

416565

O. G. 27.297.-AM



L4

PATENTE DE INVENCIÓN

ANULADO
PROHIBIDA LA COPIA
Y LA EXPLICACION
DE LAS EXPERTICIONES
Y CERTIFICACIONES

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"METODO PARA PRODUCIR NUEVOS ACIDOS SULFAMILBENZOICOS"

Solicitante: La Compañía danesa LØVENS KEMISKE FABRIK

PRODUKTIONSAKTIESELSKAB

BALLERUP (Dinamarca)

Inventores: D. Peter Werner Feit, alemán

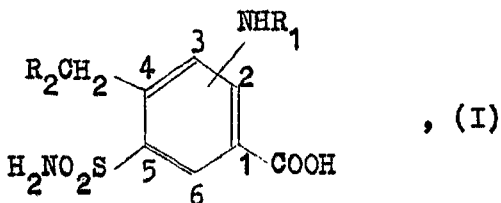
D. Ole Bent Tvaermose Nielsen, danés

BAD ORIGINAL



El invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de nuevos ácidos amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoicos sustituidos en posición 2 o 3 de fórmula general

5.



10. en la que R_1 representa un grupo alquilo, alqueno o alquino con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo mononuclear heterocíclico con N, O o S como heteroátomo estando unidos estos grupos con el átomo de nitrógeno a través de un grupo metilo o etilo y en la que R_2 representa un grupo fenilo, al mismo tiempo que todos los grupos mencionados pueden estar sustituidos por halógenos, grupos alquilo inferior, grupos halo-alquilo inferior, grupos carboxi, grupos carbalcoxi inferior, grupos carbamilo, grupos dialquilamino inferior, y eventualmente por grupos hidroxilo o mercapto esterificados o esterificados, así como por sus sales y ésteres.

20. R_1 puede ser en especial un grupo alquilo de cadena recta o ramificado con 3 a 8 átomos de carbono, como por ejemplo un grupo propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo terciario o uno de los distintos grupos pentil, hexil o heptil isómeros, un grupo alqueno o alquino, como por ejemplo un grupo alilo o propargilo. Como grupos mononucleares heterocíclicos con al menos un N, O o S como heteroátomo se pueden indicar a título de ejemplo 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo o -tienilo, tiazolilo e imidazolilo,
- 25.
- 30.



mientras que como ejemplos de R_1 se pueden indicar bencilo, 1- o 2-feniletilo, furilmetilo, tienilmetilo o los corres-pondientes radicales con etilo.

- Como sustituyentes halogenados de R_1 y R_2 entran por ejemplo en consideración cloro y bromo, como sustituyentes haloalquilo inferiores entran por ejemplo en consideración grupos trifluormetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, diclorometilo, triclorometilo o bromometilo. Cuando R_1 y R_2 están sustituidos por grupos hidroxil éterificados o ésterificados, estos grupos éter pueden ser por ejemplo grupos alcoxi inferior, como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi, mientras que los grupos éster pueden proceder de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores entre los que se pueden mencionar en especial los ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo ácido acético, propiónico o pivalico, ácidos alquenoicos inferiores, tales como ácido acrílico o metacrílico, ácidos dicarboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, maleico o fumárico o sus semiésteres con alcanóles inferiores, por ejemplo metanol o etanol. Ejemplos de grupos mercapto éterificados o de sustituyentes de R_1 y R_2 son los grupos metiltio, etiltio, isopropiltio, butiltio, o isobutiltio.

Bajo la denominación "alquilo inferior", utilizada aquí y en lo que sigue, se entenderá un radical alquilo de cadena recta o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono en la cadena.

Entre los compuestos de fórmula (I) se prefieren aquellos en los que el R_1 de la fórmula (I) representa un alquilo con 3 a 5 átomos de carbono en la cadena de carbono



o bencilo, furilmetilo o tienilmetilo, pero estos ejemplos no representan limitación alguna del invento.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) son sales farmacéuticamente admisibles y comprenden, por ejemplo: sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, la sal de amoníaco o sales de amina formadas, por ejemplo, a partir de mono, di o trialcanolaminas o a partir de aminas cíclicas. Los ésteres de los compuestos se derivan preferentemente de alcoholes alifáticos inferiores, de cianometanol y de bencilalcoholes.

- 5.
10. En experimentos con animales se comprobó que los compuestos de la fórmula (I) posee un efecto diurético y salurético excelente. Por ejemplo, fue posible comprobar efectos que, desde el punto de vista de la excreción urinaria de agua y de iones de sodio, son aproximadamente 50 veces más intensos que los de la furosemida conocida. Además se observó una relación especialmente favorable entre la excreción de iones de sodio y la de iones de potasio, lo que, unido a una reducida toxicidad, confiere un valor especial a los compuestos obtenibles según el invento.
- 15.
20. Los compuestos obtenibles con el procedimiento según el invento actúan después de su administración oral, enteral o parenteral y en la medicina humana o veterinaria se recetan en forma de pastillas, píldoras, grageas o cápsulas, que contienen los ácidos libres o sus sales con bases atóxicas o sus ésteres, mezclados con soportes y/o productos auxiliares.
- 25.

- Las sales solubles en agua se pueden administrar ventajosamente en forma de inyecciones. Los compuestos de la fórmula (I) se prestan para el tratamiento de enfermedades edematosas, por ejemplo adema cardíaco, hepático, re
- 30.



nal, pulmonar y cerebral o de molestias edematosas durante el embarazo, así como de enfermedades patológicas, que dan lugar a una retención anormal de los electrolitos en el cuerpo, y para el tratamiento de la hipertensión.

5. Para los preparados farmacéuticos, que contienen los compuestos de la fórmula (I), se pueden utilizar soportes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, apropiados para la administración oral, enteral o parenteral. Como soportes se prestan perfectamente gelatinas, lacto-
10. sas, almidón, estearato de magnesio, talco, grasas y aceites vegetales y animales, caucho, polialquilenglicol y otros soportes conocidos.

- Los compuestos pueden contener, además de los aditivos conocidos, otros compuestos terapéuticos, que se
15. utilicen para el tratamiento de, por ejemplo, edemas e hipertensión. Estos compuestos son, por ejemplo, alcaloides de veratro o de rawolfia, por ejemplo reserpina, rescina, mina o protoveratrina, o compuestos hipotensivos sintéticos, como hidrelacina, u otros diuréticos y saluréticos,
20. como benzotiadiazinas conocidas, por ejemplo hidroflumetiazida, bendroflumetiazida y análogos. Para los preparados se pueden utilizar igualmente diuréticos pobres en potasio, como por ejemplo triantereno. En algunos casos puede ser deseable agregar pequeñas cantidades de inhibidores de
25. carboanhidrasa o de antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironolactona.

- En la terapia humana se comprobó que los compuestos y sus sales, obtenibles con el procedimiento según el
30. invento, se administran convenientemente en unidades de dosificación con un contenido en principio activo no infe



- rior a 0,1 mg y hasta 25 mg, preferentemente en dosificaciones de 0,25 a 2,5 mg una, dos o tres veces al día, calculadas como ácido libre de la fórmula I, con el fin de provocar el efecto deseado sin provocar al mismo tiempo efectos secundarios indeseados; naturalmente, el médico adaptará la dosificación a las condiciones de cada paciente.

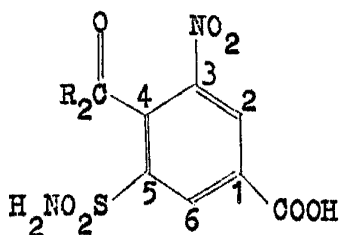
- Bajo la denominación "unidad de dosificación" se entiende una dosis única, que puede ser administrada a un paciente, que puede ser manejada y envasada con comodidad y que sea físicamente estable, al mismo tiempo que contiene el principio activo como tal o una mezcla del mismo con diluentes o soportes farmacéuticos líquidos o sólidos.
15. Cuando el compuesto debe ser inyectable, se fabrica una ampolla sellada, un frasquito o un recipiente análogo que contenga como unidad de dosificación una solución de inyección acuosa u oleosa o una dispersión del principio activo, extraíble parenteralmente.
20. Los preparados parenterales son especialmente ventajosos para el tratamiento de estados en los que es deseable una rápida deshidratación, por ejemplo en el tratamiento intenso de un edema pulmonar. En el tratamiento de larga duración de pacientes, afectados por ejemplo de una hipertensión, se pueden utilizar pastillas o cápsulas, dado el efecto prolongado que se obtiene cuando el medicamento se administra por vía oral, en especial en forma de pastillas con liberación prolongada del principio activo.
25. En el tratamiento de fallos cardiacos y de hipertensión pueden contener estas pastillas ventajosamente
- 30.



También los compuestos de la fórmula III son -
compuestos desconocidos hasta el momento que, según la po-
sición del grupo amino fijado al núcleo de benceno, se --
pueden fabricar según distintos métodos. Cuando el grupo

5. amino está en posición 4 se utiliza, en un método de fa-
bricación preferido, como material de partida el ácido 4-
carbetoxi-2,6-dinitrobenzoico. Este material de partida -
se transforma en el correspondiente cloruro de ácido por-
tratamiento con un medio de cloración, como cloruro de --
10. tionilo o cloruros de fósforo. Transformando este cloruro
de ácido con benceno y cloruro de aluminio en condiciones
conocidas y aislando el producto de transformación se ob-
tiene etil-4-benzoil-3,5-dinitrobenzoato. Reemplazando en
la transformación mencionada el benceno por benceno susti-
15. tuido se obtiene el correspondiente etil-4-(benzoilo sus-
tituido)-3,5-dinitrobenzoato.

- Después de la saponificación en el correspondien-
te ácido libre, se reduce éste parcialmente por medio de -
un agente reductor, por ejemplo ditionito alcalino, del -
20. que sólo se transforma en grupo amino uno de los grupos -
nitro. El ácido 5-amino-4-benzoilo-3-nitrobenzoico obteni-
do se somete a una reacción de Meerwein, con lo que se ob-
tiene ácido 4-benzoilo-5-clorosulfonil-3-nitrobenzoico del
que resulta, después de su transformación con amoniaco, la
25. correspondiente 5-sulfonamida de fórmula general



(IV)

30.



en la que R₂ tiene el significado indicado más arriba. - Después de una nueva reducción de los grupos nitro en posición 3, por ejemplo con un exceso de ditionito sódico y con una temperatura algo más elevada, tiene lugar un

5. cierre de anillo, preferentemente en condiciones ácidas, obteniéndose el compuesto de fórmula III, en el que el grupo amino se halla en posición 4.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula IV también se puede transformar directamente en el deseado compuesto de partida de fórmula II, reduciendo para ello el

10. grupo nitro al mismo tiempo que tiene lugar la ya mencionada transformación del Wolff-Kishner.

Los compuestos de fórmula III en los que el grupo amino se halla en posición 5 se pueden obtener fácilmente utilizando como material de partida ácido 4-acetamino-2-cloro-5-nitrobenzoico. Este compuesto se transforma, por reacción con un medio de cloración, como cloruro de tionilo, en el correspondiente cloruro de benzoi

15. lo que, por tratamiento con benceno y cloruro de aluminio, se transforma en la correspondiente 4-acetamino-2-cloro-5-nitrobenzofenona. Por hidrólisis ácida se obtiene 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzofenona.

20.

Por diazoación y tratamiento con cianuro de cobre se transforma el grupo amino del compuesto mencionado más arriba en un grupo nitrilo que se transforma en el correspondiente ácido por medio de una hidrólisis ácida. Este ácido 4-benzoilo-5-cloro-2-nitrobenzoico se transforma por reacción con bencilmercaptano en el correspondiente compuesto 5-benciltio, cuya cloración oxidativa por medio

25. de cloro en, por ejemplo, ácido acético, da lugar al deri

30.



- vado 5-clorasulfonilo. Por tratamiento de este producto - de transformación con amoniaco por debajo o a temperatura ambiente se obtiene un producto intermedio, que sin ser -- aislado y por cierre simultáneo del anillo se transforma
5. en 6-carboxi-5-nitro-3-fenilo-1,2-benzisotiazol-1,2-dióxido. El grupo nitro de este compuesto se reduce, por medio de una reducción suave, por ejemplo con ferrosulfato en - hidróxido de amonio, en un grupo amino, obteniéndose el - compuesto de fórmula III. Los derivados de 3-fenilo susti
10. tuidos se obtienen con reacciones análogas.

- Para aplicaciones terapeuticas son interesantes diversos ésteres, de utilidad farmacéutica, de los com -- puestos de fórmula I, como por ejemplo los ésteres con al coholes alifáticos inferiores, incluido el dietilaminoeta
15. nol, y con otros alcoholes no tóxicos, conocidos y emplea dos de una forma general.

- El invento se describe por medio de los ejemplos no limitativos que siguen y de los que se desprenden los - detalles de las formas de ejecución. Los ejemplos 1 a 5 se
20. refieren a procedimientos para la obtención de los produc tos de partida utilizados.

EJEMPLO 1

Acido 2-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico

A. 4-Acetamino-2-cloro-5-nitrobenzofenona

25. Una mezcla de ácido 4-acetamino-2-cloro-5-nitro benzoico (26 g) y cloruro de tionilo (100 ml) se somete a reflujo durante aproximadamente 1 h, y la solución resul tante se evapora en vacío. El cloruro de 4-acetamino-2-clo ro-5-nitrobenzoilo crudo obtenido se disuelve en benceno
30. seco (300 mo) y se agregan porciones de cloruro de aluminio



- anhidro (26 g), mientras se agita vigorosamente a 40-50°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h y luego se somete a reflujo durante aproximadamente 1 h. La solución resultante se vierte en una mezcla de hielo (aproximadamente 1 kg) y ácido clorhídrico concentrado (150 ml). El precipitado resultante se separa por filtración y se disuelve en cloroformo (aproximadamente ~ 500 ml), que se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza con etanol y se recoge por filtración: Luego de secar y recrystalizar a partir de una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene 4-acetamino-2-cloro-5-nitrobenzofenona con un punto de fusión de 182-183°C. A partir de la capa de benceno de los licores madre puede obtenerse una cosecha adicional con el mismo punto de fusión.

15.

B. 4-Amino-2-cloro-5-nitrobenzofenona

- Una mezcla de 4-acetamino-2-cloro-5-nitrobenzofenona (22 g), etanol (300 ml) y ácido clorhídrico concentrado (200 ml) se somete a reflujo durante aproximadamente 2 h. Al enfriar, el aceite separado se cristaliza. El material se recoge por filtración y se lava con etanol acuoso frío. Luego de secar y recrystalizar con etanol acuoso, se obtiene 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzofenona con un punto de fusión de 149-150°C.

20.

C. 2-cloro-4-ciano-5-nitrobenzofenona

- Una solución de 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzofenona (13,8 g) en ácido acético (100 ml) se agrega lentamente a ácido nitrosilsulfúrico preparado a partir de nitrito de sodio (4,0 g) y ácido sulfúrico concentrado (28 ml), mientras se agita a temperatura ambiente. La solución de diazonio resultante se agita a temperatura ambiente durante 2h

30.



- adicionales y, luego se agrega gota a gota a una solución de cianuro de potasio (50 g), cianuro cuproso (25 g) y carbonato de sodio anhidro (250 g) en agua (700 ml) en presencia de una capa de benceno superior y mientras se agita vigorosamente a 65-70°C. Luego de completarse la adición, la mezcla se agita hasta que ha alcanzado la temperatura ambiente. La capa de benceno luego se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con benceno. Las fracciones de benceno combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO₄) y se evaporan en vacío. El residuo se cristaliza con etanol, se separa por filtración y se lava con etanol y con éter de petróleo. Luego de secar y recrystalizar con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene 2-cloro-4-ciano-5-nitrobenzofenona con un punto de fusión de 133-135°C.
- 5.
- 10.
15. D. Acido 4-benzóil-5-cloro-2-nitrobenzoico
- A la 4-ciano-2-cloro-5-nitrobenzofenona cruda (aproximadamente 75 g) preparada a partir de 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzofenona (94 g) como se describe en el Ejemplo 1 etapa C, se agrega ácido sulfúrico concentrado (650 ml) y agua (450 ml), y la mezcla se agita a 180-185°C durante 2 h. Luego de enfriar, se agrega agua (aproximadamente 1 l) y la mezcla se deja en un refrigerador hasta aproximadamente 20 h. El material separado se recoge por filtración y se lava con agua. Luego se extrae con solución de hidrógeno carbonato de sodio en ebullición (saturada, aproximadamente 500 ml) que se filtra caliente en presencia de carbón descolorizante. El filtrado se enfría y luego se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (100 ml). El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Luego de secar y re-
- 20.
- 25.
- 30.



cristalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 4-benzoil-5-cloro-2-nitrobenzoico con un punto de fusión de 209-211°C.

E. Acido 4-benzoil-5-benciltio-2-nitrobenzoico

- Una mezcla de ácido 4-benzoil-5-cloro-2-nitrobenzoico (35 g), hidrógeno carbonato de sodio (30 g), bencilmercaptano (30 ml) y agua (300 ml) se calienta en un baño de vapor durante aproximadamente 6 h. La mezcla luego se enfría y se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (50 ml). El aceite separado se extrae con dietiléter (aproximadamente 500 ml) que se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza por trituración con éter de petróleo, se recoge por filtración y se lava con éter de petróleo. Luego de secar y recristalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 4-benzoil-5-benciltio-2-nitrobenzoico con un punto de fusión de 156-157°C.

F. 6-carboxi-5-nitro-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido

- Una mezcla de ácido 4-benzoil-5-benciltio-2-nitrobenzoico (43 g) y ácido acético (250 ml) que contiene agua (8 ml) se enfría hasta aproximadamente 5°C. Luego se burbujea un exceso de cloro a través de la mezcla agitada, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Luego de aproximadamente 3,5 h, se descarga exceso de cloro fuera de la mezcla de reacción con una corriente de nitrógeno, seguido por dilución con agua fría (250 ml). El ácido 4-benzoil-5-clorosulfonil-2-nitrobenzoico precipitado se recoge por filtración y se lava con agua fría. La masa de filtro húmeda se agrega en porciones a hidróxido de amonio concentrado (400 ml), mientras se agita a 10-12°C. Luego de agitación adicional a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h, la mezcla de reacción se aci-



difica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 75 ml). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar, el material se suspende en etanol (100 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de filtración, secado y recristalización con etanol, se obtiene 6-carboxi-5-nitro-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con un punto de fusión de 277-280°C. (desc.).

5. G. 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido.

10. Una solución de 6-carboxi-5-nitro-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido (3,3 g) en hidróxido de amonio concentrado (70 ml) se agrega en porciones a una solución caliente de heptahidrato de ferrosulfato (20 g) en agua (60 ml). La mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante 20 min. adicionales y luego se filtra caliente. El filtrado se concentra en vacío hasta aproximadamente 50 ml y luego se acidifica cuidadosamente hasta un pH de 2,0 con ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con un punto de fusión superior a 285°C.

15. H. Acido 2-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico

20. Una mezcla de 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido (3,0 g), hidrato de hidrazina acuosa al 80% (6,0 ml), hidróxido de potasio (2,0 g), agua (4,0 ml) y dietilen glicol (25 ml) se agita a 130-140°C durante 3 h. La temperatura luego se eleva lentamente a 215°C permitiendo que se separe por destilación material volátil. La agitación

25. 30.



- a 215°C se continúa durante 3 h. adicionales. Luego de enfriamiento y dilución con agua (20 ml), la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (5 ml). El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua.
5. Luego de secar, y recrystalizar con etanol se obtiene ácido 2-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 253-255°C. (desc.).

EJEMPLO 2

Acido 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico

10.

A. Etil 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoato

- Una mezcla de ácido 4-carboxi-2,6-dinitrobenzoico (85 g), cloruro de tionilo (35 ml) y piridina (0,25 ml) se someta a reflujo durante aproximadamente 3 h. La solución resultante se evapora en vacío y el cloruro de 4-carboxi-2,6-dinitrobenzoilo restante se disuelve en benceno seco (130 ml).
15. Luego se agrega en porciones cloruro de aluminio anhidro (50 g) a la solución en reflujo mientras se agita vigorosamente. Luego de completarse la adición, la mezcla se agita y se somete a reflujo durante 2 h. adicionales. Luego de enfriar a aproximadamente 50°C, se agrega cloruro de metileno (250 ml) seguido por una mezcla de hielo (250 g) y ácido clorhídrico concentrado (150 ml). Luego de agitar adicionalmente durante aproximadamente 1 h, la capa orgánica se separa, se lava con agua y se evapora en vacío. El residuo se tritura con etanol caliente
20. (200 ml) y, luego de enfriar, el precipitado resultante se recoge por filtración, y se lava con etanol frío seguido por éter de petróleo. Luego de secar y recrystalizar con metilcelosolve, se obtiene etil-4-benzoil-3,5-dinitrobenzoato con un p. f. de 172-173°C.

30.

B. Acido 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoico



A una suspensión agitada de etil 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoato (160 g) en etanol (800 ml), se agrega gota a gota en 15 min. hidróxido de sodio 2 N (260 ml). Luego de agitar adicionalmente durante 10 min. La solución resultante se aclara por filtración y luego se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N (150 ml). Luego de enfriar, el precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recrystalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoico con un p.f. de 248-251°C (desc.).

C. Acido 5-amino-4-benzoil-3-nitrobenzoico

Una mezcla de ácido 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoico (110 g) y piridina (220 ml) se calienta en un baño de vapor durante aproximadamente 15 min. para producir la formación de la sal de piridinio. Luego se agrega agua (440 ml) y se enfría la mezcla a 20-22°C. A la mezcla agitada, luego se agrega ditionito de sodio (125 g) en porciones durante 7-8 min. manteniendo la temperatura a 20-22°C. Luego de completarse la adición la agitación se continúa durante 6-7 min. adicionales permitiendo que la temperatura disminuya a 12-15°C. La solución roja resultante se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado (380 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 22°C. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. El material precipitado luego se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de recrystalización con acetonitrilo, se obtiene ácido 5-amino-4-benzoil-3-nitrobenzoico con un p.f. de 203-204°C (desc.).

D. Acido 4-benzoil-3-nitro-5-sulfamilbenzoico.

Una mezcla de ácido 5-amino-4-benzoil-3-nitroben-

- zoico (28,6 g) y ácido clorhídrico concentrado (100 ml) - se caliente en un baño de vapor durante aproximadamente - 10 min. y luego se enfría. La amina se diazoa por la adición gota a gota de una solución de nitrito de sodio (7,6 g) en agua (40 ml) mientras se agita a 0-5°C. La mezcla de diazonio resultante se vierte en una solución de dihidrato de cloruro cúprico (4,0 g) en agua, (15,0 ml) y ácido acético (140 ml) saturada con SO₂, mientras se agita a temperatura ambiente. La agitación se continúa durante 1 h adicional y la mezcla luego se diluye con agua fría -- (300 ml). El ácido 4-benzoil-5-clorosulfonil-3-nitro-benzoico precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. La masa de filtro húmeda luego se agrega en porciones a hidróxido de amonio concentrado (300 ml) mientras se agita a 10-12°C. Luego de agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. la solución se acidifica cuidadosamente hasta un pH de 2,0 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol acuoso, se obtiene ácido 4-benzoil-3-nitro-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 234-235°C.

E. 4-Amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido

25. A una solución agitada de ácido 4-benzoil-3-nitro-5-sulfamilbenzoico (7,0 g) en una mezcla de piridina (15 ml) y agua (50 ml), se agrega en porciones ditonito de sodio (14 g). La mezcla se calienta en un baño de vapor durante aproximadamente 1 h y luego se evapora en vacío.
30. El material restante se disuelve en agua caliente (aproxima



- damente 50 ml) y la solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (15 ml). La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 15 min. y se deja a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. El precipitado -
5. resultante se recoge por filtración y se lava con agua. - Luego de secar y recrystalizar con una mezcla de acetonitrilo y metilcelosolve, se obtiene 4-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con un p.f. de 287-288°C (desc.)
10. F. Acido 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico
Reemplazando en el Ejemplo 1 etapa H 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con 4-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido, se obtiene ácido 3-amino-4-bencil-5-sulfamil-benzoico con un p.f. de 285-286°C. (desc.).
- 15.

EJEMPLO 3

Acido 3-amino-4 (4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico)

A. Etil 3,5-dinitro-4-(4'-metilbenzoil)-benzoato

20. A una solución de cloruro de 2,6-dinitro-4-carboxibenzoil (preparado a partir de ácido 2,6-dinitro-4-carboxibenzóico (110 g) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 etapa A) en una mezcla de tolueno seco (550 ml) y disulfuro de carbono (550 ml), se agrega en porciones cloruro de aluminio anhidro (160 g) mientras se agita vigorosamente a temperatura ambiente. Luego de completarse la adición, la agitación se continúa durante 2 h adicionales seguido por reflujo durante 2 h. La mezcla luego se vierte en una mezcla de hielo (aproximadamente 2 kg)
- 25.
30. y ácido clorhídrico concentrado (500 ml). Luego de dilu --



- ción con cloruro de metileno (500 ml), la capa orgánica se separa, se lava con agua y se evapora en vacío. El residuo se tritura con etanol caliente (300 ml) y, luego de enfriar, el precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con etanol frío seguido por éter de petróleo. Luego de secar y recristalizar con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene etil 3,5-dinitro-4-(4'-metilbenzoil)-benzoato con un p.f. de 177,5-179°C.
5. B. Acido 3,5-dinitro-4-(4'-metilbenzoil)-benzoico
10. Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa B etil 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoato con etil 3,5-dinitro-4-(4'-metilbenzoil)-benzoato, se obtiene ácido 3,5-dinitro-4-(4'-metilbenzoil)-benzoico con un p.f. de 266-268°C.
15. C. Acido 5-amino-4-(4'-metilbenzoil)-3-nitrobenzoico.
20. Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa C ácido 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoico con ácido 3,5-dinitro-4-(4'-metilbenzoil)-benzoico, se obtiene ácido 5-amino-4-(4'-metilbenzoil)-3-nitrobenzoico con un p.f. de 223,5-225°C.
- D. Acido 4-(4'-metilbenzoil)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico.
25. Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa D ácido 5-amino-4-benzoil-3-nitrobenzoico con ácido 5-amino-4-(4'-metilbenzoil)-3-nitrobenzoico, se obtiene ácido 4-(4'-metilbenzoil)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico con un p.f. de 231-232°C.
- E. 4-Amino-6-carboxi-3-(4'-metilfenil)-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido.
30. Reemplazando en el Ejemplo 1 etapa G 6-carboxi-5-nitro-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con ácido 4-



(4'-metilbenzoil)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico, se obtiene 4-amino-6-carboxi-3-(4'-metilfenil)-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con un p.f. de 321,5-324,5°C (desc.)

5. F. Acido 3-amino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando en el Ejemplo 1 etapa H 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con 4-amino-6-carboxi-3-(4'-metilfenil)-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido, se obtiene ácido 3-amino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico con un p.f. de 296-298°C.

EJEMPLO 4

Acido 3-amino-4-(2',4'-dimetilbencil)-5-sulfamilbenzoico.

15. A. Etil 4-(2',4'-dimetilbenzoil)-3,5-dinitrobenzoato.

Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa A el benceno con meta-xileno y realizando la reacción a 100°C, se obtiene etil 4-(2',4'-dimetilbenzoil)-3,5-dinitrobenzoato con un p.f. de 155,5-157,5°C.

20. B. Acido 4-(2',4'-dimetilbenzoil)-3,5-dinitrobenzoico.

25. Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa B el etil 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoato con etil 4-(2',4'-dimetilbenzoil)-3,5-dinitrobenzoato, se obtiene ácido 4-(2',4'-dimetilbenzoil)-3,5-dinitrobenzoico con un p.f. de 243-245°C.

C. Acido 5-amino-4-(2',4',-dimetilbenzoil)-3-nitrobenzoico.

30. Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa C ácido 4-benzoil-3,5-dinitrobenzoico con ácido 4-(2',4'-dimetilbenzoil)-3,5-dinitrobenzoico, se obtiene ácido 5-amino-4-(2',4'-di



metilbenzoi)-3-nitrobenzoico con un p.f. de 245-247°C.

D. Acido 4-(2',4'-dimetilbenzoi)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico.

5. Reemplazando en el Ejemplo 2 etapa D ácido 5-amino-4-benzoi)-3-nitrobenzoico con ácido 5-amino-4-(2',4'-dimetilbenzoi)-3-nitrobenzoico, se obtiene ácido 4-(2',4'-dimetilbenzoi)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico cristalizando con 1 mol de acetonitrilo, p.f. 236-238°C.

10. E. Acido 3-amino-4-(2',4'-dimetilbenzoi)-5-sulfamilbenzoico.

15. Reemplazando en el Ejemplo 1 etapa H 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con ácido 4-(2',4'-dimetilbenzoi)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico, se obtiene ácido 3-amino-4-(2',4'-dimetilbenzoi)-5-sulfamilbenzoico como un hidrato, p.f. 265-267°C.

EJEMPLO 5

Acido 3-amino-4-(4'-clorobenzoi)-5-sulfamilbenzoico.

20. A. Etil 4-(4'-clorobenzoi)-3,5-dinitrobenzoato.

Reemplazando el ejemplo de etapa A benceno con cloro-benceno y realizando la reacción a 80°C, se obtiene etil 4-(4'-clorobenzoi)-3,5-dinitrobenzoato con un punto de fusión de 162,5-164°C.

25. B. Acido 4-(4'-clorobenzoi)-3,5-dinitrobenzoico

Reemplazando el ejemplo 2 etapa B etil 4-benzoi)-3,5-dinitrobenzoato con etil 4-(4'-clorobenzoi)-3,5-dinitrobenzoato se obtiene ácido 4-(4'-clorobenzoi)-3,5-dinitrobenzoico con un punto de fusión de 266-267°C.

30. C. Acido 5-amino-4-(4'-clorobenzoi)-3-nitrobenzoico.



Reemplazando el Ejemplo 2 etapa C ácido 4-benzoyl-3,5-dinitrobenzoico con ácido 4-(4'-clorobenzoyl)-3,5-dinitrobenzoico, se obtiene ácido 5-amino-4-(4'-clorobenzoyl)-3-nitrobenzoico cristalizando con un mol de acetonitrilo con un p.f. de 239-241°C.

D. Acido 4-(4'-clorobenzoyl)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando el Ejemplo 2 etapa D ácido 5-amino-4-benzoyl-3-nitrobenzoico con ácido 5-amino-4-(4'-clorobenzoyl)-3-nitrobenzoico, se obtiene ácido 4-(4'-clorobenzoyl)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico con un p.f. de 234,5-235,5°C.

E. Acido 3-amino-4-(4'-clorobenzoyl)-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando el Ejemplo 1 etapa H 5-amino-6-carboxi-3-fenil-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido con ácido 4-(4'-clorobenzoyl)-3-nitro-5-sulfamilbenzoico, se obtiene ácido 3-amino-4-(4'-clorobenzoyl)-5-sulfamilbenzoico como un semihidrato con un p.f. de 304-306°C.

EJEMPLO 6.

20. Acido 4-bencil-3-(piridil-(2)-metilamino)-5-sulfamilbenzoico.

Una mezcla de ácido 3-amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico (1,02 g), piridin-2-aldehído (0,40 g), ácido p-toluensulfónico (0,01 g) y ácido acético (20 ml) se hidrogena en presencia de PtO₂ (0,1 g). Después de aproximadamente 2 horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno y la toma se vuelve insignificante. La mezcla luego se calienta en un baño de vapor y se filtra caliente para eliminar el catalizador. El filtrado se evapora en vacío y el residuo se cristaliza por trituración con etanol (10 ml).



- El material se recoge por filtración y se lava con etanol. Luego de secar y recrystalizar con una mezcla de etanol y metilcelosolve, se obtiene ácido 4-bencil-3-(piridil-(2)-metilamino)-5-sulfamilbenzoico con 0,25 mol de agua con un p.f. de 248-249°C (desc.)
- 5.

EJEMPLO 7

Acido 3-(fural-(2)-metilamino)-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico y su sal sódica

- Una mezcla de ácido 3-amino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico (3,2 g, 0,01 mol), hidróxido de sodio 2N (5,0 ml) y etanol (150 ml) se evapora en vacío. La sal sódica precipitada se disuelve en metanol (50 ml), se agrega furfural (1,5 ml) y la mezcla se somete a reflujo durante 24 horas. La solución resultante se deja durante 18 horas a temperatura ambiente, y luego se enfría a 0-5°C y se agita mientras se agrega en porciones durante aproximadamente 1 hora borohidruro de sodio (0,8 g). Luego de agitar adicionalmente durante 3 horas, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente, el solvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en agua (30 ml) y la solución se acidifica con ácido acético (5 ml) para precipitar el producto de reacción como un aceite. El aceite se separa y se disuelve en solución de hidrógeno carbonato de sodio saturada (30 ml). La solución se filtra caliente en presencia de carbón descolorizante y, luego de enfriar, el precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con una pequeña cantidad de agua helada. Luego de secar y recrystalizar con agua, se obtiene la sal sódica de ácido 3-(fural-(2)-metilamino)-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico. La sal purificada se disuelve en agua caliente --
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- (10 ml) y la solución se acidifica con ácido acético 4N - (2 ml). Luego de enfriar, el precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. Luego de secar y recristalizar con etanol, se obtiene ácido 3-(furil-(2)-metilamino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico con un p.f. de 235-236°C. (desc.)
- 5.

De forma análoga se pueden obtener los siguientes compuestos:

- Acido 4-bencil-2-bencilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 256-258°C (desc.)
- 10.
- Acido 4-bencil-3-bencilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 248-249°C (desc.)
- Etil-3-bencilamino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 151,5-153,5°C.
- 15.
- Acido 3-bencilamino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 236-237°C.
- Etil-3-bencilamino-4-(2',4'-dimetilbencil)-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 150 a 151°C.
- Etil-3-bencilamino-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 168,5-170,5°C.
- 20.
- Acido 3-bencilamino-4-(2',4'-dimetilbencil)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 245-248°C.
- Acido 3-bencilamino-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 263-265°C.
- 25.
- Etil-3-alilamino-4-bencil-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 131,5-133,5°C.
- Acido 3-alilamino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 216-218°C.
- Acido 4-bencil-3-n-propilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 237-238°C.
- 30.



- Acido 4-bencil-3-(2',3'-dibromopropilamino)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 176-177°C.
- Acido 4-bencil-3-(2'-bromalilamino)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 230-232°C.
5. n-butil-4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 111-113°C.
- Acido 4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 234-235°C.
10. Sodio-4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbenzoato-dihidrato, punto de fusión 285-290°C (desc.)
- Acido 4-bencil-3-n-pentilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 231,5-233°C.
- Acido 4-bencil-2-(3'-metoxipropilamino)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 224-225°C (desc.)
15. Acido 4-bencil-2-n-butilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 248-249°C (desc.)
- Acido 4-bencil-2-n-pentilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 251-252°C (desc.)
- Acido 4-bencil-2-iso-amilamino-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 251-252°C (desc.)
20. Acido 4-bencil-2-(4'-clorobencilamino)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 259-261°C (desc.)
- Acido 4-bencil-2-(3'-metilbencilamino)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 232-234°C (desc.)
25. Acido 4-bencil-2-(β -feniletilamino)-5-sulfamilbenzoico, punto de fusión 245-246°C (desc.)
- Metil-4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 153,5-155°C.
30. Cianometil-4-bencil-3-n-butilamino-5-sulfamilbenzoato, punto de fusión 125-127°C.



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: "METODO PARA PRODUCIR NUEVOS ACIDOS -

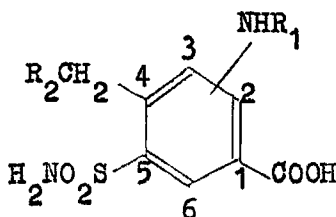
- 5. SULFAMILBENZOICOS", con Prioridad de la demanda de Patente en Gran Bretaña nº 29742/1970 de fecha 18 de Junio de 1970 y divisional de la Patente de Invención nº 392.385 solicitada con fecha 18 de Junio de 1971, según las características esenciales de las siguientes:

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

10.

1ª.- Método para producir nuevos ácidos sulfamibenzóicos tales como ácidos amino-4-bencil-5-sulfamibenzóicos sustituidos en posición 2 o 3 de fórmula general

15.

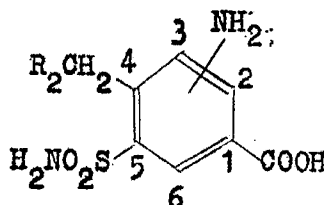


, (I)

- 20. en la que R₁ representa un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo fenil o un grupo mononuclear heterocíclico con N, O o S como heteroátomo, estando unidos estos grupos con el átomo de nitrógeno a través de un grupo metilo o etilo y en la que R₂ -
- 25. representa un grupo fenilo, al mismo tiempo que todos los grupos mencionados pueden estar sustituidos por halógenos, grupos alquilo inferior, grupos haloalquilo inferior, grupos carboxi, grupos carbalcoxi inferior, grupos carbamilo, grupos dialquilamino inferior y eventualmente grupos hidróxi o mercapto esterificados o eterificados, así como por
- 30. sus sales y ésteres, caracterizado por el hecho de que un



ácido 2- o 3- amino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico de fórmula general



(II)

5.

en la que R_2 tiene el significado indicado más arriba, o un éster o una sal del mismo, se somete a una alquilar- ción reductiva, con un aldehído, que suministra el sus- tituyente R_1 , y por el hecho de que, eventualmente, un ácido obtenido se transforma en una sal o en un éster, o una sal obtenida se transforma en un ácido libre o en su éster o de un éster obtenido se libera el ácido, que eventualmente se transforma en una sal.

10.

15.

28.- "METODO PARA PRODUCIR NUEVOS ACIDOS SUL- FAMILBENZOICOS".

Según queda sustancialmente descrito en la pre- sente Memoria Descriptiva, que consta de veintisiete ho- jas, escritas a máquina por una sola cara y acompañada de dibujos.

20.

;Madrid, 14 JUL. 1973

LØVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONS-AKTIESELSKAB

P. P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

25.