

Y/Ref: 376/Diurectics

O/Ref: OG. 18.847.-MI

374688



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION P.P.C.
CLASE <u>C07</u> / <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> / <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO SULFAMIL-  
BENZOICO "

-----  
Solicitante: La Compañía danesa: LØVENS KEMISKE FABRIK  
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB, domiciliada en  
BALLERUP, Dinamarca.

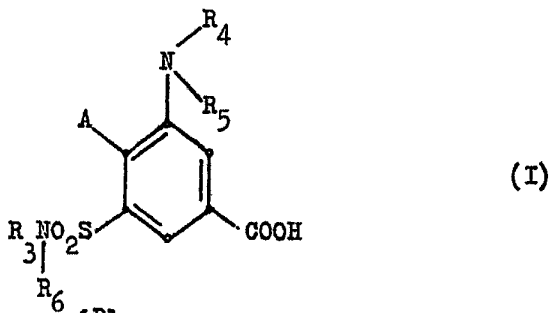
-----  
Inventor: Don Peter Werner Feit.  
-----

POOR  
QUALITY



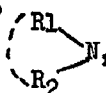
La presente invención se relaciona con métodos para la producción de una serie de nuevos compuestos de la fórmula general I:

5



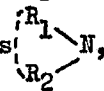
10

donde A representa



$R_2-O$ ,  $R_2-S$ ,  $R_2-OS$  ó  $R_2-O_2S$ , y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan cada una un radical alifático, un radical cicloalifático,

o un radical alifático aromáticamente, cicloalifáticamente o heterocíclicamente sustituido; además,  $R_2$  y  $R_3$  pueden representar cada una un radical aromático o heterocíclico; y cuando A es



juntamente con el átomo de nitrógeno, un sistema de anillo heterocíclico que tiene 5 a 8 miembros en el anillo, y que puede tener uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo;  $R_5$  representa un radical alquilo inferior, y  $R_6$  representa un radical alquilo inferior o un grupo acilo;  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  pueden ser también cada una un átomo de hidrógeno. La presente invención comprende también las sales, ésteres y amidas de los compuestos de la fórmula I.

20


En particular, cada una de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  puede representar un radical alquilo saturado o no saturado de cadena recta o ramificada, por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo terciario, o uno de los diferentes radicales; pentilo, hexilo o heptilo isómeros, un radical alqueno o alquino, por ejemplo un radical vinilo, alilo o propargilo, un radical cicloalquilo o cicloalqueno, por ejemplo un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo, o uno de los diferentes radicales ciclopenteno o ciclohexeno isómeros, o un radical adamantilo. Los radicales alifáticos pueden contener además heteroátomos, por ejemplo oxígeno, azufre

25

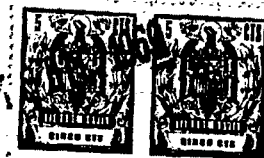
30  
a.a.r.



o nitrógeno, que pueden interrumpir la cadena del carbono, y pueden estar además substituídas, por ejemplo con radicales alquilo inferior. En los radicales alifáticos aromáticamente, cicloalifáticamente o heterocíclicamente substituídos, la parte aromática del radical puede ser un radical arilo mono- o bi-cíclico, por ejemplo un radical fenilo o naftilo, la parte cicloalifática del radical puede ser uno de los radicales cicloalquilo o cicloalqueno mencionados más arriba, la parte heterocíclica del radical puede ser un radical mono- o bi-cíclico que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros del anillo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo o -tienilo, tiazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, y los correspondientes sistemas de anillo hidrogenado, y la parte alifática de los radicales puede contener uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de estos radicales alifáticos aromáticamente o heterocíclicamente substituídos son bencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1- ó 2-naftilmetilo, furilmetilo y los correspondientes radicales etilo, propilo y butilo. Cuando  $R_2$  y  $R_3$  representan además radicales aromáticos o heterocíclicos, éstos pueden ser radicales mono- o bi-cíclicos según ya se mencionó más arriba.

20 Cuando A representa  y  $R_1$  y  $R_2$ , juntamente con el átomo de nitrógeno, representan un sistema de anillo heterocíclico, representa particularmente un anillo heterocíclico saturado o no saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidilo, imidazolilo, tiazolidilo, piperazinilo, etc. Cuando  $R_6$  representa un grupo acilo, es de preferencia un grupo acilo alifático inferior, por ejemplo un grupo acetilo o propionilo.

30 Todos los radicales mencionados más arriba pueden estar substituídos en diferentes posiciones con diferentes grupos, como ser uno o más átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro o bromo, radicales alquilo, haloalquilo, por ejemplo trifluorometilo, carboxilo, carbalcoxilo o



carbamilo, radicales di-alquilo inferior amino, grupos hidroxilo que pueden estar eterificados o esterificados, o grupos mercapto eterificados, o grupos fulfonamida.

5 Las sales de los compuestos de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables que incluyen por ejemplo sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, la sal de amonio o sales de amina que se forman por ejemplo a partir de mono-, di- o tri-alquilaminas, o mono-, di- o tri-alcanolaminas o aminas cíclicas. Se deriva de preferencia los ésteres de estos compuestos a partir de alcoholes alifáticos inferiores substituídos o no substituídos, alcoholes arílicos o aralquílicos, por ejemplo el éster metílico, el éster cianometílico, el éster fenílico y el éster bencílico.

10 Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades terapéuticas y, de acuerdo con experimentos llevados a cabo con animales con relación a la presente invención, tienen un efecto particularmente fuerte como diuréticos y saluréticos, siendo muy favorable la relación entre la excreción de iones de sodio y de iones de potasio. Además, los compuestos no son inhibidores de la carboanhidrasa, y estos hechos, en relación con un índice terapéutico favorable y una baja toxicidad, hacen particularmente valiosos a los presentes compuestos.

15 El efecto de los presentes compuestos resulta sorprendente con respecto a lo descrito en la memoria de la patente belga N° 716.122 de la misma solicitante, puesto que no era posible prever que el substituyente halógeno, en la posición vecina al grupo sulfonamida, podría ser reemplazado con el resultado de que se obtiene compuestos que poseen una actividad aún más enérgica.

20 Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la fórmula I, que tienen un efecto particularmente fuerte, son los compuestos en los cuales A está de acuerdo con lo definido más arriba y en que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_5$  son hidrógeno,  $R_2$  es un grupo fenilo substituído o no substituído,  $R_4$  es un radical

30



alquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, o un radical bencilo, furfuri-  
lo o tienilmetilo,  $R_6$  es hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acilo ali-  
fático inferior, y los ésteres metílicos de estos compuestos.

5 Los presentes compuestos son eficaces después de administración  
oral, enteral o parenteral, y se los prescribe de preferencia bajo la for-  
ma de tabletas, píldoras, grageas o cápsulas que contienen el ácido libre  
o sus sales con bases atóxicas, o sus ésteres o amidas, mezclados con ve-  
hículos y/o agentes auxiliares.

10 Se puede utilizar vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos,  
orgánicos o inorgánicos, que son apropiados para administración oral, en-  
teral o parenteral, para formar composiciones que contienen los presentes  
compuestos. Como vehículos son apropiados la gelatina, lactosa, almidón,  
estearato de magnesio, talco, grasas de origen vegetal y animal, y aceites,  
gomas, glicol polialquilénicos, u otros vehículos conocidos para medicamen-  
15 tos.

Las composiciones pueden contener además otros compuestos tera-  
péuticos aplicados en el tratamiento de, por ejemplo, edemas o hiperten-  
sión, además de los agentes auxiliares ya conocidos. Por ejemplo, estos  
otros compuestos pueden ser alcaloides Veratrum ó Rauwolfia, por ejemplo  
20 reserpina, rescinamina o protoveratrina, o compuestos hipotensivos sinté-  
ticos, por ejemplo hidralazina, u otros diuréticos y saluréticos, tales co-  
mo las conocidas benzotiadiazinas, por ejemplo hidroflumetiazida, bendro-  
flumetiazida, y similares. En la preparación de las composiciones se pue-  
de utilizar también diuréticos que ahorran potasio, por ejemplo triantere-  
25 no. Para algunas finalidades puede resultar deseable agregar pequeñas can-  
tidades de inhibidores de carboanhidrasa o antagonistas de aldosterona,  
por ejemplo espironolactona.

Las sales que son solubles en agua pueden ser administradas ven-  
tajosamente por inyección. Las preparaciones farmacéuticas son útiles en  
30 el tratamiento de condiciones edematosas, por ejemplo edema cardíaco, he-

**POOR  
QUALITY**



pático, renal, pulmonar y cerebral, o condiciones edematosas durante la preñez, y de condiciones patológicas que producen una retención anormal de los electrólitos del cuerpo, y en el tratamiento de hipertensión.

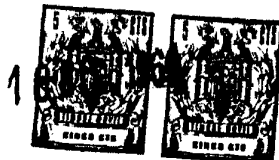
Otra finalidad de la presente invención reside en la selección de una dosis de uno de los nuevos compuestos, y sus sales, que se puede administrar de tal manera que se logra la actividad deseada sin efectos secundarios simultáneos. Se ha comprobado que se administra convenientemente los compuestos y sus sales, en unidades de dosis que contienen no menos de 0,1 mg, y hasta 25 mg, de preferencia 0,25 a 2,5 mg. calculado como ácido libre de la fórmula I.

Bajo la expresión "unidad de dosis" debe interpretarse aquí una dosis unitaria, o sea una sola dosis, que es capaz de ser administrada a un paciente y a la cual se puede manipular y envasar con facilidad, conservando su forma de dosis unitaria físicamente estable que comprende ya sea el material activo como tal o una mezcla del mismo con diluyentes o portadores farmacéuticos sólidos o líquidos.

Si se debe inyectar la composición, se puede proveer una ampolla, frasco o envase similar herméticamente cerrado, que contiene una solución o dispersión inyectable acuosa o aceitosa parenteralmente aceptable, del material activo, como unidad de dosis.

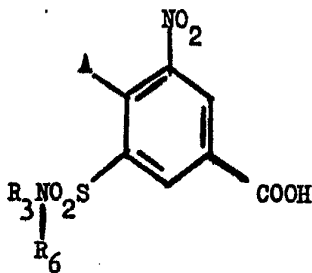
Las preparaciones parenterales son en particular útiles en el tratamiento de condiciones en las cuales es deseable una rápida deshidratación, por ejemplo, en la terapia intensiva en el caso de edemas pulmonares. En la terapia continua de pacientes que adolecen, por ejemplo, de hipertensión, las tabletas o cápsulas pueden constituir la forma apropiada de preparación farmacéutica debido al efecto prolongado que se obtiene cuando se administra oralmente la droga, en particular bajo la forma de tabletas de liberación prolongada.

En el tratamiento de fallas cardíacas e hipertensión, estas tabletas pueden contener ventajosamente otros compuestos activos de acuer-



do con lo especificado más arriba.

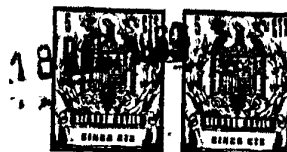
De acuerdo con el método de la presente invención, se reduce un compuesto de la fórmula general IV:



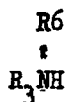
10 en que A, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen los mismos significados definidos más arriba, o una sal, éster o amida del mismo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica empleando un catalizador metal noble, a los compuestos de la presente invención, en los cuales R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son átomos de hidrógeno. En algunos casos, por ejemplo cuando el sustituyente se vería afectado por hidrogenación catalítica, se puede preferir otros agentes reductores, ta-  
15 les como ditionita de sodio o hierro. A los compuestos así obtenidos se los puede monoalquilar, de preferencia bajo la forma de una sal o un éster, por reacción con un compuesto de la fórmula R<sub>4</sub>X, en que R<sub>4</sub> está de acuerdo con lo definido más arriba y X es un átomo de halógeno, de prefe-  
20 rencia cloro o bromo, un grupo hidroxilo o un grupo sulfoniloxilo, un grupo alquil- o aril-sulfoniloxilo, liberándose subsiguientemente el grupo ácido carboxílico si así fuera conveniente. Luego se puede introducir el grupo R<sub>5</sub> mediante un procedimiento común de alquilación o mediante una alquilación reductiva en una manera conocida.

25 En otra forma de realización, se somete ácido 3-amino-4-A-5-R<sub>3</sub>R<sub>6</sub>-sulfamilbenzónico o un éster o amida del mismo a alquilación reductiva, utilizando en la reacción un aldehído que es capaz de introducir el correspondiente sustituyente R<sub>4</sub>; por otra parte, se puede preparar los ésteres y amidas como última etapa, a partir del ácido carboxílico de la fórmula I, y se puede introducir el sustituyente R<sub>6</sub> como etapa interme-  
30 dia o como última etapa.

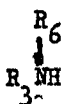




Se prepara los derivados sulfamilo N-sustituido III, tratando un compuesto de la fórmula II con una amina:



5 siendo  $R_3$  diferente de hidrógeno y siendo  $R_6$  un grupo alquilo o hidrógeno, de preferencia bajo condiciones suaves, es decir, a temperatura baja y sin un exceso de la amina:



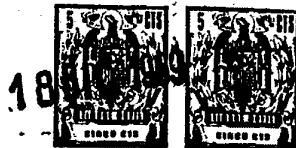
10 y por lo general en presencia de una base que es incapaz de ser alquilada y a la cual se emplea como aceptor para el ácido liberado por el proceso.

Se trata el producto de reacción de la fórmula III, o un éster o amida del mismo, con un compuesto de la fórmula A-H, habiéndose definido A más arriba, es decir, con una amina, un alcohol, un tioalcohol, un fenol, un tiofenol, o un ácido sulfinico para formar un compuesto de la

15 fórmula IV, o el correspondiente éster. En el caso en que A representa  $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ , se utiliza A-H en la reacción bajo la forma de la amina libre, en el caso en que A representa  $R_2-O$ ,  $R_2-S$  ó  $R_2-O_2S$ , usándose condiciones de reacción en las cuales está presente la forma iónica de A o en que A es un alcoholato, tioalcoholato, fenolato o tiofenolato, o un sulfina-  
20 nato, respectivamente. Si así fuera conveniente, se puede utilizar como me-  
dios de reacción en este procedimiento el agua, etanol, alcoholes acuosos o alcoholes de la fórmula  $R_2-OH$ , como así también otros solventes apropia-  
dos, y la temperatura de la reacción depende de los reactivos utilizados.

25 En el caso en que A representa  $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ , y es idéntica a  $R_3N$ , se puede transformar el compuesto de la fórmula II, en una so-  
la etapa, a un compuesto de la fórmula IV, utilizando no menos de dos equivalentes de la misma  $R_3NH$ .

30 A los compuestos de la fórmula IV, en que A es  $R_2-S$ , se los puede convertir además a los correspondientes derivados de sulfinilo o



sulfonilo por oxidación, por ejemplo con peróxido de hidrógeno, mientras que la cantidad de peróxido y las condiciones de la reacción son decisivas para el grado de la oxidación, después de lo cual se puede obtener los compuestos de la fórmula I de acuerdo con lo descrito más arriba.

5                    En otra forma de realización del método para la preparación de los compuestos de la presente invención, en que A representa  $R_2-OS$  y  $R_2-O_2S$ , se puede también preparar los compuestos, y de preferencia se los prepara, a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I, en que A es  $R_2-S$  por oxidación, por ejemplo con peróxido de hidrógeno. De acuerdo con la cantidad de peróxido de hidrógeno y las condiciones de reacción que se utilizan, la oxidación da por resultado los derivados de sulfinilo o de sulfonilo. Se puede llevar a cabo estas oxidaciones con los ácidos carboxílicos libres como así también con sales o ésteres o amidas de los mismos. En el caso en que se obtiene un derivado de ácido carboxílico, se puede liberar subsiguientemente al ácido carboxílico libre mediante procedimientos ya conocidos, si así fuera conveniente. A los compuestos de la presente invención, en los cuales los sustituyentes están no saturados, se los puede hidrogenar o transformar mediante reacciones de adición a otros compuestos de la presente invención, y se puede introducir o separar en cualquier etapa de reacción, otros sustituyentes en  $R_2$  y  $R_4$ .

10                    Se describirá ahora la presente invención mediante los siguientes Ejemplos que son solamente ilustrativos y a los cuales no se debe considerar como limitativos.

25                    EJEMPLO 1

Acido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

30                    Con agitación se calienta a 85°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (140 g), fenol (100 g), bicarbonato de sodio (170 g) y agua (1000 ml), y se mantiene esta temperatura durante 16 hr.



Después de enfriar a 4°C, se separa por filtración la sal de sodio precipitada del ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y se la lava con agua enfriada con hielo. Se disuelve la sal de sodio en agua en ebullición (3000 ml) y se precipita el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Después de enfriar, se aísla el ácido por succión y se le seca. El punto de fusión 255-256°C.

B) Acido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

A una suspensión de ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (20 g) en agua (100 ml) se la ajusta a pH 8 mediante la adición de hidróxido de litio 1N. A la temperatura ambiente se hidrogena la solución resultante y bajo 1,1 atmósferas de presión de hidrógeno, después de la adición de un catalizador paladio sobre carbón (0,6 g. de catalizador que contiene 10% de Pd). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador y se precipita el ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico a partir del filtrado mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta que el pH es 2,5. Después de recristalización en etanol acuoso y secado, el punto de fusión es 255-256°C.

EJEMPLO 2

Acido 3-amino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

A) Acido 5-metilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-cloro-5-metilsulfamil-3-nitro-benzoico (147 g), y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 219-222°C.

El precedente material de partida es nuevo y se le prepara en la siguiente manera.

A una mezcla de hidróxido de sodio 1N (60 ml) y metilamina acuosa (3,43 g que contiene 1,2 g de metilamina), se agrega en porciones ácido 4-cloro-5-clorosulfonil-3-nitro-benzoico (9,3 g) mientras se agita y se mantiene entre 0 y 3°C. Se deja reposar entonces la mezcla de reac-



ción hasta que alcanza la temperatura ambiente, después de lo cual se precipita el ácido 4-cloro-5-metilsulfamil-3-nitro-benzoico mediante acidificación lenta con ácido clorhídrico 4N. Se recoge el precipitado por succión y se lo recristaliza en etanol acuoso. El punto de fusión es 228-229°C.

B) Acido 3-amino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por ácido 5-metilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 283°C.

EJEMPLO 3

Acido 3-amino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

A) Acido 5-dimetilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico

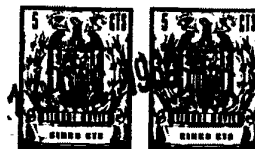
Durante 8 hr se calienta a 90°C una mezcla de ácido 4-cloro-5-dimetilsulfamil-3-nitro-benzoico (3,08 g), fenol (2 g), carbonato ácido de sodio (3,4 g) y agua (20 ml). Se agrega entonces agua (40 ml) y, después de enfriar, se precipita el ácido 5-dimetilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico por acidificación con ácido clorhídrico 4N. Después de su aislación por filtración y varias recristalizaciones en etanol, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 224-226°C.

B) Acido 3-amino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1-B y sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por ácido 5-dimetilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 211-212°C.

Sustituyendo el ácido 4-cloro-5-dimetilsulfamil-3-nitrobenzoico del Ejemplo 3-A por ácido 5-butilo normal-sulfamilo-4-cloro-3-nitro-benzoico (3,36 g), se obtiene el ácido 3-butilo normal-sulfamilo-3-nitro-4-fenoxi-benzoico con un punto de fusión de 191-192°C.

Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por ácido 5-butilo normal-sulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico en el Ejemplo 1-



B, se obtiene ácido 3-amino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoico bajo la forma de un hemihidrato con un punto de fusión de 188-189°C.

Los materiales de partida ácido 4-cloro-5-dimetilsulfamil-3-nitro-benzoico y ácido 5-butilo normal-sulfamil-4-cloro-3-nitro-benzoico, son nuevos y se los obtiene de acuerdo con lo descrito para el material de partida en el Ejemplo 2, sustituyendo la metilamina acuosa respectivamente por dimetilamina acuosa (3,6 g que contiene 1,5 g de dimetilamino) y butilo normal-amino (2,2 g), con un punto de fusión de 233-235°C, y 196-198°C, respectivamente.

#### EJEMPLO 4

##### Acido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfamil-benzoico y la sal de sodio

###### A) Acido 4-anilino-3-nitro-5-fenilsulfamil-benzoico

A una solución de ácido 4-cloro-3-nitro-5-clorosulfonil-benzoico (6 g) en acetato de etilo (50 ml), se le agrega con agitación anilina (7,5 g). Se agita la mezcla de reacción durante otras 8 hr y se la filtra. Se evapora el filtrado y se disuelve el residuo en una mezcla de carbonato ácido de sodio acuoso y éter dietílico. Se separa la capa acuosa y se precipita el ácido 4-anilino-3-nitro-5-fenilsulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Después de recristalización en etanol acuoso (25% de etanol en agua) el punto de fusión es 249-250°C.

###### B) Acido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfamil-benzoico y la sal de sodio

A una suspensión de ácido 4-anilino-3-nitro-5-fenilsulfamil-benzoico (2 g) en agua (15 ml) se la ajusta a pH 8 mediante hidróxido de sodio 1N, y se hidrogena la solución resultante después de adición de Pd (0,15 g) sobre catalizador polvo de carbón (10%). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se calienta la mezcla de reacción a 95°C y se separa el catalizador por filtración. Después enfriar, se recoge por filtración la sal de sodio precipitada del ácido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfamil-benzoico.

En agua caliente (50 ml) se disuelve 1,5 g de sal de sodio de



5 ácido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfamil-benzoico. Se agrega ácido clorhídrico 1N hasta pH 2 y se enfría la mezcla. Se recoge el ácido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfamil-benzoico precipitado, se le recristaliza en metanol acuoso y se le seca bajo presión reducida a 78°C. El compuesto cristalino contiene 1 mol de agua. El punto de fusión es 222-223°C.

#### Ejemplo 5

##### Acido 3-amino-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

##### A) Acido 4-(p-metoxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

10 Durante 5 hr se agita a 90°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (14 g), p-metoxifenol (9,3 g) y bicarbonato de sodio 1N (200 ml). Después de enfriar, se precipita el ácido 4-(p-metoxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta que el pH es 1, y se recoge por succión. Se disuelve el ácido crudo en metanol caliente (100 ml) y se le precipita la adición de agua (100 ml) y enfriamiento. Después de recoger y secar bajo presión reducida, el punto de fusión es 229-230°C.

##### B) Acido 3-amino-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

20 Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico del Ejemplo 1-B por ácido 4-(p-metoxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (7 g), se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 260-261°C.

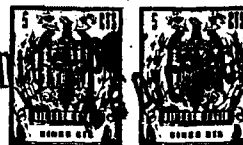
#### EJEMPLO 6

##### Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico

##### A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico

25 Durante 6 hr se agita a 95°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (7 g), m-trifluorometilfenol (20 g) y bicarbonato de sodio 1N (100 ml). Se acidifica entonces la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se separa el trifluorometilfenol en exceso mediante destilación con vapor. Después de enfriar, se recoge por succión el ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico precipitado y se le recristaliza varias veces en metanol-agua. El pun-

30



to de fusión del compuesto puro es 205-206°C.

B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico

Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 1-B por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-trifluorometil-fenoxi)-benzoico se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 270°C.

EJEMPLO 7

Acido 3-amino-4-(m-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(m-clorofenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Durante 10 hr se agita a 85°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g), m-clorofenol (26 g), bicarbonato de sodio (34 g) y agua (200 ml). Después de enfriar, se separa el m-clorofenol en exceso mediante extracción en éter dietílico, y se precipita el ácido 4-(m-clorofenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en la capa acuosa mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Después de recristalización en metanol acuoso, el punto de fusión es 230-232°C.

B) Acido 3-amino-4-(m-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoico

Sobre baño de vapor se calienta una mezcla de cloruro de amonio (1,2 g), polvo de hierro metálico (11 g), ácido clorhídrico concentrado (0,05 ml) y agua (30 ml). Con agitación se agrega ácido 4-(m-clorofenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (3 g) y se continúa el calentamiento durante 6 hr. Se agrega entonces hidróxido de sodio 1N (50 ml) y se filtra la mezcla de reacción. Se lava dos veces la torta del filtro con hidróxido de sodio 1N (50 ml cada vez). Se ajusta los filtrados combinados a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Después de enfriar, se recoge por succión el ácido 3-amino-4-(m-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. El punto de fusión es 239-240°C.

EJEMPLO 8

Acido 3-amino-4-metoxi-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-metoxi-3-nitro-5-sulfamil-benzoico



Se agrega ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (14 g) a una solución de metanolato de sodio que se prepara a partir de sodio (6,9 g) en metanol (200 ml). Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 5 hr y se la evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en agua (100 ml) y se agrega ácido clorhídrico concentrado (50 ml). Se recristaliza en agua el ácido 4-metoxi-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado. El punto de fusión es 200-201°C.

B) Acido 3-amino-4-metoxi-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve ácido 4-metoxi-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (2,8 g) en solución de carbonato ácido de sodio 1N (12 ml), se hidrogena utilizando paladio sobre carbón como catalizador, y se aísla el ácido 3-amino-4-metoxi-5-sulfamil-benzoico de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1-B. Después de varias recristalizaciones en agua y secado a 78°C bajo presión reducida, el punto de fusión es 210°C con descomposición.

15

EJEMPLO 9

Acido 3-amino-4-anilino-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Durante 2 hr se agita a 80°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (8,4 g), anilina (8,4 g) y agua (40 ml). Después de la adición de ácido clorhídrico 1N (50 ml) y enfriamiento, se recoge por succión el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en etanol acuoso; el punto de fusión es 261-262°C.

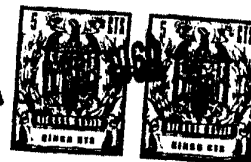
20

B) Acido 3-amino-4-anilino-5-sulfamil-benzoico

25

Se ajusta una suspensión de ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (7 g) en agua (80 ml) a pH 9 mediante la adición de hidróxido de sodio 2N o hidróxido de litio y se hidrogena la solución resultante a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas después de la adición de un catalizador paladio sobre carbón (0,3 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después que se hace despreciable la reto-

30



ma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se precipita el ácido 3-amino-4-anilino-5-sulfamil-benzoico en el filtrado mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta que el pH es 2,5. Después de recristalización en etanol acuoso y secado bajo presión reducida, el punto de fusión es 251°C.

#### EJEMPLO 10

##### Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico

##### A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico

Durante 3 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g), m-toluidina (32,2 g) y agua (500 ml). Después de enfriamiento y acidificación con ácido clorhídrico 2N, se recoge por succión el ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en isopropanol. Después de secar a 115°C bajo presión reducida, el punto de fusión es 256-259°C.

##### B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 280-282°C después de recristalización en etanol.

#### EJEMPLO 11

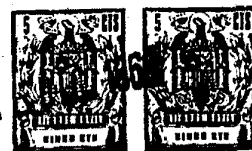
##### Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(p-toluidino)-benzoico

##### A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-(p-toluidino)-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por p-toluidina en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 252-253°C, después de recristalización en etanol y secado.

##### B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(p-toluidino)-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(p-toluidino)-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 249-252°C.



EJEMPLO 12

Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(o-toluidino)-benzoico

A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-(o-toluidino)-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por o-toluidina en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 251-252°C.

B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(o-toluidino)-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(o-toluidino)-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto.

EJEMPLO 13

Acido 3-amino-4-(o-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(o-metoxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por o-anisidina (37 g) en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 207-208°C después de recristalización en etanol y secado bajo presión reducida.

B) Acido 3-amino-4-(o-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-(o-metoxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto después de recristalización en etanol acuoso.

EJEMPLO 14

Acido 3-amino-4-(m-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(m-metoxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por m-anisidina (37 g) en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto que tiene un punto de fusión de 253-254°C.

B) Acido 3-amino-4-(m-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-(metoxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 232-234°C después de recristalización en metanol acuoso.



EJEMPLO 15

Acido 3-amino-4-(p-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(p-metoxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

5 Sustituyendo la m-toluidina por p-anisidina (37 g) en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 246°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-(p-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico

10 Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-(p-metoxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 214°C.

EJEMPLO 16

Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoico

A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoico

15 Sustituyendo la m-toluidina por m-trifluorometilanilina (49,5 g) en el Ejemplo 10-A y prolongando el tiempo de reacción hasta 7 hr, se obtiene el compuesto después de haberse acidificado la mezcla de reacción enfriada y de diluirla con etanol (150 ml). Después de recristalización en etanol acuoso el punto de fusión es 213-215°C.

B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoico

20 Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 273-274°C.

EJEMPLO 17

Acido 3-amino-4-(2,4-dimetilanilino)-5-sulfamil-benzoico

25 A) Acido 4-(2,4-dimetilanilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por 2,4-dimetilanilina (36,5 g) en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 224-226°C después de recristalización en etanol y secado. El compuesto cristaliza con 1 mol de etanol.

30 B) Acido 3-amino-4-(2,4-dimetilanilino)-5-sulfamil-benzoico



Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(2,4-dimetilanilino)-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 241-241,5°C después de recristalización en etanol.

5

EJEMPLO 18

Acido 3-amino-4-(p-cloranilino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(p-cloranilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por p-cloranilina (39 g) en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 241-243°C después de recristalización en etanol y secado bajo presión reducida.

10

B) Acido 3-amino-4-(p-cloranilino)-5-sulfamil-benzoico

A 25°C se agita una mezcla de ácido 4-(p-cloranilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (7,43 g), agua (50 ml) y amoníaco acuoso concentrado (15 ml), y se agrega gota a gota una solución de ditionito de sodio (13,5 g) en agua (50 ml). Después de 1 hr, se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 2,5 y se separa por filtración el producto de reacción precipitado. Después de repetidas recristalizaciones en etanol acuoso y después de secar durante 4 hr bajo presión reducida, se obtiene el ácido 3-amino-4-(p-cloranilino)-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 273-274°C.

15

20

EJEMPLO 19

Acido 3-amino-4-(p-hidroxianilino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(p-hidroxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por p-aminofenol (24,5 g) en el Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 262°C (descomposición) después de recristalización en etanol acuoso y agua.

25

B) Acido 3-amino-4-(p-hidroxianilino)-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-(p-hidroxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (10 g) en el Ejemplo 1-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 296°C (descomposición).

30



EJEMPLO 20

Acido 3-amino-4-ciclohexilamino-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-ciclohexilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la m-toluidina por ciclohexilamina (30 g) en el  
5 Ejemplo 10-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 185-186°C  
después de recristalización en etanol acuoso y secado bajo presión reduci-  
da.

B) Acido 3-amino-4-ciclohexilamino-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por  
10 ácido 4-ciclohexilmaino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (15 g) en el Ejemplo  
1-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 233°C (descomposi-  
ción).

EJEMPLO 21

Acido 3-amino-4-bencilamino-5-sulfamil-benzoico

15 A) Acido 4-bencilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Durante 3 hr se agita a la temperatura ambiente una mezcla de  
ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (8,4 g), bencilamina (12,84 g)  
y agua (40 ml). Después de reposar durante 30 min, se separa el licor por  
decantación, se agrega agua (100 ml) y se precipita el ácido 4-bencilami-  
20 no-3-nitro-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico  
4N. Después de recolección y recristalización en metanol acuoso, el punto  
de fusión es 188°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-bencilamino-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por  
25 ácido 4-bencilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se ob-  
tiene el compuesto con un punto de fusión de 218-219°C después de recr-  
stalización en metanol acuoso.

EJEMPLO 22

Acido 3-amino-4-(β-feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico

30 A) Acido 3-nitro-4-(β-feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico



Durante 2,5 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (22,4 g),  $\beta$ -feniletilamina (29 g) y agua (200 ml). Después de enfriar, se ajusta la mezcla de reacción a pH 9,5 y se la extrae en éter dietílico. Se acidifica entonces la capa acuosa mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se recoge por succión el ácido 3-nitro-4-( $\beta$ -feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico precipitado. Después de recristalización en etanol acuoso, el punto de fusión es 208-208,5°C.

B) Acido 3-amino-4-( $\beta$ -feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-4-( $\beta$ -feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 194-195°C.

EJEMPLO 23

Acido 3-amino-4-(p-carboxianilino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-isopropilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Mediante la adición de bicarbonato de sodio se ajusta a pH 7 una suspensión de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (22,4 g) y ácido p-aminobenzoico (10,95 g) en agua. A la solución resultante se la somete a reflujo durante 10 hr. Después de acidificar con ácido clorhídrico 4N y enfriar, se recoge por succión el ácido 4-(p-carboxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. El punto de fusión es 297°C (descomposición). El compuesto contiene 1 mol de agua de cristalización.

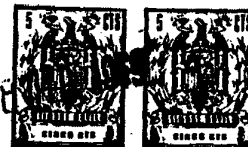
B) Acido 3-amino-4-(p-carboxianilino)-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-(p-carboxianilino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 262°C (descomposición) después de secar bajo presión reducida a 115°C.

EJEMPLO 24

Acido 3-amino-4-(2-metoxietilamino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(2-metoxietilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico



Durante 1 hr se calienta a 60°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (4,2 g), 2-metoxietilamina (5,6 g) y etanol al 50% (10 ml). Se separa por destilación el etanol bajo presión reducida y se precipita el ácido 4-(2-metoxietilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2. Después de recristalización en agua, el punto de fusión es 192-194°C. El compuesto cristaliza con 1 mol de agua.

B) Acido 3-amino-4-(2-metoxietilamino)-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve ácido 4-(2-metoxietilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (3,2 g) en hidróxido de sodio 1N (10 ml) y se hidrogena después de la adición de níquel de Raney húmedo (1 g). Cuando se hace despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se precipita el ácido 3-amino-4-(2-metoxietilamino)-5-sulfamil-benzoico en el filtrado mediante adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 3. Después de recristalización en agua, el punto de fusión es 209-211°C.

EJEMPLO 25

Acido 3-amino-4-isopropilamino-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-isopropilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Se agrega isopropilamina (120 ml) y agua (8 ml) a ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (22,4 g), mientras se enfría. Se agita la mezcla de reacción durante 5 días a la temperatura ambiente. Después de evaporación bajo presión reducida, se tritura el residuo con ácido clorhídrico 4N, después de lo cual se recoge por succión el ácido 4-isopropilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico. Después de recristalización en etanol acuoso, se obtiene el ácido con un punto de fusión de 206°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-isopropilamino-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-isopropilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 226°C (descomposición).



EJEMPLO 26

Acido 3-amino-4-(N-metil-etanolamino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(N-metil-etanolamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

5 Durante 2 hr se agita a 50°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (14 g), 2-metilamino-etanol (19 g) y etanol al 50% (30 ml) en agua. Después de la adición de agua (100 ml) se agrega ácido clorhídrico 1N hasta pH 2 de manera de producir la precipitación de ácido 4-(N-metil-etanolamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico. Después de recristalización en agua, el punto de fusión es 125-127°C.

10 B) Acido 3-amino-4-(N-metil-etanolamino)-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve en agua ácido 4-(N-metil-etanolamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (9 g) ajustando el pH a 8 mediante hidróxido de sodio 1N. Se agrega catalizador níquel de Raney (1 g) y se hidrogena la solución hasta que se ha hecho despreciable la retoma de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y se precipita el ácido 3-amino-4-(N-metil-etanolamino)-5-sulfamil-benzoico en el filtrado mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2,5. Después de recristalización en agua, el punto de fusión es 209-211°C.

EJEMPLO 27

20 Acido 3-amino-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 3-nitro-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico

25 Durante 2 hr se agita a 95°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (2,8 g), piperidina (3,4 g) y agua (13 ml). Se ajusta entonces la mezcla de reacción a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N, se recoge el ácido 3-nitro-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en metanol acuoso. El punto de fusión es 237-238°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico

30 Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtie-



ne el compuesto con un punto de fusión de 279°C (descomposición) después de recristalización en metanol acuoso.

EJEMPLO 28

Acido 3-amino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoico

5 A) Acido 4-morfolino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo la piperidina por morfolina (3,48 g) en el Ejemplo 27-A, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 273°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoico

10 Sustituyendo ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-morfolino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 297°C (descomposición) después de recristalización en metanol acuoso.

EJEMPLO 29

15 Acido 3-amino-4-(3-dimetilaminopropilamino)-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-(3-dimetilaminopropilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

A una suspensión de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (22,4 g) en agua (24 ml) se agrega 3-dimetilaminopropilamina (120 ml) con enfriamiento. Se calienta entonces la mezcla de reacción a 100°C y se la  
20 mantiene a esta temperatura durante 2 hr. Después de enfriar y evaporar bajo presión reducida hasta sequedad, se disuelve el residuo en agua (80 ml) y se ajusta a un pH de 7,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se recoge por succión el ácido 4-(3-dimetilaminopropilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en agua. El punto de  
25 fusión es 262°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-(3-dimetilaminopropilamino)-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve ácido 4-(3-dimetilaminopropilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (6,92 g) en hidróxido de sodio 2N (25 ml), y se hidrogena la solución a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 1,1  
30 atmósferas después de la adición de un catalizador paladio sobre carbón



(0,35 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después que se hace despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se ajusta el filtrado a pH 8 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se recoge por succión el ácido 3-amino-4-(3-dimetilaminopropilamino)-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recrystaliza en agua. Después de secar bajo presión reducida a 115°C durante 2 hr, el punto de fusión es 264°C (descomposición).

EJEMPLO 30

Acido 3-amino-4-( $\beta$ -naftilamino)-5-sulfamil-benzoico

10 A) Acido 4-( $\beta$ -naftilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Durante 5 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g),  $\beta$ -naftilamina (43,2 g) etanol seco (250 ml) y acetato de sodio seco (8,2 g). Se evapora entonces la mezcla de reacción bajo presión reducida y se tritura el residuo con ácido clorhídrico 1N caliente (350 ml). Se separa por filtración el ácido 4-( $\beta$ -naftilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene el compuesto bajo la forma de un monohidrato y tiene un punto de fusión de 262°C (descomposición).

20 B) Acido 3-amino-4-( $\beta$ -naftilamino)-5-sulfamil-benzoico

Sustituyendo el ácido 4-anilino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 4-( $\beta$ -naftilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 9-B, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 245°C.

EJEMPLO 31

Acido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico

25 A) Acido 3-nitro-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico

Durante 3 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g), tiofenol (10,25 ml) y bicarbonato de sodio 1N (300 ml). Después de enfriar, se separa por filtración la sal de sodio precipitada del ácido 3-nitro-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico. Se disuelve la sal de sodio en agua caliente (200 ml) y se precipita el ácido



3-nitro-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta que el pH es 1. Después de aislación y recristalización en etanol acuoso, se obtiene el ácido con un punto de fusión de 245-247°C.

B) Acido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico

5                    Con agitación se calienta a 90°C una mezcla de cloruro de amonio (2,4 g), polvo de hierro metálico (24 g), ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) y agua (60 ml) y se agrega ácido 3-nitro-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico (10 g) en pequeñas porciones a través de 2 hr. Se agita la mezcla de reacción sobre baño de vapor durante otras 2 hr. Después se agrega  
10                    hidróxido de sodio diluido hasta que el pH es 8, se filtra la mezcla caliente de reacción y se lava la torta de filtro con hidróxido de sodio diluido caliente. Después de agregar ácido clorhídrico 4N al filtrado, hasta que su pH es 2 y de enfriar, se separa por filtración el ácido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le seca a 68°C bajo presión reducida. El punto de fusión es 285°C.  
15

EJEMPLO 32

Acido 3-amino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-butilo normal-tio-3-nitro-5-sulfamil-benzoico y la sal de sodio

20                    Durante 22 hr se agita a 90°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g), butilmercaptano (11 ml) y bicarbonato de sodio 1N (300 ml). Después de enfriar, se separa por filtración la sal de sodio precipitada del ácido 4-butilo normal-tio-3-nitro-5-sulfamil-benzoico. Se disuelve la sal en agua caliente y se precipita el ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Después de enfriar, se aísla el ácido  
25                    y se le recristaliza en etanol acuoso. El punto de fusión es 173-174°C.

B) Acido 3-amino-4-butiltio-5-sulfamil-benzoico

30                    A una solución de ditonito de sodio (15,9 g) en amoníaco acuoso (13 g de NH<sub>3</sub> en 150 ml de agua) se agrega en porciones ácido 4-butilo normal-tio-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (8,35 g) a través de 1 hr con agitación. Se calienta entonces la mezcla de reacción sobre baño de vapor du-



rante 30 min. Se agrega ácido clorhídrico hasta que el pH es 1 y se continúa el calentamiento durante 1 hr. Después de enfriar, se ajusta el pH a 3 mediante la adición de hidróxido de sodio 2N, y se agrega isopropanol (25 ml). Se separa por filtración el ácido 3-amino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. El punto de fusión es 223-224°C.

EJEMPLO 33

Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico

A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico

10 Durante 3 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g), o-tiocresol (12,4 g) y bicarbonato de sodio 1N (300 ml). Después de enfriar, se separa por filtración la sal de sodio precipitada del ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-o-toliltio-benzoico y se lava con solución de bicarbonato de sodio 1N. Se disuelve la sal de sodio en agua caliente (250 ml) y se precipita el ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 4N (17 ml). Después de aislación, recristalización en etanol acuoso y secado a 115°C y 10 mm de Hg durante 3 hr, se obtiene el ácido con un punto de fusión de 165-166°C.

B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico

20 Sustituyendo el ácido 4-butiltio-3-nitro-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico (7,7 g) en el Ejemplo 32-E, se obtiene ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico con un punto de fusión de 277°C.

EJEMPLO 34

25 Acido 3-amino-4-fenilsulfonil-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 3-nitro-4-fenilsulfonil-5-sulfamil-benzoico

30 Durante 20 hr se agita a 78°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (24 g), ácido bencensulfínico (13 g), acetato de sodio (16 g) y etanol anhidro (65 ml). Después de enfriar, se recoge por succión la sal de sodio precipitada del ácido 3-nitro-4-fenilsulfonil-5-



sulfamil-benzoico. Se disuelve la sal de sodio en etanol acuoso y se precipita el ácido mediante acidificación con ácido clorhídrico 4N. Después de recolección por succión y recristalización en etanol acuoso, el ácido 3-nitro-4-fenilsulfonil-5-sulfamil-benzoico tiene un punto de fusión de 291°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-fenilsulfonil-5-sulfamil-benzoico

A la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno 1,1 atmósferas se hidrogena una suspensión de ácido 3-nitro-4-fenilsulfonil-5-sulfamil-benzoico (6 g) en agua (300 ml) después de la adición de catalizador paladio sobre carbón (0,3 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se neutraliza la mezcla de reacción mediante la adición de hidróxido de sodio 2N y se separa por filtración el catalizador con respecto a la suspensión resultante. Se ajusta el filtrado a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se recoge por succión el ácido 3-amino-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbenzoico precipitado. Después de recristalización en etanol acuoso, el ácido tiene un punto de fusión de 278°C (descomposición).

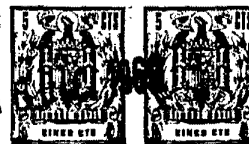
EJEMPLO 35

Acido 3-amino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-butilo normal-sulfinil-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

A una solución de ácido 4-butilo normal-tio-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (10 g) en ácido acético (150 ml) se agrega con agitación perhidrol (30 ml de peróxido de hidrógeno al 30% en agua). Después de agitación adicional durante 24 hr a la temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con agua (150 ml) y se deja reposar durante 8 hr. Se recoge por succión el ácido 4-butilo normal-sulfinil-3-nitro-5-sulfamil-benzoico, se le recristaliza en etanol acuoso y se le seca bajo presión reducida. Se obtiene el ácido bajo la forma de un semihidrato que tiene un punto de fusión de 165°C (descomposición).

B) Acido 3-amino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico



5 A una solución de ditionito de sodio (7,3 g) en agua (50 ml) se  
agrega amoníaco acuoso concentrado (25 ml), después de lo cual se agrega  
en porciones, a 25°C y con agitación, ácido 4-butilo normal-sulfinil-3-ni-  
tro-5-sulfamil-benzoico (4 g). Se calienta la mezcla de reacción sobre ba-  
10 ño de vapor durante 30 min. Luego se agrega ácido clorhídrico 4N hasta pH  
1, mientras se continúa el calentamiento. Después de haberse cesado el des-  
prendimiento de anhídrido sulfuroso, se ajusta la mezcla de reacción a pH  
2,5 mediante la adición hidróxido de sodio 2N y se enfría. Se recoge por  
succión el ácido 3-amino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico pre-  
15 cipitado, se le recrystaliza en etanol acuoso y se le seca bajo presión  
reducida a 115°C. Se obtiene el ácido con un punto de fusión de 237°C  
(descomposición).

EJEMPLO 36

Acido 3-amino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico

15 A) Acido 3-nitro-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico

A una solución de  $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretanolato de sodio en  $\beta,\beta,\beta$ -tri-  
fluoretanol (que se prepara disolviendo 2,1 g de sodio en 45 ml de  $\beta,\beta,\beta$ -  
trifluoretanol) se agrega ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (4,2  
g) y se somete la solución resultante a reflujo durante 5 días. Después  
20 de evaporación de la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agrega  
agua (50 ml) y se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico 4N.  
Después de reposar en un refrigerador, se recoge el precipitado por suc-  
ción. Después de varias recrystalizaciones en etanol acuoso, se obtiene  
el ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico con un punto  
25 de fusión de 195-197°C.

B) Acido 3-amino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico

Se ajusta ácido 3-nitro-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-ben-  
zoico (2 g) en agua (30 ml) a pH 9 mediante la adición del hidróxido de  
litio y se hidrogena la solución resultante a la temperatura ambiente y a  
30 una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas después de la adición de cata-



lizador paladio sobre carbón (0,2 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador y se precipita el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico en el filtrado mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta un pH de 2,5. Después de recristalización en etanol acuoso y secado, el punto de fusión del compuesto de 253-254°C.

EJEMPLO 37

Acido 3-amino-4-(2-metil-6-piridilamino)-5-sulfamil-benzoico

A) 4-Cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de etilo

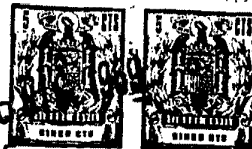
Se satura con ácido clorhídrico gaseoso una solución de ácido de 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (28 g) en etanol seco (250 ml). Se deja calentar la mezcla de reacción durante la admisión del ácido clorhídrico. Después de reposar durante 3 hr, se separa el solvente por evaporación bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en una mezcla de éter dietílico y carbonato ácido de sodio diluido. Se separa la capa orgánica, se la lava con agua y se la seca. Se separa por destilación el éter dietílico y se recristaliza el residuo en etanol seco de manera de obtener el 4-cloro-3-nitro-sulfamil-benzoato de etilo que tiene un punto de fusión de 154°C.

B) 4-(2-Metil-6-piridilamina)-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de etilo

Se funde una mezcla de 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de etilo (3,08 g) y 6-amino-2-metil-piridina (3,24 g) en un baño de aceite a 140°C y se mantiene esta temperatura durante 2 hr con agitación. Se tritura con etanol (35 ml) la mezcla de reacción todavía caliente y, después de enfriarla, se recoge por succión el 4-(2-metil-6-piridilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de etilo y se lava con etanol. Después de recristalización en acetonitrilo, el compuesto tiene un punto de fusión de 203-204°C.

C) Acido 4-(2-metil-6-piridilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve 4-(2-metil-6-piridilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de etilo (2 g) en hidróxido de sodio 1N (30 ml) y se calienta sobre



baño de vapor durante 1hr. Después de enfriar, se agrega agua (50 ml) y se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 4,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N. Se recoge por succión el ácido 4-(2-metil-6-piridilamino)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado, se le lava con agua y se le seca. El compuesto tiene un punto de fusión de 305°C (descomposición).

D) Acido 3-amino-4-(2-metil-6-piridilamino)-5-sulfamil-benzoico

Se ajusta una suspensión de ácido 4-(2-metil-6-piridilamino)-5-sulfamil-benzoico (4 g) en agua (20 ml) a pH 8 mediante la adición de hidróxido de litio 1N y se hidrogena la solución resultante, a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas, después de la adición de un catalizador paladio sobre carbón (0,2 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después de hacerse despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se precipita el ácido 3-amino-4-(2-metil-6-piridilamino)-5-sulfamil-benzoico en el filtrado mediante adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 5. Después de recristalización en etanol acuoso y secado bajo presión reducida, el punto de fusión del compuesto es 256°C (descomposición).

EJEMPLO 38

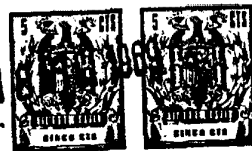
Acido 3-amino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

A) 4-Cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de butilo normal

Durante 4 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (10 g), butanol normal (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 ml), y durante este tiempo se separa lentamente por destilación 50 ml del solvente. Después de enfriar, se aísla por filtración el 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de butilo normal y se le recristaliza en butanol normal. Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 140-141°C.

B) 4-(4-Benciloxifenoxi)-3-nitro-4-sulfamil-benzoato de butilo normal

A una solución de butilato normal de sodio en butanol normal (que se prepara a partir de 0,074 g de sodio y 16 ml de butanol normal seco),



se agrega 4-benciloxifenol (0,64 g) y 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de butilo normal. Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 4 hr y se la enfría, después de lo cual se aísla el 4-(4-benciloxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de butilo normal y se le recristaliza en butanol normal. Después de secar, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 138-144°C.

5 C) Acido 4-(4-benciloxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

Durante 45 min se calienta sobre baño de vapor una solución de 4-(4-bencilóxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoato de butilo normal (7,3 g) en hidróxido de sodio 1N (120 ml). Después de enfriar y acidificar mediante la adición de ácido clorhídrico 4N, se aísla por filtración el ácido 4-(4-benciloxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. Después de secar, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 247°C.

15 D) Acido 3-amino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

Mediante la adición de hidróxido de sodio 1N se ajusta a pH 11 una suspensión de ácido 4-(4-benciloxifenoxi)-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (10 g) en agua (250 ml). Se hidrogena la solución resultante a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas después de adición de un catalizador óxido de platino (0,4 g). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se precipita el ácido 3-amino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico mediante ajuste del filtrado a pH 2,5 por adición de ácido clorhídrico 4N. Después de recristalización etanol acuoso y secado, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 264-265°C.

EJEMPLO 39

Acido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

A) Cloruro de 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoilo

Durante 5 hr se calienta sobre baño de vapor una mezcla de ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (5 g) y cloruro de tionilo (50 ml).



Después de evaporación bajo presión reducida hasta sequedad, se obtiene el compuesto como un producto crudo al cual se usa en la siguiente etapa sin otra purificación.

B) 3-Nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida

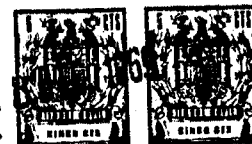
5 En porciones se agrega cloruro de 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoilo (4 g) a amoníaco líquido (40 ml). Se separa entonces por destilación el exceso de amoníacos y se tritura el residuo con agua (50 ml). Se aísla por filtración la 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida precipitada y se la recristaliza dos veces en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 255-256°C.

C) 3-Amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida

15 A una suspensión de 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida (2,4 g) en agua (25 ml) se agrega hidróxido de litio 1N (10 ml). Se hidrogena la solución resultante a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas después de la adición de catalizador paladio sobre carbón (0,2 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se ajusta entonces el filtrado hasta pH 7,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se aísla la 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida precipitada y se la seca bajo presión reducida. Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 291-292°C.

D) Acido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

25 Durante 1 hr se somete a reflujo una mezcla de 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida (1 g) e hidróxido de sodio 1N (20 ml). Después de enfriar, se precipita el ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico en la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2,5. Después de varias recristalizaciones en etanol acuoso y secado, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 252-253°C.



EJEMPLO 40

Acido 3-amino-5-acetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

A) Acido 5-acetilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico

5 Se disuelve ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (10 g)  
en agua (250 ml) ajustando el pH a 8 mediante la adición de hidróxido de  
litio 1N. Se agrega entonces gota a gota anhídrido acético (12 g) mientras  
se agita, y se mantiene constante el pH a 9 mediante hidróxido de litio  
1N, utilizando un titulador automático. Después de haberse consumido el  
10 anhídrido acético, se acidifica la mezcla de reacción mediante el agrega-  
do de ácido clorhídrico 4N. Se aísla por filtración el ácido 5-acetilsul-  
famil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico precipitado y se recristaliza en etanol  
acuoso. Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 270-271°C.

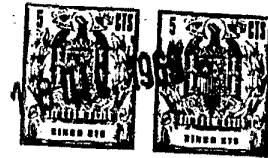
B) Acido 3-amino-5-acetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

15 Sustituyendo el ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por  
ácido 5-acetilsulfamil-3-nitro-4-fenoxi-benzoico en el Ejemplo 1-B, se ob-  
tiene el compuesto bajo la forma de un monohidrato con un punto de fusión  
de 290-293°C.

EJEMPLO 41

Acido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y su sal de sodio

20 A una suspensión de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico  
(10 g) en butanol normal (200 ml) se agrega ácido sulfúrico concentrado  
(2 ml) con agitación. Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo y  
bajo condiciones tales que se separa el agua que se forma durante la reac-  
ción. Cuando el espectro de resonancia magnética nuclear, de una muestra  
25 de reacción diluida con butanol normal muestra en los dos dobletes de los  
protones aromáticos del anillo, que lleva el grupo sulfamilo, que más del  
90% del intermediario 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de butilo que  
se ha formado, ha quedado convertido al correspondiente 3-butilo normal-  
amino-benzoato, lo cual causa un borrimiento de frecuencia hacia un campo  
30 más alto, se agrega hidróxido de sodio 2N (200 ml) y se continúa la ebulli-



ción durante 45 min. Después de esta saponificación, se neutraliza la mezcla de reacción a pH 8 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar se precipita el sodio. Se le separa por filtración y se le recrystaliza en agua (100 ml). Se disuelve entonces en agua hirviente (200 ml) la sal de sodio que cristaliza con 3 moles de agua. Se agrega ácido clorhídrico 1N hasta que el pH es 2,5 y, después de enfriar, se recoge por filtración el ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipitado. Después de recrystalización en etanol acuoso y secado, se obtiene el compuesto puro con un punto de fusión de 230-231°C.

5

10

EJEMPLO 42

Sal de etanolamina de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1,82 g) en etanol hirviente (20 ml) y se agrega una solución de etanolamina (0,3 g) en etanol (15 ml). Después de enfriar, se recoge por filtración la sal de etanolamina precipitada y se la recrystaliza en etanol. El punto de fusión es 194-195°C.

15

EJEMPLO 43

Sal de potasio de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve la sal de etanolamina de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (10 g) en agua hirviente (50 ml) y se agrega cloruro de potasio saturado acuoso (5 ml). Después de enfriar, se recoge por filtración la sal de potasio precipitada y se la recrystaliza en agua. Se obtiene la sal como un hidrato.

25

EJEMPLO 44

Sal de calcio neutra de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve en agua (150 ml) la sal de etanolamina de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (4,25 g), y se agrega con

30



agitación una solución acuosa de cloruro de calcio (2 ml que contiene 40% de  $\text{CaCl}_2$ ). Se recoge por succión la sal de calcio precipitada y se la seca. La sal contiene 3,5 moles de agua de cristalización.

EJEMPLO 45

5 3-Butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de metilo

Se satura con ácido clorhídrico gaseoso una mezcla de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (3 g) y metanol (60 ml). Se deja calentar la mezcla de reacción durante la saturación. Después de enfriamiento y reposo durante 5 hr, se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en metanol (12 ml) de manera que se obtiene el 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de metilo con un punto de fusión de 148°C.

EJEMPLO 46

15 3-Butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de cianometilo

Durante 19 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1 g), cloracetnitrilo (0,625 g), trietilamina (0,28 g) y acetona seca (10 ml). Después de enfriar, se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina que se ha formado, y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Al residuo se agrega agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), y se ajusta el pH de la capa acuosa a pH 7,5. Se separa entonces la capa orgánica, se la lava con carbonato ácido de sodio diluido, se la seca y se la evapora bajo presión reducida. Se recristaliza varias veces el residuo en cloroformo/éter de petróleo. En esta manera se obtiene el 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de cianometilo con un punto de fusión de 159-161°C.

EJEMPLO 47

25 Acido 3-butilamino-4-(4-sulfamilfenoxi)-5-sulfamil-benzoico

A ácido clorosulfónico (5 ml) se agrega por porciones ácido 3-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1 g) mientras se agita y se mantiene la temperatura por debajo de 45°C. Se agita la mezcla de reacción



5 durante 10 min y se la vierte entonces en agua enfriada con hielo (10 g de hielo y 20 ml de agua ). Se aísla por filtración el ácido 3-butilamino-4-(4-clorosulfonilfenoxi)-5-sulfamil-benzoico precipitado y, sin otra purificación, se le agrega a amoníaco acuoso (10 ml que contiene 2,5 g de amoníaco). Se separa el exceso de amoníaco por evaporación y a la solución resultante se la ajusta a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se aísla por filtración el ácido 3-butilamino-4-(4-sulfamil-fenoxi)-5-sulfamil-benzoico precipitado, se le recrystaliza en etanol acuoso y se le seca. El compuesto así obtenido tiene un punto de fusión de 265°C.

10

#### EJEMPLO 48

##### Acido 3-butilo normal-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

15 A una suspensión de ácido 3-butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1 g) en etanol acuoso (20 ml de etanol y 20 ml de agua) que contiene formaldehído (0,35 g) se la hidrogena a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas después de la adición de paladio sobre polvo de carbón (0,1 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Cuando se ha hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se calienta la mezcla de reacción hasta 60°C y se separa el catalizador por filtración. Después de agregar agua (15 ml) al filtrado y de enfriar, se recoge por filtración el ácido 3-butilo normal-metilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recrystaliza en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida a 115°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 159-162°C.

20

#### EJEMPLO 49

##### 3-Butilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida

25 A una solución de ácido 3-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1 g) en acetona seca (10 ml) se agrega trietilamina (0,278 g). Mientras se agita, se agrega a la mezcla de reacción cloruro de metansulfonilo (0,315 g) en acetona seca (5 ml). Se continúa la agitación durante 1,5 hr a 20°C. Gota a gota y con agitación se agrega la solución resultante,

30



del anhídrido mixto, a amoniaco acuoso (30 ml que contiene 7 g de amoniaco). Bajo presión reducida se separa por evaporación el exceso de amoniaco y acetona. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 7,5 mediante ácido clorhídrico 4N, se aísla por filtración la 3-butilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzamida precipitada y se la recristaliza varias veces en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida a 115°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 223-224°C.

#### EJEMPLO 50

##### Acido 3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico

Mediante la adición de hidróxido de litio 1N se ajusta a pH 7,5 una suspensión de ácido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico (4,05 g) en agua (100 ml). Se agrega bromuro de bencilo (2,2 g) y, bajo agitación, se mantiene el pH a 7,5 mediante titulación automática con hidróxido de litio. Después de hacerse despreciable el consumo de base, se ajusta el pH a 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. Se recoge el ácido 3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol, después de lo cual se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 224-225°C.

##### Acido 3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Reemplazando el ácido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (3,8 g) en la Etapa C del precedente Ejemplo, se obtiene ácido 3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico después de recristalización en etanol diluido con un punto de fusión de 264-265°C.

#### EJEMPLO 51

##### Acido 3-butilo normal-amino-4-fenilsulfinil-5-sulfamil-benzoico

##### A) Acido 3-butilo normal-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico y su sal de sodio

A una suspensión de ácido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico (10 g) en butanol normal (200 ml) se agrega ácido sulfúrico concentra-



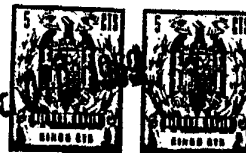
do (2 ml) con agitación. Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo, bajo condiciones tales que se separa el agua que se forma durante la reacción. Cuando el espectro de resonancia magnética nuclear de una muestra de la mezcla de reacción diluida con butanol normal muestra, en los dos  
5 dobles de los protones aromáticos del anillo que lleva el grupo sulfamilo, que más del 90% del intermediario 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoato de butilo así formado se ha convertido al correspondiente 3-butilo normal-amino-benzoato, lo cual causa un corrimiento de frecuencia a un campo más elevado, se agrega hidróxido de sodio 2N (200 ml) y se continúa la  
10 ebullición durante 45 min. Después de esta saponificación, se neutraliza la mezcla de reacción a pH 8 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar, se precipita la sal de sodio del ácido 3-butilo normal-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico. Se la separa por filtración y se la recrystaliza en agua (100 ml). Se disuelve entonces en agua hirviente (200 ml) la sal de sodio que cristaliza con 3 moles de agua.  
15 Se agrega ácido clorhídrico 1N hasta que el pH es 2,5 y, después de enfriar, se recoge por filtración el ácido 3-butilo normal-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico precipitado. Después de recrystalización en etanol acuoso y secado, se obtiene el compuesto puro con un punto de fusión de 203-204°C.

20 B) Acido 3-butilo normal-amino-4-fenilsulfinil-5-sulfamil-benzoico

Con agitación se agrega perhidrol (2,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30% en agua ) a una suspensión de ácido 3-butilo normal-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico (0,5 g) en ácido acético (5 ml). Se agita la mezcla de reacción durante otras 24 hr a 30°C, después de lo cual se  
25 recoge por succión el ácido 3-butilo normal-amino-4-fenilsulfinil-5-sulfamil-benzoico y se le lava con ácido acético acuoso. Después de recrystalización en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 203-204°C (descomposición).

EJEMPLO 52

30 Acido 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamil-benzoico



A) 4-Anilino-3-bencilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo

Durante 8 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-anilino-5-sulfamil-benzoico (2 g), bromuro de bencilo (3 g) y etanol (50 ml, 99,9%). Después de enfriar, cristaliza el 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo y se le recoge por succión. Después de recristalización en etanol, el punto de fusión es 160-161°C.

B) Acido 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamil-benzoico

Durante 1 hr se calienta sobre baño de vapor una solución de 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo (1 g) en hidróxido de sodio 1N (15 ml). Después de enfriar, se precipita el ácido 4-anilino-3-bencilamino-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido acético, se recoge y se recristaliza en etanol al 60% en agua. El punto de fusión es 248-249°C.

EJEMPLO 53

Acido 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoico

A) 4-Anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoato de etilo

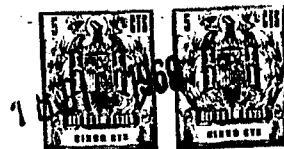
Reemplazando en el Ejemplo 52-A el ácido 3-amino-4-anilino-5-sulfamil-benzoico (2 g) con ácido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfamil-benzoico (4,4 g) y aumentando la cantidad de bromuro de bencilo a 3,9, se obtiene 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoato de etilo con un punto de fusión de 166-167°C.

B) Acido 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoico

Durante 1 hr se calienta sobre baño de vapor una solución de 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoato de etilo (3 g) en hidróxido de sodio 1N (30 ml). Se precipita el ácido 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2 y se recristaliza en acetona-agua y etanol al 80% en agua; el punto de fusión es 243°C.

EJEMPLO 54

Acido 3-bencilamino-4-fenilsulfinil-5-sulfamil-benzoico



A una suspensión de ácido 3-bencilamino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico (0,8 g) en ácido acético (20 ml) se agrega con agitación perhidrol (1,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30% en agua ). Se agita la mezcla de reacción durante otras 75 hr a la temperatura ambiente, después de lo cual se recoge por filtración el ácido 3-bencilamino-4-fenilsulfinil-5-sulfamil-benzoico y se le lava con ácido acético. Después de recristalización en metanol acuoso y secado, el ácido tiene un punto de fusión de 234°C.

EJEMPLO 55

Acido 3-bencilamino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico

Durante 16 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico (2 g), bromuro de bencilo (3,5 g) y etanol seco (20 ml). Se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se saponifica el residuo, que contiene el 3-bencilamino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoato de etilo mediante la adición de hidróxido de sodio 1N (30 ml) y se deja reposar durante 16 hr a la temperatura ambiente. Después de la extracción con éter dietílico, se ajusta la capa acuosa a pH 7,4 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se precipita la sal de sodio del ácido 3-bencilamino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de cloruro de sodio (5 g). Se aísla la sal de sodio y se la recristaliza en una pequeña cantidad de agua. Se disuelve la sal en etanol acuoso (25% de etanol en agua ) y se precipita el ácido 3-bencilamino-4-butilo normal-sulfinil-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 3. Después de recristalización en etanol acuoso y secado bajo presión reducida, se obtiene el compuesto bajo la forma de un monohidrato que tiene un punto de fusión de 182° C (descomposición).

EJEMPLO 56

Acido 3-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

A una suspensión de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1,54 g) en ácido acético (30 ml) se agrega piperonal (0,75 g). Después



de agregar óxido de platino (25 mg) y una cantidad catalítica de ácido p-  
toluensulfónico, se hidrogena la mezcla de reacción a la temperatura am-  
biente y una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas hasta que se hace des-  
preciable la retoma de hidrógeno. Se filtra entonces la mezcla de reacción  
5 con succión. Se suspende la torta de filtro en agua (100 ml) y se ajusta  
el pH a 8,5 mediante la adición de hidróxido de litio. Después de haberse  
separado el catalizador con respectò a la solución resultante, se precipi-  
ta en el filtrado el ácido 3-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-4-fenoxi-5-sul-  
famil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 3. Des-  
pués de recristalización en metanol, el punto de fusión es 229-230°C.

10

Acido 3-(metoxi-, metil-, o cloro-bencilamino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

15

Sustituyendo el piperonal por metil-, metoxi-, o cloro-benzaldehído  
(0,005 mol) en el Ejemplo 56 y después de recristalización en etanol acuo-  
so, se obtiene los correspondientes ácidos benzoicos.

#### EJEMPLO 57

Acido 3-hexilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y su sal de sodio

A) 3-Hexilo noraml-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de hexilo normal

20

Durante 60 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-  
4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (4,62 g), 1-bromo-hexano normal (5 g), ácido  
metansulfónico (0,05 ml) y hexanol normal (40 ml). Después de enfriar, se  
recoge el ácido 3-hexilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de he-  
xilo normal precipitado y se le recristaliza en hexanol. El punto de fusión  
es 137-138°C.

25

B) Acido 3-hexilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y su sal de sodio

30

Se disuelve 3-hexilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato  
de hexilo normal (2 g) en hidróxido de sodio 1N (30 ml) y se calienta so-  
bre baño de vapor durante 1 hr. Se ajusta entonces la mezcla de reacción  
a pH 8 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Después de enfriar,



se recoge por succión la sal de sodio del ácido 3-hexilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y se le seca. Se disuelve la sal de sodio en agua caliente (100 ml) y se precipita el ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta que el pH es 2,5. Después de enfriar, se recoge el ácido y se le recrystaliza en etanol acuoso. El punto de fusión es 221-223°C.

EJEMPLO 58

Acido 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

A) 3-Alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de etilo

10 Durante 24 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (3,08 g), bromuro de alilo (7,25 g) y etanol seco. Después de enfriar, se separa por filtración el 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de etilo y se le recrystaliza en etanol. El punto de fusión del éster es 153-154°C.

15 B) Acido 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de etilo (1 g) en hidróxido de sodio 1N (15 ml) y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 hr. Se agrega entonces agua (5 ml) y se ajusta el pH a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se recoge y se seca el ácido 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipitado. El punto de fusión es 223-225°C.

EJEMPLO 59

Acido 4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamil-benzoico

A) 4-Fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo

25 Sustituyendo el bromuro de alilo por bromuro de propargilo (4,8 g) en el Ejemplo 58-A y prolongando el tiempo de reacción hasta 48 hr, se obtiene 4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo con un punto de fusión de 189-190°C.

B) Acido 4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamil-benzoico

30 Sustituyendo el 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de



etilo por 4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo en el Ejemplo 58-B y recristalizando en etanol diluido, se obtiene el ácido 4-fenoxi-3-propargilamino-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 222-223°C.

#### EJEMPLO 60

5 Acido 4-fenoxi-3-propilo normal-amino-5-sulfamil-benzoico

A) 4-Fenoxi-3-propilo normal-amino-5-sulfamil-benzoato de etilo

Después de la adición de un catalizador paladio sobre carbón (0,6 g de catalizador que contiene 10% de Pd) se hidrogena, a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas, una solución de 3-alilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de etilo (1,65 g) en etanol (150 ml). Después de hacerse despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recristaliza dos veces el residuo en etanol acuoso, dando por resultado 4-fenoxi-3-propilo normal-amino-5-sulfamil-benzoato de etilo con un punto de fusión de 150-151°C.

B) Acido 4-fenoxi-3-propilo normal-amino-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve 4-fenoxi-3-propilo normal-amino-5-sulfamil-benzoato de etilo (1 g) en hidróxido de sodio 1N (15 ml), y se calienta sobre baño de vapor durante 1 hr. Después de enfriar, se precipita el ácido 4-fenoxi-3-propilo normal-amino-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta que el pH es 2,5; el punto de fusión es 223-224°C.

#### EJEMPLO 61

Acido 3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Durante 6 días se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (3,08 g), ioduro de etilo (20 ml), y etanol (20 ml). Después de enfriar, se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad y se lava el residuo con un poco de etanol seguido por éter dietílico. Se disuelve el 3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de etilo, así obtenido, en hidróxido de sodio 1N (35 ml) y se calienta sobre baño de vapor durante 30 min. Después de enfriar, se ajusta la mezcla de reacción a pH



2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se aísla por filtración el ácido 3-etilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipitado. Después de recristalización en etanol y secado bajo presión reducida a 115°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 236-237°C.

5

EJEMPLO 62

Acido 3-pentilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

A) 3-n-pentilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de pentilo normal

10 Durante 24 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (6 g), pentanol normal (60 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml). Después de enfriar, se aísla por filtración el 3-pentilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de pentilo normal precipitado, y se le recristaliza en pentanol normal. Después de secar bajo presión reducida se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 138-139°C.

15

B) Acido 3-pentilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

20 Durante 1 hr se calienta sobre baño de vapor una mezcla de 3-pentilo normal-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de pentilo normal (4,5 g) e hidróxido de sodio 1N (70 ml). Después de enfriar, se ajusta la mezcla de reacción a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se aísla por filtración el ácido 3-pentilo normal-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 223-224°C.

EJEMPLO 63

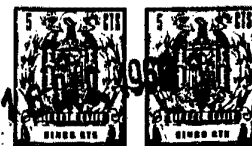
25

Acido 3-bencilamino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

A) 3-Bencilamino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo

30

Durante 4 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico (4 g), bromuro de bencilo (4,1 g) y etanol (60 ml). Después de enfriar, se aísla por filtración el 3-bencilamino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo precipitado y se



le recristaliza en etanol. Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 166°C.

B) Acido 3-bencilamino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

5 Durante 40 hr se deja reposar a la temperatura ambiente una solución de 3-bencilamino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo (2 g) en hidróxido de sodio 1N (45 ml). Se ajusta entonces la mezcla de reacción a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se aisla por filtración el ácido 3-bencilamino-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. Después de se-  
10 car, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 249-251°C.

EJEMPLO 64

Acido 3-bencilamino-4-(4-hidroxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico

Mediante la adición de hidróxido de sodio 1N se ajusta a pH 11 una suspensión de ácido 3-bencilamina-4-(4-benciloxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico (0,5 g) en agua (5 ml). Se hidrogena la solución resultante a la temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas después de la adición de catalizador paladio sobre polvo de carbón (0,025 g de catalizador que contiene 10% de Pd). Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se precipita en el filtrado el ácido 3-bencilamino-4-(4-hidroxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta un pH de 2. Después de aislación por filtración y recristalización en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 276-277°C (descomposición).

EJEMPLO 65

25 Acido 3-furfurilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y su sal de sodio

A) Sal de sodio de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Mediante la adición de hidróxido de sodio 1N a 80°C se ajusta a pH 8 una suspensión de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (10 g) en agua (25 ml). Después de enfriar, se recoge por succión la sal de sodio precipitada y se la seca bajo presión reducida a 115°C.



B) Sal de sodio de ácido 3-furfurilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

5 Durante 5 hr se somete a reflujo una mezcla de la sal de sodio de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (5 g), furfural (2,2 g) y metanol (75 ml). Se enfría entonces a 0°C la mezcla de reacción y se agrega en porciones borohidruro de sodio, NaBH<sub>4</sub>, (2,2 g) a través de un perfo-  
do de 1 hr con agitación y se mantiene a la temperatura entre 0 y 5°C. Des-  
pués de reposar durante 16 hr, se separa el solvente por destilación ba-  
jo presión reducida y se disuelve el residuo en agua (45 ml). Se ajusta  
la solución a pH 7,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se en-  
fría. Se recoge por succión la sal de sodio precipitada de ácido 3-furfu-  
ril-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico, se la recrystaliza en agua y se  
la seca.

10 C) Acido 3-furfurilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

Se disuelve en agua (50 ml) a 50°C la sal de sodio de ácido 3-  
furfurilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico (1 g) y gota a gota y con agi-  
tación se agrega ácido acético (1 ml). Después de enfriar, se recoge por  
succión el ácido precipitado y se le recrystaliza en etanol acuoso. El pun-  
to de fusión es 219-220°C.

EJEMPLO 66

20 Acido 3,4-dibencilamino-5-sulfamil-benzoico y su sal de sodio

Mediante la adición de hidróxido de sodio 1N se ajusta a pH 7,5  
una suspensión de ácido 3-amino-4-bencilamino-5-sulfamil-benzoico (1 g)  
en agua (20 ml). A esta solución se agrega bromuro de bencilo (0,54 g) y,  
mientras se agita, se mantiene el pH a 7,5 por titulación automática con  
25 hidróxido de sodio. Después de haberse hecho despreciable el consumo de  
base, se recoge por succión la sal de sodio de ácido 3,4-dibencilamino-5-  
sulfamil-benzoico precipitada y se la lava con un poco de agua. Se disuel-  
ve la sal de sodio en etanol acuoso (62 ml que contiene 25% de etanol) y  
se precipita el ácido mediante la adición de ácido acético (2 ml). Se re-  
30 coge por succión el ácido y se le seca. El punto de fusión es 205°C.



EJEMPLO 67

Acido 3-bencilamino-4-(β-feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico

5 Durante 48 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-(β-feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico (3,35 g), bromuro de bencilo (5,3 g) y etanol anhidro (30 ml). Después de enfriar, se recoge por succión al éster etílico precipitado, se le recristaliza en etanol y se le saponifica por calentamiento en hidróxido de sodio 1N (30 ml) durante 1 hr. Mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2,5 se precipita a la temperatura ambiente el ácido 3-bencilamino-4-(β-feniletilamino)-5-sulfamil-benzoico. Después de recristalización en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 203°C.

EJEMPLO 68

Acido 3-bencilamino-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico

15 Durante 3 días se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico (2,5 g), bromuro de bencilo (1,4 g) y etanol seco (30 ml). Se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida y se lava el residuo con éter de petróleo. Mediante la adición de hidróxido de sodio se saponifica el 3-bencilamino-4-piperidino-5-sulfamil-benzoato de etilo crudo y se calienta sobre baño de vapor durante 1 hr. Después de enfriar y de ajustar el pH a 4 mediante ácido clorhídrico 4N, se precipita el ácido 3-bencilamino-4-piperidino-5-sulfamil-benzoico. Después de recolección y recristalización en etanol acuoso, se obtiene el compuesto bajo la forma de un hemihidrato que tiene un punto de fusión de 195°C.

EJEMPLO 69

Acido 3-bencilamino-4-isopropilamino-5-sulfamil-benzoico

25 Durante 24 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-isopropilamino-5-sulfamil-benzoico (2,62 g), bromuro de bencilo (4,28 g) y etanol anhidro (25 ml). Se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se agrega hidróxido de sodio 1N (30 ml) y se calienta la mezcla sobre baño de vapor durante 1 hr. Después de enfriar y extraer en éter

30



distillico, se ajusta la capa acuosa a un pH de 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N. Se recoge por succión el ácido 3-bencilamino-4-isopropilamino-5-sulfamil-benzoico y se le recristaliza en etanol acuoso. El punto de fusión 233-234°C.

5

EJEMPLO 70

Acido 3-bencilamino-4-(2-metil-6-piridilamino)-5-sulfamil-benzoico

Mediante la adición de hidróxido de litio 1N se ajusta a pH 8 una suspensión de ácido 3-amino-4-(2-metil-6-piridilamino)-5-sulfamil-benzoico (0,5 g) en agua (25 ml). A la solución resultante se agrega bromuro de bencilo (0,2 g), con agitación, manteniéndose el pH a 8 mediante titulación automática con hidróxido de litio 1N. Después de haberse hecho despreciable el consumo de base, se precipita el ácido 3-bencilamino-4-(2-metil-6-piridilamino)-3-sulfamil-benzoico crudo en la mezcla de reacción ajustando el pH a 5 mediante ácido clorhídrico 1N. Se recoge por succión el compuesto, se le recristaliza en etanol acuoso y se le seca. El punto de fusión del compuesto es 168-170°C.

15

EJEMPLO 71

3-Bencilamino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoato de etilo

Durante 7 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico (1,82 g), bromuro de bencilo (2 g) y etanol anhidro (15 ml). Se enfría la solución y se recoge por succión el 3-Bencilamino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoato de etilo precipitado. Después de recristalización en etanol, el punto de fusión es 166-168°C.

20

25

3-Bencilamino-4-(p-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoato de etilo

Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico por ácido 3-amino-4-(p-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico (1,69 g) y prolongando el tiempo de calentamiento hasta 20 hr, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 145°C.

30

3-Bencilamino-4-(m-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoato de etilo



Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico por ácido 3-amino-4-(m-metoxianilina)-5-sulfamil-benzoico (1,69 g), y prolongando el tiempo de calentamiento hasta 20 hr, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 149-152°C.

5 3-Bencilamino-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo

Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico por ácido 3-amino-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamil-benzoico (1,69 g), se obtiene el compuesto bajo la forma de un precipitado durante el tiempo de calentamiento. Después de recoger bajo succión y recristalizar en acetona, el compuesto tiene un punto de fusión de 189-190°C.

10

3-Bencilamino-4-ciclohexilamino-5-sulfamil-benzoato de etilo

Sustituyendo ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico por ácido 3-amino-4-ciclohexilamino-5-sulfamil-benzoico (1,5 g) y agregando agua (13 ml) a la mezcla enfriada de reacción, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 176-177°C.

15

3-Bencilamino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoato de etilo

Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico por ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoico (1,8 g) y aumentando la cantidad de etanol a 50 ml, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 189-190°C.

20

3-Bencilamino-4-(β-naftilamino)-5-sulfamil-benzoato de etilo

Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico por ácido 3-amino-4-(β-naftilamino)-5-sulfamilbenzoico (1,8 g) y aumentando la cantidad de etanol a 25 ml, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 199-201°C.

25

EJEMPLO 72

3-Bencilamino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoato de etilo

Durante 10 hr se calienta bajo reflujo una mezcla de ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico (1,5 g), bromuro de bencilo (2,5 g), y etanol anhidro (50 ml). Se enfría la solución resultante y se reco-

30



ge por succión el 3-bencilamino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoato de etilo precipitado. Después de recristalización en etanol, el compuesto tiene un punto de fusión de 169-170°C.

3-Bencilamino-5-sulfamil-4-(p-toluidino)-benzoato de etilo

5                   Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico por ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(p-toluidino)-benzoico, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 159-160°C.

3-Bencilamino-4-(p-cloranilino)-5-sulfamil-benzoato de etilo

10                   Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico por ácido 3-amino-4-(p-cloranilino)-5-sulfamil-benzoico (2 g), se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 187°C.

3-Bencilamino-4-(2,4-dimetilanilino)-5-sulfamil-benzoato de etilo

15                   Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico por ácido 3-amino-4-(2,4-dimetilanilino)-5-sulfamil-benzoico (2 g), se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 167-168°C.

EJEMPLO 73

3-Bencilamino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoato de etilo

20                   Durante 24 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoico (1,5 g), bromuro de bencilo (2,1 g) y etanol anhidro (20 ml). Después de las primeras 7 hr de reflujo, se agrega bromuro de bencilo (0,7 g). Después de enfriar, se recoge el 3-bencilamino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoato de etilo precipitado y se le recristaliza en etanol, después de lo cual se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 151-157°C.

25                   3-Bencilamino-4-(p-carboxianilino)-5-sulfamil-benzoato de etilo

                  Sustituyendo el ácido 3-amino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoato por ácido 3-amino-4-(p-carboxianilino)-5-sulfamil-benzoico, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 161°C.

EJEMPLO 74

30                   3-Bencilamino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoato de etilo



Se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoico (3 g), bromuro de bencilo (4 g) y etanol anhidro (45 ml). Después de 24 hr, y nuevamente después de 48 hr, se agrega a través de un período de 4 hr una solución de bromuro de bencilo (1,5 g) en etanol anhidro (5 ml). Después de la segunda adición, se continúa el reflujo durante 24 hr. Se enfría la mezcla de reacción y se recoge por succión el 3-bencilamino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoato de etilo precipitado, después de lo cual se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 185-186°C.

3-Bencilamino-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoato de etilo

Sustituyendo el ácido 3-amino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoico por ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 166-167°C.

EJEMPLO 75

3-Bencilamino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoato de etilo

Durante 5 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico (0,6 g), bromuro de bencilo (1,2 g) y etanol seco (8 ml). Después de enfriar, se recoge por succión el 3-bencilamino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoato de etilo precipitado y se le recrystaliza en etanol seco. Después de secar, el compuesto tiene un punto de fusión 163-165°C.

EJEMPLO 76

Acidos 3-bencilamino-5-sulfamil-benzoicos 4-sustituídos, por saponificación de los correspondientes ésteres etílicos

Procedimiento General

Se prepara el correspondiente éster etílico (2 g) como en los Ejemplos 71 a 75, se le disuelve en hidróxido de sodio 1N (30 ml) y se le calienta sobre baño de vapor durante 1 hr. Después de enfriar, se precipita el ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2,5, se le recoge por succión, se le recrystaliza en etanol acuoso y se le seca a 115°C bajo presión reducida.



Se obtiene los siguientes ácidos:

Acido 3-bencilamino-5-sulfamil-4-(m-toluidino)-benzoico con un punto de fusión de 226-227°C.

5 Acido 3-bencilamino-5-sulfamil-4-(p-teluidino)-benzoico con un punto de fusión de 217-218°C.

Acido 3-bencilamino-4-(p-metoxianilino)-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 207-208°C.

10 Acido 3-bencilamino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilanilino)-benzoico con un punto de fusión de 227-228°C después de recristalización en isopropanol.

Acido 3-bencilamino-4-(p-cloranilino)-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 245-246°C.

Acido 3-bencilamino-4-(2,4-dimetilanilino)-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 245-246°C.

15 Acido 3-bencilamino-4-(p-carboxianilino)-5-sulfamil-benzoico que se prepara a partir de ácido etil 3-bencilamino-4-(p-carbetoianilino)-5-sulfamil-benzoico y se precipita a pH 1,5 con un punto de fusión superior a 300°C y que contiene 1/2 mol de agua de cristalización.

20 Acido 3-bencilamino-5-sulfamil-4-(o-toliltio)-benzoico con un punto de fusión de 227-228°C.

Acido 3-bencilamino-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 230-232°C.

Acido 3-bencilamino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico con un punto de fusión de 220-222°C.

25 Acido 3-bencilamino-4-( $\beta$ -naftilamino)-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 261-263°C.

Acido 3-bencilamino-4-ciclohexilamino-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 249-250°C.

30 Acido 3-bencilamino-4-morfolino-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 237°C.



Acido 3-bencilamino-4-butilo normal-tio-5-sulfamil-benzoico con un punto de fusión de 210-211°C.

Acido 3-bencilamino-5-sulfamil-4-( $\beta,\beta,\beta$ -trifluoretoxi)-benzoico con un punto de fusión de 230-232°C.

5

EJEMPLO 77

Acido 4-anilino-3-butilamino-5-sulfamil-benzoico

10 Durante 5 días se hace hervir bajo reflujo, con un separador de agua, una mezcla de ácido 3-amino-4-anilino-5-sulfamil-benzoico (4 g), butanol normal (50 ml) y  $H_2SO_4$  concentrado (0,4 ml). Se saponifica la solución resultante de 4-anilino-3-butil-amino-5-sulfamil-benzoato de butilo mediante la adición de hidróxido de sodio 3N y se hace hervir bajo reflujo durante 45 min. Después de neutralización con ácido clorhídrico 4N, se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en agua caliente (50 ml) y se precipita el ácido 4-anilino-3-butil-amino-5-sulfamil-benzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4N a pH 3. Se disuelve el ácido crudo en éter dietílico (50 ml) y se separa por filtración las impurezas no disueltas. Se evapora la solución etérea hasta sequedad y se recristaliza el residuo en acetona-agua y etanol acuoso, después de lo cual se obtiene el producto con un punto de fusión de 230-231°C.

15

20

EJEMPLO 78

Acido 3-bencilamino-4-butilamino-5-sulfamil-benzoico

A) Acido 4-butilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico

25 Durante 1,5 hr se agita a 90°C una mezcla de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (8,4 g), butilo normal-amina (8,7 g) y agua (25 ml). Después de enfriar, se ajusta el pH a 2 y se recoge por filtración el ácido 4-butilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico precipitado. Después de varias recristalizaciones en metanol acuoso, el punto de fusión es 192,5°C.

B) Acido 3-amino-4-butilamino-5-sulfamil-benzoico

30 Se ajusta a pH 9,5 una suspensión de ácido 4-butilamino-3-nitro-5-sulfamil-benzoico (8,6 g) en agua (175 ml) mediante la adición de hidró-



xido de sodio 2N. Se hidrogena la solución resultante después de la adición de catalizador (0,5 g) paladio (10%) sobre carbón. Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se precipita en el filtrado el ácido 3-amino-4-butilamino-5-sulfamil-benzoico por adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 3. Después de recristalización en metanol acuoso, el punto de fusión es 211-211,5°C.

5

C) Acido 3-bencilamino-4-butilamino-5-sulfamil-benzoico

10

Se ajusta a pH 7,5 una suspensión de ácido 3-amino-4-butil-amino-5-sulfamil-benzoico (6,5 g) en agua (30 ml) mediante la adición de hidróxido de sodio 1N. Se agrega bromuro de bencilo (3,87 g) y, bajo agitación, se mantiene el pH a 7,5 por titulación automática con hidróxido de sodio 1N. Después de haberse hecho despreciable el consumo de base, se ajusta el pH a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. Se recoge el ácido 3-bencilamino-4-butilamino-5-sulfamil-benzóico precipitado y se le recristaliza varias veces en metanol acuoso, después de lo cual se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 198,5-199°C.

15

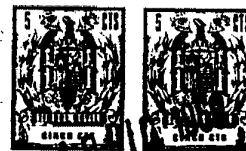
EJEMPLO 79

Acido 5-acetilsulfamil-3-bencilamino-4-fenoxi-benzoico

20

Durante 2 hr se calienta sobre baño de vapor una mezcla de ácido 3-amino-5-acetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico (1 g), benzaldehído 0,3 g) y ácido acético (40 ml). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agrega catalizador óxido de platino (0,035 mg) y se hidrogena la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 1,1 atmósferas. Después de haberse hecho despreciable la retoma de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Después de varias recristalizaciones del residuo en etanol acuoso, y después de secar bajo presión reducida a 76°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 241-243°C. El compuesto cristaliza como hemihidrato.

25



EJEMPLO 80

Acido 3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

5 Durante 2,5 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 5-acetil-sulfamil-3-bencilamino-4-fenoxi-benzoico (1 g), etanol (20 ml) y ácido clorhídrico 4N (5 ml). Se agrega hidróxido de sodio 2N (15 ml) y se calienta la mezcla de reacción sobre baño de vapor durante 30 min. Después de enfriar, se ajusta el pH a 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N y se aísla por filtración el ácido 3-bencilamino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipitado. Después de recristalización en etanol acuoso y se-  
10 cado, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 264-265°C.

EJEMPLO 81

Acido 3-bencilamino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

A) 3-Bencilamino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo

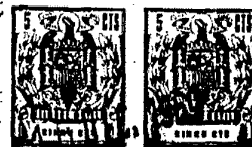
15 Durante 9 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoico (1 g), bromuro de bencilo (1,25 g) y etanol seco (15 ml). Después de 3 hr y después de 6 hr se agrega más bromuro de bencilo (0,6 g). Después de enfriar, se recoge por succión el 3-bencilamino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo precipitado, se le recristaliza en etanol y se le seca bajo presión reducida. El punto de fusión  
20 del compuesto es 162,5°C.

B) Acido 3-bencilamino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

25 Se disuelve 3-bencilamino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo (0,5 g) en hidróxido de sodio 1N (8 ml) y se calienta sobre baño de vapor durante 1 hr. Después de enfriar, se precipita el ácido 3-bencilamino-5-metilsulfamil-4-fenoxi-benzoico por adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2,5. Se recoge el precipitado por succión y se le recristaliza en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida, el punto de fusión del compuesto es 231-233°C.

EJEMPLO 82

30 Acido 3-bencilamino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico



A) 3-Bencilamino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo

Durante 5 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-amino-5-dimetilsulfamil-4-benzoico (1,68 g), bromuro de bencilo (2 g) y etanol (15 ml). Después de enfriar, se aísla el 3-bencil-amino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo precipitado y se le recristaliza en etanol. Después de secar bajo presión reducida, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 154-155°C.

B) Acido 3-bencilamino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoico

Sobre baño de vapor se calienta 3-bencilamino-5-dimetilsulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo (1 g) con hidróxido de sodio 1N (15 ml) durante 6 hr. Se precipita el ácido 3-bencilamino-5-dimetil-sulfamil-4-fenoxi-benzoico en la solución resultante mediante la adición de ácido clorhídrico 4N hasta pH 2,5. Después de aislación y recristalización en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 205-206°C.

3-Bencilamino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo

Sustituyendo en la precedente Etapa A el ácido 3-amino-5-dimetil-sulfamil-4-fenoxi-benzoico por ácido 3-amino-5-butilsulfamil-4-fenoxi-benzoico (1,8 g), se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 149-149,5 °C.

Acido 3-bencilamino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoico

Sustituyendo en la precedente Etapa B el 3-bencilamino-5-dimetil-sulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo por 3-bencilamino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoato de etilo, y después de recristalización en etanol, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 212°C.

EJEMPLO 83

Acido 3-butilamino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoico

Se sustituye el ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico en el Ejemplo 41 por ácido 3-amino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoico. Después de saponificación se separa los solventes orgánicos con respecto a la mezcla de reacción mediante destilación azeotrópica. A la solución



acuosa así obtenida se la ajusta a pH 2,5 mediante adición de ácido clorhídrico 4N. Se aísla por filtración el ácido 3-butilo normal-amino-5-butilo normal-sulfamil-4-fenoxi-benzoico precipitado y se le recristaliza varias veces en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida a 115°C, el compuesto tiene un punto de fusión de 184-185°C.

5

#### EJEMPLO 84

##### Acido 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoico

##### A) 4-Anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoato de etilo

Sustituyendo el ácido 3-amino-5-sulfamil-4-(m-trifluorometilfenoxi)-benzoico del Ejemplo 71 por ácido 3-amino-4-anilino-5-fenilsulfonilbenzoico (1,8 g), se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 165°C.

10

##### B) Acido 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoico

Se disuelve 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoato de etilo (3 g) en hidróxido de sodio 1N (35 ml) y se calienta la solución sobre baño de vapor durante 1 hr.

15

Después de enfriar, se ajusta la mezcla de reacción a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4N.

Se recoge por succión el ácido 4-anilino-3-bencilamino-5-fenilsulfamil-benzoico precipitado y se le recristaliza en acetona/agua. Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 243°C.

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

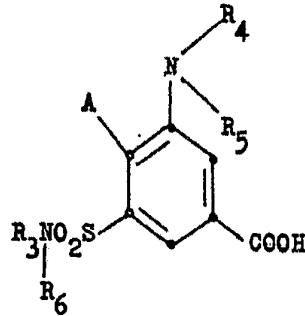
#### REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general I:

25



5



(I)

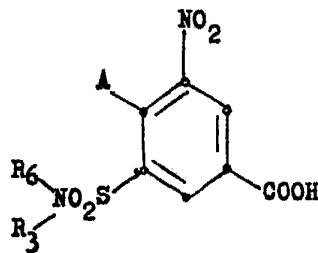
10

15

20

donde A representa:  $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ ,  $R_2-O$ ,  $R_2-S$ ,  $R_2-OS$  ó  $R_2-O_2S$  y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son radicales saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos, y cada una representa un radical alifático, un radical cicloalifático, o un radical alifático aromáticamente, cicloalifáticamente o heterocíclicamente sustituido, además,  $R_2$  y  $R_3$  pueden representar cada una un radical aromático o heterocíclico; y cuando A es  $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ ,  $R_1$  y  $R_2$  pueden representar, juntamente con el átomo de nitrógeno, un sistema de anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros en el anillo, pudiendo tener uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo;  $R_5$  representa un radical alquilo inferior, y  $R_6$  representa un radical alquilo inferior o un grupo acilo;  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  pueden también representar cada una un átomo de hidrógeno; y las sales, ésteres y amidas de estos compuestos, que consiste en reducir un compuesto de la fórmula general IV:

25



(IV)

30

donde A representa:  $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ ,  $R_2-O$ ,  $R_2-S$ ,  $R_2OS$  ó  $R_2O_2S$ , y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  tienen los mismos significados definidos más arriba; y sus sales, ésteres y amidas, a los compuestos de la fórmula I, en que  $R_4$  y  $R_5$  son hidrógeno, mientras que se obtiene subsiguientemente por alquilación los compuestos en los cuales  $R_4$  y/o  $R_5$  son diferentes de hidrógeno.

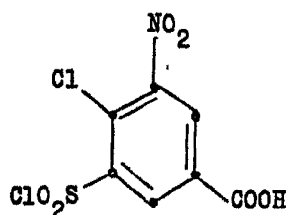


2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que se lleva a cabo la alquilación ya sea (a) por tratamiento con un compuesto de la fórmula  $R_4X$ , en que X es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo sulfoxilo, un grupo alquil- o aril-sulfoxilo y, si así fuera conveniente, seguido por tratamiento con  $R_5X$ , o mediante una alquilación reductiva, o (b) sometiendo el compuesto a una alquilación reductiva mediante el uso de un aldehído que es capaz de introducir el radical  $R_4$  después de lo cual, si así fuera conveniente, se puede introducir  $R_5$  de acuerdo con lo mencionado bajo (a).

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que se lleva a cabo la reducción mediante una hidrogenación catalítica utilizando un catalizador metal noble o níquel de Raney.

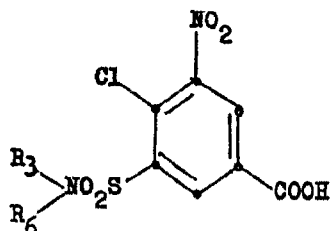
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que se lleva a cabo la reducción con ditionito de sodio o con hierro.

5. Un procedimiento para preparar los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



(II)

con amoníaco o una amida de la fórmula  $R_3-NH$ , estando  $R_3$  de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, y siendo  $R_6$  hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con lo cual se obtiene un intermediario de la fórmula III:

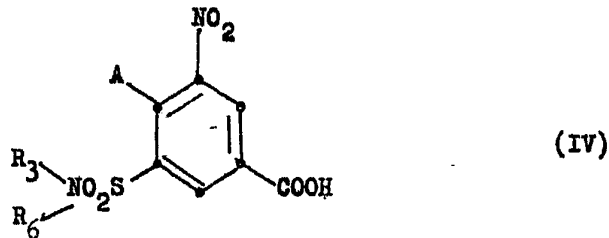


(III)



tratándose este compuesto ya sea como el ácido libre o como un éster o una amida del mismo, con un compuesto de la fórmula A-H, estando A de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, proporcionando así el compuesto de la fórmula IV:

5



10

donde A, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen los mismos significados indicados más arriba, o una sal, un éster o amida del mismo, después de lo cual una reducción del grupo nitro proporciona los compuestos de la reivindicación 1, en que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno, después de lo cual se obtiene por alquilación los compuestos de los cuales R<sub>4</sub> y/o R<sub>5</sub> son diferentes de hidrógeno, y se obtienen los compuestos, en los cuales R<sub>6</sub> es un grupo acilo, mediante una acilación de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula IV en que R<sub>6</sub> es hidrógeno.

15

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, mediante el cual se obtiene compuestos de la fórmula I de la reivindicación 1, en que A es R<sub>2</sub>-OS ó R<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>S, oxidando los correspondientes compuestos en los cuales A es R<sub>2</sub>-S.

20

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

25

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita "METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO SULFAMIL-BENZOICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de sesenta y dos páginas mecanografiadas.



Madrid, 18 de Diciembre de 1969

LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AKTIESKAB  
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERO  
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera