

+ 10012

P.- 55.484

HOE 72/F 289



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

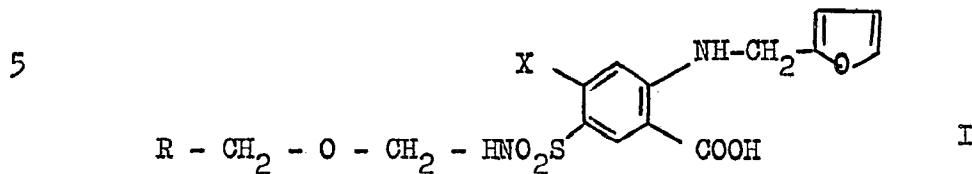
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
ACIDO ANTRANILICO"

(Clase Internacional C07c)

5.11.73.

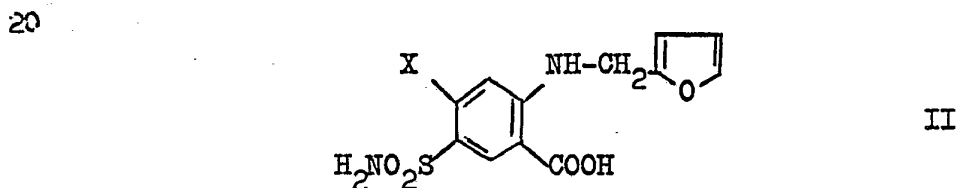


Objeto de la invención son derivados de ácido antranílico de la fórmula general I



10 en la que X significa un átomo de cloro o un resto feniloxi eventualmente substituído por átomos de halógeno o por restos alcohilo o alcoxi de bajo peso molecular, y R significa un resto alcohilo, eventualmente ramificado, con hasta 9 átomos de carbono.

15 Además es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I que está caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

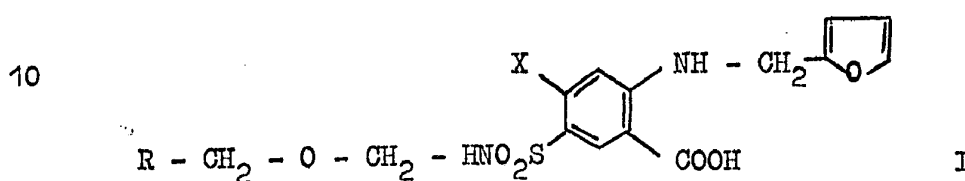


25 en la que X tiene el significado anterior, con formal-
5.11.73.



dehído en presencia de un alcohol de la fórmula $R-CH_2-OH$, en la que R tiene el significado anterior.

Los derivados de ácido antranílico de la fórmula general II reaccionan con formaldehído y con un alcohol primario ROH con separación de una molécula de agua para formar los nuevos compuestos de la fórmula general I



15 Los siguientes alcoholes primarios de la fórmula general $R-CH_2-OH$ entran en consideración, por ejemplo, como componentes de reacción: metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, 3-metil-butanol-(1), 2-etil-butanol-(1), n-pentanol, 3-metil-pentanol-(1), n-hexanol, 3,5,5-trimetil-hexanol-(1), n-heptanol, 20 n-octanol, n-nonanol y n-decanol.

La reacción se lleva a cabo calentando el derivado de ácido antranílico de la fórmula general II con un gran exceso del alcohol considerado y con 1,5 a 3 equivalentes molares de formaldehído, durante varias

25 5.11.73.



horas, con agitación, a temperaturas entre 60 y 100°C. El formaldehído se emplea ventajosamente en forma de su solución acuosa al 30 a 40 por ciento. Sin embargo se puede también, en especial cuando se emplean alcoho-
5 les superiores, introducir a temperatura ambiente una cantidad correspondiente de formaldehído gaseoso en la suspensión del derivado de ácido antranílico en el alcohol considerado, y posteriormente calentar a la temperatura de reacción necesaria.

10 La cantidad del alcohol primario se elige de forma que la mezcla de reacción permanezca agitable y que al final se obtenga una solución transparente. Por lo general es suficiente una proporción en peso de derivado de ácido antranílico:alcohol de 1:5 a 1:10.
15 No obstante se pueden también elegir sin inconveniente diluciones mayores. Es posible la adición de otro disolvente, pero por lo general no es necesaria. Las temperaturas óptimas de reacción están en el intervalo desde 75 hasta 85°C.

20 El curso de la reacción se puede vigilar bien por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, pudiéndose alimentar directamente la solución de reacción. Se consigue una buena separación, por ejemplo, con el eluyente dioxano-agua-acetato de etilo-benceno
25 (18:2:4:5), en el que los productos del procedimiento

5-11-73.



tienen valores R_f significativamente mayores que los productos de partida de la fórmula general II. A una temperatura de reacción de 80°C la conversión es por lo general completa al cabo de como máximo 5 horas.

5 En el caso de que el producto de reacción no cristalice al enfriar la solución transparente de reacción a la temperatura ambiente, se concentra por evaporación, ventajosamente en vacío, a temperaturas inferiores a 80°C. Por regla general el residuo cristaliza lentamente a temperatura ambiente.

10

 Para la purificación se recrystaliza ventajosamente en el mismo alcohol que se empleó para la reacción. Caso de emplearse otro alcohol, en especial si es de bajo peso molecular, el resto $R-CH_2-O-$ del producto del procedimiento puede ser desplazado durante la recrystalización por el resto del alcohol en cuestión. Los productos del procedimiento con restos R de alto peso molecular se pueden recrystalizar, en ciertas circunstancias, en ácido acético glacial o en mezclas de ácido acético-agua.

15

20

 Se seca al abrigo de la luz, a 40°C y 0,1 torr hasta constancia de peso.

 Los nuevos compuestos son estables en forma sólida y no se alteran, por ejemplo, ni siquiera por calentamiento durante varias horas a temperaturas de al

25

5.11.73.



rededor de 100°C. Bajo la acción de la luz se colorean de amarillento y por ello deben ser conservados al abrigo de la luz. En presencia de agua, en especial por ácidos o bases acuosos, se hidrolizan de forma relativamente rápida.

5

Por el procedimiento según la invención se pueden preparar, además de los compuestos descritos en los ejemplos, de preferencia los siguientes derivados de ácido antranílico:

10

ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-(n-propoximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(3-metilbutiloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-(3-metilbutiloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-

15

(n-pentiloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-hexiloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-(n-hexiloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-heptiloximetil-sulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-

20

furilmetil)-4-fenoxi-5-(n-heptiloximetil-sulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-(n-octiloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-noniloximetilsulfamoil)-antranílico,

25

ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-deciloximetilsulfamoil)-antranílico, ácido N-(2-furilmetil)-4-(2-, 3- ó

5.11.73.



4-cloro-fenoxi)-5-(n-butiloximetilsulfamoil)-antranílico,
ácido N-(2-furilmetil)-4-(2-, 3- ó 4-metil-fenoxi)-
-5-(n-butoximetilsulfamoil)-antranílico y ácido N-(2-fu
rilmetil)-4-(2-, 3- ó 4-metoxi-fenil)-5-(n-butiloximetil
5 sulfamoil)-antranílico.

Los nuevos productos del procedimiento son
valiosos agentes diuréticos y saluréticos. El progreso
especial con relación a las substancias de partida de
la fórmula general I, cuyo efecto diurético y salurético
10 co es ya conocido, consiste en que aquéllos ejercen
ciertamente una segregación de iones sodio y cloro tan
masiva como éstas, pero aumentan sólo ligeramente la se
gregación de potasio. Este efecto, terapéuticamente muy
deseable, se pone de manifiesto en la tabla siguiente,
15 en la que se reúnen los efectos diuréticos y salurético
cos en ratas de algunos productos del procedimiento,
por un cociente de sodio-potasio relativamente alto. El
efecto es tan favorable que se puede esperar que, con
el empleo de estos compuestos en la terapia humana, in-
20 cluso en una medicación prolongada, se pueda conseguir
un nivel de potasio normal en el organismo sin medidas
adicionales (combinación con substancias retentivas del
potasio, substitución del potasio).

El efecto diurético de los nuevos produc-
25 tos del procedimiento, expresado en la tabla siguiente
5.11.73.



5 por el índice L de Lipschitz, es por el contrario signi-
ficativamente más suave. A pesar de ello es aún signifi-
cativamente más acusado que el de todos los preparados
comerciales conocidos del grupo de las tiazidas, como
por ejemplo el clorhidrato de tiazida. En el caso del
empleo de los nuevos compuestos para el tratamiento de
la hipertonia se combinarán con un agente antihipertóni-
co, como es hoy usual generalmente. En tales combina-
ciones el suave efecto diurético de los productos del
10 procedimiento es una ventaja decisiva, puesto que su
efecto sinérgico se basa no en un aumento de la se-
gregación de agua, sino sobre todo en la mayor segrega-
ción de cloruro sódico.

15 En la tabla siguiente se comparan el efec-
to diurético y salurético del preparado comercial Furo-
semida (I), a una dosis de 50 mg/kg peroral en ratas,
con los de los correspondientes derivados etoximetíli-
co, n-propoximetílico, n-butoximetílico y n-octiloxime-
tílico II, III, IV y V, cuya preparación se describe
20 en los ejemplos 2, 3, 4 y 7.

5.11.73.



Preparado ensayado	L	mmol/kg/5h		Cl ⁻	Na ⁺ K ⁺	Cl ⁻ Na ⁺ + K ⁺	Volumen de orina [ml/kg/5h]
		Na ⁺	K ⁺				
I Furosemida	4,9	5,1	2,0	7,2	2,5	1,0	72,5
II Etoximetil-furosemida	2,4	3,9	1,3	5,6	3,1	1,1	48,6
III n-propoximetil-furosemida	2,0	6,1	1,8	6,0	3,4	0,8	54,7
IV n-butoximetil-furosemida	3,0	5,9	1,3	6,7	4,5	0,9	56,9
V n-octiloximetil-furosemida	1,7	7,4	1,7	7,9	4,3	0,9	64,3

5.11.73.



Como preparados terapéuticos de los nuevos compuestos vienen al caso sobre todo tabletas, grageas y cápsulas. En estos preparados los productos del procedimiento se encuentran de preferencia en forma de los
5 ácidos carboxílicos libres. La dosis terapéutica unitaria de la sustancia activa en estos preparados está en el intervalo entre 5 y 500 mg.

Especialmente para el tratamiento de la hipertensión estos preparados pueden contener, además
10 de los materiales de carga y excipientes usuales, también un hipotensor, como por ejemplo reserpina, α -metil dopa, guanetidina, hidralazina o clonidina.

Ejemplo 1

Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-metoximetilsulfamoil-
15 -antranílico.

Se calientan a reflujo durante 8 horas 33,1 g (0,1 moles) de ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-sulfamoilantranílico con 0,3 l de metanol y 30 cm³ de solución acuosa de formaldehído al 30 por ciento. De la
20 solución transparente de reacción cristaliza el producto final en un plazo de 2 días a +10°C en forma de prismas incoloros. Después de filtrar con succión y lavar con metanol, se seca a 60°C/0,1 torr.

Rendimiento: 11,3 g (29% del teórico), punto de descom-
25 posición 163-164°C

5.11.73.



Después de la recristalización en metanol al 50 por ciento, el punto de descomposición es de 170-171°C.

Ejemplo 2

5 Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-etoximetilsulfamoil-an-
tranílico

La reacción transcurre análogamente a la del ejemplo 1 con 0,3 l de etanol en lugar de metanol y con 5 horas de reflujo.

10 Rendimiento: 31,3 g (80% del teórico), punto de descom-
posición 135-136°C

La recristalización en etanol eleva el punto de descomposición a 136-137°C. Rendimiento final 23,7 g.

15 Ejemplo 3

Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-propoximetilsulfa-
moil)-antranílico

20 La reacción transcurre análogamente a la del ejemplo 1, con 0,3 l de n-propanol en lugar del metanol y con 5 horas de reflujo. La solución transparente de reacción se evapora a vacío a continuación y el residuo amorfo se recristaliza en unos 100 cm³ de n-propanol.

Rendimiento: 13,1 g (32,5 del teórico), punto de descom-
posición 143-144°C.

25
5.11.73.



Ejemplo 4

Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-butoximetilsulfamoil)-antranílico

5 La reacción transcurre análogamente a la del ejemplo 1, con 0,3 l de n-butanol en lugar del metanol y con 5 horas de reflujo. De la solución transparente de reacción cristaliza el producto final en un plazo de 2 días a + 20°C.

10 Rendimiento: 17,8 g (43% del teórico), punto de descomposición 146-147°C

Ejemplo 5

Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-isobutoximetilsulfamoil-antranílico

15 La reacción transcurre análogamente a la del ejemplo 1, con 0,3 l de isobutanol en lugar del metanol. La solución de reacción se concentra completamente por evaporación a vacío y el residuo se recrystaliza en isobutanol.

20 Rendimiento: 24,0 g (57% del teórico), punto de fusión 118-120°C

Ejemplo 6

Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-pentoximetilsulfamoil)-antranílico

25 La reacción transcurre análogamente a la del ejemplo 1, con 0,25 l de n-pentanol en lugar del me

5.11.73.



tanol. Después de la concentración de la solución de reacción por evaporación a vacío se obtiene una resina incolora, que se cristaliza en el curso de 2 días a temperatura ambiente. La torta cristalina se tritura bien a temperatura ambiente con 50 cm³ de n-pentanol, se filtra con succión y se lava con diisopropiléter.

Rendimiento: 28,5 g (66% del teórico), punto de fusión 124-126°C

Ejemplo 7

10 Acido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-(n-octiloximetilsulfamoil)-antranílico

La reacción transcurre análogamente a la del ejemplo 1, con 0,2 l de n-octanol en lugar del metanol. La solución transparente de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación a vacío, a una temperatura máxima del baño de 60°C. El residuo amorfo cristaliza en el curso de una semana a temperatura ambiente. El producto bruto se tritura brevemente a unos 50°C con 150 cm³ de ácido acético al 50 por ciento. Después de dejarlo en reposo durante una hora a temperatura ambiente se filtra con succión, se lava con agua y se seca a 40°C/0,1 torr.

Rendimiento: 33,2 g (70% del teórico), punto de fusión 120-122°C

5.11.73.



Ejemplo 8

Acido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-etoximetilsulfamoil-
-antranílico

5 Una mezcla de 38,9 g (0,1 moles) de ácido
N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-antranílico, 0,4 l
de etanol y 30 cm³ de solución acuosa de formaldehido
al 30 por ciento se calienta a reflujo durante 5 horas.
De la solución transparente de reacción cristaliza el
producto final en un plazo de 2 días a temperatura am-
10 biente.

Rendimiento: 28,5 g (64% del teórico), punto de descom-
posición 147°C

Ejemplo 9

Acido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-(n-butoximetilsulfa-
15 moil)-antranílico

Una mezcla de 38,9 g (0,1 moles) de áci-
do N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-antranílico,
1,5 l de n-butanol y 40 cm³ de una solución acuosa de
formaldehido al 30 por ciento se agita durante 5 horas
20 a 100°C. A continuación, la solución transparente de
reacción obtenida se concentra por evaporación a vacío.
El residuo se deja cristalizar a temperatura ambiente,
se tritura la torta cristalina con 100 cm³ de n-butanol,
se filtra con succión y se lava con poco n-butanol y
25 seguidamente con diisopropiléter.

5.11.73.



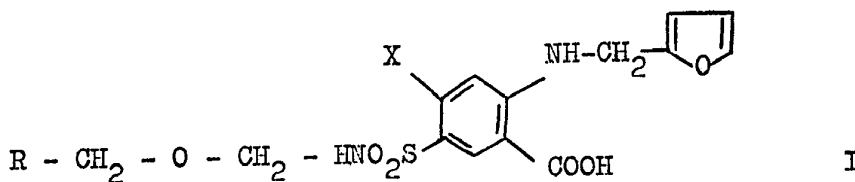
Rendimiento: 34,1 g (71% del teórico), punto de descom-
posición, 150°C en adelante

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 29 de Septiembre de 1972, bajo el No P 22 47 828.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

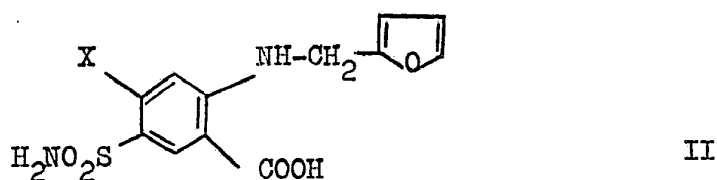
1a.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido antranílico de la fórmula general I



5.11.73.



5 en la que X significa un átomo de cloro o un resto feniloxi eventualmente substituído por átomos de halógeno o por restos alcohilo o alcoxi de bajo peso molecular, y R significa un resto alcohilo eventualmente ramificado, con hasta 9 átomos de C, caracterizado porque se hacen reaccionar ácidos sulfamcoil-antranílicos de la fórmula general II



10 en la que X tiene el significado anterior, con formaldehído en presencia de un alcohol de la fórmula R-CH₂-OH, en la que R tiene el significado anterior.

2^a.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido antranílico.

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

5.11.73.



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

Madrid, 10 de Mayo de 1973

P. A.

Memoria de la Comisión
Por favor *[Handwritten signature]*

G.D.S.
5.11.73.