

Y/Ref. LV/PB/US/380

O/Ref: OG. 19.382.- MI

378948



22

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	207 A E 1
SUBCLASE	d R

PATENTE DE INVENCION

378948

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS"

-----

Solicitante: La Compañía danesa: LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AKTIESELSKAB, domiciliada en BALLERUP (Dinamarca).

-----

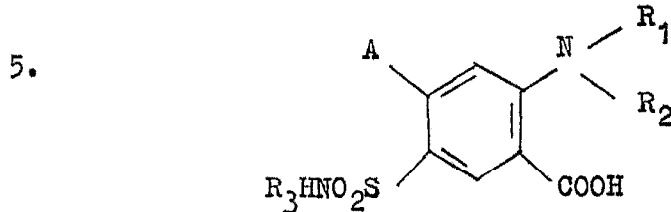
Inventores : Dr. Peter Werner Feit y  
Dr. Ole Bent Tvaermose Nielsen

-----

378948



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



10. donde A es un radical R<sub>4</sub>-O-, R<sub>4</sub>-S-, R<sub>4</sub>-OS-, ó R<sub>4</sub>-O<sub>2</sub>S; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan cada uno un radical alifático, un radical cicloalifático o un radical alifático, aromáticamente cicloalifáticamente o heterocíclicamente sustituido con la condición de que cuando uno o ambos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno o un radical alifático A es diferente de un grupo R<sub>4</sub>O alifático; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> también pueden ser cada uno un radical aromático o heterocíclico; además R<sub>3</sub> puede ser un radical acilo o carbamilo insustituido o sustituido, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> también pueden ser cada uno un átomo de hidrógeno; y sales ésteres de estos compuestos.

20. En particular, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden representar cada uno un radical alquilo recto o ramificado, saturado o insaturado, por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo terciario, uno de los diferentes radicales isoméricos pentilo, hexilo, o heptilo, un radical alquenilo o alquinilo, por ejemplo un radical vinilo, alilo, o propargilo, un radical cicloalquilo o cicloalquenilo, por ejemplo, un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, uno de los diferentes radicales isoméricos ciclopentilo o ciclohexenilo, o un radical adamantilo. Los radicales

25.

30.



378948

22

- alifáticos pueden además contener hetero átomos o como por ejemplo oxígeno, azufre o nitrógeno que pueden interrumpir la cadena de carbono y pueden además estar sustituidos por ejemplo con radicales alquilo inferior. En los radicales -
5. alifáticos aromáticamente, cicloalifáticamente o heterocíclicamente sustituidos, la parte aromática del radical puede ser un radical arilo mono- o bicíclico, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo, la parte cicloalifática del radical puede ser los radicales cicloalquilo o cicloalqueno
10. anteriormente mencionados, la parte heterocíclica del radical puede ser un radical mono- ó bicíclico que contiene -- uno o más átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros de anillo, por ejemplo 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2-ó 3-furilo o tienilo, tiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, y
15. los sistemas de anillo hidrogenados correspondientes, y la parte alifática de los radicales puede contener 1 á 4 átomos de carbono. Como ejemplos ilustrativos de tales radicales alifáticos aromáticamente o heterocíclicamente sustituidos pueden mencionarse bencilo, 1-ó 2-fenil-etilo, 1-ó
20. 2-naftilo-metilo, furil-metilo, tienil-metilo y los correspondientes radicales etilo, propilo y butilo. Cuando están presentes tales radicales alifáticos aromáticamente o heterocíclicamente sustituidos en el átomo de nitrógeno y A representa un grupo  $R_4O$  alifático, se obtienen productos especialmente valiosos cuando  $R_4$  es un grupo alquilo  $C_{4-7}$ .
25. Cuando originalmente  $R_3$  y  $R_4$  representan radicales aromáticos o heterocíclicos, éstos pueden ser los radicales mono- ó bicíclicos ya mencionados anteriormente.
30. Todos los radicales precedentemente mencionados pueden estar sustituidos en diferentes posiciones o diferentes

378948

22



grupos, tales como uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de cloro o bromo, alquilo, halo-alquilo, por ejemplo radicales trifluormetilo, carboxilo, carbalcoxilo o carbanilo, radicales di-alquilamino inferiores, grupos - hidroxilo, que pueden ser grupos eterificados o esterificados, o mercapto eterificados.

5. Las sales de los compuestos de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metal alcalino, sales de metal alcalino térreos o la sal amonio, o sales amínicas formadas, por ejemplo, a partir de mono-, di- o trialquilaminas, o mono-, di- o trialcanolaminas o aminas cíclicas. Los ésteres de los compuestos derivan preferiblemente a partir de alcoholes alifáticos inferiores y bencilalcoholes.

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

20. 25. Por ejemplo, el efecto diurético se compara con aquél del bien conocido diurético Furosemida, perteneciente al grupo de ácidos clorosulfamilantranílicos.

30. La actividad diurética y salurética del ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-(fúril-2-metil)-antranílico, en la tabla más abajo mencionada llamado OT 1190, se determinó pri-

378948

22



5. -mordialmente en experimentos de animal en donde los animales de ensayo, perros, luego de un período de control de 2 horas, fueron suministrados por inyección intravenosa de una dosis de 0,1 mg/kg. de la sustancia en la forma de su sal sódica y comparada con 4 mg/kg. de Furosemida, dando dicha cantidad casi las mismas excreciones que como se verá por la Tabla más abajo. Además del volumen de orina excretada dentro de tres horas las cantidades de mili-equivalentes de  $Na^+$  y  $Cl^-$  excretados también se determinó.

10.

TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>mg/Kg.</u>	<u>ml. de orina</u>	<u><math>Na^+</math></u>	<u><math>Cl^-</math></u>
OT 1190	0,1	27	2,9	3,8
Furosemida	4,0	26	2,4	3,1

15. Otro objeto de la presente invención reside en la selección de una dosis de uno de los compuestos de la presente invención o sus sales o ésteres que pueden administrarse de manera de lograr la actividad deseada sin efectos secundarios simultáneos. En tal unidad dosis los compuestos se administran convenientemente como una preparación farmacéutica que contiene 0,1 mg. a 100 mg. del compuesto activo. Son particularmente fuertes los compuestos de la fórmula I, donde  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno,  $R_2$  es ya sea bencilo, furilmetilo, tionilmetilo o alquilo inferior que tienen 3 a 6 átomos de carbono, A es  $R_4O$  ó  $R_4S$  y  $R_4$  es fenilo y son preferiblemente administrados en cantidades de 0,5 mg. a 25 mg. Por la expresión "unidad de dosis" se quiere indicar una unidad, es decir, una única dosis capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser fácilmente manipulada y envasada, permaneciendo como una dosis de unidad físicamente estable, comprendiendo ya sea el ma-

20.

25.

30.

378948



-terial activo como tal o en una mezcla del mismo con un portador farmacéutico y agentes auxiliares.

5. En la forma de una unidad de dosis el compuesto puede administrarse una o más veces a intervalos apropiados durante el día, dependiendo siempre, sin embargo, de la condición del paciente.

En la preparación farmacéutica, la proporción de material de acción terapéuticamente activa a sustancias portadoras puede variar entre 0,5% y 90%.

10. La preparación puede estar hecha ya sea en forma farmacéutica de presentación, tales como tabletas, píldoras, grajeas y supositorios, o la composición puede ser llevada en recipientes medicinales tales como cápsulas o ampollas o, en lo que se refiere a mezclas, llenadas en botellas o tubos y recipientes similares.

15. Portadores sólidos o líquidos, orgánicos e inorgánicos farmacéuticos útiles para administración oral, parenteral o enteral, pueden usarse para hacer las composiciones. También son útiles como portadores el agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites y grasas vegetales y animales, alcohol benílico, goma, polialquilen glicol, jalea de petróleo, cocoa, manteca, lanolina u otros portadores para medicamentos conocidos, mientras que como agentes auxiliares pueden usarse agentes humectantes, estabilizantes o emulsificantes, sales para variar la presión osmótica o reguladores para asegurar un valor de pH adecuado de la composición.

20. Así, para las preparaciones en forma de tabletas o similares, o en preparaciones inyectables, pueden usarse la sal sódica o sal potásica, ya que son suficientemente -

30.

- 7 -  
378948



solubles en agua. Para preparaciones inyectables, sin embargo, pueden emplearse ventajosamente sales con ciertas bases orgánicas debido a su elevado grado de solubilidad en agua.

5. El ácido libre puede administrarse en cápsulas, o en tabletas, pudiendo ser las últimas tabletas efervescentes de manera de obtener absorción rápida, o pueden ser tabletas de liberación sostenida de manera de obtener un efecto prolongado que puede ser deseable en el tratamiento de hipertensión. Si la composición ha de ser inyectada puede proveerse una ampolla sellada, un vial o un recipiente similar que contiene una solución o dispersión aceitosa inyectable o acuosa parenteralmente aceptable de material activo.
- 10.
15. Las composiciones pueden contener además otros componentes terapéuticos activos, útiles en el tratamiento de hipertensión y estados adematosos, tales como hidralazina hipetensora, metildopa, reserpina, rescinamina o protoveratrina, y otros alcalóides de *Reuwolfia* o Veratro y/o tranquilizadores tales como 2:2-di (carbamoiloximetil)pentano (meprobamato) y/o diuréticos y saluréticos, tales como las bien conocidas benzotiadiazinas, por ejemplo, hidroflumetiazida o bendroflumetiazida. También puede usarse en la preparación de las composiciones compuestos con poco potasio, por ejemplo, triamtereno o 1-(3,5-diamino-6-cloropirazincarboxil) guanidina o compuestos relacionados.
- 20.
25. Para ciertos propósitos puede ser deseable agregar pequeñas cantidades de inhibidores de carbonhidrasa o antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironelactona.
30. Las preparaciones farmacéuticas en forma de --

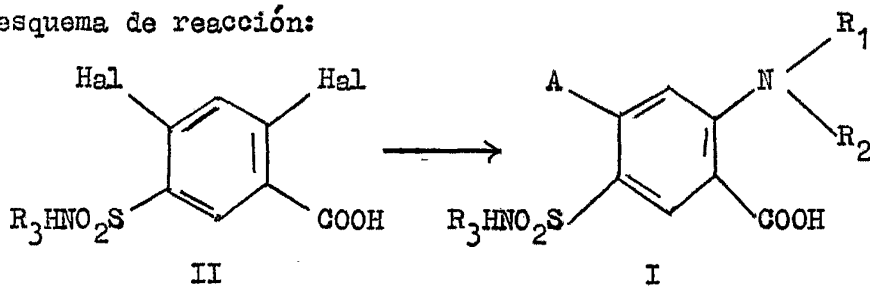


unidad de dosis que son útiles en el tratamiento de esta—  
 dos adematosos, por ejemplo, cardíacos, hepáticos, renales,  
 edema pulmonar y cerebral o estados adematosos durante el  
 embarazo, y de estados patológicos que producen una reten—  
 ción anormal de los electrolitos del cuerpo, y en el trata—  
 miento de hipertensión y fallo congestivo del corazón.

5.

Mediante el método de la presente invención, --  
 los nuevos compuestos se preparan de acuerdo con el siguien—  
 te esquema de reacción:

10.



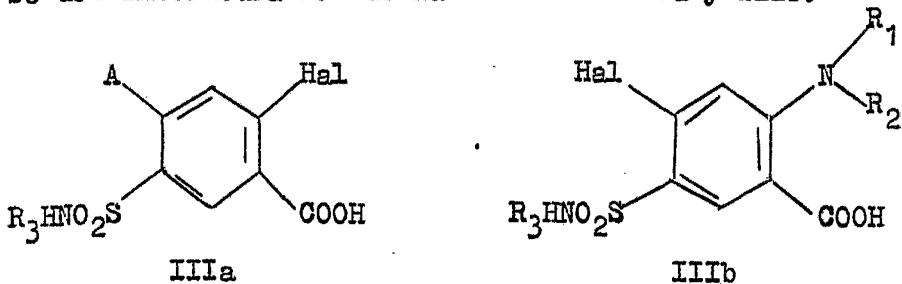
15.

en cuyas fórmulas los sustituyentes A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se defi—  
 nen como antes y Hal representa el mismo, o diferentes áto—  
 mos de halógeno, preferiblemente cloro o fluor.

20.

La conversión de compuestos II en los compuestos  
 de la presente invención puede efectuarse en dos etapas, en  
 las cuales los dos átomos de halógeno se reemplazan con los  
 grupos A y -N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ , respectivamente. La influencia activado—  
 ra de los grupos ácidos sulfamilo y carboxílico en los áto—  
 mos de halógeno y la selección de un par particular de áto—  
 mo de halógeno determinará cual de los dos átomos de halóge—  
 no será primeramente reemplazado por lo cual puede obtener—  
 se dos intermediarios de las fórmulas IIIa y IIIb:

25.



30.

378948



- Los compuestos de partida de fórmula II son --  
compuestos conocidos o, si son nuevos, pueden prepararse  
con los mismos métodos que para los conocidos, por cloro-  
sulfonación de un ácido 2,4-dihalobenzóico, en donde los  
5. dos átomos de halógeno no pueden ser diferentes o iguales,  
ventajosamente utilizando un exceso de ácido clorosulfóni-  
co. El sulfocloruro obtenido puede hacerse luego reaccio-  
nar con una amina,  $R_3-NH_2$ . Esta aminación se lleva a cabo  
preferiblemente bajo o a una temperatura ambiente y con o  
10. sin solventes dependiendo de la amina utilizada en la reac-  
ción. La amina es preferiblemente utilizada en una canti-  
dad de por lo menos dos equivalentes, de manera de ligar  
el haluro de hidrógeno formado por el procedimiento. Pue-  
de emplearse también otros agentes básicos para ligar el  
15. haluro de hidrógeno.

- En los compuestos de partida así obtenidos, --  
los dos átomos de halógeno pueden ser iguales, en cuyo ca-  
so el halógeno en la posición 2, es decir, en la posición  
orto con relación al grupo carboxílico, será más reactivo  
20. que aquel en la posición 4, por lo cual una reacción con  
una amina de la fórmula  $HN \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  resulta en los compuestos  
bien conocidos de la fórmula general IIIb, siendo las con-  
diciones de reacción en este caso conocidas a través de la  
literatura.

25. En el caso donde los átomos de halógeno son di-  
ferentes, los intermediarios preferidos son aquellos en --  
donde la reactividad del átomo de halógeno en la posición  
4 es más pronunciada que en la de la posición 2. Son parti-  
cularmente útiles los compuestos de fórmula II, en donde -  
30. el átomo de halógeno en la posición 2 es cloro y en la po-

378948

22



- sición 4 es fluor. La reacción del compuesto de este tipo con un compuesto de la fórmula A-H, siendo A  $-O-R_4$ ,  $-S-R_4$ ,  $-O_2S-R_4$ , resulta en los compuestos de la fórmula general IIIa. La reacción puede llevarse a cabo calentando los dos componentes, si fuera conveniente, en presencia de una base orgánica o inorgánica y si se desea, en la presencia de agua o un solvente orgánico adecuado, o mezclas de los mismos. La aislación de los productos de reacción puede llevarse a cabo mediante procedimientos comunes bien conocidos.
- 5.
10. La reacción entre el compuesto IIIa y una amina  $HN-R_1R_2$  se lleva a cabo calentando los componentes, si es necesario en presencia de un solvente orgánico inerte, utilizando preferiblemente un exceso de dos o más equivalentes de la amina. La temperatura depende de la amina utilizada en el procedimiento, y en la mayoría de los casos será de preferencia aproximadamente al punto de ebullición de la amina o del solvente utilizado.
- 15.
20. La reacción entre los compuestos IIIb y los compuestos A-H puede llevarse a cabo mediante condiciones de reacción similares a aquellas descritas para la preparación del compuesto IIIa.
25. En el caso donde  $R_1$  y  $R_2$  en la fórmula IIIb son ambos hidrógeno, puede obtenerse el intermediario IIIb de manera conocida a partir de 2-acetamino-4-halógeno-tolueno bien conocido, que por clorosulfonación, seguido por aminación, puede transformarse en el 2-acetamino-4-halógeno-5- $R_3$ -sulfamil-tolueno, análogo, que luego puede oxidarse en el correspondiente derivado de ácido antranílico por tratamiento con permanganato de potasio. Mediante hidrólisis ácida o alcalina puede obtenerse IIIb ( $R_1=R_2=H$ ). Cuando Hal repre--
- 30.

378948



5. -senta cloro, estos compuestos son conocidos, y de la misma manera pueden obtenerse los derivados de fluor correspondientes, a partir del conocido 4-fluor-2-acetamino-tolueno. Cuando particularmente Hal representa fluor en la fórmula IIIb, tanto los derivados de ácido antranílico libres y acetilados reaccionan bajo condiciones leves con compuestos A-H para formar los compuestos de la presente invención, en donde  $R_1=R_2=H$ . Estos compuestos pueden alquilarse en otros compuestos de fórmula I utilizando procedimientos comunes y algunos de estos últimos pueden someterse a desalquilación resultando en compuestos de la presente invención en donde  $R_1=R_2=H$ .

10. En el caso donde A representa un radical de la serie de sulfinilo o sulfonilo, los compuestos de la presente invención se preparan preferiblemente a partir de los derivados mercapto correspondientes por oxidación con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, dependiendo de la cantidad de peróxido de hidrógeno y las condiciones de reacción, la oxidación resulta en los derivados de sulfinilo o de sulfonilo.

15. La aislación de los productos de reacción puede realizarse de manera conocida. Si los productos se obtienen como sales o ésteres, pueden si se desea, convertirse en el ácido libre de manera conocida. Los compuestos de fórmula I donde  $R_3$  es un grupo acilo o carbamilo, pueden obtenerse preferiblemente a partir de los compuestos correspondientes, en donde  $R_3$  es hidrógeno, haciéndolo reaccionar bajo condiciones alcalinas con un ácido o un derivado reactivo del mismo o con un isocianato, respectivamente.

20. Algunos de los materiales de partida son nuevos

25.

30.

- 12 -  
378948



y se preparan de la siguiente manera:

Acido 2,4-difluor-5-sulfamil-benzóico

5. Se agrega en porciones ácido 2,4-difluorbenzóico (17,5 g.) a ácido clorosulfónico (70 ml.) mientras se agita a temperatura ambiente. Se agita luego la mezcla a 155-160°C durante 2 hrs., se la enfría y se agrega cuidadosamente a hielo (aproximadamente 300 g.). El ácido 5-cloro sulfonil-2,4-difluorbenzóico precipitado se recoge por filtración y se lava con agua fría. El sulfocloruro crudo se agrega en
10. porciones a hidróxido de amonio concentrado (160 ml.) mientras se agita a 10-12°C. Luego de completarse la adición, la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 20 hrs. adicionales. La solución se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resul-
15. tante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar, se obtiene ácido 2,4-difluor-5-sulfamilbenzóico con un punto de fusión de 203-204°C. La recrystalización a partir de etanol acuoso eleva el punto de fusión a 203,5-204,5°C.

20. 2-cloro-4-fluoro-5-sulfamil-benzoato de etilo

- Se satura una solución de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-sulfamilbenzoico (25 g.) en etanol (500 ml.) con cloruro de hidrógeno y se deja durante la noche. La solución se --evapora en vacío y el residuo se tritura con solución de --
25. carbonato de hidrógeno saturado (aproximadamente 250 ml.). El material no disuelto se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar, se obtiene 2-cloro-4-fluoro-5-sulfamil-benzoato de etilo con un punto de fusión de 135-137°C. Luego de recrystalización con etanol a 50% el punto de fu-
30. sión no cambia.

378948



2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzoato de metilo

Reemplazando etanol con metanol en el procedimiento anterior, se obtiene 2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzoato de metilo con un punto de fusión de 173-175°C.

5. 2,4-difluor-5-sulfamil-benzoato de etilo

Reemplazando el ácido 2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzóico del procedimiento anterior por ácido 2,4-difluor-5-sulfamil-benzóico, se obtiene 2,4-difluor-5-sulfamil-benzoato de etilo con un punto de fusión de 133-135°C.

10. Acido 4-fluor-5-sulfamil-antranílico

a) 2-acetamino-4-fluor-5-sulfamil-tolueno

Se calienta una mezcla de 2-acetamido-4-fluor-tolueno (20 g.) cloruro de sodio (8,0 g.) y ácido clorosulfónico (50 ml.) en un baño de vapor durante 2 hrs. La mezcla se vierte luego sobre hielo (aproximadamente 300 g.) y el sulfocloruro precipitado se separa por filtración y se lava con agua. El sulfocloruro parcialmente secado se agrega en pequeñas porciones a amoníaco anhidro (aproximadamente 100 ml.), mientras se agita, y la mezcla se deja durante la noche. Se agrega agua fría (100 ml.) y el precipitado se separa por filtración y se lava con agua. Después de secar, se obtiene 2-acetamino-4-fluor-5-sulfamiltolueno con un punto de fusión de 206-208° C. La recristalización con etanol eleva el punto de fusión a 211-212°C.

25. b) Acido 4-fluor-5-sulfamil-N-acetil-antranílico

A una suspensión de 2-acetamido-4-fluor-5-sulfamil-tolueno (12,0 g.) en solución de sulfato de magnesio acuoso al 10% (200 ml.) se agrega en porciones, permanganato de potasio (36,0 g.) en un período de 30 minutos a 90-95°C., mientras se agita vigorosamente. La mezcla se agita



- luego a esta temperatura durante 2 hrs. adicionales. El -- permanganato de potasio es exceso se destruye por adición de sulfito de hidrógeno de sodio acuoso. El bióxido de man ganeso precipitado se separa por filtración y se lava con
5. agua caliente (50 ml.). Los filtrados combinados se acidifi can con ácido clorhídrico concentrado (20 ml.) y el pre cipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar, se obtiene ácido 4-fluor-5-sulfamil-N-acetil antranílico con un punto de fusión de 247-249° C. (desc.).
10. La recristalización con etanol eleva el punto de fusión a 257-258° C. (desc.).

c) Acido 4-fluor-5-sulfamil-antranílico.

- Se calienta una solución de ácido 4-fluor-5-sul famil-N-acetil-antranílico (0,8 g.) en hidróxido de sodio
15. 4N (5 ml.) en un baño de vapor durante 2 hrs. Luego de en friar la solución se la acidifica con ácido acético (2,5 ml.) y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar, se obtiene ácido 4-fluor-5-sulfamil-antranílico con un punto de fusión de 261-262° C.
20. La invención se ilustrará ahora a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

a) Acido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico

25. Se calienta una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzóico (12 g.) fenol (50 g.) e hidróxido de -- potasio (12,5 g.) a 150-160° C. durante 3 hors. mientras se agita. La mezcla se diluye con agua, se la extrae dos veces con dietil éter y se acidifica cuidadosamente con ácido --
30. clorhídrico concentrado (15 ml.). El aceite precipitado se

378948



cristaliza con agua y se separa por filtración. Luego de secar, se obtiene ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico con un punto de fusión de 195-198° C. (desc.). La re-cristalización con etanol acuoso eleva el punto de fusión a 206,5-207,5° C.

5.

b) Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

Se calienta una mezcla de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico (10 g.) y bencilamina (40 ml.) a 130-135° C. durante 4 hors. La mezcla se vierte sobre ácido acético 4 N frío (200 ml.) y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua, etanol frío, y dietil éter. Luego de secar, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 239-240° C. (desc.). La recristalización con etanol levanta el punto de fusión a 241,5-243° C. (desc.).

10.

15.

EJEMPLOS 2 á 11

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 b) pero reemplazando la bencil-amina con las aminas de la siguiente Tabla I, se obtiene los correspondientes ácidos 4-fenoxi-5-sulfamil-N-sustituídos antranílicos:

20.

TABLA I

Ej. N°	Aminas	N-sustituyente	P.F. °C.
2	3-dimetilamino-propil amina-1	N-(3-dimetilamino-propil)	268-269 (desc.)
25.	3-aminopropanol-1	N-(3-hidroxi-propil)	191-192
	3-metoxipropil-amina-1	N-(3-metoxipropil)	189-190°
	3-fenilpropil-amina-1	N-(3-fenilpropil)	221-222(desc.)
	2-clorobencilamina	N-(2-clorobencil)	258,5-259(desc.)
	4-metoxibencilamina	N-(4-metoxibencil)	195-195,5(desc.)
30.	3-metilbencilamina	N-(3-metilbencil)	237-238 (desc.)

378948



(Cont. TABLA I)

Ej. N°	Aminas	N-sustituyente	P.F. °C.
9	3,4-dimetoxibencil	N-(3,4-dimetoxiben cil)	191-191,5(desc)
5.	10 piperidina	N,N-pentametileno	214,5-215,5 (desc.)(semihi drato).
	11 N-metilbencilamina	N-bencil-N-metilo	202-202,5(desc)

EJEMPLO 12

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-alil-antranílico

10. Se somete a reflujo una mezcla de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico (5,0 g.) y alilamina (50 ml.) durante 90 hrs., y luego se evapora en vacío. El residuo -- se tritura con una mezcla de ácido acético 4N (35 ml.) y -- ácido clorhídrico concentrado (5 ml.). El material cristali
15. no resultante se recoge por filtración y se lava con agua. El material se extrae con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada (25 ml.) y se filtra en caliente en -- presencia de un carbón decolorante. El filtrado claro se aci
20. difica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado -- (4 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y cristalizar dos veces con etanol, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-alil-antranílico con un punto de fusión de 229-230° C. (desc.).

EJEMPLO 13

25. Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-n-butil-antranílico

30. Se somete a reflujo durante aproximadamente 72 hrs. una mezcla de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil benzóico (2 g.) n-butil-amina (15 ml.) y agua (5 ml.). La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza con ácido - acético 4 N (20 ml), se separa por filtración y se lava con

378948



con agua. Luego de secar y recrystalizar dos veces con etanol acuoso, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-n-butyl-antranílico con un punto de fusión de 217-219° C. (desc.)

EJEMPLOS 14 - 15

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 pero reemplazando la n-butylamina con isobutylamina y N-pentil-amina y extendiendo el tiempo de reacción a 96 hrs. y 110 hrs. respectivamente, se obtiene el ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-isobutyl-antranílico con un punto de fusión de -
10. 220-221° C. (desc.) y ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-n-pentil-antranílico con un punto de fusión de 227-229° C. (desc.).

EJEMPLO 16

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranílico

- Se agita a 125° C. durante 3 hrs. una mezcla de
15. ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico (2,5 g.) y furfurilamina (7,5 ml.). Se enfría luego la mezcla y se la vierte sobre ácido acético 4 N frío (30 ml.). El material semi-sólido resultante se lava con agua y luego se extrae con solución de carbonato de hidrógeno de sódio saturada
20. caliente (25 ml.), y se filtra en caliente en presencia de un carbón decolorante. El filtrado claro se acidifica cuidadosamente con ácido acético (5 ml.). El precipitado resultante se lava con agua. Luego de secar y recrystalizar, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranílico con un punto de fusión de 229-230° C. (desc.).
- 25.

EJEMPLO 17

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-tienil-(2)-metil-antranílico

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, pero reemplazando la furfurilamina con 2-tienilamina, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-tienil-(2)-metil-antranílico
- 30.



-lico con un punto de fusión de 222° C. (desc.).

EJEMPLO 18

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-( $\alpha$ -naftilmetil)-antranílico

- Una solución de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-antranílico (1,54 g.) y  $\alpha$ -clorometilnafatelo (2,0 g.) en etanol (25 ml.) se somete a reflujo durante 65 hrs. y luego se somete a evaporación en vacío. El residuo aceitoso se tritura con agua que se decanta y se reemplaza con etanol al 75% (15 ml.). A reposar durante dos días a 5° C. el aceite se cristaliza. El material cristalino se recoge por filtración y se lava con etanol al 50% frío; se disuelve en hidróxido de sodio 2 N (15 ml.) y se calienta en un baño de vapor durante 1 hr. La solución se filtra en caliente y en presencia de carbón decolorante y luego se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (15 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y cristalizar con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-( $\alpha$ -naftilmetil)-antranílico con un punto de fusión de 232-233° C. (desc.).

EJEMPLO 19

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N,N-di-n-butil-antranílico

- Se agita a 165° C. durante 40 hrs. una solución de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico (2,0 g.) y di-n-butilamina (8,0 ml.) en metilcelosolve (10 ml.) y luego se evapora en vacío. El residuo se tritura con ácido acético 4N (10 ml.) y el material cristalino resultante se recoge por filtración y se lava con agua. El producto se extrae con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada caliente (30 ml.) y se filtra en caliente en pre-

378948

23



- sencia de carbón decolorante. El filtrado se acidifica - cuidadosamente con ácido acético (10 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. - Luego de secar y cristalizar dos veces con etanol al 50%,
5. se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N,N-di-n-butil-antra nílico con un punto de fusión de 172-173° C.

EJEMPLO 20

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico

a) Acido 4-fluor-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico

10. Se calienta en un baño de vapor durante 2,5 hrs. una mezcla de ácido 2,4-difluor-5-sulfamil-benzóico (3,0 g.), dibencilamina (10 ml.) y agua (10 ml.). La mezcla se vier te en ácido acético 4N y se deja reposar durante la noche. El material semi-sólido precipitado se tritura con etanol
15. (25 ml.). El material cristalino resultante se recoge por filtración y se lava con etanol y con dietil éter. Luego de secar, se obtiene ácido 4-fluor-5-sulfamil-N,N-dibencil -antranílico con un punto de fusión de 215° C. (desc.). -- Luego de recristalización con etanol el punto de fusión no
20. cambia.

b) Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico

- Se agita a 160° C. durante 5 hrs. una mezcla de ácido 4-fluor-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico (1,5 g.), fenol (10 g.) y hidróxido de potasio. Se enfría la mezcla,
25. se diluye con agua (25 ml.) y se acidifica cuidadosamente hasta un pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. El preci pitado se lava con agua y se tritura con etanol(5 ml.). El material cristalino resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol,
30. se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico.

378948

22



como un semihidrato con un punto de fusión de 168-169° C. (desc.).

EJEMPLO 21

4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo

5. a) 2-cloro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo.

Se somete a reflujo durante 20 hors. una solución de 2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzoato de etilo (2,85 g.), y 4-clorofenol (1,5 g.) y sodio (0,25 g.) en etanol (25 ml.). La mezcla se evapora en vacío y el residuo se tritura con agua. El material cristalino resultante se lava con agua y con etanol frío al 50%. Luego de secar y recristalizar con etanol a 50%, se obtiene 2-cloro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo que tiene un punto de fusión de 142-143° C.

10. b) 4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo.

Se calienta en un baño de vapor durante 2 hrs. una mezcla de 2-cloro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo (2,0 g.) y bencilamina (6,0 ml.). La mezcla se vierte luego sobre ácido acético 4N frío (50 ml.) y el precipitado resultante se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol, se obtiene 4-(4'-cloro-fenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo con un punto de fusión de 202-203° C.

15. 20. 25.

EJEMPLO 22

Acido 4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

Se calienta en un baño de vapor durante una hora, una mezcla de 4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo (2,0 g.) y hidróxido de sodio 2N. La solución se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concen-

30.

378948



5. -trado (4 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración, se le lava con agua y con etanol frío. Luego de secar y recrystalizar con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene ácido 4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 262-263° C. (desc.).

EJEMPLOS 23 - 24

10. Siguiendo el procedimiento de la etapa a) del -- Ejemplo 21 y reemplazando el 4-clorofenol por 2-fluorfenol (1,25 g.) y  $\beta$ -naftol (1,6 g.), se obtienen respectivamente el 2-cloro-4-(2'-fluor-fenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo y el 2-cloro-4-( $\beta$ -naftoxi)-5-sulfamil-bezoato con un punto de fusión de 139-140° C. y 172-173° C. respectivamente, que siguiendo el procedimiento de la etapa b) se convierten en respectivamente el 4-(2'-fluorfenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo y 4-( $\beta$ -naftoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo con un punto de fusión respectivamente de 132-134° C. y 189-190° C.

EJEMPLOS 25 - 26

20. Reemplazando en el Ejemplo 22 al 4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo con los ésteres de los -- Ejemplos 23 y 24 se obtienen respectivamente el ácido 4-(2'-fluorfenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico y el ácido 4-( $\beta$ -naftoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 248-248,5° C. y 255°-251° C., respectivamente.

25. EJEMPLO 27

Acido 4-(3'-piridiloxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

a) Acido 2-cloro-4-(3'-piridiloxi)-5-sulfamil-benzóico

30. Reemplazando el 4-clorofenol de la etapa a) del Ejemplo 21 con 3-hidroxipiridina (1,2 g.) y saponificando el intermediario 2-cloro-4-(3'-piridiloxi)-5-sulfamil-ben

378948



-zoato, de etilo, se obtiene el clorhidrato de ácido 2-cloro-4-(3'-piridiloxi)-5-sulfamil benzóico, con un punto de fusión de 269-270° C. (desc.).

b) Acido 4-(3'-piridiloxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

5. Reemplazando en la etapa b) del Ejemplo 21 el -- 2-cloro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzóato de etilo por ácido-2-cloro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzóico, se obtiene el hidrato de ácido 4-(3'-piridiloxi)-5-sulfamil-N-bencil antranílico con un punto de fusión de 245° C.-246° C. (desc.).
- 10.

EJEMPLO 28 - 30

- Siguiendo el procedimiento de las etapas a) y b) del Ejemplo 1, y reemplazando el fenol con 3-metoxifenol, 3-metilfenol y 3-trifluormetilfenol, respectivamente, se --
15. obtienen los correspondientes ácidos 4-(3'metoxifenoxi)-, 4-(3'metilfenoxi) y 4-(3'-trifluormetilfenoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílicos con puntos de fusiones en 214,5°-216° C.; 229,5-231° C. y 226-227° C. (desc.), respectivamente.

EJEMPLO 31

20. Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-antranílico.

- Se hidrogena a 1,1 atm. en presencia de paladio (10%) sobre carbón vegetal (0,5 g.) una suspensión de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil antranílico (4 g.) en etanol al 80% (100 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml.).
25. La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en aproximadamente 40 minutos. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El material cristalino resultante se tritura con ácido acético 4N (10 ml.), se --
30. se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-antranílico con un --

378948



punto de fusión de 233-234° C. El punto de fusión no cambia luego de recristalización con etanol acuoso.

EJEMPLO 32

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

5. Se hidrogéna a 1,1 atm. en presencia de  $PtO_2$  -- (0,01 g.) una mezcla de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-antranílico (0,3 g.), benzaldehido (0,15 g.) y ácido acético (4 ml.). La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en aproximadamente 4 hrs. Se agrega agua (4 ml.) y la mezcla se deja durante la noche. El precipitado resultante se separa por --
10. filtración y se le lava con agua. El ácido se disuelve en hidróxido de sodio 1N (5 ml.) y el catalizador se separa -- por filtración. El filtrado se acidifica con ácido acético (1 ml.). el precipitado resultante se filtra y se lava con
15. agua. Luego de secar y recristalizar con etanol, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico, con un punto de fusión de 241°-242,5° C. (desc). El material (análisis IR) es idéntico al material preparado como en el Ejemplo 1 b).

20.

EJEMPLO 33

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

- Se calienta en un baño de vapor durante 18 hrs. una solución de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-antranílico (5,0 g.) y bencilbromuro (5,0 ml.) en metilcelosolve (50 ml.) y
25. luego se evapora en vacío. El residuo semi-sólido se lava con agua y se tritura con etanol (25 ml.). El material cristalino resultante se recoge por filtración y se lava con --
- agua. Luego de secar y recristalizar con etanol, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto
30. de fusión de 240-242° C. (desc.). El material (análisis IR)

378948



es idéntico al material preparado como en el Ejemplo 1 b).

EJEMPLO 34

Acido 4-(2'-metoxi-etoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

a) Acido 2-cloro-4-(2'-metoxi-etoxi)-5-sulfamil-benzóico

5. Se somete a reflujo durante 20 hrs. una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzóico (2,5 g.), sodio (0,5 g.) y monometil éter de etilen glicol (metilcelosolve) (10 ml.). La mezcla se evapora en vacío y el residuo se trata con ácido clorhídrico 1N (25 ml.). El aceite precipitado se cristaliza a partir de acetonitrilo acuoso, se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y cristalizar con acetonitrilo, se obtiene ácido 2-cloro-4-(2'-metoxi-etoxi)-5-sulfamil-benzóico con un punto de fusión de 216-218° C.

10. b) Acido 4-(2'-metoxi-etoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

15. Se somete a reflujo durante 18 hrs. una solución de ácido 2-cloro-4-(2'-metoxi-etoxi)-5-sulfamil-benzóico (0,8 g.) y bencilamina (4,01 ml.) en metilcelosolve (8 ml.). La solución se evapora en vacío y el residuo se trata con ácido clorhídrico 2N (20 ml.). El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y de recristalizar con etanol, se obtiene ácido 4-(2'-metoxi-etoxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 213-214° C. (desc.).

20.

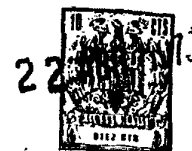
EJEMPLO 35

Acido 4-n-butiloxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

a) Acido 4-n-butiloxi-2-cloro-5-sulfamil-benzóico.

25. Se agita a 130° C. durante 20 hrs. una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-sulfamil-benzóico (2,55 g.) y sodio (0,7 g.) disueltos en n-butanol (20 ml.). La mezcla se
- 30.

378948



- enfria y se diluye con éter de petróleo (punto de ebullición 50-70° C., 20 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con éter de petróleo. El 4-n-butiloxi-2-cloro-5-cloro-5-sulfamil-benzoato de sodio se disuelve en agua (20 ml.) y la solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (3 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recrystalizar con etanol al 50%, se obtiene hidrato de ácido 4-n-butiloxi-2-cloro-5-sulfamil-benzóico, con un punto de fusión 175° C. -176° C.

b) Acido 4-n-butiloxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

- Reemplazando en el Ejemplo 1 b) el ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico por hidrato de ácido 4-n-butiloxi-2-cloro-5-sulfamil-benzóico, se obtiene ácido 4-n-butiloxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 242-243° C (desc.).

EJEMPLO 36

Acido 4-n-butiloxi-5-sulfamil-N-furil-(2)metil-antranílico

- Reemplazando en el Ejemplo 16 el ácido 2-cloro-4-fenoxi-sulfamil-benzóico con ácido 2-cloro-4-n-butiloxi-5-sulfamil-benzóico, se obtiene ácido 4-n-butiloxi-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranílico con un punto de fusión de 222-222,5° C. (desc.).

EJEMPLO 37

25. Acido 4-feniltio-5-sulfamil-N-n-butyl-antranílico

- Reemplazando en el Ejemplo 13 el ácido 2-cloro-4-fenoxi-sulfamil-benzóico con ácido 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamil benzóico, se obtiene el ácido 4-feniltio-5-sulfamil-N-n-butyl-antranílico, con un punto de fusión de 246-247° C (desc.).



EJEMPLO 38

Acido 4-feniltio-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

a) Acido 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamil-benzóico.

- Se calienta en un baño de vapor durante 5 hrs.
5. una solución de ácido 2-cloro-4-fluor-5-sulfamil-benzóico (12,7 g.), tiefenol (8 g.) y carbonato de hidrógeno de sodio (25 g.) en agua (100 ml.). Luego de enfriar, la mezcla se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (30 ml.). El precipitado resultante se separa --
10. por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con acetonitrilo acuoso, se obtiene ácido -- 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamil-benzóico con un punto de fusión de 257-260° C. (desc.).

- A partir de los licores madre se obtiene una --
15. cosecha adicional con un punto de fusión de 254-256° C. (desc.). La recristalización con etanol eleva el punto de fusión a 258,5-260° C. (desc.).

b) Acido 4-feniltio-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

- Se calienta a 140° C durante 4 hrs. una mezcla
20. de ácido 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamil-benzóico (6 g.) y bencilamina (20 ml.). La mezcla se vierte en ácido acético 4N (100 ml.) y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol, se obtiene ácido 4-feniltio-5-sulfamil-
25. N-bencil-antranílico crudo con un punto de fusión de 245-247° C. (desc.).

EJEMPLO 39

Acido 4-feniltio-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

- Se somete a reflujo mientras se agita durante
30. 72 hrs. una mezcla de ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-bencil-

378948

22



5. -antranílico (1,8 g.), tiofenol (3 ml.), carbonato de hidrógeno de sodio (5 g.) y metilcelosolve (10 ml.). La mezcla se diluye con agua (25 ml.) y se extrae dos veces con dietil éter. La solución acuosa se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se lava con agua, etanol y dietil éter. Luego de secar y recrystalizar con etanol, se obtiene ácido 4-feniltio-5-sulfamil-n-bencil-antranílico con un punto de fusión de 245-246° C. (desc.). El material es idéntico (análisis IR) al material preparado como en el Ejemplo 38 b).

EJEMPLO 40

Acido 4-feniltio-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranílico

15. Se somete a reflujo durante 48 hrs. mientras se agita, una solución de ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranílico (3,3 g.), tiofenol (6 ml.) y carbonato de hidrógeno de sodio (10 g.) en agua (20 ml.) y metilcelosolve (2 ml.). La mezcla se diluye con agua (100 ml) y después de enfriar cuidadosamente se acidifica hasta un pH de 4 con ácido acético. El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua, etanol y dietil éter. Luego de secar y recrystalizar con metilcelosolve, se obtiene ácido 4-feniltio-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranílico crudo con un punto de fusión de 245-246° C. (desc.).

20.

EJEMPLO 41

Acido 4-feniltio-5-sulfamil-N-piridil-(3)-metil-antranílico

25. Se somete a reflujo durante 18 hrs. una solución de ácido 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamil benzóico (2 g.) y 3-picolilamina (8 ml.) en metilcelosolve (8 ml.). La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza con
- 30.

378948



5. ácido acético 4N (25 ml.). El material resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con metilcelosolve, se obtiene ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N-piridil-(3)-metil-antranílico con un punto de fusión de 260-261° C. (desc.).

EJEMPLO 42

Acido 4-feniltío-5-sulfamil-N,N-di-n-butil-antranílico.

10. Se somete a reflujo durante 40 hrs. una solución de ácido 2-cloro-4-feniltío-5-sulfamil-benzóico (2,0 g.) y di-n-butilamina (8,0 ml.) en metilcelosolve (10 ml.). La solución se evapora en vacío y el residuo se trata con ácido acético 4N (10 ml.). El material cristalino resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y cristalizar dos veces con etanol, se obtiene ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N,N-di-n-butil-antranílico con un punto de fusión de 205-206° C. (desc.).

EJEMPLO 43

Acido 4-feniltío-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico.

20. Se calienta en un baño de vapor durante 24 hrs. una mezcla de ácido 4-fluor-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico (1,25 g.), tiofenil (1,0 ml.), carbonato de hidrógeno de sodio (3,0 g.) y agua (15 ml.). La solución resultante se filtra en caliente en presencia de un carbón decolorante y el filtrado claro se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (4 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar, se obtiene hidrato de ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N,N-dibencil-antranílico con un punto de fusión de aproximadamente 185° C. (desc.), (luego de la pérdida de agua de cristalización a 115° C.). La recristalización con

378948 22



etanol eleva el punto de fusión a 189-190° C. (desc.)  
(pérdida de agua a 115° C.).

EJEMPLO 44

Acido 4-(4'-acetaminofeniltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico

5. a) 4-(4'-acetaminofeniltío)-2-cloro-5-sulfamil-benzoato de etilo.

Reemplazando en el Ejemplo 21 el 4-clorofenol - por 4-acetaminotiofenol (1,9 g.), se obtiene 4-(4'acetamino feniltío)-2-cloro-5-sulfamil-benzoato con un punto de fusión de 234-235° C.

10.

- b) 4-(4'-acetaminofeniltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo

Reemplazando en el Ejemplo 21 b) el 2-cloro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo con 4-(4'-acetaminofeniltío)-2-cloro-5-sulfamil-benzoato de etilo - (2,0 g.), se obtiene 4-(4'-acetamino-feniltío)-5-sulfamil-antranilato de etilo con un punto de fusión de 237-238° C.

15.

- c) Acido 4-(4'-acetamidofeniltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

20.

Se agita a la temperatura ambiente durante 20 hrs., una solución de 4-(4'-acetaminofeniltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo (1,5 g.) en una mezcla de hidróxido de sodio 1N (7,5 ml.) y agua (12.ml.). La solución se acidifica con ácido acético (3,0 ml.) y el precipitado formado se le recoge por filtración y se lava con agua. -- Luego de secar, se obtiene ácido 4-(4'-acetaminofeniltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 250° C. (desc.). La recristalización con metilcelosolve -- eleva el punto de fusión a 266-267° C. (desc.).

25.

30.

EJEMPLO 45

378948



22

Acido 4-(3'-metilfeniltio)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

a) Acido 2-cloro-4-(3'-metilfeniltio)-5-sulfamil-benzóico

5. Reemplazando en el Ejemplo 38 el tiofenol con -  
3-metiltiofenol, se obtiene ácido 2-cloro-4-(3'-metilfenil-  
tío)-5-sulfamil-benzóico con un punto de fusión de 230-231<sup>o</sup>  
C.

b) Acido 4-(3'-metilfeniltio)-5-sulfamil-N-bencil-antraní-  
lico.

10. Reemplazando en el Ejemplo 38 b) al ácido 2-clo-  
ro-4-feniltio-5-sulfamil-benzóico por ácido 2-cloro-4-(3'-  
metilfeniltio)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico se obtiene  
ácido 4-(2'-feniletiltio)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico,  
con un punto de fusión de 248-250<sup>o</sup> C. (desc.).

EJEMPLO 46

15. Acido 4-n-butiltio-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

a) 4-n-butiltio-2-cloro-5-sulfamil-benzoato de etilo.

20. Reemplazando en el Ejemplo 21 a) el 4-clorofenol  
por n-butyl-mercaptano (1,25 ml.) y disminuyendo el tiempo  
de reacción a 2 hrs., se obtiene 4-n-butiltio-2-cloro-5-sul-  
famil-benzoato de etilo con un punto de fusión de 99-101<sup>o</sup> C.

b) 4-n-butiltio-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo.

25. Reemplazando en el Ejemplo 21 b) el 2-cloro-4-  
(4'-clorofenoxi)-5-sulfamil-benzoato de etilo por 4-n-bu-  
tiltio-2-cloro-5-sulfamil-benzoato de etilo (2,0 g.), se -  
obtiene 4-n-butiltio-5-sulfamil-N-antranilato de etilo con  
un punto de fusión de 180-182<sup>o</sup> C.

c) Acido 4-n-butiltio-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

30. Reemplazando en el Ejemplo 22 el 4-(4'-cloro-fe-  
noxi)-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo con 4-n-bu-  
tiltio -5-sulfamil-N-bencil-antranilato de etilo (2,0 g.),

378948 22



se obtiene el ácido 4-n-butiltío-5-sulfamil-N-bencil-antra  
nílico con un punto de fusión de 236-237<sup>o</sup> C.

EJEMPLO 47

Acido 4-(2'-feniletiltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

5. a) Acido 2-cloro-4-(2'-feniletiltío)-5-sulfamil-benzóico.

Reemplazando del Ejemplo 38 a) el tiofenil por  $\beta$ -fenil-etilmercaptano y extendiendo el tiempo de reacción a 20 hrs., se obtiene el ácido 2-cloro-4-(2'-feniletiltío)-5-sulfamil-benzóico con un punto de fusión de 201-202<sup>o</sup> C.

10. b) Acido 4-(2'-feniletiltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

Reemplazando en el Ejemplo 38 b) el ácido 2-cloro-4-feniltío-5-sulfamil-benzóico con ácido 2-cloro-4-(2'-feniletiltío)-5-sulfamil-benzóico, se obtiene el ácido 4-(2'-feniletiltío)-5-sulfamil-N-bencil-antranílico, con un punto de fusión 234-236<sup>o</sup> C. (desc.).

15.

EJEMPLO 48

Acido 4-feniltío-5-sulfamil-antranílico.

a) Acido 4-feniltío-5-sulfamil-N-acetil-antranílico.

Se calienta en un baño de vapor durante 6 hrs. una solución de ácido 4-fluor-5-sulfamil-N-acetil antranílico (2,0 g), tiofenol (5,0 ml.) y carbonato de hidrógeno de sodio (8,0 g.) en agua (25 ml.). Luego de enfriar, la mezcla se extrae dos veces con dietil éter y la solución acuosa se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico - concentrado. El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol, se obtiene ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N-acetil antranílico con un punto de fusión de 222<sup>o</sup> C. (desc.).

25.

b) Acido 4-feniltío-5-sulfamil-antranílico.

30.

Se somete a reflujo durante 5 hrs. una mezcla -

378948



de ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N-acetil-antranílico (1,0 g.) ácido clorhídrico 4N (15 ml.) y etanol (15 ml.). Los solventes se separan en vacío. El residuo se trata con agua (15 ml.) y un exceso de acetato de sodio sólido. El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Después de secar y recristalizar con etanol, se obtiene ácido 4-feniltío-5-sulfamil-antranílico con un punto de fusión de 263-264° C. (desc.).

EJEMPLO 49

10. Acido 4-fenilsulfinil-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

A una solución de ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N-bencil-antranílico (1,5 g.) en acetona (100 ml.) se agrega H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (0,6 ml.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 hrs. El solvente se separa en vacío y el material cristalino resultante se tritura con dietil éter, se separa por filtración y se lava con dietil éter. Luego de secar, se obtiene ácido 4-fenil-sulfinil-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

EJEMPLO 50

20. Acido 4-fenilsulfonil-5-sulfamil-N-bencil-antranílico.

Se agita a temperatura ambiente durante 20 hrs. una mezcla de ácido 4-feniltío-5-sulfamil-N-bencil-antranílico (0,5 g.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (2,5 ml.) y ácido acético (5 ml.), la mezcla se diluye con agua (10 ml.) y el precipitado se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con metilcelosolve, se obtiene ácido 4-fenil sulfonil-5-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 290-291° C. (desc.).

EJEMPLO 51

30. Acido 4-fenoxi-5-fenilsulfamil-N-bencil-antranílico.

378948 22



a) Acido 2-cloro-4-fluor-5-fenilsulfamil-benzóico.

Se agita a temperatura ambiente durante 20 hrs. una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-clorosulfonil-benzóico (5 g.) anilina (5 ml.), carbonato de hidrógeno de sodio (5 g.) y etanol al 50% (25 ml.). Los solventes se separan en vacío y el residuo se diluye con agua (50 ml.) y se extraen dos veces con dietil éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (5 ml.). El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol al 50% se obtiene ácido 2-cloro-4-fluoro-5-fenilsulfamil benzóico con un punto de fusión de 204,5-205,5<sup>o</sup> C.

b) Acido 2-cloro-4-fenoxi-5-fenilsulfamil-benzóico.

Se calienta mientras se agita a 150-160<sup>o</sup> C. durante tres hrs. una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluor-5-fenilsulfamil-benzóico (4 g.), fenol (16 g.) e hidróxido de potasio (3,5 g.). La mezcla se diluye con agua, (25 ml.) y se extrae dos veces con dietil éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (5 ml.) y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua y con etanol frío al 50%. Luego de secar y cristalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-fenilsulfamil-benzóico con un punto de fusión de 233-234<sup>o</sup> C.

c) Acido 4-fenoxi-5-fenilsulfamil-N-bencil-antranílico.

Se somete a reflujo durante 16 hrs. una solución de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-fenilsulfamil-benzóico (2 g.) y bencilamina (6 ml.) en metilcelosolve (6 ml.). La mezcla se vierte en ácido acético 4N (25 ml.). El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua.



Luego de secar y recrystalizar con etanol, se obtiene --  
ácido 4-fenoxi-5-fenilsulfamil-N-bencil-antranílico con  
un punto de fusión de 235,5-236° C.

EJEMPLO 52

5. Acido 4-feniltio-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-N-bencil-  
antranílico.

a) Acido 2-cloro-4-fluor-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-ben-  
zónico.

Se agita a temperatura ambiente durante 20 hrs.

10. una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluor-5-clorosulfonil-benzóico (5 g.) p-anisidina (5 g.), carbonato de hidrógeno de sodio (5 g.) y etanol al 50% (25 ml.). Los solventes se separan en vacío, el residuo se diluye con agua (50 ml.) y se extrae en dos veces con dietil éter. La solución acuosa -

15. se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (5 ml.). - El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recrystalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 2-cloro-4-fluor-5-(4'-metoxifenil sulfamil)-benzónico con un punto de fusión de 190-191° C.

20. b) Acido 2-cloro-4-feniltio-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-  
benzónico.

Se calienta en un baño de vapor durante 4 hrs.

25. una solución de ácido 2-cloro-4-fluor-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-benzónico (4,75 g.), tiofenol (2 ml.) y carbonato de hidrógeno de sodio (10 g.) en agua (25 ml.) Luego de enfriar, la solución se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. El resultado precipitado se separa por filtración y se lava con agua y una cantidad menor de etanol frío al 50%. Luego de secar y recrystalizar con

30. etanol, se obtiene ácido 2-cloro-4-feniltio-5-(4' metoxifenil)

378948

22



-benzónico, con un punto de fusión de 218-219° C.

c) Acido 4-feniltío-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-N-bencil-antranílico.

5. Se calienta a 140° C. durante 4 hrs. una mezcla de ácido 2-cloro-4-feniltío-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-benzónico (1 g.) y bencilamina (4 ml.). La mezcla se vierte en ácido acético 4N (25 ml.). El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recrystalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 4-feniltío-5-(4'-metoxifenilsulfamil)-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 200-201° C. (desc.).

EJEMPLO 53

Acido 4-fenoxi-5-(N-acetilsulfamil)-N-bencil-antranílico.

15. A una suspensión de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico (1,0 ml.) en agua (25 ml.), se agrega hidróxido de litio 2N a través de un titulador automático con punto de evaporación completa hasta un pH = 11,0. A la solución resultante se agrega anhídrido de ácido acético (1,0 ml.) en porciones, manteniendo el pH a 11,0 por adición de hidróxido de litio 2N a través del titulador. Cuando la consumición de base se completa, la solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se le lava con agua. Luego de secar y recrystalizar dos veces con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-(N-acetil-sulfamil)-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 250-250,5° C. (desc.).

EJEMPLO 54

Acido 4-fenoxi-5-N-/N'-n-butylcarbamil-sulfamil-N-bencil-antranílico.

30.

378948



2

- A una solución de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico (1,33 g.) y una mezcla de hidróxido de litio 1N (6,7 ml.) y acetona (6,7 ml.) se agrega gota a gota una solución de n-butilisecianato (0,38 ml.) en acetona (0,4 ml.) mientras se agita a 10° C. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 hrs. adicionales. Se agrega agua (10 ml.) y la mezcla se extrae con dietil éter. La fase acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico 4N (2 ml.). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recrystalizar dos veces con acetato de etilo, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-N-(N'-n-butilcarbamil)-sulfamil-N-bencil-antranílico con un punto de fusión de 217-219° C. (desc.).

EJEMPLO 55

15. 4-fenoxi-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranilato de metilo.

a) 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de metilo.

- Una solución de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico (10 g.) en metanol (200 ml.) se satura con cloruro de hidrógeno y se deja durante la noche. La solución se evapora en vacío y el residuo cristalino se lava con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada (25 ml.) y se recoge por filtración. Luego de secar y recrystalizar con metanol acuoso, se obtiene semihidrato de 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de metilo con un punto de fusión de 93-95° C.

25. b) 4-fenoxi-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranilato de metilo.

- Se agita a 100° C. durante 3,5 hrs. una solución de 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de metilo (2,0 g.)

378948



en furfurilamina (8,0 ml.). La mezcla se vierte en ácido acético 4 N (40 ml.). El aceite inicialmente precipitado se cristaliza al reposar durante la noche. El material cristalino se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar dos veces con metanol y con etilacetato, se obtiene 4-fenoxi-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranilato de metilo con un punto de fusión de 137,5-139° C.

EJEMPLO 56

10. 4-feniltío-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranilato de metilo.

a) 2-cloro-4-feniltío-5-sulfamil-benzoato de metilo.

Reemplazando en el Ejemplo 55 el ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzóico con ácido 2-cloro-4-feniltío-5-sulfamil-benzóico, se obtiene 2-cloro-4-feniltío-5-sulfamil-benzoato de metilo con un punto de fusión de 159-160,5° C.

b) 4-feniltío-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranilato de metilo.

20. Reemplazando en el ejemplo 55 el 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoato de metilo por 2-cloro-4-feniltío-5-sulfamil-benzoato de metilo, se obtiene 4-feniltío-5-sulfamil-N-furil-(2)-metil-antranilato de metilo, con un punto de fusión de 187-189° C.

EJEMPLO 57

4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de cianometilo.

Se somete a reflujo durante 20 hrs., una solución de ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranílico (3,6 g.) cloroacetnitrilo (1,0 g.) y trietilamina (0,99 g.) en acetona seca (30 ml.) y luego se evapora en vacío. El residuo

30.

378948

22



- se tritura con solución de carbonato de hidrógeno de sódio 1N (20 ml.) y el material no disuelto se extrae con acetato de etilo (aprox. 50 ml.). La capa orgánica se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora en vacío. El residuo se tritura con isopropanol al 50% (20 ml.), El material cristalino resultante se recoge por filtración y se lava con isopropanol al 50%. Luego de secar y recrystalizar con isopropanol, al 50%, se obtiene 4-fenoxi-5-sulfamil-N-bencil-antranilato de cianometilo con un punto de fusión de 132-134° C.

10.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS", con Prioridad de la

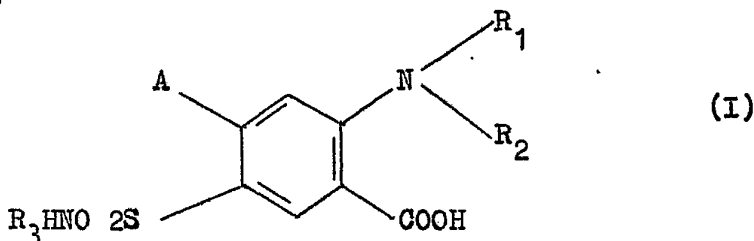
15.

solicitud de Patente en Gran Bretaña nº 21890/69, de fecha 29 de Abril de 1.969, según las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

20.

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos sulfamilantranílicos, que responden a la fórmula general:



25.

en donde A es un radical R<sub>4</sub>-O-, R<sub>4</sub>-S-, R<sub>4</sub>-OS- ó R<sub>4</sub>-O<sub>2</sub>S;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan cada uno un radical alifático, un radical cicloalifático, o un radical alifático aromáticamente, cicloalifáticamente o heterocíclicamente sustituido, con la condición de que cuando uno o ambos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son

30.

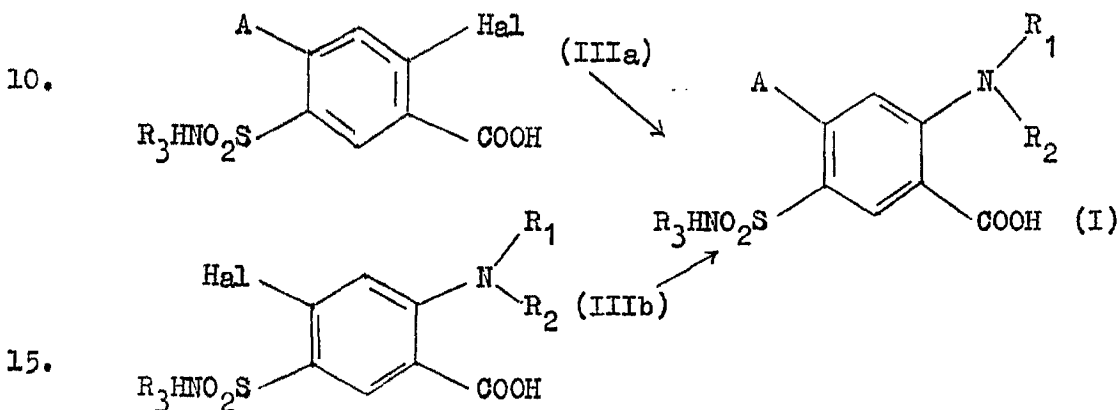
*[Handwritten marks and scribbles in the bottom left corner, including a large 'A' and some illegible characters.]*

378948

22

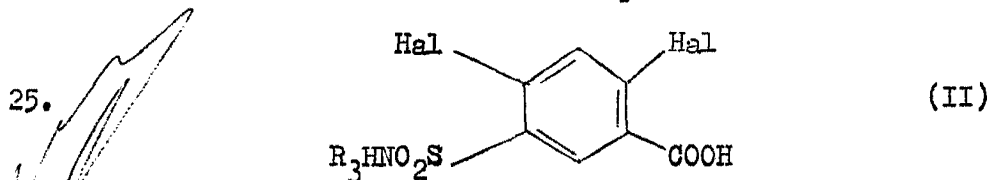


hidrógeno o un radical alifático, entonces A es diferente de un grupo R<sub>4</sub>O alifático, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> también pueden ser un radical acilo o carbamilo insustituído o sustituido; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> también pueden ser cada uno átomo de hidrógeno; y sales y ésteres de estos compuestos, que comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIIa ó IIIb, con una amina:  $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  ó un compuesto A-H respectivamente, de acuerdo con la siguiente ecuación:

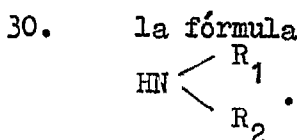


en cuyas fórmulas R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> y A se definen como antes y Hal es un átomo de halógeno, luego de lo cual pueden obtener sales y ésteres de los mismos de manera conocida.

20. 2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos sulfamylantranílicos, de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde los compuestos de fórmula IIIa se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R<sub>3</sub> se define como en la reivindicación 1ª y Hal es un átomo de halógeno, con un compuesto A-H calentado en presencia de agua o un solvente orgánico, y los compuestos de la fórmula IIIa se calientan luego con un exceso de la amina:





3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos sulfamylantranílicos, de acuerdo con las reivindicaciones 1ª y 2ª, en donde el calentamiento con el compuesto A-H se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica.

5.

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS SULFAMILANTRANILICOS.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cuarenta hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 22 ABR. 1970

LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONSÅKTIE SELSKAB

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P.F.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

15.