

404965



Int. Cl.: C07C, D, A61K

F. E. 23-7-75

NUMERO 404.965

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: TEVA MIDDLE EAST PHARMACEUTICAL & CHEMICAL WORKS LTD.

Domicilio: Baith Vegan, JERUSALEM, Israel

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS N,N-DISUSTITUIDOS DE ACIDO 4-COLORO-5-SULFAMOIL ANTRANILICO.

Prioridad: de las solicitudes de patente israeli nº 37345 del 20 de julio del 1.971 y nº 38812 del 22 de febrero de 1.972

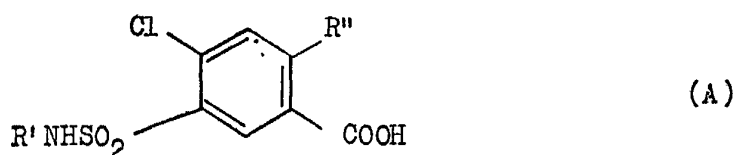
l.a.

404965



1 Esta invención se refiere a nuevos derivados N,N'-
 disustituídos de ácido 4-cloro-5-sulfamoil-antranílico y a
 sales de estos derivados, con valiosas propiedades terapéuti-
 cas. La invención también proporciona nuevos procedimientos
 5 para la preparación de estos nuevos compuestos.

Es sabido que los compuestos de fórmula:

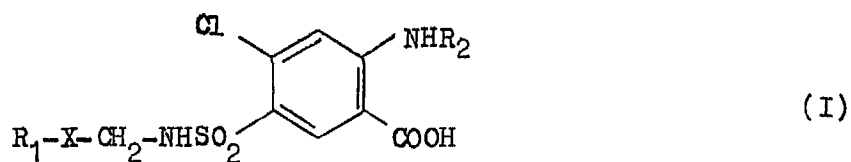


10

donde R' es hidrógeno, alquilo, aralquilo o alcoxi y R'' es
 furfurilamino y también puede ser bencilamino, dibencilami-
 no, pirroliletilamino o tenilamino cuando R' es hidrógeno,
 poseen actividad diurética y salurética. Por ejemplo, el
 15 compuesto de fórmula (A) donde R' es hidrógeno y R'' es furfu-
 rilamino es conocido como "Furseamide" o "Furoseamide" y es
 ampliamente utilizado como potente diurético. Sin embargo,
 los compuestos de fórmula (A), incluido el Furoseamide, pre-
 sentan cierta toxicidad.

20

Ahora se ha encontrado inesperadamente, de acuerdo
 con esta invención, que los compuestos de fórmula general:



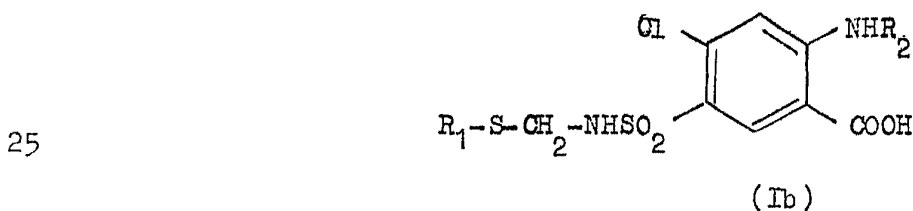
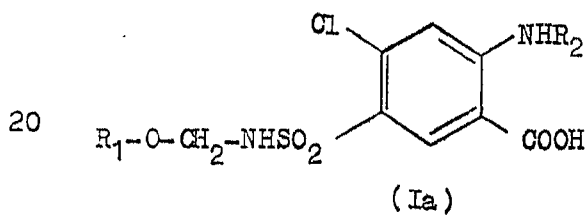
25

404965



1 donde X es oxígeno o azufre, R₁ es un radical alquilo infe-
rior de cadena lineal o ramificada de hasta 10 átomos de car-
bono, que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o alco-
xi inferior o con varios grupos de estos, un radical ciclo-
5 alquilo, un radical alquenilo o alquinilo, un radical aral-
quilo o heteroarilalquilo y R₂ es un radical alquilo inferior
de cadena lineal o ramificada, que contiene hasta cuatro áto-
mos de carbono, un radical bencilo, fenetilo, furfurilo, te-
nilo, pirroliletilo o ciclohexilo y sus sales metálicas y
10 amónicas fisiológicamente aceptables, presentan actividades
diurética y salurética que son por lo menos tan altas como
las de los compuestos conocidos de fórmula (A), al mismo tiem-
po que son menos tóxicos.

15 Dentro del grupo general citado, la invención pro-
porciona por lo tanto dos subgrupos de compuestos de las si-
guientes fórmulas:

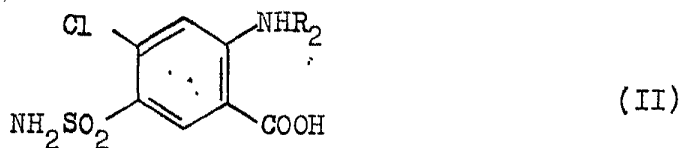


404965

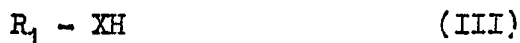


1 En estas fórmulas, R_1 y R_2 tienen el significado
 dado anteriormente.

Los nuevos compuestos de fórmula I pueden ser pro-
 ducidos por un nuevo procedimiento de acuerdo con la inven-
 5 ción, en el que un compuesto de fórmula general



10 o una sal metálica alcalina del mismo, se hace reaccionar
 con una solución de formaldehído o de paraformaldehído y con
 un compuesto de fórmula general:



15 En las fórmulas II y III, R_1 , R_2 y X tienen el sig-
 nificado dado en la fórmula I.

Un ácido de fórmula I obtenido en la forma descri-
 ta, si se desea, puede ser convertido en una sal metálica o
 amónica fisiológicamente aceptable. Cuando se utiliza una
 sal alcalina de ácido de fórmula II como material de parti-
 20 da y la reacción se lleva a cabo de manera que el producto
 de fórmula I es una sal del mismo metal alcalino, esta sal
 puede ser convertida, si se desea, en el ácido libre o en
 una sal diferente fisiológicamente aceptable, por métodos
 ya conocidos.

25 La reacción puede efectuarse a la temperatura

404965



1 ambiente o a temperaturas elevadas, preferiblemente por
 debajo de 100°C y de preferencia se realiza en un disolven
 te adecuado.

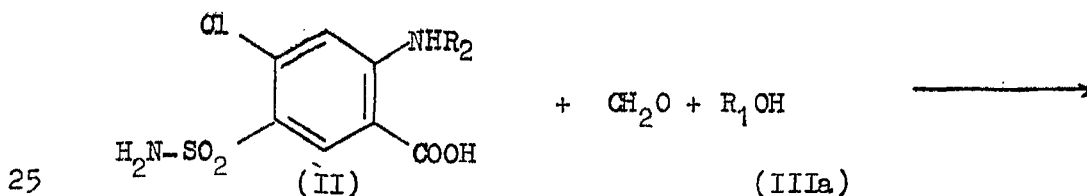
5 La reacción puede ser llevada a cabo en condicio-
 nes ácidas o alcalinas suaves, a un pH no superior a 10
 aproximadamente. Cuando se desea, puede establecerse un pH
 alcalino suave comprendido entre 7 y 10 aproximadamente me-
 diante adición de un bicarbonato de metal alcalino.

10 Los materiales de partida de fórmula II son co-
 nocidos o pueden ser preparados por métodos conocidos, por
 ejemplo por reacción de ácido 3-sulfamoi-4-cloro-6-halo-
 benzoico con una amina R₂NH₂.

15 Para la preparación de un compuesto de fórmula Ia,
 el material de partida de fórmula II o una de sus sales de
 metales alcalinos, se hace reaccionar con una solución de
 formaldehido o con paraformaldehido y un alcohol de fór-
 mula:



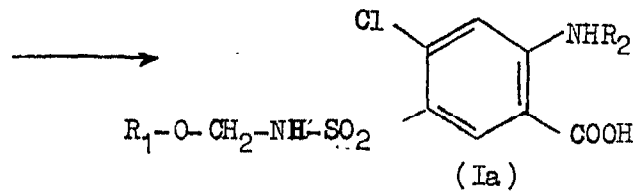
20 La reacción transcurre de acuerdo con el siguien-
 te esquema:



404965



1



5

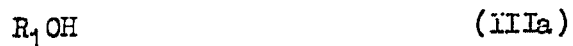
Si se desea, puede utilizarse como disolvente un exceso del alcohol R_1OH o una mezcla del mismo con agua.

En las fórmulas anteriores Ia, II y IIIa, R_1 y R_2 tienen el significado dado en la fórmula I.

10

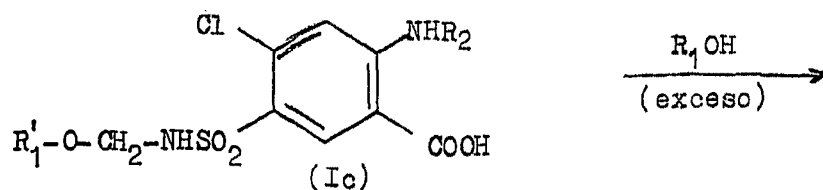
Algunos de los nuevos compuestos de fórmula Ia son más accesibles a partir de otro compuesto de la misma fórmula por intercambio del radical R_1 . Para este fin, un compuesto de fórmula Ic, dada a continuación, donde R'_1 es el definido como R_1 en la fórmula I, se disuelve en un exceso de un alcohol de fórmula:

15



donde R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula I anterior pero es distinto de R'_1 en la fórmula Ic y la solución se calienta preferiblemente. Este procedimiento puede ser representado por el siguiente esquema de reacción:

20

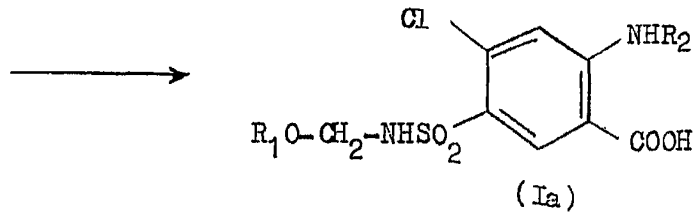


25

404965



1



5

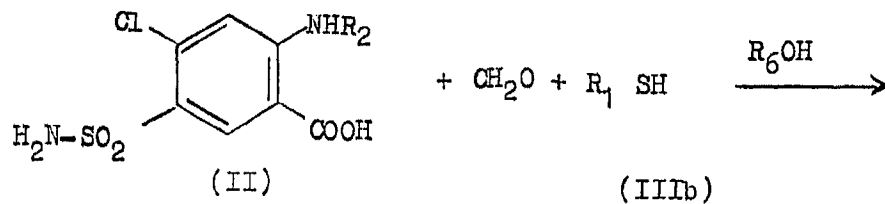
Para la preparación de un compuesto de fórmula Ib, el material de partida de fórmula II o una de sus sales de metales alcalinos; se hace reaccionar con una solución de formaldehído o paraformaldehído y un mercaptano de fórmula:



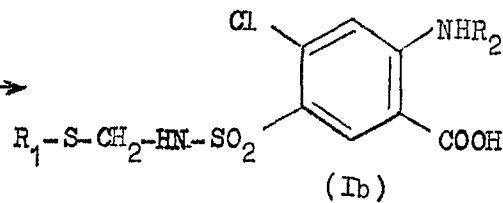
10

en presencia de un alcohol alquílico inferior, v.g. metanol. Se cree que esta reacción transcurre de acuerdo con el siguiente esquema:

15



20



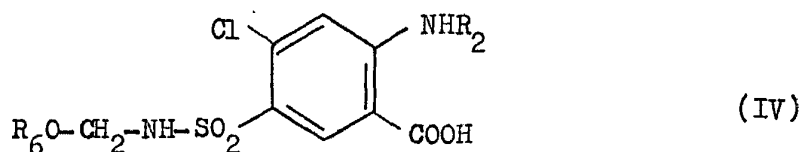
Además se cree que en la reacción anterior se produce la formación intermedia de un compuesto de fórmula general:

25

404965



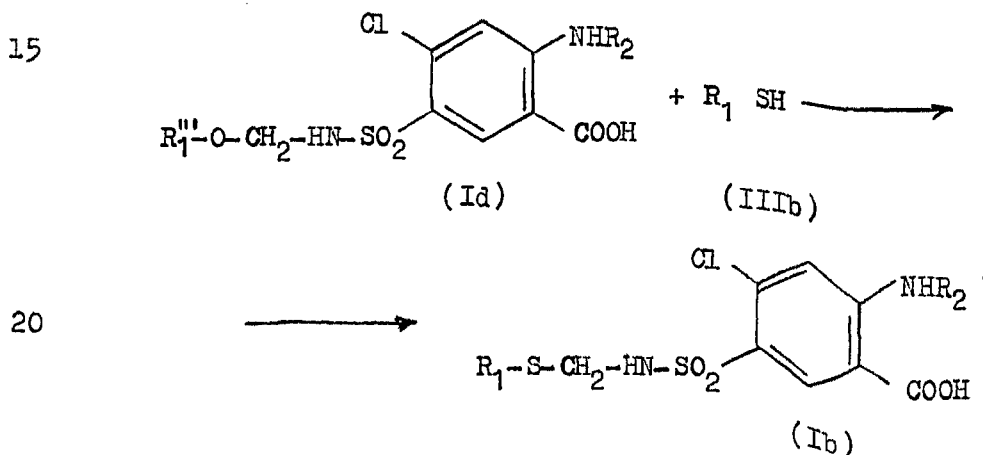
1



5 que después reacciona con el mercaptano R_1SH .

En las fórmulas anteriores Ia, II, IIIb y IV, R_1 y R_2 tienen el significado dado en la fórmula I y R_6 es alquilo inferior.

10 También se puede preparar un compuesto de fórmula Ib por reacción de un compuesto de fórmula Id con un mercaptano de fórmula IIIb, preferiblemente a temperatura elevada. Esta conversión transcurre de acuerdo con el siguiente esquema:



20

25

En las fórmulas anteriores Ib, Id y IIIb, R_1 y R_2 tienen el significado dado en la fórmula I anterior y R_1'' se define en la misma forma que R_1 en la fórmula I y R_1 y R_1''

404965



1 pueden ser iguales o diferentes.

Como ya se ha dicho, los nuevos compuestos de fórmula I son adecuados como agentes diuréticos y saluréticos y, en consecuencia, son especialmente útiles para el tratamiento clínico de los edemas. Pueden ser administrados en dosis comprendidas entre 10 y 500 mg.

Los estudios preliminares en ratas con algunos compuestos de la invención han demostrado que son superiores o equipotentes a la Furosemide en actividad diurética y considerablemente menos tóxicos por vía oral. Así, se ha encontrado que la DL₅₀ en ratas es:

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(etoximetil-sulfamoil)antranílico -
6,4 g/kg de peso corporal

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico -
15 co - 8,9 g/kg de peso corporal

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico -
co - 9,8 g/kg de peso corporal.

Frente a esto, la DL₅₀ de la Furosemide es de 4 g/kg de peso corporal.

El estudio de los electrolitos en ratas durante 5 horas de excreción, por administración oral de 50 mg/kg de peso corporal, realizado con algunos compuestos de la invención ha demostrado una relación Na/K más favorable que para la Furosemide. Así, el ácido N-furfuril-4-cloro-5-(pentoximetil-sulfamoil)antranílico presenta una relación de 5,7 comparada con

404965



1 4,0 para la Furosemide.

5 La comparación de los efectos diuréticos agudos y subcrónicos del ácido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico con los de la Furosemide, indican que son prácticamente de la misma potencia. Además, la administración diaria a ratas del compuesto antes mencionado de acuerdo con esta invención, durante 21 días, no dió lugar a ningún efecto secundario tóxico observado.

10 En los estudios de toxicidad subaguda durante un mes sobre perros Beagles, con dosis orales de 50 mg/kg de peso corporal (alrededor de 50 veces la dosis humana máxima considerada), se ha demostrado que el ácido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico es un diurético más potente desprovisto de todo potencial tóxico.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I son activos en su forma libre así como en forma de sales metálicas fisiológicamente aceptables, por administración oral y parenteral. Por lo tanto, pueden ser utilizados como tales o en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables en forma sólida
20 o líquida, por ejemplo agua, aceites vegetales, almidón, lactosa, talco o con agentes auxiliares, por ejemplo agentes estabilizadores, preservativos, humectantes o emulsionantes. Los productos pueden ser formulados en forma de tabletas,
25 grageas, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones.

404965



1 Es especialmente ventajoso aplicar los compuestos por vía oral en forma de tabletas o grageas.

La invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos, sin quedar limitada a los mismos:

5

EJEMPLO 1

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico

10 Se disuelven 16,5 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-sulfamoil-antranílico y 5 g de bicarbonato sódico en una mezcla de 33 ml de metanol y 7,5 ml de solución acuosa de formaldehido al 37 % y la mezcla se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se filtra la mezcla, se añaden 5 ml de ácido acético glacial al filtrado y los cristales que se forman se separan por filtración, se lavan con metanol y secan. Se obtienen 14,3 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico de p.f. 163-164°C. Rendimiento: 76,4 %. Por cromatografía en capa fina se encuentra que el compuesto es puro y la estructura es confirmada por espectroscopía ultravioleta y de resonancia magnética nuclear, valoración acidimétrica y análisis elemental, que dió los siguientes resultados:

15

20

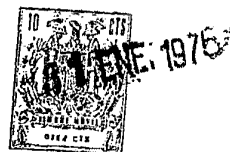
25

Calculado para $C_{14}H_{15}ClN_2O_6S$:

C, 44,86; H, 4,03; N, 7,48; S, 8,56;

Cl, 9,46; O, 25,63 %

404965



1 Encontrado: C, 45,04; H, 4,13; N, 7,94; S, 8,32;
 Cl, 9,44; O, 25,38.

 En un experimento paralelo, la misma mezcla de reac-
ción se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas. La
5 mezcla, cuyo pH es alrededor de 10, se filtra después y acidu-
la a pH aproximadamente 1 con 7 ml de ácido clorhídrico con-
centrado. El precipitado así formado se filtra, se lava con
metanol y con cloroformo y se seca. Se obtienen 11,5 g de áci-
do N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico de
10 p.f. 156-158°C. Después de recrystalizar, el punto de fusión
asciende a 162,5-165°C.

EJEMPLO 2

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico

 Se calienta a la temperatura de reflujo, durante una
15 hora, la misma mezcla de reacción del Ejemplo 1, se filtra pa-
ra separar la materia insoluble y se enfría. Se añaden 5 ml
de ácido acético glacial y el producto cristalino se aísla
como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 12 g de ácido N-furfuril-
4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 163-154,5°C.

20

EJEMPLO 3

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(etoximetil-sulfamoil)antranílico

 Se calientan 16,5 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
sulfamoil-antranílico en 33 ml de etanol acuoso al 95 % conte-
25 niendo 2,77 g de formaldehido, hasta disolución completa. La

404965



1 solución se calienta a la temperatura de reflujo durante una
hora, se filtra en caliente y se deja enfriar a la temperatu-
ra ambiente, a la cual se deja durante 16 horas. Los crista-
les que han precipitado se separan por filtración y secan.
5 Se obtienen 11,7 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(etoxime-
til-sulfamoil)antranílico, p.f. 132-134°C. Una mezcla recris-
talizada de etanol presenta un p.f. de 144-147°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{17}ClN_2O_6S$:

Calculado: C, 46,35; H, 4,38; N, 7,21 %

10 Encontrado: C, 46,25; H, 4,32; N, 7,09%.

Los espectros ultravioleta y RMN concuerdan con la
estructura atribuida.

EJEMPLO 4

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico

15 Se calientan en un baño de agua a 75-80°C, durante
3 horas, 16,5 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-sulfamoil-an-
tranílico, 7,5 ml de una solución acuosa al 37 % de formal-
dehído y 50 ml de butanol. La mezcla de reacción caliente se
filtra y se deja enfriar a la temperatura ambiente, a la que
20 se deja durante 16 horas. Los cristales que precipitan se se-
paran por filtración, se lavan con butanol y con cloruro de
metileno y se secan. Se obtienen 15,1 g de ácido N-furfuril-
4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 139-140°C.

25 Análisis elemental como $C_{17}H_{21}ClN_2O_6S$:

Calculado: C, 48,98; H, 5,04; N, 6,72 %

404965



1 Encontrado: C, 48,96; H, 5,14; N, 6,74.

Los espectros ultravioleta y RMN concuerdan con la estructura atribuida.

5 Cuando las aguas madres se concentran, se obtienen 2,8 g adicionales del producto, p.f. 137-139°C.

EJEMPLO 5

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico

10 Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico en 60 ml de butanol y la solución se calienta a 75-80°C durante 3 horas. Después la solución se enfría y se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas. Los cristales que han cristalizado se separan por filtración, se lavan con cloruro de metileno y secan. Se obtienen 19 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 142-145°C.

15

EJEMPLO 6

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(aliloximetil-sulfamoil)antranílico

20 Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico en 60 ml de alcohol alílico y la solución se calienta a 80°C durante una hora. Después se enfría la solución y se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino se separa por filtración, se lava con alcohol alílico y con cloroformo y se seca. Se obtienen 15,3 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-

25

404965



1 (aliloximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 136-138,5°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{17}ClN_2O_6S$:

Calculado : N, 6,99 %; Cl, 8,85 %; S, 8,00 %.

Encontrado: N, 6,91 %; Cl, 9,02 %; S, 7,99 %.

5

EJEMPLO 7

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(propargoximetil-sulfamoil)an-
tranílico

Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
(metoximetil-sulfamoil)antranílico a 80°C en 920 ml de alco-
10 hol propargílico y se mantiene durante una hora más a esta
temperatura. Después se enfría la solución y se deja a la
temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado cris-
talino se separa por filtración, se lava con alcohol proparg-
gílico y con cloroformo y se seca. Se obtienen 21,9 g de
15 ácido N-furfuril-4-cloro-5-(propargoximetil-sulfamoil)antra-
nílico, p.f. 161-162°C. Después de recristalizar, el punto
de fusión asciende a 172-174°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{15}ClN_2O_6S$:

Calculado : N, 7,03; Cl, 8,89; S, 8,04 %

20

Encontrado: N, 7,04; Cl, 9,25; S, 7,93 %

EJEMPLO 8

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(benciloximetil-sulfamoil)antra-
nílico

Se disuelven 10 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
25 (metoximetil-sulfamoil)antranílico a 80°C en 30 ml de alco-

404965



1 hol bencílico y se mantiene durante una hora más a esta tem-
peratura. Después se enfría la solución y se deja a la tem-
peratura ambiente durante 16 horas. Los cristales que pre-
cipitan se separan por filtración, se lavan con alcohol ben-
5 cílico y con cloroformo y se secan. Se obtienen 11,2 g de
ácido N-furfuril-4-cloro-5-(benciloximetil-sulfamoil)antra-
nílico, p.f. 133-134°C. Después de recrystalizar, el punto
de fusión asciende a 134-136°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{19}ClN_2O_6S$:

10 Calculado : N, 6,22; Cl, 7,86; S, 7,11 %

Encontrado: N, 6,21; Cl, 8,1; S, 6,99 %

EJEMPLO 9

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(furfuriloximetil-sulfamoil)an-
tranílico

15 Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
(metoximetil-sulfamoil)antranílico a 80°C en 60 ml de alcohol
furfurílico y se mantiene durante una hora más a esta tempe-
ratura. Después se enfría la solución y se deja a la tempe-
ratura ambiente durante 16 horas. Los cristales que precipi-
20 tan se separan por filtración, se lavan con alcohol furfuri-
lico y con cloroformo y se secan. Se obtienen 11 g de ácido
N-furfuril-4-cloro-5-(furfuriloximetil-sulfamoil)antraníli-
co, p.f. 141-145°C. Después de recrystalizar, el punto de
fusión asciende a 145-146°C.

25 Análisis elemental para $C_{18}H_{17}ClN_2O_7S$:

404965



1 de sal sódica de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-
sulfamoil)antranílico.

EJEMPLO 12

5 Acido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antra-
nílico

Se calientan a la temperatura de reflujo, durante
media hora, 5 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-
sulfamoil)antranílico y 15 ml de metanol, obteniéndose una
solución transparente después de transcurrir este tiempo.

10 Se continúa calentando durante un cuarto de hora más, cuan-
do empieza a aparecer un precipitado en la mezcla de reao-
ción y durante 3½ horas más. Se enfría la mezcla de reacción
y se filtra y los cristales así obtenidos se lavan con me-
tanol y cloruro de metileno. Se obtienen 3,4 g de ácido N-
15 furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f.
155-160°C.

EJEMPLO 13

20 Acido N-furfuril-4-cloro-5-(pentoximetil-sulfamoil)antra-
nílico

Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
25 (metoximetil-sulfamoil)antranílico en 60 ml de pentanol y la
solución se calienta a 80-90°C durante 3 horas. Después se
enfría la solución y se deja a la temperatura ambiente du-
rante 24 horas. Los cristales se filtran, se lavan con clo-
ruro de metileno y se secan a 50°C. Se obtienen 15 g de aci

404965



1 do N-furfuril-4-cloro-5-(pentoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 136-137°C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{23}ClN_2O_6S$:

Calculado : N, 6,50; Cl, 8,23; S, 7,44 %

5 Encontrado: N, 6,48; Cl, 8,00; S, 7,5 %

EJEMPLO 14

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(hexoximetil-sulfamoil)antranílico

10 Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico y 60 ml de hexanol y se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después se enfría la solución y se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino se separa por filtración, se lava con hexanol y con cloroformo y se seca
15 a 50°C. Se obtiene ácido N-furfuril-4-cloro-5-(hexoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 112-114°C. Después de recristalizar, el punto de fusión asciende a 116-117°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{25}ClN_2O_6S$:

Calculado : N, 6,29; Cl, 7,96; S, 7,20 %

20 Encontrado: N, 6,1 ; Cl, 8,0 ; S, 7,2 %

EJEMPLO 15

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(heptoximetil-sulfamoil)antranílico

25 Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico en 60 ml de heptanol

404965



1 y se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas.
Después la solución se enfría y se deja a la temperatura
ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino se se-
para por filtración, se lava con heptanol y con cloruro de
5 metileno y se seca. Se obtiene ácido N-furfuril-4-cloro-5-
(heptoximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 131-133°C. Des-
pués de recristalizar en isopropanol acuoso, el punto de
fusión asciende a 133-135°C.

10 Análisis elemental para $C_{20}H_{27}ClN_2O_6S$:
Calculado : N, 6,10; Cl, 7,72; S, 6,98 %
Encontrado: N, 6,1 ; Cl, 7,56; S, 7,2 %

EJEMPLO 16

Acido N-(n-butil)-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antra-
nílico

15 }
Se calientan a la temperatura de reflujo, durante
una hora, 24,5 g de ácido N-(n-butil)-4-cloro-5-sulfamoil-
antranílico, 80 g de bicarbonato sódico, 60 ml de metanol y
120 ml de solución acuosa de formaldehído al 37 %. La mezcla
de reacción se filtra en caliente y se acidula con 8 ml de
20 ácido acético. El precipitado se agita a la temperatura
ambiente durante 3 horas, se filtra, se lava con metanol y
seca. Se obtienen 22,7 g de ácido N-(n-butil)-4-cloro-5-(me-
toximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 167-169°C después de
25 recristalizar en metanol-dioxano (1:1).

404965



1 Análisis: 99,5 %

EJEMPLO 17

Acido N-ciclohexil-4-cloro-5-(n-butoximetil-sulfamoil)-an-
tranílico

5 Se disuelven 10 g de ácido N-ciclohexil-4-cloro-5-
(metoximetil-sulfamoil)antranílico en 30 ml de n-butanol a
75°C y la solución se mantiene a 80-90°C durante una hora.
Después la solución se enfría a 40°C, se añaden 30 ml de
éter de petróleo y la mezcla se agita durante 3 horas a la
10 temperatura ambiente. Los cristales formados se separan por
filtración, se lavan con éter de petróleo y se secan a 50°C.
Rendimiento: 5,5 g de ácido N-ciclohexil-4-cloro-5-(n-buto-
ximetil-sulfamoil)antranílico, p.f. 143-145°C.

Análisis: 99,2 %.

15

EJEMPLO 18

Acido N-bencil-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico

Se calientan a la temperatura de reflujo, durante
una hora, 23,8 g de ácido N-bencil-4-cloro-5-sulfamoil-antra-
nílico, 7,0 g de bicarbonato sódico, 50 ml de metanol y 15 ml
20 de solución acuosa de formaldehído al 37 %. La mezcla de reac-
ción se filtra en caliente y se acidula con 7 ml de ácido acé-
tico. El precipitado se agita a la temperatura ambiente du-
rante 3 horas, se filtra, se lava con metanol y se seca. Se
25 obtienen 15,6 g de ácido N-bencil-4-cloro-5-(metoximetil-sul-
famoil)antranílico, p.f. 164-165°C (desq.) después de recris-

404965



1 talizado en metanol y dioxano (2:1). Análisis: 98,4 %.

EJEMPLO 19

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(isopropoximetil-sulfamoil)antra-
nílico

5 Se calientan a reflujo, hasta que se obtiene una so-
lución transparente, 16,5 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
sulfamoil-antranílico en 33 ml de isopropanol conteniendo
5 ml de una solución acuosa de formaldehido al 37 %. La so-
lución se calienta a reflujo durante una hora más, se enfría
10 a la temperatura ambiente y se deja durante la noche para que
recristalice. Al siguiente día se separan los cristales por
filtración, se lavan con isopropanol y se secan a 50°C. Ren-
dimiento: 7,9 g, p.f. 123-125°C. El producto cristaliza con
medio mol de isopropanol. Análisis: 100 %. Cromatografía en
15 capa fina: mancha única.

EJEMPLO 20

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(etiltiometil-sulfamoil)antra-
nílico

20 Se calientan en un baño de agua con agitación hasta
que la disolución es completa y después durante una hora
más, 16,5 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-sulfamoil-antra-
nílico, 10 ml de solución acuosa de formaldehido al 37 %,
10 ml de etanotiol (etilmercaptano), 5 g de bicarbonato só-
dico y 40 ml de metanol. La mezcla de reacción se filtra y
25 se añaden 80 ml de agua y 5 ml de ácido acético glacial al

404965



31 DEC 1975

1 filtrado enfriado. Los cristales que se forman se separan
por filtración y se lavan con isopropanol, agua y de nue-
vo con isopropanol. El producto se recristaliza en isopro-
panol y se seca. Se obtienen 13,6 g de ácido N-furfuril-4-
5 cloro-5-(etiltiometil-sulfamoi)antranílico, p.f. 166-168°C.
El punto de fusión no cambia después de una nueva recrista-
lización en n-butanol. Se encuentra que el producto es puro
por cromatografía en capa fina y sus espectros ultravioleta
y RMN confirman su estructura.

10

Análisis elemental para $C_{15}H_{17}ClN_2O_5S_2$:

Calculado : C, 44,49; H, 4,23; N, 6,91; Cl, 8,75;
S, 15,8 %

Encontrado: C, 44,65; H, 4,36; N, 6,88; Cl, 8,7 ;
S, 15,8 %

15

EJEMPLO 21

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(n-propiltiometil-sulfamoi)antra-
nílico

20

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 20, se sus-
tituye el etanotiol por una cantidad igual de n-propanotiol,
se obtienen 8,8 g del compuesto del título, p.f. 153-159°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{19}ClN_2O_5S_2$:

Calculado : C, 45,87; H, 4,57; N, 6,68; Cl, 8,47;
S, 15,27

Encontrado: C, 45,74; H, 4,52; N, 6,72; Cl, 8,3 ;
S, 15,1 %

25

404965



91 MAR 1975

1

EJEMPLO 22

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(isopropiltiometil-sulfamoil)-
antranílico

5

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 20 se sustituye el etanotiol por una cantidad igual de isopropanotiol, se obtienen 9,1 g del compuesto del título, p.f. 164-166°C.

10

Análisis elemental para $C_{16}H_{19}ClN_2O_5S_2$:

Calculado : C, 45,87; H, 4,57; N, 6,68; Cl, 8,47;
S, 15,27 %

Encontrado: C, 45,70; H, 4,63; N, 6,67; Cl, 8,35;
S, 15,1 %

EJEMPLO 23

15

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(β-hidroxietiltiometil-sulfamoil)
antranílico

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 20 se sustituye el etanotiol por una cantidad igual de β-mercaptoetanol, se obtienen 17,6 g del compuesto del título, p.f. 149-150°C.

20

Análisis elemental para $C_{15}H_{17}ClN_2O_6S_2$:

Calculado : C, 42,77; H, 4,07; N, 6,66; Cl, 8,42;
S, 15,23 %

Encontrado: C, 42,93; H, 4,17; N, 6,63; Cl, 8,37;
S, 15,2 %

25

-

404965



1

EJEMPLO 24

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(2,3-dihidroxipropiltiometil-sulfamoil)antranílico

5

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 20 se sustituye el etanotiol por una cantidad igual de α -tioglicerina, se obtienen 16 g del compuesto del título, p.f. 138-140°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{20}ClN_2O_7S_2$:

Calculado : C, 42,62; H, 4,25; N, 6,20; Cl, 7,87;
S, 14,19 %

10

Encontrado: C, 42,35; H, 4,55; N, 6,3 ; Cl, 7,81;
S, 14,2 %

EJEMPLO 25

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(benciltiometil-sulfamoil)antranílico

15

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 20 se sustituye el etanotiol por una cantidad igual de benciltiol, se obtienen 14,8 g del compuesto del título, p.f. 160°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{20}ClN_2O_5S_2$:

Calculado : C, 51,33; H, 4,31; N, 5,99; Cl, 7,57;
S, 13,70 %

20

Encontrado: C, 51,36; H, 4,19; N, 5,95; Cl, 7,4 ;
S, 13,6 %

25

404965



1

EJEMPLO 26

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(β -hidroxietiltiometil-sulfamoil)
antranílico

5

Se suspenden 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico en 60 ml de β -mercaptoetanol y la suspensión se calienta agitando en un baño de agua a 80-90°C hasta que la disolución es completa y durante 2 horas más. La solución transparente se diluye con 60 ml de agua y se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas.

10

El precipitado cristalino se separa por filtración, se lava con isopropanol y se seca. Se obtienen 15,6 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(β -hidroxietiltiometil-sulfamoil)antranílico, p.f. 147-149°C. El punto de fusión no disminuye cuando se mezcla una muestra con el producto obtenido en el Ejemplo 23.

15

El ácido N-furfuril-4-cloro-5-(metoximetil-sulfamoil)antranílico utilizado como material de partida se preparará de acuerdo con el Ejemplo 1.

EJEMPLO 27

20

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(2,3-dihidroxiopropiltiometil-sulfamoil)antranílico

25

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 26 se sustituye el β -mercaptoetanol por una cantidad igual de α -tioglicerina, se obtienen 18,1 g del compuesto del título, p.f. 138-140°C. El punto de fusión no disminuye cuando se mezcla una muestra con el producto obtenido en el Ejemplo 24.

40496



ENE 1975

1

EJEMPLO 28

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(β-etoxi-etoximetil-sulfamoil)-
antranílico

5 Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-
(metoximetil-sulfamoil)antranílico a 80°C en 30 ml de 2-eto-
xietanol (Cellosolve) y se mantiene durante 3 horas más a
esta temperatura. Después la solución se concentra hasta la
mitad de su volumen inicial, se enfría y se deja a la tempe-
ratura ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino
10 se separa por filtración, se lava con una mezcla de 2-etoxi-
etanol y benceno 1:9 y se seca. Se obtienen 9,4 g de ácido
N-furfuril-4-cloro-5-(β-etoxi-etoximetil-sulfamoil)-antraní-
lico, p.f. 104-107°C.

15

Análisis elemental para $C_{17}H_{21}ClN_2O_7S$:

Calculado : S, 7,40; N, 6,47; Cl, 8,19 %

Encontrado: S, 7,38; N, 6,3 ; Cl, 8,3 %

EJEMPLO 29

Acido N-furfuril-4-cloro-5-(ciclohexoxi-metil-sulfamcil)-
antranílico

20

25

Se disuelven 20 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(me-
toxi-metil-sulfamoil)antranílico a 80°C en 40 ml de ciclohe-
xanol y se mantiene durante 3 horas más a esta temperatura.
Después se enfría la solución y se deja a la temperatura
ambiente durante 16 horas. El precipitado cristalino se se-
para por filtración, se lava con ciclohexanol y benceno 1:9

404965



1 y; se seca. Se obtienen 6 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(ciclohexoxi-metil-sulfamoil)antranílico, p.f. 137-140°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{23}ClN_2S$:

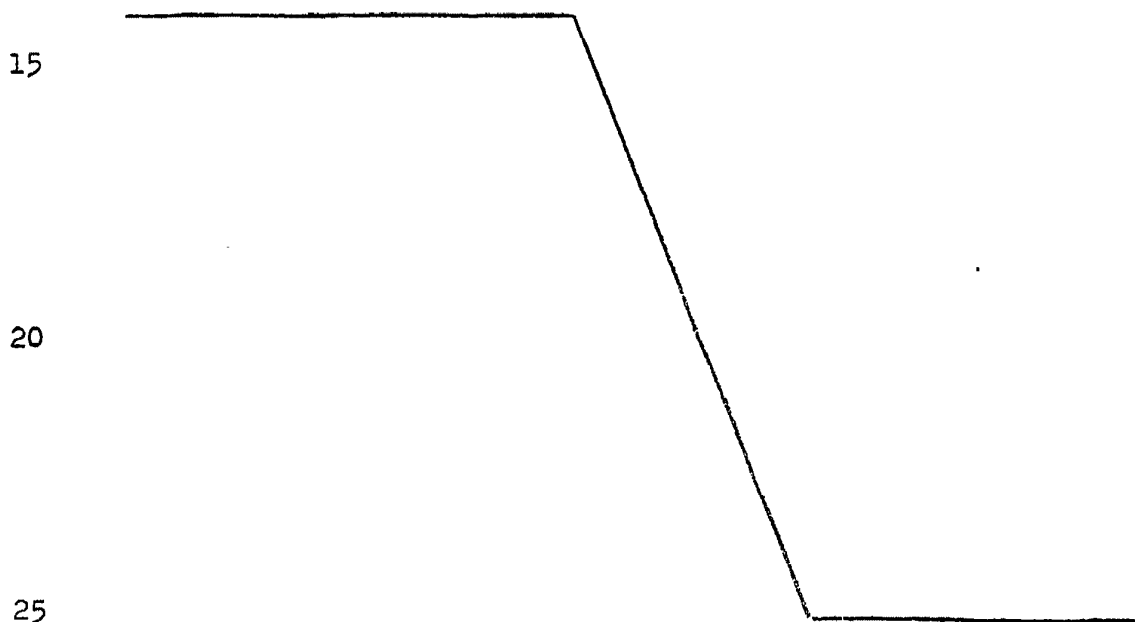
Calculado : S, 7,23; N, 6,32; Cl, 8,00 %

5 Encontrado: S, 7,20; N, 6,3 ; Cl, 8,10 %

EJEMPLO 30

Se mezclan íntimamente 100 g de ácido N-furfuril-4-cloro-5-(butoximetil-sulfamoil)antranílico con 800 g de lactosa (farmacopea británica), la mezcla se muele finamente hasta 20 mallas y se tamiza. La mezcla se introduce en cápsulas que contienen 25 mg y 50 mg cada una de material activo.

En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



404965

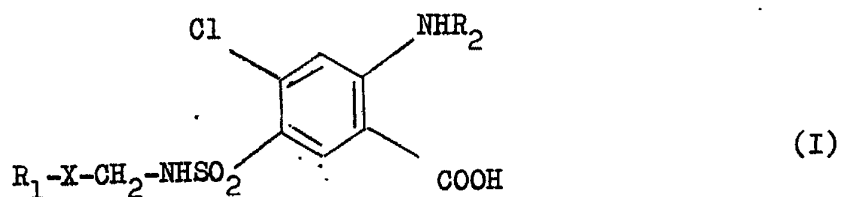


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados N,N'-disustituídos de ácido 4-cloro-5-sulfamoil antranílico, de fórmula general:

5

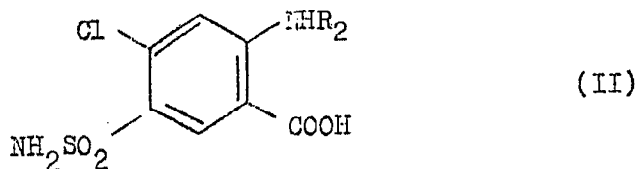


10

donde X es oxígeno o azufre R_1 , es un radical alquilo inferior de cadena lineal o ramificada de hasta 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido con un grupo hidróxi o alcoxi inferior o varios de estos grupos, un radical cicloalquilo, un radical alquenoilo o alquinilo o un radical aralquilo o heteroaril-alquilo y R_2 es un radical alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta cuatro átomos de carbono o un radical bencilo, fenetilo, furfurilo, tenilo, pirrolietilo o ciclohexilo y sales de los mismos fisiológicamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

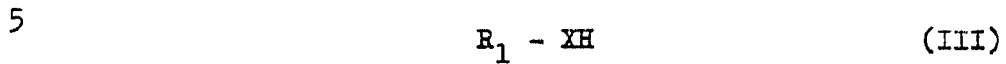
15

20



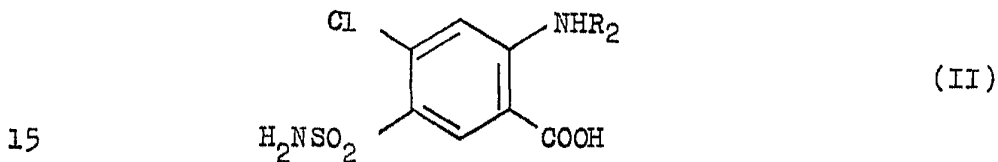
25

1 en donde R_3 es H o $R_1^1 - X - CH_2$ - siendo R_1^1 como se definió
 antes R_1 , o una sal de metal alcalino del mismo con una so-
 lución de formaldehído o con paraformaldehído y un compues-
 to de fórmula general:

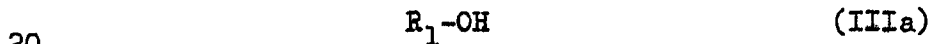


en cuyas fórmulas II y III, R_1 , R_2 y X tienen el significa-
 do dado anteriormente y, si se desea, cualquier ácido libre
 obtenido como producto puede ser convertido en una sal fi-
 siológicamente aceptable del mismo.

10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
 en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



o una sal de metal alcalino del mismo, con una solución
 de formaldehído o con paraformaldehído y un alcohol de
 fórmula:



en cuyas fórmulas II y IIIa, R_1 y R_2 tienen el significado
 dado en la reivindicación 1 y, si se desea, cualquier áci-
 do libre obtenido como producto puede ser convertido en
 una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

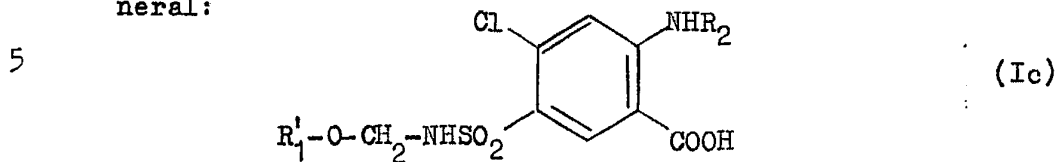
25 3. Un procedimiento según la reivindicación 2
 en el que la reacción se lleva a cabo en un exceso del alco-

404965

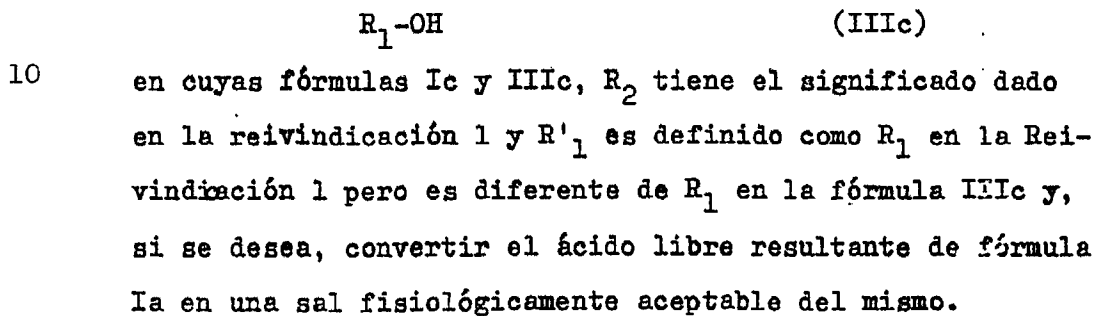


1 hol de fórmula IIIa que sirve como disolvente.

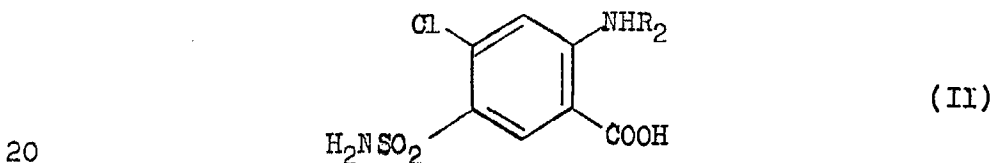
4. Un procedimiento según la Reivindicación
1 en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula ge-
neral:



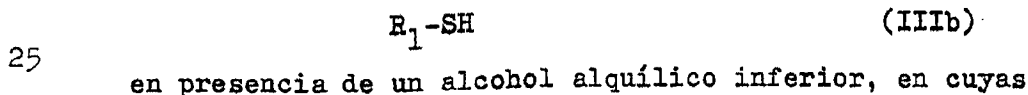
con un alcohol de fórmula:



15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



o una sal de metal alcalino del mismo, con una solución de formaldehído o con paraformaldehído y un mercaptano de fórmula:

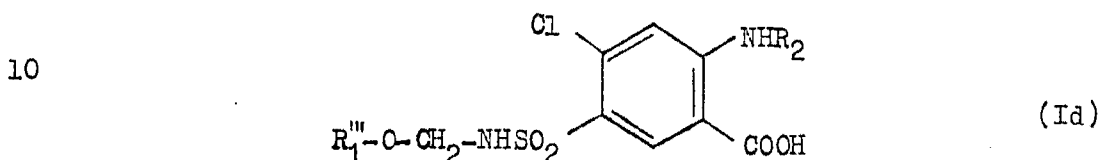




1 fórmulas II y IIIb, R_1 y R_2 tienen el significado dado en
la Reivindicación 1 y, si se desea, cualquier ácido libre
obtenido como producto puede ser convertido en una sal fi-
siológicamente aceptable del mismo.

5 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1
y 5 en el que dicho alcohol alquílico inferior es metanol.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general.



o una sal de metal alcalino del mismo con un mercaptano de
fórmula:



15 en cuyas fórmulas Id y IIIb, R_1 y R_2 tienen el significado
dado en la Reivindicación 1 y R_1''' es definido como R_1 en
la Reivindicación 1 y puede ser igual o diferente de R_1 en
la fórmula IIIb y cualquier ácido libre obtenido como pro-
ducto puede ser convertido, si se desea, en una sal fisio-
lógicamente aceptable del mismo.

20

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en el que la reacción se lleva a cabo a un pH comprendido entre 7 y 10 aproximadamente.

25

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8 en el que se añade un bicarbonato de metal alcalino a la

404965



ENE. 1975

1 mezcla de reacción.

10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en el que una sal de metal alcalino de un ácido de fórmula I de la Reivindicación 1, obtenida
5 como producto, se convierte en una sal diferente del mismo ácido, fisiológicamente aceptable.

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA
10 DOS N,N'-DISUSTITUIDOS DE ACIDO 4-COLORO-5-SULFAMOIL ANTRANILICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres páginas mecanografiadas.

15 Madrid, 17 de julio del 1.972

BERNARDO UNGRIA

P. P.

20

25