

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A01</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

P - 46.883

77/2023
NL/HL



Memoria descriptiva

388094

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad / ~~nacionalidad~~ húngara

con domicilio en 1-5 Tó utca, Budapest, Hungría.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO
2-FURFURILAMINO-4-COLORO-5-SULFAMOIL-BENZOICO"
(Clase Internacional C07d)

388094



Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto farmacéuticamente útil. Más particularmente, se refiere a la preparación de un derivado de ácido benzoico sustituido.

5 Es sabido que el ácido 2-furfurilamino-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico posee útiles propiedades diuréticas. Se conocen varios métodos para la preparación de dicho compuesto.

10 Se ha comprobado que el ácido 2-furfurilamino-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico puede prepararse ventajosamente condensando un éster de alcohol de ácido 2-arilsulfoniloxi-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico con furfurilamina, y convirtiendo el grupo carbalooxi en grupo carboxilo por hidrólisis básica.

15 El grupo de arilsulfoniloxi unido a la posición 2 del material de partida puede ser un grupo de fenilsulfoniloxi opcionalmente sustituido. Los sustituyentes del anillo de fenilo pueden seleccionarse del grupo que consta preferiblemente de alcohol, alcoxi, halógeno y nitro. Un representante preferible de los grupos de arilsulfoniloxi es el grupo tosilo.

20 Se prefiere usar de 2 a 2'5 moles de furfurilamina calculada con respecto a 1 mol del compuesto de 2-arilsulfoniloxi.

25 Los materiales de partida usados según el procedimiento de la presente invención son nuevos compuestos. Pueden prepararse preferiblemente, por ejemplo, haciendo reaccionar éster metílico del ácido 4-cloro-5-sulfamoil-salicílico, en acetona como medio de reacción y en presencia de
30 trietilamina, con un cloruro de arilsulfonilo, por ej. clo



-9 FEB 1954

ruro de p-toluensulfonilo. Diluyendo con agua, precipita un producto cristalino. El punto de fusión llega a aproximadamente 164°C; después de la cristalización a partir de metanol o acetato de etilo se eleva hasta aproximadamente 170°C.

5 A partir de éster etílico del ácido 4-cloro-5-sulfamoil-salicílico puede prepararse de manera similar el derivado de tosilo.

El procedimiento según la presente invención puede efectuarse en presencia o ausencia de diluyentes anhidros, tales como éteres, éteres cíclicos, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y formamidas. Se prefiere el uso de, por ej. dimetilformamida.

10

La temperatura de la reacción de condensación puede variar en un amplio intervalo. La reacción puede efectuarse en un intervalo de temperatura entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 140°C. El tiempo de reacción puede variar también en un amplio intervalo (por ej. entre 1-2 y 20 horas) según la temperatura usada.

15

Se encontrarán detalles adicionales de la invención en los Ejemplos, sin limitar a ellos el objeto de la invención, sirviendo estos ejemplos simplemente como ilustración.

20

Ejemplo 1

A una disolución de 1.2 g. (0.003 moles) de éster metílico de ácido 2-tosiloxi-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico en 5 ml. de dimetilformamida seca se añaden 0.6 ml. (aproximadamente 0.006 moles) de furfurilamina. La disolución se mantiene en un baño de aceite que tiene una temperatura de 120°C durante 1 hora, después de lo cual se evapora en vacío. La resina residual se pone en suspensión en 5 ml. de

25

30

388094



-9

5 acetato de etilo y se somete a extracción dos veces con 5 ml. de agua cada una. La disolución en acetato de etilo se evapora, y el residuo se calienta con 6 ml. de disolución N de hidróxido de sodio en un baño de agua, durante una hora y media. El material insoluble se decanta y la disolución se acidifica con ácido acético. El producto crudo así obtenido funde a 190-195°C con descomposición.

10 Para su purificación, el producto crudo se calienta con 1'5 ml. de disolución N de bicarbonato de sodio en un baño de agua, hasta que cesa la formación de espuma. Después de enfriar a 0°C, los cristales precipitados de la sal de sodio se filtran por succión y se lavan con una pequeña cantidad de alcohol. Los cristales se disuelven en 3 ml. de agua templada, la disolución se filtra y el filtrado se acidula con ácido acético. De este modo precipita ácido 2-fur-
15 furilamino-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico, en forma de cristales incoloros. El producto se filtra por succión. P. de f. 208-210°C (descomposición).

Ejemplo 2

20 1'2 g. (0'003 moles) de éster metílico de ácido 2-tosiloxi-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico y 0'6 ml. (0'006 moles) de furfurilamina se calientan en 5 ml. de dimetilformamida seca, en un baño de aceite que tiene una temperatura de 120°C, durante 1 hora. La dimetilformamida se separa por
25 destilación en vacío, y el residuo se calienta con 9 ml. de una disolución N de hidróxido de sodio, durante una hora y media. El material insoluble se separa por decantación, y la disolución se acidula con ácido acético. El producto crudo precipitado se purifica como se ha descrito en el Ejem-
30 *pe* plo 1.

388094



Ejemplo 3

Se repite el procedimiento según el Ejemplo 2, excepto en que los 1'2 g. de derivado de éster metílico de ácido benzoico se sustituyen por 1 25 g. de éster etílico de ácido 2-tosiloxi-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico.

10

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el 18 de Febrero de 1.970, bajo el Nº CI-958, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1.- Un procedimiento para la preparación de ácido 2-furfurilamino-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico, que comprende condensar un éster de alcohol de ácido 2-arilsulfoniloxi-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico con furfurilamina, y convertir el grupo carbalcoxi en el grupo carboxilo por hidrólisis básica.

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende condensar con furfurilamina éster metílico de ácido 2-tosiloxi-4-cloro-5-sulfamoil-benzoico.

30

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1-2, que comprende utilizar 2-2'5 moles de furfurilamina calculados con respecto a 1 mol del material de partida de 2-arilsulfoniloxi.

388094



4.- Un procedimiento para la preparación de ácido 2-furfurilamino-4-cloro-5-sulfamoiil-benzoico.

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

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

Madrid,
P.A.

26 MAYO 1973

By

Alberto de Elizalde
Prof. Emérito

[Signature]