

S/Ref.: Ry/mj/428

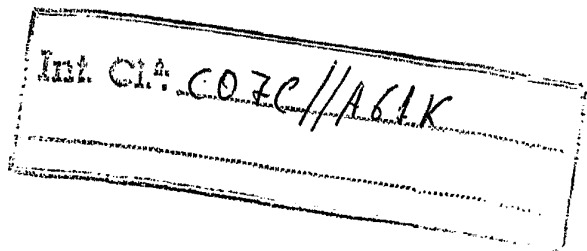
N/Ref.: O.G. 27.290.-MY.



PATENTE DE INVENCION

416789

FC-19-12-75



MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

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

-----

Solicitante: La Compañía danesa: LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS  
LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-  
TIESELSKAB), con domicilio en: DK-2750 BALLERUP  
(Dinamarca).-

-----

Inventores: Peter Werner Feit, alemán;  
Ole Bent Tvaermose Nielsen, danés, y  
Herta Bruun, alemana.

-----

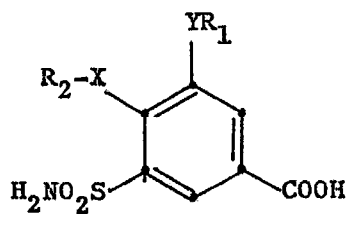
416789

11 JUN



La presente invención se relaciona con métodos para la preparación de una serie de nuevos compuestos que tienen la fórmula:

5



(I)

10

y sus sales y ésteres, en que  $R_1$  representa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo  $C_1-C_6$  de cadena recta o ramificada, o un radical alquilo  $C_1-C_3$  substituido con fenilo, halofenilo, trifluorometilfenilo, (alcoxilo inferior)fenilo, o con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene no más de 2 heteroátomos elegido del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno;  $R_2$  representa un radical fenilo, que está opcionalmente substituido con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxilo inferior; y X e Y representan oxígeno o azufre.

15

En particular,  $R_1$  puede representar por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo terciario, o uno de los radicales pentilo o hexilo isómeros diferentes, un radical alquenilo o alquinilo, por ejemplo un radical alilo o propargilo, un radical bencilo o fenetilo, un radical 2-, 3- ó 4-piridilmetilo, 2- ó 3-furilmetilo, 2- ó 3-tienilmetilo, tiazolilmetilo o imidazolilmetilo; o uno de los correspondientes radicales etilo.

20

25

Son de particular valor los compuestos de la presente invención en los cuales se elige  $R_1$  del grupo que consiste en radicales alquilo  $C_3-C_5$  de cadena recta o ramificada, y un radical metilo que está substituido con fenilo, furilo, tienilo y piridilo, y los radicales etilo correspondientemente substituidos.

30  
a.a.r.

416789



Los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  de la fórmula I pueden estar además substituidos en diferentes posiciones con diferentes grupos, por ejemplo uno o más átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro o bromo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo; grupos hidroxilo, que pueden estar esterificados, por ejemplo alcoxilo inferior, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal o isobutoxilo, o esterificados con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo ácido acético, propiónico o píválico, ácidos alquenóicos inferiores, por ejemplo ácido acrílico o metacrílico, o con ácidos dicarboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, maléico o fumárico o sus ésteres de ácido con alcanoles inferiores, por ejemplo metanol o etanol; o grupos mercapto esterificado tales como radicales metiltio, etiltio, isopropiltio, butiltio o isobutiltio.

Quando se utiliza la expresión "alquilo inferior", tanto en lo que precede como en lo que sigue, debe entenderse un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la cadena.

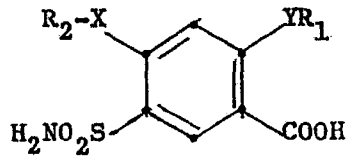
Las sales de los compuestos de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables e incluyen por ejemplo sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, la sal de amonio o las sales de amina formadas por ejemplo a partir de mono-, di- o tri-alcanolaminas o aminas cíclicas. De preferencia se deriva los ésteres de los compuestos a partir de alcoholes alifáticos inferiores, ciano metanol y alcohol bencílico.

Se ha comprobado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención proveen una notable actividad diurética y salurética con muy baja excreción de iones de potasio y redu-



cida toxicidad, lo cual hace a los presentes compuestos particularmente valiosos en la práctica humana o veterinaria.

En la presente serie de compuestos, es esencial la posición del grupo  $YR_1$ , puesto que, de acuerdo con experimentos llevados a cabo con referencia a la presente invención, se ha comprobado que los compuestos de la siguiente fórmula:



en que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  y  $Y$  tienen los mismos significados indicados más arriba, y en que el grupo  $YR_1$  está dispuesto en la posición 2, tienen un efecto diurético despreciable.

Los compuestos de la presente invención son más estables que los derivados de ácido benzóico conocidos que contienen un grupo amino o amino substituido, por ejemplo furosemida, que son sensibles a la luz y a los cuales se debe almacenar en recipientes oscuros.

Además, los compuestos de la presente invención son también extremadamente valiosos en el tratamiento de pacientes que adolecen de hipersensibilidad a los diuréticos de sulfanilamida y diuréticos de metanilamida, debido a que no existe hipersensibilidad interrelacionada entre estos compuestos y los compuestos de la presente invención.

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

Se puede administrar con ventaja por inyección las sales que son solubles en agua. Las preparaciones parenterales son

416789

- 5 -

11



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

10 En el tratamiento de fallas cardíacas e hipertensión, estas tabletas pueden contener ventajosamente otros componentes activos, de acuerdo con lo que se especifica más adelante.

15 Se administra los compuestos, preparados de acuerdo con la presente invención, en unidades de dosis en cantidades tales que se logra la actividad deseada sin efectos secundarios simultáneos. En una unidad de dosis de esta clase, se administra convenientemente los compuestos bajo la forma de una preparación farmacéutica que contiene 0,1 a 25 mg del compuesto activo. De preferencia, se administra los compuestos de la fórmula I en cantidades de 0,25 a 10 mg. Bajo la expresión "unidad de dosis" debe entenderse aquí una dosis unitaria, es decir una sola dosis, que es capaz de ser administrada a un paciente y que se puede manipular y envasar con facilidad, conservándose como una dosis unitaria físicamente estable, que comprende ya sea el material activo como tal, o una mezcla del mismo con un vehículo farmacéutico y agentes auxiliares.

25 En la forma de unidad de dosis, se puede administrar los compuestos una o más veces por día a intervalos apropiados. La dosis diaria es por lo general de 0,5 a 50 mg, aunque esto depende siempre sin embargo de la condición de los pacientes y de acuerdo con la prescripción del médico.

30

416789

- 6 -



5 En las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención, se puede emplear vehículos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que son apropiados para administración oral, enteral o parenteral, para formar la composición. Como vehículos son apropiados la gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, grasas y aceites de origen vegetal y animal, goma, glicol polialquilénico, u otros vehículos conocidos para medicamentos.

10 En las composiciones farmacéuticas, la proporción entre material terapéuticamente activo y sustancias portadoras puede variar entre 0,2 y 90%.

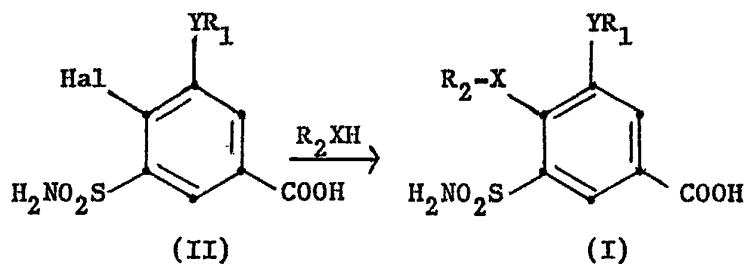
15 Las composiciones pueden contener además otros compuestos terapéuticos aplicados por ejemplo en el tratamiento de edemas e hipertensión, además de los agentes auxiliares ya conocidos. Estos otros compuestos pueden ser por ejemplo alcaloides de Veratrum o Rauwolfia, tales como reserpina, rescinamina o protoveratrina o compuestos hipotensivos sintéticos, por ejemplo hidralazina, u otros diuréticos y saluréticos, tales como las conocidas benzotiadiazinas, tales como hidroflumetiácida, bendroflumetiácida, y similares. En la preparación de las composiciones se puede utilizar también diuréticos economizadores de potasio, por ejemplo triamtereno. Para algunas finalidades puede resultar deseable agregar pequeñas cantidades de antagonistas de la aldosterona, por ejemplo espironolactona.

25 La finalidad de la presente invención es proveer métodos para preparar los compuestos de la fórmula I.

Se puede preparar estos compuestos mediante diversos métodos, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

30

416789



5

en que los substituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y están de acuerdo con lo definido más arriba, y Hal representa un átomo de halógeno, de preferencia cloro o fluor.

La reacción entre un compuesto de la fórmula II y un compuesto  $R_2XH$ , en que X y  $R_2$  tienen los mismos significados indicados más arriba, se efectúa por calentamiento de los componentes en presencia de un agente fijador de ácido, en un solvente apropiado o, cuando así sea conveniente, utilizando el compuesto  $R_2XH$  como solvente. La temperatura depende de los componentes de reacción utilizados y en la mayoría de los casos será de preferencia aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

15

Si así fuera conveniente, se puede emplear en las reacciones un éster de un compuesto de la fórmula II, de modo que se obtiene el compuesto de la fórmula I bajo la forma de un éster. Opcionalmente se puede obtener el correspondiente ácido libre mediante una subsiguiente saponificación. En el caso de que el producto deseado es un éster y el material de partida de la fórmula II es el ácido libre, se puede llevar a cabo una esterificación ya sea antes o después del proceso de alquilación.

20

Los materiales de partida de la fórmula II son nuevos e interesantes compuestos que poseen también valiosas actividades diuréticas y saluréticas.

25

Se puede preparar los compuestos de la fórmula II ( $Y=S$ ) a partir de un ácido 3-amino-4-halo-5-sulfamilbenzoico, siendo conocidos estos compuestos o se los puede producir en una manera

30

476789



análoga a los conocidos por diazoación y subsiguiente tratamiento con sulfuro de sodio, produciéndose entonces un bisulfuro de 5,5'-dicarboxi-2,2'-dihalo-3,3'-disulfamildifenilo. Se reduce entonces este compuesto a un ácido 3-mercapto-4-halo-5-sulfamilbenzoico, por ejemplo utilizando cinc en ácido acético glacial. Después de esto, se alquila el compuesto mercapto resultante al material de partida deseado de la fórmula II (Y=S).

Según se sabe en general para la transformación de aminas aromáticas a los correspondientes compuestos hidroxilados, se puede producir los materiales de partida de la fórmula II, en que Y representa oxígeno, a partir de los ácidos 3-amino-4-halo-5-sulfamilbenzoicos mencionados más arriba, por diazoación y subsiguiente reemplazo del grupo diazonio en la posición 3 por un grupo hidroxilo.

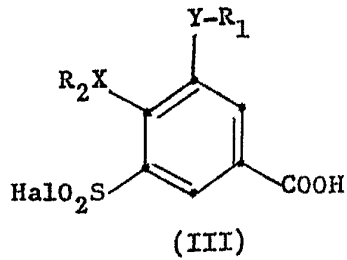
Al compuesto así obtenido, bajo condiciones análogas a las descritas más arriba para los correspondientes derivados mercapto, se le puede alquilar a los correspondientes materiales de partida de la fórmula II (Y=O).

Se puede llevar convenientemente a cabo la alquilación ya sea con el ácido libre de la fórmula II o con uno de sus ésteres, por tratamiento con un compuesto  $R_1Z$  en que  $R_1$  tiene el mismo significado indicado más arriba, y Z representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo o un grupo alquil- ó aril-sulfoniloxilo, o con un di- $R_1$ -sulfato, un derivado diazoico de la fórmula  $R_1N_2$  o un derivado cuaternario de la fórmula  $R_1N^+(Alq)_3$ , en que  $R_1$  tiene el mismo significado indicado más arriba y Alq representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

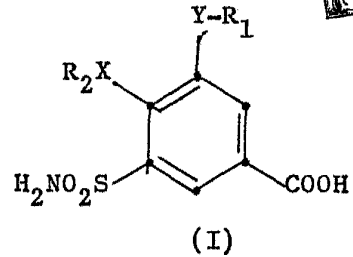
Se puede preparar también los compuestos de la fórmula I, en que Y representa S, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

476789

- 9 -



5



10

15

en que los substituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y están de acuerdo con lo definido más arriba; y Hal representa un átomo de halógeno, de preferencia cloro. Se lleva a cabo la reacción tratando el compuesto de la fórmula III con amoníaco, ya sea con amoníaco líquido o de preferencia amoníaco acuoso concentrado, o bajo condiciones de reacción en que se desprende amoníaco, por ejemplo un tratamiento con carbonato de amonio o hexametilentetramina, y si fuera necesario con calentamiento. Se puede llevar a cabo la aislación de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos comunes ya conocidos.

20

Cuando en la reacción se utilizan ésteres de los compuestos de la fórmula III, se obtiene los compuestos de la fórmula I bajo la forma de ésteres, o en algunos casos, debido a una aminólisis, bajo la forma de amidas. Opcionalmente se puede obtener los correspondientes ácidos libres mediante una subsiguiente saponificación. En el caso en que el producto deseado es un éster y el material de partida de la fórmula III es el ácido libre, se puede llevar a cabo una esterificación ya sea antes o después del proceso de amidación.

25

En la siguiente manera se puede preparar los compuestos de partida de la fórmula III.

30

Se reduce el conocido ácido 4-cloro-3-clorosulfenil-5-nitrobenzoico, por ejemplo mediante sulfito de sodio, en una manera conocida al correspondiente ácido sulfinico que se obtiene por ejemplo como la sal monosódica del ácido 4-cloro-5-nitro-3-



sulfinobenzoico. Se trata este compuesto con un compuesto de la fórmula  $R_2XH$ , en que  $R_2$  y  $X$  están de acuerdo con lo definido más arriba, de preferencia por calentamiento de los componentes, si fuera necesario en presencia de un agente fijador de ácido, en un solvente apropiado, o, cuando así sea conveniente, utilizando el compuesto  $R_2XH$  como solvente. Se puede llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente utilizado. Mediante esta reacción, el radical  $R_2X$  reemplaza al átomo de 4-cloro después de lo cual se aísla el producto de reacción, por ejemplo como la sal monosódica de un ácido 5-nitro-4- $R_2X$ -3-sulfinobenzóico. Se reduce completamente el grupo ácido sulfínico y el grupo nitro de estos compuestos, por ejemplo con cinc y ácidos, tal como ácido clorhídrico, al correspondiente ácido 5-amino-4- $R_2X$ -3-mercapto-benzoico.

Para obtener el correspondiente compuesto 3-hidroxilado, se diazoa un ácido 3-amino-4- $R_2X$ -5-nitrobenzoico, que es un compuesto conocido o que se puede producir en una manera análoga a la de los compuestos conocidos, y se reemplaza el grupo diazonio resultante con hidroxilo, según es conocido en general para la transformación de aminas aromáticas a compuestos hidroxilados, obteniéndose un ácido 3-hidroxi-4- $R_2X$ -5-nitrobenzoico en el cual se reduce subsiguientemente el grupo 5-nitro, obteniéndose el correspondiente ácido 5-amino-3-hidroxi-4- $R_2X$ -benzoico.

Se alquila entonces los ácidos 5-amino-4- $R_2X$ -3- $YH$ -benzoicos ( $Y$  es oxígeno o azufre) así obtenidos, de modo de obtener los correspondientes derivados 3- $YR_1$ -. Se puede llevar a cabo esta alquilación ya sea con el ácido libre o con una de sus sales o ésteres, de acuerdo con lo descrito más arriba con referencia a la preparación de los materiales de partida de la fórmula

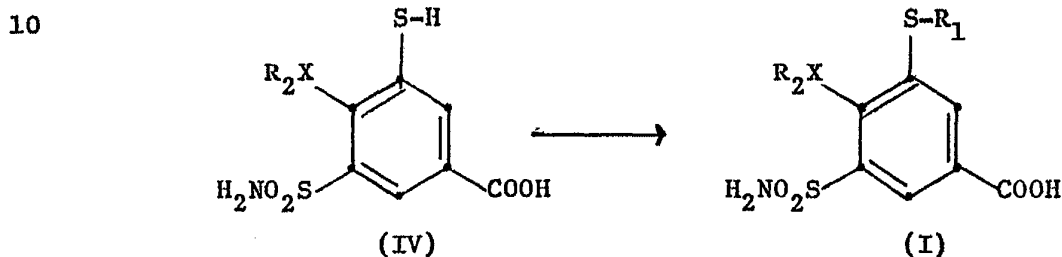
416789

la II.



Luego se transfiere los ácidos 5-amino-4- $R_2X$ -3- $YR_1$ -benzoicos, así obtenidos, a través de sus correspondientes sales de diazonio y mediante la conocida reacción de Meerwein, a los correspondientes derivados 5-halosulfonilo de la fórmula general III.

De acuerdo con la presente invención, se puede preparar además los compuestos de la fórmula I ( $Y=S$ ) por alquilación de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



15 donde los substituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y X están de acuerdo con lo definido más arriba. Se puede llevar a cabo esta alquilación ya sea con el ácido libre o con una de sus sales o ésteres de acuerdo con lo descrito más arriba con referencia a la preparación de los materiales de partida de la fórmula II. Se puede llevar a ca-  
20 bo la aislación de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos comunes ya conocidos.

Cuando en la reacción se utiliza ésteres de los compuestos de la fórmula IV, se obtiene los compuestos de la fórmula I bajo la forma de ésteres. Opcionalmente se puede obtener  
25 los correspondientes ácidos libres mediante una subsiguiente saponificación. En el caso de que el producto deseado sea un éster y el material de partida de la fórmula IV es el ácido libre, se puede llevar a cabo una esterificación.

30 Se puede preparar los compuestos de partida, es decir los ácidos 5-sulfamil-4- $R_2X$ -3-mercaptobenzoicos de la fórmula IV,



a partir de ácidos 5-amino-4-R<sub>2</sub>X-3-mercaptobenzoicos a los cuales se prepara en la manera descrita más arriba con referencia a la preparación de los materiales de partida de la fórmula III. Se oxida estos compuestos a sus correspondientes bisulfuros, es decir bisulfuros de 5,5'-diamino-3,3'-dicarboxi-6,6'-di-R<sub>2</sub>X-difenilo, Luego, a través de sus correspondientes sales de diazonio y mediante la conocida reacción de Meerwein, se transfieren estos bisulfuros a los correspondientes bisulfuros de 5,5'-dihalosulfonilo. Tratando estos intermediarios con amoníaco se obtiene los correspondientes bisulfuros de 5,5'-disulfamilo. Por tratamiento con ditionito u otros agentes reductores apropiados, se transfieren estos bisulfuros de 5,5'-disulfamil-3,3'-dicarboxi-6,6'-di-R<sub>2</sub>X-difenilo a los compuestos de partida de la fórmula IV. Si así fuera conveniente, se puede preparar ésteres de estos compuestos mediante simple procedimiento de esterificación antes de someter los compuestos al procedimiento de alquilación de acuerdo con la presente invención.

Las reacciones descritas más arriba para la producción de los materiales de partida de las fórmulas II, III y IV son todas conocidas para el químico experimentado, y se aísla fácilmente los productos de reacción.

Se ilustrará ahora la presente invención mediante los siguientes ejemplos no limitativos, a través de los cuales resultarán evidentes los detalles de la puesta en práctica.

25

#### EJEMPLO 1

##### Acido 4-cloro-3-mercapto-5-sulfamilbenzoico.

Se diazoa una mezcla agitada de ácido 3-amino-4-cloro-5-sulfamilbenzoico (40 g), ácido clorhídrico concentrado (32 ml), agua (100 ml) e hielo (300 g), mediante la adición gota a gota de una solución de nitrito de sodio (11,5 g) en agua (40 ml) durante

30

416789

11 JUL.



30 min mientras se agita a una temperatura de 0 a 5°C. Después de agitación adicional durante 30 min a esta temperatura, se filtra la mezcla de reacción y se agrega el filtrado gota a gota, en el curso de 30 min, a una solución alcalina agitada de sulfuro de sodio entre 0 y 5°C (se prepara previamente la solución de sulfuro de sodio a partir de 42 g de sulfuro de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}$ ,  $9\text{H}_2\text{O}$ ), azucre (5,5 g) e hidróxido de sodio 3 N (75 ml), median-  
5 te mezclado y calentamiento hasta aproximadamente 50°C). Después de agitar durante 18 hr, se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, con en-  
10 friamiento. Se recoge por filtración el bisulfuro precipitado, se le lava con agua y se le suspende en ácido acético (50 ml). Se hace hervir entonces la suspensión agitada mientras se agrega polvo de cinc (5,5 g) en porciones durante 2 hr. Después de  
15 hervor adicional durante 2 hr, se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la filtra. Se acidifica el filtrado a pH 1,5 mediante la adición de ácido clorhídrico de manera de precipitar el ácido 4-cloro-3-mercapto-5-sulfamilbenzoico crudo, que tiene un punto de fusión de 263-264°C después de recristaliza-  
20 ción en etanol.

EJEMPLO 2

Acido de 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico.

A una solución agitada de ácido 4-cloro-3-mercapto-5-sulfamilbenzoico (5,5 g) en hidróxido de sodio 1 N (29,5 ml),  
25 se agrega ioduro de butilo (2,1 ml). Después de agitación adicional durante 50 hr, se precipita la sal de sodio de ácido 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico que se recoge y se lava con agua enfriada con hielo. Se suspende la sal sódica en agua (25 ml) y se agrega lentamente ácido clorhídrico 1 N hasta un valor de pH  
30 de 1. Se recoge el precipitado por filtración y se le recrista-



liza en etanol acuoso de manera de obtener ácido 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico que tiene un punto de fusión de 202-203°C.

EJEMPLO 3

5 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoato de etilo.

Durante 18 hr se agita ácido 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico (1,8 g) en una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol (40 ml). Se recoge el precipitado por filtración y se le lava con etanol y éter de petróleo, de modo de obtener 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoato de etilo que tiene un punto de fusión de 160-162°C.

EJEMPLO 4

3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoato de etilo.

15 Reemplazando el ácido 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico por ácido 3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico y utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 3, se obtiene 3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoato de etilo con un punto de fusión de 182-182,5°C.

EJEMPLO 5

20 Acido 3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico.

Se disuelve ácido 4-cloro-3-mercaptop-5-sulfamilbenzoico (0,27 g) en agua (25 ml) mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N hasta pH 8. Se agrega bromuro de bencilo (0,15 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 18 hr. La adición de ácido clorhídrico 4 N hasta pH 1,5 precipita un material crudo al cual se recoge por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso de manera de obtener ácido 3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico que tiene un punto de fusión de 241-242,5°C.

30

EJEMPLO 6

416789

- 15 -



3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoato de etilo.

5 Durante 20 hr se somete a reflujo una mezcla de 3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoato de etilo (0,77 g), tiofenol (0,36 ml) y etanol seco (15 ml) que contiene 3 milimoles de tiofenolato de sodio. Después de enfriar, se recoge el precipitado por filtración de manera de obtener 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoato de etilo que tiene un punto de fusión de 151-152°C.

EJEMPLO 7

10 Acido 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico.

5 Durante 10 min se agita una mezcla de 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoato de etilo (0,35 g), hidróxido de sodio 1 N (10 ml) y etanol (5 ml). Se hace hervir la solución resultante durante 2 in y se la deja entonces reposar durante 1 hr para  
15 que alcance la temperatura ambiente. Se agrega ácido clorhídrico 1 N (10,5 ml) para precipitar ácido 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico. Después de recogerlo por filtración y recristalizarlo en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 208-209°C.

20 EJEMPLO 8

Acido 3-bencilsulfonil-4-cloro-5-sulfamilbenzoico.

25 Durante 2 días se agita a la temperatura ambiente una mezcla de ácido 3-benciltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoico (0,75 g), ácido acético (25 ml) y peróxido de hidrógeno (2 ml de una solución acuosa al 30%). La adición de agua (100 ml) precipita ácido 3-bencilsulfonil-4-cloro-5-sulfamilbenzoico. Después de recogerlo por filtración y recristalizarlo en etanol acuoso, se obtiene el compuesto, que cristaliza con 1 mol de agua, con un punto de fusión de 236-237°C.

30

EJEMPLO 9



Acido 3-butiltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico.

Durante 6 hr se somete a reflujo una mezcla de 3-butiltio-4-cloro-5-sulfamilbenzoato de etilo (0,85 g), tiofenol (0,6 ml) y etanol seco (25 ml) que contiene 5 milimoles de tiofenolato de sodio. Después de evaporar bajo presión reducida, se agrega hidróxido de sodio 1 N (20 ml) y etanol (10 ml), y se somete la mezcla a reflujo durante 15 min. Después de enfriamiento y extracción en éter dietílico, se precipita ácido 3-butiltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico a partir de la capa acuosa por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se recoge el precipitado por filtración y se le recristaliza en etanol acuoso de modo de obtener el ácido deseado, que tiene un punto de fusión de 192-193°C.

EJEMPLO 10

Acido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico.

15 A) Sal monosódica de ácido 4-cloro-5-nitro-3-sulfinobenzoico.

Se agrega sulfito de sodio (20 g) a agua (60 ml) y, mientras se agita y se mantiene la temperatura entre 15 y 20°C, se agrega en porciones ácido 4-cloro-3-clorosulfonil-5-nitrobenzoico (16 g) en el curso de 2 hr. Se mantiene la mezcla de reacción a pH 8 mediante la adición de hidróxido de sodio 2 N por medio de un titulador de punto final automático. Después de haber cesado el consumo de base, se precipita de la solución la sal monosódica de ácido 4-cloro-5-nitro-3-sulfinobenzoico mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (40 ml) a 5°C. Se recoge por filtración la sal ácida, se la recristaliza en agua (30 ml) y se la obtiene con un punto de fusión de 219°C (descomposición).

B) Sal monosódica de ácido 5-nitro-4-fenoxi-3-sulfinobenzoico.

Se calienta a 85°C, y se mantiene a esta temperatura durante 40 hr, una mezcla de la sal monosódica de ácido 4-cloro-5-nitro-3-sulfinobenzoico (13,3 g), carbonato ácido de sodio (20 g),

416789

- 17 -



fenol (14 g) y agua (100 ml). Se extrae entonces la mezcla de reacción en éter dietílico y se acidifica la capa acuosa con ácido clorhídrico 4 N. Se recoge por filtración la sal monosódica precipitada de ácido 5-nitro-4-fenoxi-3-sulfinobenzoico y se la 5  
recristaliza en agua, y se la seca bajo presión reducida a 115°C. Se obtiene el ácido con un punto de fusión de 227°C (descomposición).

C) Acido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico.

Se agrega polvo de cinc (38 g) a una solución caliente 10  
(70 °C) de la sal monosódica de ácido 5-nitro-4-fenoxi-3-sulfinobenzoico (10 g) en etanol (190 ml) y, mientras se agita, se agrega gota a gota ácido clorhídrico 5 N (190 ml). Se mantiene la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante otras 2 hr a 70°C. Después de enfriamiento y filtración, se separa el etanol por destilación 15  
bajo presión reducida. Después de reposar en un refrigerador durante 16 hr, se recoge por filtración el material precipitado y se le lava con ácido clorhídrico concentrado (15 ml). Se suspende entonces este material en agua (300 ml) y se ajusta el pH a 2 mediante la adición de hidróxido de sodio 2 N. Se recoge el ácido 20  
5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico crudo, así obtenido, y se le recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el ácido con un punto de fusión de 199-200°C.

EJEMPLO 11

Acido 5-amino-3-mercapto-4-feniltiobenzoico.

25 A) Sal monosódica de ácido 5-nitro-4-feniltio-3-sulfinobenzoico.

Durante 6 hr se agita a 85°C una mezcla de la sal monosódica de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfinobenzoico (18 g), carbonato ácido de sodio (26 g), tiofenol (6 ml) y agua (130 ml). Después de enfriar, se ajusta la mezcla de reacción a pH 2 mediante 30  
la adición de ácido clorhídrico 2 N. Se recoge por filtración la

1410789

11 JUL 1973

sal monosódica de ácido 3-nitro-4-feniltio-5-sulfinobenzoico precipitada, se la recristaliza en agua y se la seca a 115°C bajo presión reducida.

B) Acido 5-amino-3-mercapto-4-feniltiobenzoico.

5 Se agrega polvo de cinc (32 g) a una solución caliente (70°C) de la sal monosódica de ácido 5-nitro-4-feniltio-3-sulfinobenzoico (11 g) en etanol (220 ml) y, con agitación, se agrega gota a gota ácido clorhídrico 5 N (220 ml). Se aigta la mezcla de  
10 reacción durante otras 2 hr entre 70 y 80°C. Después de filtración, se separa el etanol por destilación bajo presión reducida y se ajusta la mezcla de reacción a pH 2 mediante la adición de hidróxido de sodio concentrado. Se separa el licor madre por decantación y se calienta el producto de reacción sólido resultante sobre baño de vapor durante 5 min después de la adición de hidróxido de sodio 1 N (300 ml). Después de filtración y subsiguiente  
15 enfriamiento, se precipita ácido 5-amino-3-mercapto-4-feniltiobenzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N hasta pH 2. Después de recogerlo y recristalizarlo en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 173,5-174,5°C.

20

EJEMPLO 12

Acido 5-amino-4-(p-metoxifenoxi)-3-mercapto benzoico

A) Sal monosódica de ácido 4-(p-metoxifenoxi)-5-nitro-3-sulfinobenzoico.

25 Lentamente se calienta a 80°C, y se mantiene a esta temperatura durante 96 hr con agitación, una mezcla de la sal monosódica de ácido 4-cloro-5-nitro-3-sulfinobenzoico (29 g), carbonato ácido de sodio (30 g), p-metoxifenol (25 g) y agua (200 ml). Después de enfriarla, se extrae dos veces la mezcla de reacción en éter dietílico, y, después de la adición de una solución saturada de cloruro de sodio (200 ml), se ajusta la capa acuosa a pH 1,5  
30

1416759



mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge la sal monosódica de ácido 4-(p-metoxifenoxi)-5-nitro-3-sulfinobenzoico precipitada, se la seca en aire a 20°C, y se la obtiene con 3 moles de agua de cristalización.

5 B) Acido 5-amino-4-(p-metoxifenoxi-3-mercaptobenzoico.

Reemplazando en el ejemplo 11-B la sal monosódica de ácido 5-nitro-4-feniltio-3-sulfinobenzoico (11 g) por la sal monosódica de ácido 4-(p-metoxifenoxi)-5-nitro-3-sulfinobenzoico (12 g), se obtiene ácido 5-amino-4-(p-metoxifenoxi)-3-mercapto benzoico con un punto de fusión de 182-184°C.

EJEMPLO 13

Acido 5-amino-3-mercapto-4-(p-metilfeniltio)benzoico.

A) Sal monosódica de ácido 4-(p-metilfeniltio)-5-nitro-3-sulfinobenzoico.

15 Reemplazando el p-metoxifenol del ejemplo 12, etapa A, por p-metiltiofenol (12,5 g), y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la sal monosódica de ácido 4-(p-metilfeniltio)-5-nitro-3-sulfinobenzoico. Se recristaliza el compuesto en agua, se le seca al aire a 20°C y se le obtiene así con 2 moles de agua de cristalización.

B) Acido 5-amino-3-mercapto-4-(p-metilfeniltio)benzoico.

20 Reemplazando en el ejemplo 11, etapa B, la sal monosódica de ácido 5-nitro-4-feniltio-3-sulfinobenzoico por la sal monosódica de ácido 4-(p-metilfeniltio)-5-nitro-3-sulfinobenzoico y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene ácido 5-amino-3-mercapto-4-(p-metilfeniltio)benzoico con un punto de fusión de 178-182°C.

EJEMPLO 14

Acido 5-amino-3-benciltio-4-fenoxibenzoico.

30 Se suspende ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico



(0,53 g) en agua (20 ml) y se ajusta el pH a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio 1N. A la solución resultante se agrega bromuro de bencilo (0,34 g) y se agita la mezcla de reacción durante 90 min a la temperatura ambiente. Mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2,5, se precipita el ácido 5-amino-3-benciltio-4-fenoxibenzoico. Después de recoger por filtración, recristalizar en etanol y secar bajo presión reducida a 80°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 159-161°C.

#### EJEMPLO 15

10 Acido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico.

Se disuelve ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (2,6 g) en agua (100 ml) mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N (20 ml). Se agrega ioduro de etilo (3,2 g) y se agita la mezcla de reacción durante 2 hr a la temperatura ambiente. Después de la adición de etanol (50 ml) se precipita ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por adición de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2,5. Después de recogerlo por filtración, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlo bajo presión reducida a 80°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 154-155°C.

20

#### EJEMPLO 16

Acido 5-amino-4-fenoxi-3-n-propiltiobenzoico.

En un frasco de reacción herméticamente cerrado se sacude durante 30 hr una mezcla de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (2,61 g), hidróxido de sodio 1 N (20,5 ml) e ioduro de propilo normal (1,5 ml). Luego se precipita ácido 5-amino-4-fenoxi-3-propilo normal tiobenzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción hasta pH 2,5. Después de recogerlo, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlos bajo presión reducida a 80°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 136°C, 137,5°C.

30

416789



Acido 5-amino-3-butiltio normal-4-fenoxibenzoico.

Se suspende ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (5,22 g) en agua (150 ml), se agrega hidróxido de sodio 1 N hasta pH 8 y se agrega ioduro de butilo normal (7,4 g) a la solución resultante. Se agita la mezcla de reacción durante 16 hr, después de lo cual se precipita ácido 5-amino-3-butilo normal-tio-4-fenoxibenzoico por adición de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2,5. Después de recoger el compuesto, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlos bajo presión reducida a 65°C, se le obtiene con un punto de fusión de 131-132°C.

EJEMPLO 18

Acido 5-amino-3-butilo secundario-tio-4-fenoxibenzoico.

Durante 6 hr se agita a 55°C una mezcla de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (2,6 g), carbonato ácido de sodio (2 g), carbonato ácido de sodio saturado (100 ml) e ioduro de butilo secundario (2,2 g). Después de enfriar, se precipita ácido 5-amino-3-butilo secundario-tio-4-fenoxibenzoico por adición de ácido clorhídrico hasta pH 2,5. Después de recogerlo, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlos bajo presión reducida a 80°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 157-159°C.

EJEMPLO 19

Acido 5-amino-3-isobutiltio-4-fenoxibenzoico.

Reemplazando el ioduro de butilo secundario por ioduro de isobutilo (4 g) en el ejemplo 18, se obtiene ácido 5-amino-3-isobutiltio-4-fenoxibenzoico con un punto de fusión de 148-150°C.

EJEMPLO 20

Acido 5-amino-3-pentiltio normal-4-fenoxibenzoico.

Durante 5 días se agita a la temperatura ambiente una mezcla de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (5,2 g), bromuro de pentilo normal (5 ml) e hidróxido de sodio 0,5 N. Se pre-

416789

11



Se precipita ácido 5-amino-3-pentilo normal-tio-4-fenoxibenzoico por adición de ácido clorhídrico 4 N (30 ml). Después de recogerlo por filtración, recristalizarlo en ciclohexano y secarlo, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 98°C.

5

EJEMPLO 21Acido 5-amino-3-isoamiltio-4-fenoxibenzoico.

Reemplazando el ioduro de butilo secundario por ioduro de isoamilo (3 g) en el ejemplo 18 y siguiendo el procedimiento descrito, con la excepción de que se mantiene la mezcla de reacción bajo nitrógeno, se obtiene ácido 5-amino-3-isoamiltio-4-fenoxibenzoico con un punto de fusión de 132-133°C.

10

EJEMPLO 22Acido 3-aliltio-5-amino-4-fenoxibenzoico.

A 4°C se enfría una solución de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (2,6 g) en carbonato ácido de sodio saturado (120 ml). Mientras se enfría y se agita, se agrega bromuro de alilo (1 g) y se mantiene la mezcla de reacción bajo nitrógeno. Después de agitación adicional durante 10 min, se precipita ácido 3-aliltio-5-amino-4-fenoxibenzoico mediante la adición de ácido clorhídrico hasta pH 3. Después de recogerlo por filtración, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlo bajo presión reducida, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 142-143°C.

15

20

EJEMPLO 23Acido 5-amino-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico.

Durante 1 hr se agita a 55°C una mezcla de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (2,6 g), bromuro de propargilo (1,2 g) y carbonato ácido de sodio saturado (120 ml). A pesar de una precipitación parcial de la sal sódica de ácido 5-amino-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico por enfriamiento, se precipita ácido 5-amino-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico crudo por adición de áci-

25

30

416789



do clorhídrico hasta pH 2,5. Se recoge el ácido por filtración y se le resisuelve en carbonato ácido de sodio saturado hirviente (12. ml). Después de enfriar, se recoge por filtración la sal sódica precipitada. Se redisuelve la sal en agua caliente (40 ml) y se precipita ácido 5-amino-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico por adición de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2,5. Después de recogerlo por filtración y recristalizarlo en etanol acuoso, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 167-168°C.

EJEMPLO 24

10 Acido 5-amino-3-benciltio-4-(p-metoxifenoxi)benzoico.

Se disuelve ácido 5-amino-4-(p-metoxifenoxi)-3-mercapto benzoico (2 g) en carbonato ácido de sodio 1 N (50 ml) y, después de la adición de bromuro de bencilo (0,85 ml), se agita la mezcla de reacción durante 17 hr. Después de extraer 2 veces en éter dietílico (25 ml), se ajusta la capa acuosa a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N. Se recoge el ácido 5-amino-3-benciltio-4-(p-metoxifenoxi)benzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso. Después de secar bajo presión reducida a 80°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 158-20 161°C.

EJEMPLO 25

Acido 5-amino-3-benciltio-4-feniltiobenzoico.

Se disuelve ácido 5-amino-3-mercapto-4-feniltiobenzoico (1,6 g) en carbonato ácido de sodio 1 N (50 ml) y, después de la adición de bromuro de bencilo (0,7 ml), se agita la mezcla de reacción durante 20 hr. Se ajusta la suspensión resultante de la sal sódica del producto de reacción a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N. Se recoge por filtración el ácido 5-amino-3-benciltio-4-feniltiobenzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso de manera de obtener el compuesto con un pun-30



to de fusión de 170,5-172°C.

EJEMPLO 26

Acido 5-amino-3-benciltio-4-(p-metilfeniltio)benzoico.

5 Reemplazando el ácido 5-amino-3-mercapto-4-feniltioben-  
zoico del ejemplo 25 por ácido 5-amino-3-mercapto-4-(p-metilfenil-  
tio)benzoico (1,67 g) y siguiendo el procedimiento descrito, se  
obtiene ácido 5-amino-3-benciltio-4-(p-metilfeniltio)benzoico con  
un punto de fusión de 177-179°C.

EJEMPLO 27

10 Acido 5-amino-4-fenoxi-3-(3-tienilmetiltio)benzoico.

A una solución de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxiben-  
zoico (2,5 g) en hidróxido de sodio 0,5 N (100 ml) se agrega una  
solución de 3-bromometiltiofeno ((3,5 g) en benceno (20 ml) dos  
veces). Se agita la mezcla de reacción durante 2 hr a la tempera-  
15 tura ambiente. Después de extraer en benceno adicional, se acidi-  
fica la capa acuosa mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N  
de manera de precipitar ácido 5-amino-4-fenoxi-3-(3-tienilmetiltio)-  
benzoico. Después de recogerlo por filtración, recristalizarlo en  
etanol acuoso y secarlos, se obtiene el compuesto con un punto  
20 de fusión de 153-155°C.

EJEMPLO 28

Acido 5-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Acido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico.

25 A una solución de ácido 5-amino-3-benciltio-4-fenoxiben-  
zoico (1,4 g) en hidróxido de litio 0,5 N (8 ml), se agrega nitri-  
to de litio (0,21 g). Se agrega lentamente la solución a una mez-  
cla de ácido acético (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado  
(10 ml) mientras se agita y se mantiene la temperatura entre 2 y  
5°C. Se vierte la mezcla de diazonio resultante en ácido acético  
30 (20 ml), saturado con anhídrido sulfuroso y que contiene cloruro

410789



de cobre (0,2 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente mientras se la agita. Después de enfriar, se aísla por filtración el ácido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico precipitado, se le lava con ácido acético acuoso y se le seca bajo presión reducida a la temperatura ambiente.

B) Acido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Se agrega ácido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico (0,6 g) a amoníaco acuoso concentrado (10 ml). Después de 1 hr, se calienta la mezcla de reacción sobre baño de vapor durante 15 min y se precipita ácido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico crudo mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2,5. Se disuelve el producto crudo en carbonato ácido de sodio acuoso por calentamiento. Después de enfriar, se recoge por filtración la sal sódica precipitada de ácido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico. Se redisuelve la sal en agua caliente (20 ml) y se precipita ácido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico por adición de ácido clorhídrico 1 N. Después de enfriar, recogerlo por filtración y secarlo bajo presión reducida a  $80^\circ\text{C}$ , se obtiene el compuesto con un punto de fusión de  $235-236^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 29

Acido 3-etiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Acido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzoico.

A una solución de ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico (1,16 g) en hidróxido de sodio 1 N (4 ml), se agrega nitrito de sodio (0,28 g). Se agrega lentamente esta solución a una mezcla de ácido acético (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) mientras se agita y se mantiene a la temperatura entre  $2$  y  $5^\circ\text{C}$ . Se vierte la mezcla de diazonio resultante en ácido acético (20 ml), saturado con anhídrido sulfuroso y que contiene clo-

416789



ruro de cobre (0,2 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente con agitación. Después de enfriar, se recoge por filtración el ácido 3-etiltio-5-cloro-sulfonil-4-fenoxibenzoico precipitado, se le lava con ácido acético acuoso y se le seca bajo presión reducida a la temperatura ambiente.

B) Acido 3-etiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Se agrega ácido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzoico (1 g) a amoníaco acuoso concentrado (20 ml) entre 5 y 10°C.

Después de 30 min, se calienta la mezcla de reacción sobre baño de vapor durante 1 hr mientras se deja separar por destilación la mayor parte del exceso de amoníaco. Después de enfriamiento, se recoge por filtración la sal de amonio precipitada del ácido 3-etiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico. Se disuelve esta sal en agua caliente (75 ml) y se acidifica la solución mediante la adición de ácido clorhídrico. Después de enfriarlo, se recoge por filtración el ácido 3-etiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico precipitado y se le recristaliza en etanol acuoso de manera de obtener el compuesto con un punto de fusión de 225-227°C después de secarlos bajo presión reducida a 80°C.

EJEMPLO 30

Acido 4-fenoxi-3-propilo normal-tio-5-sulfamilbenzoico.

A) Acido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-propilo normal-tiobenzoico.

Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 5-amino-4-fenoxi-3-propilo normal-tiobenzoico (1,1 g) en el ejemplo 29A, se obtiene ácido 5-cloro-sulfonil-4-fenoxi-3-propilo normal-tiobenzoico.

B) Acido 4-fenoxi-3-propilo normal-tio-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando el ácido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-propilo normal-

416789



tiobenzóico en el ejemplo 29B, se obtiene ácido de 4-fenoxi-3-propilo normal-tio-5-sulfamilbenzóico con un punto de fusión de 209-209,5°C.

EJEMPLO 31

5 Acido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzóico.

A) Acido 3-butilo normal-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzóico.

Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzóico por ácido 5-amino-3-butilo normal-tio-4-fenoxibenzóico (1,27 g) en el ejemplo 29A, se obtiene ácido 3-butilo normal-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzóico.

10

B) Acido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzóico.

Reemplazando el ácido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzóico por ácido 3-butilo normal-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzóico en el ejemplo 29B, se obtiene ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzóico con un punto de fusión de 222-224°C.

15

EJEMPLO 32

Acido 3-butilo secundario-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzóico.

A) Acido 3-butilo secundario-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzóico.

20

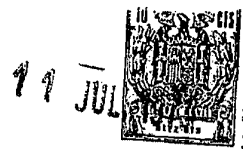
Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzóico por ácido 5-amino-3-butilo secundario-tio-4-fenoxibenzóico en el ejemplo 29A, se obtiene ácido 3-butilo secundario-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzóico.

B) Acido 3-butilo secundario-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzóico.

25

Se agrega ácido 3-butilo secundario-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzóico (1 g) a amoníaco acuoso concentrado (25 ml) entre 5 y 10°C. Se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 16 hr, después de lo cual se precipita ácido 3-butilo secundario-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzóico por adición de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 2,5. Después de recogerlo por

30



filtración, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlo bajo presión reducida a 80°C, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 192-193°C.

#### EJEMPLO 33

5 Acido 3-isobutiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Acido 3-isobutiltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico.

Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 5-amino-3-isobutiltio-4-fenoxibenzoico en el ejemplo 29A, se obtiene ácido 3-isobutiltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico.

10

B) Acido 3-isobutiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando el ácido 3-butilo secundario-tio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico por ácido 3-isobutiltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico en el ejemplo 32B, se obtiene ácido 3-isobutiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 193-194°C.

15

#### EJEMPLO 34

Acido 3-pentilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A una solución de ácido 5-amino-3-pentilo normal-tio-4-fenoxibenzoico (1, 33 g) en hidróxido de potasio 1 N (4 ml), se agrega nitrito de potasio (0, 35 g). Se agrega lentamente esta solución a una mezcla de ácido acético (10 ml), y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) mientras se agita y se mantiene la temperatura entre 2 y 5°C. Se vierte la mezcla de diazonio resultante en ácido acético (20 ml), saturado con anhídrido sulfuroso y que contiene cloruro de cobre (0, 2 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente con agitación. Después de enfriar, se decanta la capa acuosa del ácido 5-clorosulfonil-3-pentilo normal-tio-4-fenoxibenzoico aceitoso así formado, y se disuelve el producto aceitoso en amoníaco acuoso

20

25

30

416789



5 concentrado enfriado (25 ml). Se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 16 hr después de lo cual se precipita ácido 3-pentilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico por acidificación con ácido clorhídrico 4 N. Después de recogerlo por filtración, recristalizarlo en etanol acuoso y secarlos, se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 180-182°C.

EJEMPLO 35

Acido 3-isoamiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Acido 5-clorosulfonil-3-isoamiltio-4-fenoxibenzoico.

10 Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 5-amino-3-isoamiltio-4-fenoxibenzoico (1,33 g) en el ejemplo 29A y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene ácido 5-clorosulfonil-3-isoamiltio-4-fenoxibenzoico con un punto de fusión de 168-169°C.

15 B) Acido 3-isoamiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando el ácido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 5-clorosulfonil-3-isoamiltio-4-fenoxibenzoico en el ejemplo 29B y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene la sal de amonio y el ácido libre del ácido 3-isoamiltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico. Se obtiene el ácido con un punto de fusión de 226-227°C.

EJEMPLO 36

Acido 3-aliltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Acido 3-aliltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico.

25 Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 3-aliltio-5-amino-4-fenoxibenzoico (1,2 g) y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene ácido 3-aliltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico con un punto de fusión de 160-162°C.

B) Acido 3-aliltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

30 Se disuelve ácido 3-aliltio-5-clorosulfonil-4-fenoxiben-

416789

11 JUL. 1973



zoico (1 g) en amoníaco acuoso concentrado enfriado (20 ml) con  
agitación. Después de 1 hr se calienta la mezcla de reacción so-  
bre un baño de vapor durante 5 min, se la enfría y se precipita  
ácido 3-aliltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico mediante adición de  
5 ácido clorhídrico 4 N. Después de recogerlo por filtración, re-  
cristalización en etanol acuoso y secado, se obtiene el compuesto  
con un punto de fusión de 218-219°C.

EJEMPLO 37

Acido 4-fenoxi-3-propargiltio-5-sulfamilbenzoico.

10 A) Acido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico.

Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico  
por ácido 5-amino-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico en el Ejem-  
plo 29A y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene ácido  
5-cloro-sulfonil-4-fenoxi-3-propargiltiobenzoico con un punto de  
15 fusión de 177-179°C.

B) Acido 4-fenoxi-3-propargiltio-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando el ácido 5-clorosulfonil-3-aliltio-4-feno-  
xibenzoico por ácido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-propargiltioben-  
zoico en el ejemplo 36B y siguiendo el procedimiento descrito,  
20 con la excepción de que se prolonga el calentamiento sobre baño  
de vapor hasta 3 hr, se obtiene ácido 4-fenoxi-3-propargiltio-5-  
sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 197-198°C.

EJEMPLO 38

Acido 3-benciltio-4-(p-metilfeniltio)-5-sulfamilbenzoico.

25 A) Acido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-(p-metilfeniltio)benzoico.

Reemplazando la solución de ácido 5-amino-3-etiltio-4-  
fenoxibenzoico y el nitrito de sodio en hidróxido de sodio 1 N por  
una solución de ácido 5-amino-3-benciltio-4-(p-metilfeniltio)ben-  
zoico (0,76 g) y nitrito de sodio (0,15 g) en hidróxido de sodio  
30 0,2 N (10 ml) en el ejemplo 29A, y siguiendo el procedimiento des-

413789



crito, se obtiene ácido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-(p-metilfeniltio)benzoico con un punto de fusión de 188-190°C.

B) Acido 3-benciltio-4-(p-metilfeniltio)-5-sulfamilbenzoico.

5 Se agrega ácido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-(p-metilfeniltio)benzoico (0,5 g) a amoníaco acuoso concentrado (10 ml) con enfriamiento y agitación. Después de 2 hr a latemperatura ambiente, se calienta la mezcla de reacción sobre baño de vapor durante 5 min y, después de la adición de etanol (8 ml), se precipita el ácido 3-benciltio-4-(p-metilfeniltio)-5-sulfamilbenzoico mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N hasta pH 1,5. Después enfriarlos, se recoge el compuesto por filtración, se le recristaliza dos veces en etanol acuoso y se le seca al aire a la temperatura ambiente, Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 250-251°C, que cristaliza con 1 mol de etanol.

15

EJEMPLO 39

Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3-tienilmetiltio)benzoico.

A) Acido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-(3-tienilmetiltio)benzoico.

20 A una solución de ácido 5-amino-4-fenoxi-3-(3-tienilmetiltio)benzoico (3,5 g) en hidróxido de potasio 1 N (10 ml), se agregan nitrito de potasio (0,85 g). Se agrega lentamente la solución a una mezcla de ácido acético (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) mientras se agita y se mantiene la temperatura entre 2 y 5°C. Se vierte la mezcla de diazonio resultante en ácido acético (40 ml) saturado con anhídrido sulfuroso y que contiene cloruro de cobre (0,5 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ). Se hace burbujear anhídrido sulfuroso gaseoso a través de la mezcla de reacción a la cual se deja alcanzar la temperatura ambiente mientras se agita. Después de enfriar, se recoge por filtración el ácido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-(3-tienilmetiltio)benzoico precipitado, se le lava con ácido acético acuoso y se le seca bajo presión reducida

25

30

410789



a la temperatura ambiente.

B) Acido 4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3-tienilmetiltio)benzoico.

5 Reemplazando el ácido 3-aliltio-5-clorosulfonil-4-fenoxibenzoico por ácido 5-clorosulfonil-4-fenoxi-3-(3-tienilmetiltio)benzoico en el ejemplo 36B y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3-tienilmetiltio)benzoico con un punto de fusión de 222-224°C.

EJEMPLO 40

Acido 3-benciltio-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico.

10 A) Acido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-(p-metoxifenoxi)benzoico.

15 Reemplazando el ácido 5-amino-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 5-amino-3-benciltio-4-(p-metoxifenoxi)benzoico en el ejemplo 29A y utilizando 3 ml de hidróxido de sodio 1 N y 0,21 g de nitrito de sodio, se obtiene el ácido de 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-(p-metoxifenoxi)benzoico.

B) Acido 3-benciltio-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico.

20 Reemplazando el ácido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-(p-metoxifenoxi)benzoico en el ejemplo 29B, se obtiene el ácido 3-benciltio-4-(p-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 215-216°C después de secar bajo presión reducida a 80°C.

EJEMPLO 41

Acido 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico.

25 A) Acido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-feniltiobenzoico.

30 Se agita y se enfría a 5°C ácido 5-amino-3-benciltio-4-feniltiobenzoico (1,1 g), ácido acético (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml). A esta temperatura se agrega lentamente con agitación una solución concentrada de nitrito de sodio (0, 21 g). Se vierte la mezcla de diazonio resultante en ácido acético (20 ml) saturado con anhídrido sulfuroso y que contiene cloruro

410789

11 JUL.



de cobre (0,2 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente con agitación. Después de 30 min, se recoge el ácido 3-benciltio-5-clorosulfonil-4-feniltio-benzoico precipitado, se le lava con ácido acético acuoso y se le seca bajo presión reducida a la temperatura ambiente.

B) Acido 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico.

Reemplazando ácido 5-clorosulfonil-3-etiltio-4-fenoxibenzoico por ácido 3-bencilamino-5-clorosulfonil-4-feniltiobenzoico en el Ejemplo 29B, y disolviendo la sal de amonio resultante en etanol acuoso caliente (20 ml) en vez de agua, se obtiene ácido 3-benciltio-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 208-208,5°C.

EJEMPLO 42

Acido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Bisulfuro de 5,5'-diamino-3,3'-dicarboxi-6,6'-difenoxidifenilo.

Se calienta a 50°C una mezcla de ácido 5-amino-3-mercapto-4-fenoxibenzoico (2,6 g), hidróxido de sodio 1 N y etanol (25 ml). Se agrega entonces con agitación una solución de iodo (1,27 g) en etanol. Se acidifica la mezcla de reacción mediante el agregado de ácido clorhídrico 4 N y se precipita el bisulfuro de 5,5'-diamino-3,3'-dicarboxi-6,6'-difenoxidifenilo mediante la adición de agua (100 ml). Después de recogerlo y lavarlos con etanol acuoso, se obtiene el compuesto deseado con un punto de fusión de 282-283°C.

B) Bisulfuro de 3,3'-dicarboxi-5,5'-diclorosulfonil-6,6'-difenoxidifenilo.

A una solución de bisulfuro de 5,5'-diamino-3,3'-dicarboxi-6,6'-difenoxidifenilo (2,6 g) en hidróxido de sodio 1 N (10 ml) se agrega nitrito de sodio (0,7 g). Se agrega lentamente la solución a una mezcla de ácido acético (15 ml) y ácido clorhídrico



concentrado (15 ml) mientras se agita y se mantiene la temperatura entre 2 y 5°C. Se vierte la mezcla de diazonio resultante en ácido acético (30 ml), saturado con anhídrido sulfuroso y que contiene cloruro de cobre (0,3 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, con agitación, Después de agitación adicional durante 1 hr, se recoge por filtración el bisulfuro de 3,3'-dicarboxi-5,5'-diclorosulfonil-6,6'-difenoxidifenilo precipitado, se le lava con ácido acético acuoso y se le seca bajo presión reducida a la temperatura ambiente. Se obtiene el compuesto deseado con un punto de fusión de 225°C.

C) Bisulfuro de 3,3'-dicarboxi-6,6'-difenoxi-5,5'-disulfamildifenilo.

Se agrega bisulfuro de 3,3'-dicarboxi-5,5'-diclorosulfonil-6,6'-difenoxidifenilo (1 g) a amoníaco líquido (10 ml) en porciones durante 15 min. Se deja entonces separar por destilación el amoníaco en exceso mientras se mantiene el frasco de reacción a la temperatura ambiente. Se disuelve el residuo en agua (10 ml) y se precipita el bisulfuro crudo mediante acidificación con ácido clorhídrico 4 N. Después de recogerlo y recristalizarlo en etanol, se obtiene el bisulfuro de 3,3'-dicarboxi-6,6'-difenoxi-5,5'-disulfamildifenilo en un estado analíticamente puro.

D) Acido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Se disuelve disulfuro de 3,3'-dicarboxi-6,6'-difenoxi-5,5'-disulfamildifenilo (1,8 g) en carbonato ácido de sodio saturado (25 ml) después de la adición de carbonato ácido de sodio adicional (1 g). Después de agregar ditionito de sodio (1 g), se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 3 hr. La acidificación mediante ácido clorhídrico 4 N precipita ácido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico. Se recoge el compuesto y se le recristaliza en etanol/agua de modo de obtener el ácido

410789



deseado con un punto de fusión de 205-207°C.

EJEMPLO 43

Acido 3-butilo normal-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A) Sal sódica de ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

5

Durante 3 hr se agita a 50°C una mezcla de ácido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (0,6 g), carbonato ácido de sodio 1 N (25 ml) e ioduro de butilo normal (0,6 g). Después de enfriar, se recoge la sal sódica de ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico precipitada y se la lava con agua enfriada con hielo. El compuesto cristaliza como un trihidrato.

10

B) Acido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Se disuelve la sal sódica de ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (0,6 g) en agua caliente (25 ml) y se precipita el ácido libre por acidificación con ácido clorhídrico 1 N. Después de enfriar, se recoge el compuesto por filtración y se le recrystaliza en etanol acuoso de manera de obtener ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico con un punto de fusión de 221-223°C, después de secar bajo presión reducida a 80°C.

15

20

EJEMPLO 44

Acido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Se suspende ácido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (0,6 g) en agua (20 ml) y se ajusta el pH a 8 mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N. Se agrega bromuro de bencilo (0,35 g) a la solución resultante y se agita la mezcla de reacción durante 2 hr a la temperatura ambiente. Después de enfriar, se recoge por filtración la sal sódica precipitada de ácido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico. Se disuelve la sal en agua caliente (60 ml) y se acidifica la solución mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. Después de enfriar, se recoge por filtración el

25

30

416789

11 JUL.



ácido 3-benciltio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico precipitado y se le recrystaliza en etanol acuoso de modo de obtener el compuesto deseado que tiene un punto de fusión de 234-236°C después de secar bajo presión reducida.

5

EJEMPLO 45Acido 3-(2-furilmetiltio)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

A una solución de ácido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (1,6 g) en éter dietílico de glicol dietilénico (15 ml), se agrega carbonato de potasio anhidro (0,5 g) e ioduro de trimetilfurfurilamonio (2 g). Se agita la mezcla resultante a 110°C durante 4 hr, se la enfría y se la vierte en hidróxido de sodio 0,3 N (75 ml). Después de extraer dos veces en éter dietílico, se ajusta la capa acuosa a pH 3 por adición de ácido acético. Se extrae el producto de reacción en acetato de etilo y se evapora la solución orgánica resultante bajo presión reducida. Se tritura el residuo con acetona acuosa de modo de dar lugar a cristalización. Se recrystaliza el ácido 3-(2-furilmetiltio)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico, así obtenido, en etanol acuoso y se le seca. Se obtiene el compuesto con un punto de fusión de 214-216°C.

20

EJEMPLO 46Acido 4-fenoxi-3-(4-piridiletiltio)-5-sulfamilbenzoico.

Durante 4 hr se agita a 70°C una mezcla de ácido 3-mercapto-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (1,7 g), carbonato ácido de sodio (1 g), ditionito de sodio (1 g), 4-vinilpiridina (0,8 ml) y carbonato ácido de sodio acuoso saturado (17 ml). Después de enfriarla, se ajusta el pH de la mezcla a 4,5 mediante la adición de ácido acético. Se recoge por filtración el material precipitado, se le lava con agua y se le recrystaliza en etanol acuoso de modo de obtener ácido-4-fenoxi-3-(4-piridiletiltio)-5-sulfamilbenzoico.

30



410789

EJEMPLO 47

3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico de metilo.

5 Con cloruro de hidrógeno gaseoso se satura una mezcla de ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (2,5 g) y metanol (75 ml). Se deja calentar la mezcla de reacción durante la saturación. Después de enfriar y reposar durante 5 hr, se evapora la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se tritura el residuo con agua y suficiente cantidad de carbonato ácido de sodio para neutralizar los vestigios de ácido clorhídrico. Se recoge el 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoato de metilo precipitado y se le recrystaliza en metanol/agua de modo de obtener el éster con un punto de fusión de 121-123°C.

EJEMPLO 48

4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3-tienilmetiltio)benzoato de metilo.

15 Reemplazando el ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico por ácido 4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3-tienilmetiltio)benzoico en el ejemplo 47 y siguiendo el procedimiento descrito, se obtiene 4-fenoxi-5-sulfamil-3-(3-tienilmetiltio)benzoato de metilo con un punto de fusión de 148-149°C.

EJEMPLO 49

3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoato de cianometilo.

20 Durante 20 hr se somete a reflujo una mezcla de ácido 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico (2,3 g), cloracetónitrilo (1,4 g), trietilamina (0,61 g) y acetona seca (20 ml). Después de enfriar, se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina así formado y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Al residuo se agrega agua (35 ml) y acetato de etilo (75 ml), y se ajusta el pH de la capa acuosa a pH 7,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N. Se separa entonces la capa orgánica, se la lava con carbonato ácido de sodio diluido, se la seca y

25

30

1416789

21 JUL



se la evapora bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo en cloroformo/éter de petróleo de modo de obtener 3-butilo normal-tio-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoato de ciano metilo con un punto de fusión de 134-135° C

5.

N O T A

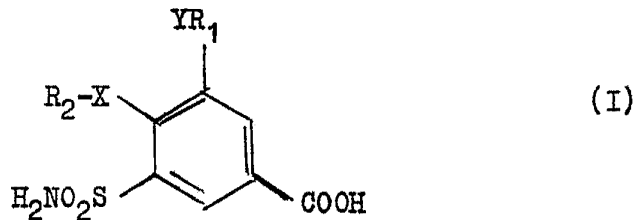
La patente de invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SULFAMILBENZOICO", con Prioridad de las Demandas de Patente en Inglaterra núm. 32909/72 de fecha 13-7-72, Patente en Inglaterra nº 51384/72 de fecha 7-11-72 y Patente en Inglaterra nº 03658/73 de fecha 24-1-73, según las características esenciales de las siguientes:

15.

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

1ª.- Método para producir nuevos derivados del ácido sulfamilbenzoico, de fórmula general I

20.



25.

30.

en donde R<sub>1</sub> está elegida del grupo que consiste en radicales alquilo, alquenilo, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena recta y ramificada; consistiendo además dicho grupo en radicales metilo y etilo monosustituídos con fenilo, furilo, tienilo y piridilo;

R<sub>2</sub> representa un radical fenilo, opcionalmente sustituido con un miembro elegido del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxilo y alcoxilo inferior; X e Y representan un miembro elegido del grupo que consiste en oxígeno y azufre; y las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, del ácido carboxílico de la fórmula I; y sus ésteres con cianometanol, alcohol bencílico y alcanoles C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el cual (a) se hace reaccionar

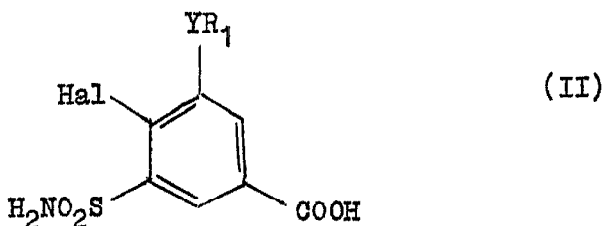
mCe

1416789

- 39 -



un compuesto de la fórmula II:

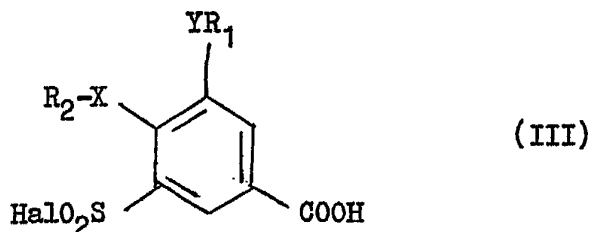


5.

o una sal o un éster del mismo, en que  $\text{R}_1$  e Y tienen los mismos significados definidos más arriba, y Hal representa halógeno, con un compuesto  $\text{R}_2\text{XH}$ , en que  $\text{R}_2$  y X tienen los mismos significados definidos más arriba; o (b) se trata con amoníaco

10.

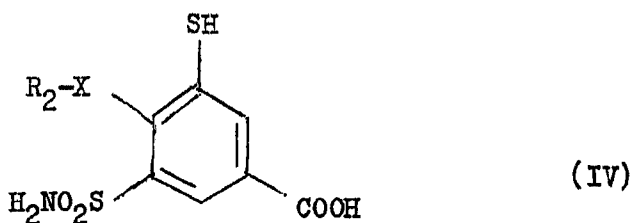
un compuesto de la fórmula III:



15.

o una sal o un éster del mismo, en que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , X e Y tienen los mismos significados definidos más arriba, y Hal representa halógeno; o (c) se somete a un proceso de alquilación un compuesto de la fórmula IV:

20.



25.

o una sal o un éster del mismo, en que  $\text{R}_2$  y X tienen los mismos significados definidos más arriba.

2ª.- METODO PARA PRODUCIR NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO SULFAMILBENZOICO.

Según queda sustancialmente descrito en la presente me-

./..

*mCe*

416789



moria, que consta de cuarenta hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 de julio de 1973

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S

5.

(LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AKTIE-SELSKAB)

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Berquero

ME