-106'5°C
	De Vries	:	105-106°C

Análisis

	Calculado %	C 57'55 ; H 2'40 ; Cl 17'02
10	Hallado %	C 57'44 ; H 2'46 ; Cl 17'04

EJEMPLO III

Preparación de cromonas 2 carbonamidas

Se vierte una solución acetónica de 4'14 g. de cloruro de ácido (0'02 mols) en una solución acetónica de sulfonamida (0'02 mols). Se agita. La amida aparece bajo forma de precipitado. Se aísla y se cristaliza en la mezcla agua-dimetil-formamida.

	Rendimientos :	85 % como media
20	- N - p.sulfamido-fenil-cromona-carbonamida-2:	$C_{10}H_{12}O_5N_2S$,
	P. M. = 344	
	F = 280° C (déc)	

Análisis :

	Calculado % :	C 55'81; H 3'49; N 8'14
25	Hallado % :	C 56'00; H 3'48; N 8'12

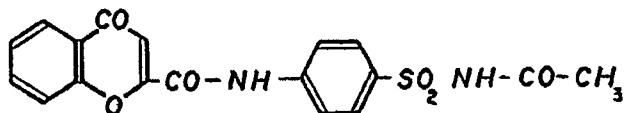
EJEMPLO IV

Siguiendo el mismo proceso que en el ejemplo III, pero utilizando una solución acetónica de acetilsulfamida en lugar de la sulfonamida, y en la misma proporción molar, se tiene:



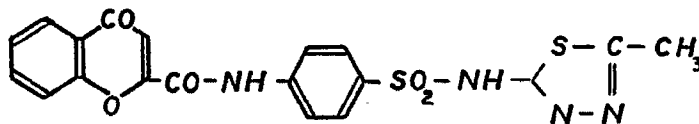
N-p.acetilsulfamido-fenil-cromono-carbonamida-2

F = 271 - 272° C (déc), P. M. = 386 de fórmula:



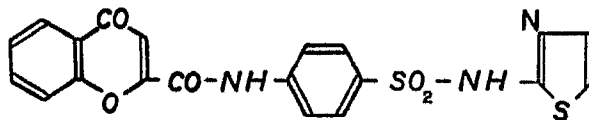
EJEMPLO V

Se opera de la misma manera que en el ejemplo III pero
 5 con metiltiodiazol-sulfamida en solución acetónica en lugar de
 sulfonamida, y en la misma proporción molar, se obtiene :
 N-p.metiltiodiazol-sulfamido-fenil-cromona-carbonamida-2,
 P. M. = 442, F = 278° C (déc) de fórmula:



EJEMPLO VI

10 Se opera de la misma manera que en el ejemplo III, pero
 utilizando una solución acetónica de tiazol-sulfamida en la
 misma proporción molar, se obtiene:
 N-p.tiazol-sulfamido-fenil-cromona-carbonamida-2,
 P. M. = 427, F = 270° C (déc) de fórmula:



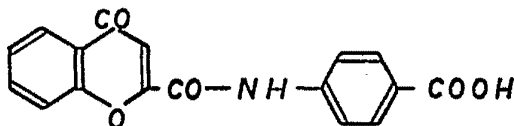
15

EJEMPLO VII

Se opera de la misma forma que en el ejemplo III, pero
 utilizando una solución acetónica de ácido paraminobenzóico, en
 la misma proporción molar. Se obtiene el ácido N-para-fenil-
 cromona-carbonamida-2 carbóxico, P. M. = 309, F = 332° C de



fórmula:



Fórmula bruta : $C_{17} H_{11} O_5 N$

Rendimiento: 73 %

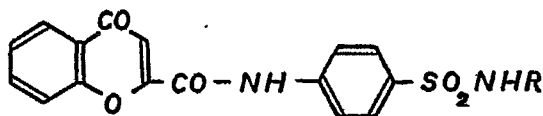
El indicado producto que no posee función sulfonamida,
5 puede ser agrupado con el precedente por razones de orden biológico fundadas en el antagonismo del ácido paraminobenzoico y de la sulfanilsamida.

Se comprende que la invención no se halla en absoluto limitada a los ejemplos descritos, sinó que es susceptible de numerosas variantes accesibles al técnico, según las aplicaciones
10 previstas y sin separarse por ello del espíritu de la invención.

N O T A

SE REIVINDICA:

1 - Procedimiento para la fabricación de nuevas cromonas
15 carbonamidas N-fenilsulfonamidadas, de fórmula general:



donde R es un átomo de hidrógeno o un radical orgánico alifático o cíclico, homogéneo o heterogéneo, o un metal alcalino, o, en particular, un radical del grupo que comprende los radicales acetilo, metiltiodiazol, 2 tiazol, guanidino, 2-piridino y análogos, caracterizado por consistir en amidificar el cloruro de
20 ácido cromono-2 carboxílico por la fenilsulfamida correspondiente, en separar el N-p-fenil-sulfamida-cromona-carbonamida 2 así formado, y en purificarlo.

2 - Procedimiento, según descrito en la reivindicación



anterior, caracterizado porque se efectúa la amidificación por introducción de una solución de cloruro de ácido cromono carboxílico 2 en una solución de fenilsulfonamida.

5 3 - Procedimiento, según descrito en las dos reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se efectúa la reacción en un disolvente homogéneo.

 4 - Procedimiento, según descrito en la reivindicación tercera, caracterizado porque se efectúa la reacción en un medio acetónico.

10 5 - Procedimiento para la fabricación de nuevas cromonas carbonamidas N-fenilsulfonamidadas.

Consta la presente Memoria descriptiva de siete hojas mecanografiadas, escritas por una sola cara, numeradas del 1 al 7, con sus líneas numeradas, a su vez, de cinco en cinco.

Barcelona, 22 de Febrero de 1968

P. A.