

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

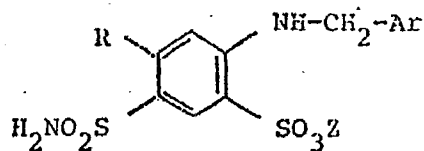
10 ES	11	21	NUMERO	469058	10 A1
FECHA DE PRESENTACION				22.ABR.1978	

20 OCT. 1978

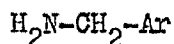
PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
P 27 18 871.2		28-4-77	R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07D307/06, 333/08; A61K 31/34, 31/38		
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 5-SULFAMOIL-ORTOANILICOS".			
71 SOLICITANTE (ES) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 086)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.			
72 INVENTOR (ES) Dr. Karl Sturm y Dr. Roman Muschaweck.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.160)			

1 Objeto de la invención es un procedimiento para
la preparación de ácidos 5-sulfamoil-ortoanilicos y sus sa-
les, activos como diuréticos y saluréticos, de la fórmula
general I



10 en la que R significa un átomo de cloro o de bromo, el gru-
po metilo, o un radical feniloxi o feniltio eventualmente
sustituído con un átomo de cloro o de bromo o con un radi-
cal metilo o metoxi, Ar significa un radical furilo o tie-
15 nilo, y Z significa un átomo de hidrógeno, un ión metálico,
un ión amonio o un ión amonio sustituido, fisiológicamente
compatible, de preferencia un ión de un metal alcalino, ca-
racterizado porque una amina de la fórmula general II



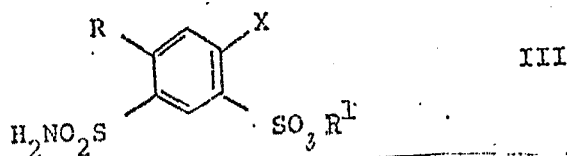
II

en la que Ar tiene el significado antes citado, se hace
reaccionar con un derivado bencenosulfamilo de la fórmula
general III

25

060978

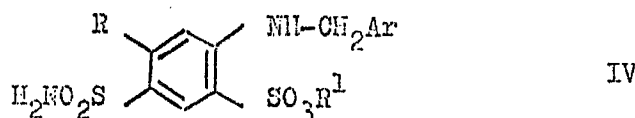
1



5

En la que R tiene el significado anterior, R¹ significa un radical aromático eventualmente sustituido o un ión hidrógeno, un ión metálico, un ión amonio o un ión amonio terciario y X significa un átomo de halógeno, pero X, en el caso de que R represente Cl o Br y R¹ represente un radical aromático eventualmente sustituido, significa un átomo de flúor y el grupo sulfonamido está protegido eventualmente por un radical fácilmente separable por hidrólisis, y eventualmente los compuestos obtenidos de la fórmula IV

15



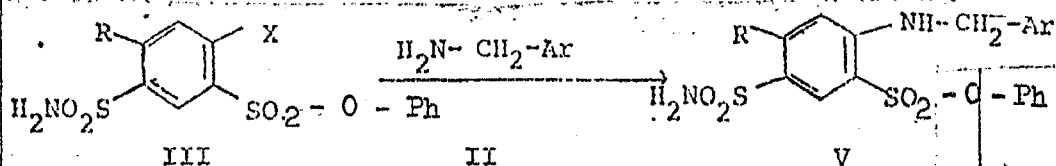
20

se separan a continuación por hidrólisis, y eventualmente los compuestos obtenidos se transforman en los ácidos libres o en otras sales fisiológicamente compatibles.

Si R¹ en la fórmula III significa un radical aromático, se obtiene primeramente un éster de la fórmula V

25

060978

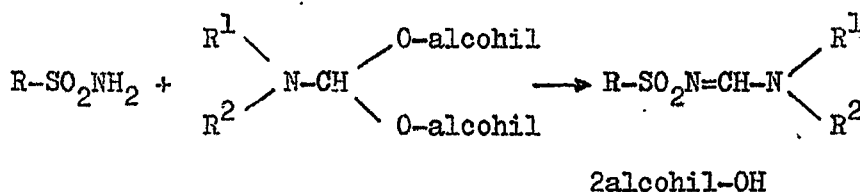


1 Como componente fenólico de la agrupación éster
de ácido sulfónico en III entran en consideración, además
de fenol, de preferencia fenoles sustituidos, tales como
5 por ejemplo orto-cresol, meta-cresol y para-cresol, 4-clo-
rofenol, 4-nitrofenol, 4-oxianisol, 4-oxifenetol, 3,5-di-
metilfenol, 3,4-dimetilfenol y 3,5-diclorofenol, habiendo
de tenerse en cuenta que la velocidad de saponificación del
grupo éster de ácido sulfónico resulta aumentada por susti-
tuyentes atrectores de electrones (NO_2) en la porción de
10 fenol, y resulta disminuida por sustituyentes donadores de
electrones (OCH_3) y sustituyentes en posición orto en la
porción de fenol. Son muy especialmente adecuados, por ejem-
plo, los ésteres fenílicos no sustituidos, y los ésteres
cresílicos que por regla general cristalizan aún mejor. En
15 lugar de los fenoles sustituidos antes citados, se pueden
emplear también compuestos oxiaromáticos de más alto peso
molecular, como por ejemplo 1-naftol o 2-naftol, 2-oxicar-
bazol, 4-oxidifenilo o 6-oxiquinoleína.

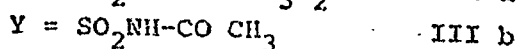
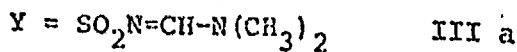
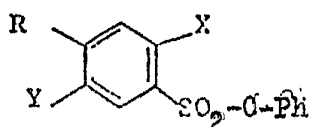
20 El átomo de halógeno X intercambiable es prefe-
rentemente F o Cl. Los compuestos fluorados, en la reac-
ción con la amina de la fórmula general II, conducen a ren-
dimientos casi cuantitativos, pero requieren un gasto pa-
ra síntesis relativamente elevado. Por lo tanto, técnica-
mente es ventajoso emplear como material de partida los
25 compuestos clorados.

060978

1 Antes de la condensación con la base, el grupo
 sulfonamido en los compuestos de la fórmula general III
 puede ser sustituido con un radical fácilmente separable
 por hidrólisis. En primer lugar son adecuadas para ello
 5 la condensación con formamidoacetales para formar aminome-
 tilidensulfonamidas

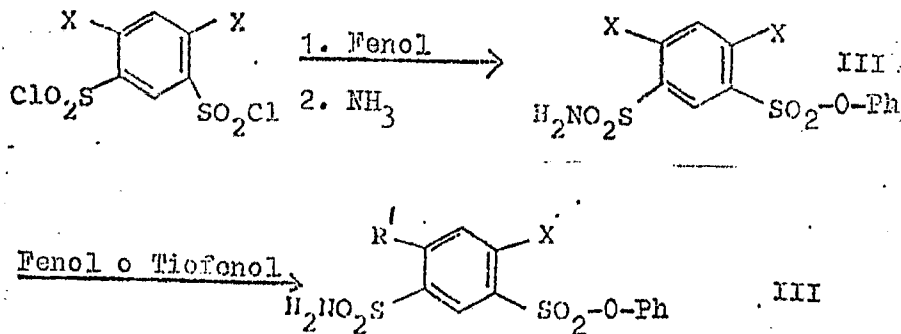


10 y la reacción con cloruros o anhídridos de ácidos carboxí-
 licos para formar las correspondientes monoacil-sulfonami-
 das. Se prefiere la reacción con dimetilformamido-dimetil-
 15 acetal en dimetilformamida a 40 - 80°C para formar III a,
 y la reacción con anhídrido de ácido acético en piridina
 para formar III b.



20 Los derivados antes citados se desdoblan fácilmen-
 te en la saponificación alcalina subsiguiente, volviéndose
 a formar la sulfonamida no sustituida.

1 Las sustancias de partida de la fórmula general
 III, en la que R¹ significa un radical aromático y R sig-
 nifica un radical fenoxi o feniltio eventualmente sustituf-
 do, pero no el grupo metilo, pueden ser preparadas por ejem-
 5 plo según el esquema siguiente (véase Ejemplo 1):



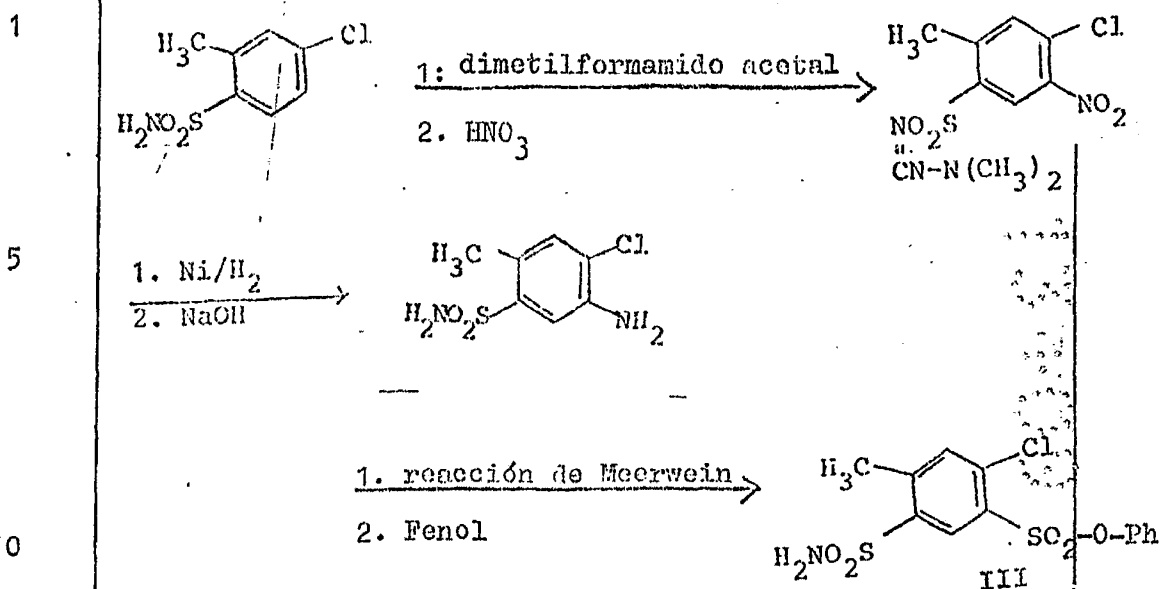
15 (R' = radical fenoxi o feniltio (sustitufido))

Los compuestos III con R = CH₃ y R¹ = radicalaro-
 mático se sintetizan ventajosamente según el esquema si-
 guiente (véase Ejemplo 5):

20

25

060978



15

20

En la reacción de III se emplea al menos 1 equivalente molar de la base de la fórmula II, de preferencia furfurilamina o 2-tenilamina, y eventualmente un fijador de ácidos, tal como por ejemplo piridina, trietilamina, dimetilamilina, carbonato sódico o potásico. Ventajosamente se emplean 2 a 3 equivalentes molares de la base II y se añade un agente diluyente indiferente miscible con agua,

25

tal como por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, éter dimetílico de dietilenglicol, dioxano, hexametiltriamida de ácido fosfórico o tetrametilurea, o se emplean más de 3 equivalentes molares de II y se trabaja sin adición de ningún agente diluyente.

Las temperaturas de reacción están, en el caso

1 de X = F, entre 20 y 130°C, en el caso de X = Cl entre 50 y 160°C.

5 Para el tratamiento, la mezcla de reacción se introduce en ácidos acuosos diluidos, preferentemente en ácido acético, separándose en muchos casos el producto final ya en forma cristalina, y pudiendo ser purificado por recristalización en metanol, etanol, isopropanol, o mezclas de estos alcoholes con agua. Los productos brutos amorfos se recogen ventajosamente en un disolvente orgánico adecuado, ventajosamente acetato de etilo, la solución se concentra, y el producto final se precipita en forma cristalina por adición, en porciones, de un no disolvente, tal como por ejemplo éter diisopropílico, éter dietílico o éter de petróleo, o se concentra completamente por evaporación y se recristaliza en otro disolvente orgánico, tal como por ejemplo tolueno, xileno, nitrometano, ciclohexano o acetonitrilo. Los productos que no se pueden hacer cristalizar por estos métodos, se cromatografían ventajosamente en una columna de gel de sílice.

15 20 La saponificación alcalina subsiguiente de los productos intermedios de la fórmula general V para formar los productos finales de la fórmula general I, se lleva a cabo con bases inorgánicas, ventajosamente con lejía acuosa de sosa o de potasa 1 a 5 n en exceso. La velocidad de saponificación resulta influenciada tanto por el radical

25

060978

1 Ph como también por el radical R, por lo que los tiempos
de reacción pueden oscilar entre 1 y 10 horas. En el caso
de radicales R y Ph de mayor peso molecular puede ser ven-
5 tajoso añadir a la mezcla éter dimetílico de dietilengli-
col o dioxano, para obtener una solución homogénea en ca-
liente.

10

15

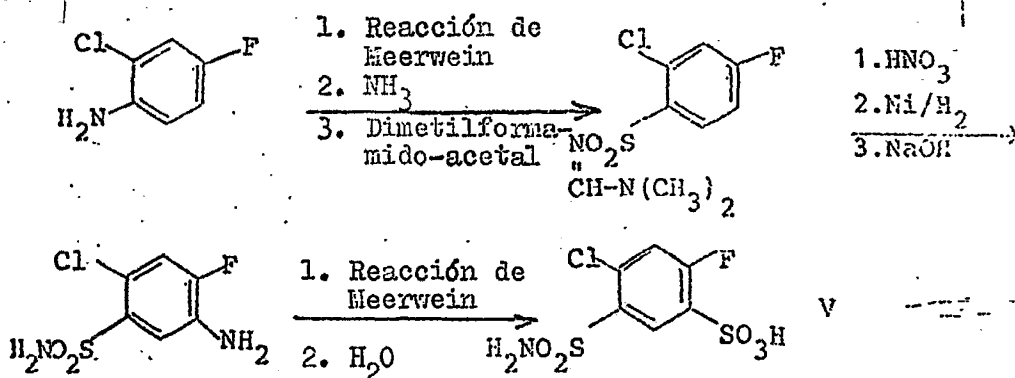
20

25

060978

Si R^1 en la fórmula III significa hidrógeno, un ión metálico o de amonio, se obtienen directamente los productos del procedimiento de la fórmula general I, y se desdobla por hidrólisis básica un grupo protector eventualmente presente.

La preparación de las sustancias de partida de la fórmula general III, en que R^1 significa hidrógeno o un ión metálico o de amonio, con $R = Cl$ ó Br puede realizarse, por ejemplo, según el siguiente esquema, o de un modo análogo (véase Ejemplo 8):



Los ácidos sulfónicos o las sales de la fórmula general III, en que R significa un radical fenoxi (sustituido) o CH_3 , pueden obtenerse de modo sencillo por saponificación alcalina de los arilésteres de ácidos sulfónicos de la fórmula general III, antes descritos.

1 Los productos del procedimiento, en forma de los
ácidos sulfónicos libres, son solubles en agua con extre-
mada facilidad, y a causa de su reacción fuertemente ácida
son también inestables, en especial cuando el radical bási-
5 co significa un radical furfurilamino. Cuando son necesarios
en casos especiales, se puede enviar ventajosamente una so-
lución acuosa de cualquier sal a través de un intercambia-
dor de iones ácido fuerte, en la forma H^+ .

10 Para fines terapéuticos se emplean preferentemente
las sales de metales alcalinos, muy estables, fácilmente so-
lubles en agua con reacción neutra, de preferencia las sa-
les de sodio o potasio, siendo generalmente las sales sódi-
cas más fácilmente solubles en agua que las sales potásicas.
Para fines especiales, en ciertas circunstancias, entran tam-
15 bién en consideración las sales de calcio y de magnesio. Te-
rapéuticamente valiosas pueden ser también las sales de amo-
nio.

20 Como sales con una solubilidad en agua especialmen-
te buena se mencionarán, por ejemplo, las sales de dietano-
lamonio, N,N,N-tris-hidroximetilamonio y glucosamonio. Mu-
cho más frecuentemente es deseable reducir la solubilidad
en agua mediante formación de sales con bases especiales,
para eventualmente conseguir un efecto de liberación retar-
dada en el caso de administración oral. Componentes amíni-
cos adecuados para tales sales son, por ejemplo, dicitclohe-
25 xilamina, N,N'-dibenciletildiamina, 2-aminotiazol, 2-ami-

1 notiazolina, xantínol y tetramisol.

5 Gran importancia farmacológica la tienen también las sales de los productos del procedimiento con compuestos básicos retenedores de potasio, tales como por ejemplo Amilorid o Triamteren, o también con agentes antihipertensores básicos, como por ejemplo Clonidina, Dihidralazina o Guanetidina.

10 Como lo han indicado ensayos con ratas y perros, los nuevos productos del procedimiento son excelentes salidiuréticos, con una iniciación de efecto muy rápida y una duración del efecto de 4 a 10 horas. Una ventaja especial de los nuevos compuestos es la favorable relación de sodio-potasio.

15 Para la utilización terapéutica es muy ventajosa además la elevada solubilidad en agua de los productos del procedimiento, y el pH neutro de las soluciones acuosas. En especial para la administración intravenosa son por ello idealmente adecuados. También después de administración oral, los productos del procedimiento son confiablemente activos, iniciándose el efecto 1 - 2 horas después de la administración.

20 En la terapia humana, para la administración intravenosa entran en consideración de preferencia soluciones acuosas para inyección con un contenido total de 0,1 a 50 mg de las sales de metales alcalinos, y, para la administración oral, tabletas, grageas o cápsulas con 1 a 200 mg de

1 sustancia activa y los excipientes y materiales de carga habituales.

5 La invención se ilustra más detalladamente por los ejemplos siguientes. Además de los productos finales descritos en los ejemplos, se pueden preparar los siguientes compuestos según la invención:

10

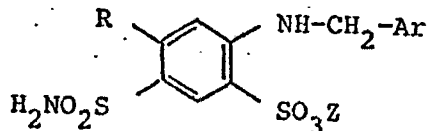
15

20

25

060978

1



5

R	Ar	Z
---	----	---

3-Clorofeniloxi	2-tienil	K
3-Toliloxi	2-tienil	K
3-Bromofenoxi	2-furil	K
4-Bromofenoxi	2-furil	K
3-Bromofenoxi	2-tienil	K
3-Clorofeniltio	2-furil	Na
3-Toliltio	2-furil	Na
2-Toliltio	2-furil	Na
3-Metoxifeniltio	2-furil	Na

10

15

Ejemplo 1:

Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-
-ortoanfílico

20

a) 45,4 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles) y 150 ml de furilamina recientemente destilada se agitan durante una hora a 80°C, y a continuación se elimina en vacío la amina en exceso. El residuo de concentración por evaporación se

25

1 reparte entre 1,0 litros de ácido acético al 10 por ciento
y 0,3 litros de acetato de etilo, se separa la fase orgáni-
ca y se lava dos veces más con 0,3 litros de ácido acético
5 al 5 por ciento y 0,3 litros de agua cada vez. La solución
seca en acetato de etilo se concentra por evaporación, y
a partir del residuo se aísla el éster para-cresílico de
ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-ortoanílico
por 2 recristalizaciones en etanol.

10 10,5 g de cristales incoloros (20% de la teoría), punto
de fusión 175-176°C

b) 5,2 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-
-4-fenoxi-5-sulfamoil-ortoanílico (10 milimoles) se calien-
tan a reflujo durante 2 horas con 50 ml de NaOH 2 n. A con-
tinuación, la solución de reacción transparente se ajusta
15 a pH 5, a la temperatura ambiente, con HCl 5 n, y se eli-
mina el para-cresol por extracción mediante agitación con
50 ml de éter diisopropílico. Después de la concentración
de la solución acuosa a 30 ml y de la neutralización con
HCl 2 n, cristaliza el producto final durante la noche a
20 la temperatura ambiente. Se seca a 60°C.

3,4 g de cristales incoloros (75% de la teoría), punto de
descomposición 232°C

Material de partida:

25 A la solución de 344 g de dicloruro de ácido 1,3-dicloroben-
ceno-4,6-disulfónico (1,0 mol) y 108 g de para-cresol en

- 1 4,0 litros de tetrahidrofurano se añaden gota a gota, a
5-10°C y con agitación, 101 g de trietilamina, disueltos
en 1,0 litros de tetrahidrofurano, en un intervalo de una
hora. A continuación se hace pasar a través de la mezcla
5 de reacción a 5-10°C amoníaco gaseoso en exceso. Después
se añade una cantidad de agua tal que pasen a disolución
el cloruro amónico y el clorhidrato de trietilamina, se
neutraliza con HCl, se concentra en vacío hasta un tercio
del volumen, y el concentrado se mezcla con 3 litros de
10 agua. El producto bruto precipitado en forma amorfa se se-
para por decantación y se disuelve con calentamiento en 1
litro de etanol. Después de dejar en reposo durante la no-
che a la temperatura ambiente, se filtra con succión el
15 bis-éster-para-cresílico de ácido 1,3-diclorobenceno-4,6-
-disulfónico cristalino separado (aproximadamente 75 g,
producto secundario), el filtrado se mezcla en porciones
con 0,5 litros de agua y se deja cristalizar durante un
día a la temperatura ambiente. Después de la filtración
con succión se seca sobre baño de vapor.
- 20 245 g de éster para-cresílico de ácido 2,4-dicloro-5-sulfa-
moilbencenosulfónico (62% de la teoría), punto de fusión
155-157°C
- 25 39,7 g de este éster (0,1 moles) se agitan durante 2 horas
a 110°C con 11,3 g de fenol y 6,9 g de carbonato potásico
en polvo en 125 ml de dimetilformamida. A continuación se

1 elimina el disolvente en vacío, y el residuo se extrae dos veces con agua caliente. La porción cristalina no disuelta se filtra con succión y se recrystaliza en metanol. Se obtienen

5 19,3 g de éster orto-cresílico de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamoilbencenosulfónico (43% de la teoría), punto de fusión 157-159°C

Otros 8 g del compuesto se obtienen concentrando por evaporación las aguas madres y cromatografiando el residuo con tolueno/acetato de etilo (0 a 10% de acetato de etilo) en una columna de gel de sílice (300 g) empastada con tolueno.

De modo análogo se pueden obtener las otras sustancias de partida de la fórmula general III.

Ejemplo 2

15 Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-toliloxi)-5-sulfamoil-ortoanílico

20 a) 46,8 g (0,1 mol) de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(4-toliloxi)-5-sulfamoil-bencenosulfónico se calientan a 80-85°C durante una hora con agitación con 100 ml de furilamina, y la solución de reacción se trata después de modo análogo al del ejemplo 1 a. El producto bruto amorfo, disuelto en 100 ml de tolueno, se lleva a una columna de 500 g de gel de sílice empastados con tolueno, y se eluye primero con tolueno y después con adición de acetato de etilo (creciente continuamente hasta un máximo de 8%). Las

1 fracciones correspondientes al producto principal se concentran por evaporación, el residuo cristalino se tritura con éter diisopropílico y se filtra con succión. Se seca a 80°C/0,1 torr.

5 33 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-toliloxi)-5-sulfamoil-ortoanílico (62% de la teoría), punto de fusión 136-138°C.

10 b) 5,3 g del éster obtenido en a) (19 milimoles) se calientan sobre baño de vapor durante 30 minutos y con agitación con 50 ml de NaOH 1 n. El producto de la saponificación se aísla de modo análogo al del ejemplo 1 b, se recristaliza en solución acuosa al 5 por ciento de NaCl, y se seca a 60°C/0,1 torr.

15 3,2 g de cristales incoloros (70% de la teoría), descomposición a partir de 236°C

Material de partida:

20 La mezcla de 39,7 g de éster para-cresílico de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles), 6,9 g de carbonato potásico en polvo, 120 ml de dimetilformamida, y 10,8 g de para-cresol, se agita durante una hora a 115°C. A continuación la dimetilformamida se elimina en vacío, el residuo de concentración por evaporación se trata con 1 litro de agua, el precipitado amorfo se separa y se recristaliza en etanol.

25 19,2 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-5-sulfamoil-

1 -4-(4-toliloxi)-bencenosulfónico (41% de la teoría), punto
de fusión 223-225°C

Ejemplo 3

5 Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-feniltio-5-sulfa-
moil-ortoanílico

a) 47,0 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-fenil-
tio-5-sulfamoil-ortoanílico (0,1 moles) se agitan durante
2 horas a 85 hasta 90°C con 120 ml de furfurilamina, y la
solución de reacción se introduce después con agitación en
10 1,2 litros de ácido acético al 10 por ciento. El producto
bruto cristalino separado se purifica por recristalización
en etanol.

41 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-4-
-feniltio-5-sulfamoilortoanílico (89% de la teoría), punto
15 de fusión 151-153°C

b) 5,3 g del éster obtenido en a) (10 milimoles) se calien-
tan a reflujo durante 2 horas con 50 ml de NaOH 1 n. Des-
pués del enfriamiento a la temperatura ambiente, la solu-
ción de reacción transparente se ajusta a pH 2 con HCl 0,5
20 n, y se elimina el para-cresol por extracción mediante agi-
tación con 30 ml de éter diisopropílico. A partir de la fa-
se acuosa separada, después de la neutralización con NaOH
2 n cristaliza el producto final al reposar durante la no-
che a la temperatura ambiente. Se seca sobre baño de vapor.
25 4,1 g de cristales incoloros (89% de la teoría), descompo-

1 sición a partir de 236°C

Material de partida:

5 39,7 g de éster para-cresílico de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamoylbencenosulfónico (0,1 moles), 120 ml de dimetilformamida, 6,9 g de carbonato potásico en polvo y 11,2 g de tiofenol se agitan a 100°C durante una hora, después la mezcla se introduce con agitación en 1,5 litros de agua, la resina precipitada se separa y se recristaliza en etanol.

10 20,5 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamoylortoanílico (44% de la teoría), punto de fusión 199-201°C

Ejemplo 4

Sal sódica de ácido N-(2-tienilmetil)-4-(4-toliloxi)-5-sulfamoylortoanílico

15 a) 46,8 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-5-sulfamoyl-4-(4-toliloxi)-bencenosulfónico (0,1 moles) se disuelven en 75 ml de dimetilformamida, y después de adición de 55 g de tienilamina, la mezcla se agita a 90°C durante una hora. Seguidamente la solución de reacción se introduce con agitación en 1 litro de ácido acético al 10 por ciento, el precipitado cristalino se filtra con succión, y húmedo como sale del filtro se recristaliza en metanol.

20 23,5 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-tienilmetil)-4-(4-toliloxi)-5-sulfamoylortoanílico (43% de la teoría),

25 punto de fusión 180-181°C

1 b) 5,4 g del éster obtenido en a) (10 milimoles) se saponifican de modo análogo al del ejemplo 1 b), y la sal sódica se purifica por recristalización en agua.

5 3,8 g de prismas incoloros (80% de la teoría), punto de fusión 230°C con descomposición

Ejemplo 5

Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-metil-5-sulfamoil-ortoanílico

10 a) 37,6 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-metil-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles) se agitan a 90°C durante 2 horas bajo nitrógeno con 100 ml de furfurilamina y la solución de reacción se trata de modo análogo al del ejemplo 1 a). El producto bruto amorfo se recristaliza en tolueno.

15 32 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-4-metil-5-sulfamoil-ortoanílico (73% de la teoría), punto de fusión 143-144°C

20 b) 4,4 g del éster obtenido en a) (10 milimoles) se saponifican con NaOH de modo análogo al del ejemplo 1 b), y la sal sódica separada por cristalización de la solución acuosa se purifica por recristalización en etanol.

2,8 g de cristales incoloros (75% de la teoría), punto de descomposición 235°C

Material de partida:

25 30,4 g de cloruro de 2-cloro-4-metil-5-sulfamoilbencenosul-

1 fonilo (0,1 moles) y 10,8 g de para-cresol se disuelven en
0,4 litros de acetona, y a la mezcla se le añaden gota a
gota, a la temperatura ambiente y con agitación, 10,1 g de
5 trietilamina, disueltos en 50 ml de acetona. A continuación
la acetona se elimina en vacío, el residuo se trata con
agua, el precipitado cristalino se filtra con succión y se
recristaliza en etanol.

31 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-metil-5-
-sulfamoilbencenosulfónico, punto de fusión 157-159°C

10

Ejemplo 6

Sal sódica de ácido N-(2-tienilmetil)-4-metil-5-sulfamoil-
-ortoanílico

15

a) 37,6 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-metil-
-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles) se agitan a 90°C
bajo nitrógeno durante 3 horas con 75 ml de tienilamina, y
después la mezcla de reacción se introduce en 1 litro de
ácido acético al 10 por ciento. El producto bruto separado
en forma cristalina se purifica por recristalización en
etanol.

20

36 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-tienilmetil)-4-
-metil-5-sulfamoil-ortoanílico (80% de la teoría), punto
de fusión 163-165°C

25

b) 4,5 g del éster obtenido en a) (10 milimoles) se saponi-
fican de modo análogo al del ejemplo 1b). Después de concen-
tración de la solución acuosa neutra, la sal sódica crista-

07028

1 liza a la temperatura ambiente.

2,6 g de cristales débilmente amarillentos (69% de la teoría), punto de fusión 235°C con descomposición

Ejemplo 7

5 Sal sódica del ácido N-(2-tienilmetil)-4-feniltio-5-sulfamoil-ortoanílico

10 a) 47,0 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-feniltio-5-sulfamoilortoanílico (0,1 moles) se hacen reaccionar con 100 ml de 2-tenilamina de modo análogo al del ejemplo 3 a), y el producto de condensación se purifica por recristalización en metanol.

32 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-tienilmetil)-4-feniltio-5-sulfamoil-ortoanílico (58% de la teoría), punto de fusión 153°C

15 b) Por saponificación de 5,5 g del éster obtenido en a) con NaOH, de modo análogo al del ejemplo 3 b), se obtienen 3,1 g del correspondiente sulfonato sódico (64% de la teoría), punto de descomposición 214°C

Ejemplo 8

20 Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-4-cloro-5-sulfamoil-ortoanílico

25 La mezcla de 16,3 g de ácido 4-cloro-2-fluor-5-sulfamoil-bencenosulfónico dihidratado (50 milimoles), 50 ml de dioxano y 20 ml de furfurilamina, se agita a 85°C durante una hora, y a continuación el dioxano se elimina en vacío. El

1 residuo de concentración por evaporación se disuelve en
100 ml de NaOH 2 n, a partir de la solución se elimina la
furfurilamina por extracción mediante agitación tres veces
con 100 ml de acetato de etilo cada vez, después se neu-
5 traliza con HCl 5 n, y se concentra por evaporación a se-
quedad. El residuo de concentración por evaporación secado
a 100°C se extrae dos veces con 0,2 litros de etanol hir-
viendo cada vez. A partir de las soluciones etanólicas reu-
nidas, concentradas a la mitad de volumen, cristaliza du-
10 rante la noche a la temperatura ambiente el producto fi-
nal.

15,7 g (81% de la teoría), punto de descomposición 265°C

Material de partida:

15 A la solución de 210 g de 2-cloro-4-fluorobencenosulfona-
mida (1,0 moles) en 0,6 litros de dimetilformamida se aña-
den en porciones, con agitación y a la temperatura ambien-
te, 185 g de oxiclورو de fósforo, después la mezcla se
calienta a 90 - 95°C con agitación durante 2 horas, y a
continuación se vierte en 3 litros de agua. El producto
20 de condensación separado en forma cristalina se filtra con
succión, se lava con agua y se seca sobre baño de vapor.

230 g de 2-cloro-4-fluor-N-dimetilaminometiliden-benceno-
sulfonamida (87% de la teoría), punto de fusión 127-129°C

25 En 0,8 l de óleum al 20 por ciento se hacen afluir a 20-30°C
y con agitación 84 ml de ácido nítrico fumante, y a conti-

1 nuación se incorporan en porciones 265 g del derivado de
sulfonamida anterior. La mezcla se agita durante 2 horas
a 55°C, y después se añade gota a gota sobre 5 kg de hielo.
El compuesto nitrado separado en forma cristalina se fil-
5 tra con succión, se lava bien con agua y se seca a 60°C.

290 g de 4-cloro-5-dimetilaminometilidensulfamoil-2-fluor-
-nitrobenceno (94% de la teoría), punto de fusión 164-165°C

155 g del compuesto nitrado anterior (0,5 moles) se disuel-
ven en 3,0 litros de tetrahidrofurano, y se hidrogenan en
10 el aparato sacudidor en presencia de negro de platino. Des-
pués de absorción de 34 litros de hidrógeno pasa a detener-
se la hidrogenación. Se separa el catalizador, se concen-
tra por evaporación, y el residuo se tritura a la tempera-
tura ambiente con etanol, cristalizando el compuesto amí-
nico en forma de plaquitas incoloras. Después de la filtra-
15 ción con succión, se recristaliza en nitrometano.

125 g de 4-cloro-5-dimetilaminometilidensulfamoil-2-fluor-
-anilina (90% de la teoría), punto de fusión 202-205°C

56 g del compuesto amínico (0,2 moles) se agitan a 40 -
20 45°C con una mezcla de 0,4 litros de NaOH 2 n y 0,2 litros
de metanol hasta que se haya formado una solución transpa-
rente, y ésta se deja en reposo durante la noche a la tem-
peratura ambiente. A continuación se ajusta a pH 5 con HCl,
la sulfonamida separada en forma cristalina se filtra con
25 succión, se lava con agua y se seca sobre baño de vapor.

1 41 g de 4-cloro-2-fluor-5-sulfamoilnilina (91% de la teoría), punto de fusión 176-179°C

5 56 g de la aminosulfonamida (0,25 moles) se disuelven en una mezcla de 0,1 litros de HCl concentrado y 0,1 litros de ácido acético glacial, y la mezcla se diluye con 0,1 litros de agua. A una temperatura de -3 a 0°C se añade gota a gota y con agitación la solución de 20 g de nitrito sódico en 0,1 litros de agua, se agita durante 4 minutos más a 0°C, y la solución diazoica se incorpora luego con agitación en una mezcla preparada poco antes de 0,6 litros de ácido acético glacial saturado con SO₂ y 15 g de CuCl dihidratado en 50 ml de agua. Después de terminado el desprendimiento de nitrógeno, se diluye con un volumen igual de agua, el precipitado cristalino se filtra con succión, se lava bien con agua y se seca en aire.

15 48 g de cloruro de 4-cloro-2-fluor-5-sulfamoilbencenosulfonilo (62% de la teoría), punto de fusión 170-172°C

20 31 g del cloruro de sulfonilo (0,1 mol) se agitan con 1 litro de agua durante 30 minutos sobre baño de vapor, y la solución de reacción transparente se concentra a continuación por evaporación en vacío. El producto, al principio amorfo, cristaliza de modo radial a la temperatura ambiente.

25 30 g de ácido 4-cloro-2-fluor-5-sulfamoilbencenosulfónico dihidratado, (92% de la teoría).

1

Ejemplo 9

Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil-4-(3-toliloxi)-ortoanílico

5

32,6 g de ácido 4-cloro-2-fluor-5-sulfamoilbencenosulfónico dihidratado (0,1 moles), 100 ml de dioxano y 45 g de 2-tienilmetilamina se calientan a 85°C con agitación durante media hora, y a continuación el dioxano se elimina en vacío. El residuo de concentración por evaporación se recoge en 0,4 litros de agua, y la solución filtrada se

10 ajusta a pH 7,5 con HCl 5 n. Después de la trituration, el producto final comienza a cristalizar, y después de 4 horas de reposo a la temperatura ambiente se filtra con succión. 25 g de cristales incoloros (50% de la teoría), punto de fusión 202-204°C.

15

Ejemplo 10

Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-metoxifenoxi)-5-sulfamoil-ortoanílico

20

a) 48,4 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles) se hacen reaccionar con 100 ml de furfurilamina, se tratan y se purifican de modo análogo al del ejemplo 2 a.

12 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-metoxifenoxi)-5-sulfamoilbencenosulfónico (22% de la teoría), punto de fusión 117-120°C

25

b) 5,4 g del éster obtenido en a) (10 milimoles) se calien-

1 tan con agitación durante una hora sobre baño de vapor con 50 ml de NaOH l n. El producto de saponificación se aísla de modo análogo al del ejemplo 1 b.

5 4,2 g de cristales incoloros (88% de la teoría), descomposición a partir de 225°C

Material de partida:

10 La mezcla de 39,7 g de éster para-cresílico de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles), 120 ml de dimetilformamida, 6,9 g de carbonato potásico en polvo y 12,4 g de 4-oxianisol se agita a 115°C durante una hora. A continuación se elimina la dimetilformamida en vacío, el residuo de concentración por evaporación se trata con 1 litro de agua, se filtra con succión y se lava con agua y con etanol caliente.

15 *25,3 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-5-sulfamoilbencenosulfónico (52% de la teoría), punto de fusión 198-200°C

Ejemplo 11

20 Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-ortoanílico

a) 44,0 g de éster fenílico de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamoilbencenosulfónico (0,1 moles) de punto de fusión 180-181°C (en metanol) se agitan a 90°C durante 2 horas con 30 ml de furfurilamina y 100 ml de dimetilformamida, y 25 a continuación la solución de reacción se concentra por

1 evaporación en vacío. El residuo de concentración por eva-
poración se hierve con 0,5 litros de agua, la porción no
disuelta se separa por decantación y se recristaliza en
0,25 litros de metanol.

5 16,0 g de éster fenílico de ácido N-(2-furilmetil)-4-fenoxi-
-5-sulfamoilortoanílico (32% de la teoría), punto de fusión
176 - 178°C

b) 12,5 g del éster anterior (25 milimoles) se hierven a re-
flujo durante 1,5 horas con 125 ml de KOH 1 n. Después del
enfriamiento a la temperatura ambiente de la solución de
10 reacción transparente y de la neutralización con HCl 2 n,
el producto final se separa rápidamente por cristalización.
Después de una hora de reposo a +10°C se filtra con succión,
se lava con hielo/agua y con éter dietílico, y se seca sobre
15 baño de vapor.

9,7 g de plaquitas incoloras (84% de la teoría), punto de
descomposición 217°C.

Ejemplo 12

20 Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil-4-(3-to-
liloxi)-ortoanílico

a) 10,3 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-5-sulfa-
moil-4-(3-toliloxi)-bencenosulfónico (22 milimoles) se ca-
lientan a 60°C con agitación durante 2 horas con 25 ml de
furfurilamina, y la mezcla de reacción se trata de modo aná-
logo al del ejemplo 2 a.
25

1 Se obtienen 1,3 g de éster para-cresílico de ácido N-(2-
-furilmetil)-5-sulfamoil-4-(3-toliloxi)-ortoanílico, punto
de fusión 131-133°C.

5 b) Todo el éster de a) se agita a 95°C durante 2 horas con
40 ml de KOH 2 n, y la solución de saponificación se ajusta
a la temperatura ambiente a pH 6 con HCl 5 n. El produc-
to final cristaliza inmediatamente. Después de una hora de
reposo a la temperatura ambiente se filtra con succión, se
lava con un poco de hielo/agua, y el producto incoloro se
seca sobre baño de vapor.

10

1,0 g (85% de la teoría), punto de descomposición 218°C

Ejemplo 13

Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(3-metoxifenoxi)-
-5-sulfamoil-ortoanílico

15

a) 4,4 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(3-me-
toxifenoxi)-5-sulfamoilbencenosulfónico (9 milimoles) de
punto de fusión 155°C se agitan a 80 - 85°C durante 2 ho-
ras con 20 ml de furfurilamina, y la mezcla de reacción se
trata de modo análogo al del ejemplo 2 a. Después de con-
centración por evaporación de las fracciones de la cromatografía
de columna correspondientes al producto principal,
se obtiene el éster para-cresílico de ácido N-(2-furilme-
til)-4-(3-metoxifenoxi)-5-sulfamoil-ortoanílico en forma
amorfa. La sustancia es homogénea cromatográficamente. El
espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) (en dimetil

25

07028

1 sulfóxido) corresponde a la estructura.

3,0 g de resina incolora (61% de la teoría), cromatografía en capa delgada (gel de sílice) con cloroformo/metanol (10:1) como eluyente:

5 Rf 0,75.

b) 3,0 g del éster obtenido en a) se agitan a 95°C durante 2 horas con 40 ml de KOH 2 n, después la solución de reacción transparente se neutraliza a la temperatura ambiente con HCl 2 n, y se concentra en vacío a 40 ml. Después de 10 dos días de reposo a +5°C el producto final separado en forma cristalina se filtra con succión, se lava con un poco de hielo/agua y se seca sobre baño de vapor.

0,8 g de cristales incoloros (29% de la teoría), punto de descomposición 200°C

15 Ejemplo 14

Sal potásica de ácido N-(2-tienilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-ortoanílico

a) 3,2 g de éster fenílico de ácido 2-cloro-4-fenoxi-5-sulfamoilbencenosulfónico (8 milimoles) y 5,6 g de 2-tenilamina se calientan a 90°C con agitación durante 2 horas. La 20 solución de reacción se incorpora en 0,2 litros de ácido acético al 5 por ciento, y el producto de reacción separado en forma amorfa se separa por decantación.

El producto bruto cristaliza en 30 ml de metanol 25 en forma de prismas incoloros.

1 2,1 g (51% de la teoría) de éster fenílico de ácido N-(2-tienilmetil)-4-fenoxi-5-sulfamoil-ortoanílico, punto de fusión 181-183°C

5 b) 1,9 g del éster anterior se agitan a 95°C durante 4 horas con 15 ml de KOH 2 n. La solución de reacción transparente se ajusta a la temperatura ambiente a pH 6 con HCl 5 n. A partir de la solución, al principio aún transparente, cristaliza el producto final después de triturar con una varilla de vidrio. Después de lavado con agua se seca sobre
10 baño de vapor.

1,1 g de plaquitas incoloras (62% de la teoría), punto de descomposición 248°C

Ejemplo 15

15 Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-metoxifeniltio)-5-sulfamoil-ortoanílico

20 a) 10,0 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(4-metoxifeniltio)-5-sulfamoil-ortoanílico de punto de fusión 188-190°C se agitan a 70°C durante 1,5 horas con 25 ml de furfurilamina. El éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-metoxifeniltio)-5-sulfamoil-ortoanílico separado en forma cristalina al incorporar la solución de reacción en 0,3 litros de ácido acético al 10 por ciento, se
25 lava a fondo con agua en el embudo Buchner, después se hierve con 100 ml de etanol y se filtra con succión a la temperatura ambiente.

1 6,3 g de cristales amarillentos (56% de la teoría), punto de fusión 159-161°C

5 b) 5,6 g del éster anterior (10 milimoles) se agitan durante 1 hora sobre baño de vapor con 50 ml de KOH 1 n, y después la solución de reacción se ajusta a la temperatura ambiente a pH 7 con HCl 2 n. El producto final cristaliza inmediatamente. Después del lavado con agua y con etanol se seca sobre baño de vapor.

10 5,0 g (98% de la teoría), punto de descomposición 205°C
Ejemplo 16

Sal sódica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-toliltio)-5-sulfamoil-ortoanílico

15 a) 14,4 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-5-sulfamoil-4-(4-toliltio)-ortoanílico (30 milimoles) de punto de fusión 181-183°C se hacen reaccionar con 35 ml de furfuril amina de modo análogo al del ejemplo 15 a, y el éster para-cresílico de ácido N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil-4-(4-toliltio)-ortoanílico precipitado en forma cristalina por ácido acético diluido se purifica por recristalización en 0,3 litros de etanol.

20 10,0 g de cristales amarillentos (61% de la teoría), punto de fusión 169-171°C

25 b) 9,8 g del éster anterior (18 milimoles) se saponifican por calentamiento durante una hora sobre baño de vapor con 100 ml de NaOH 1 n. El producto final separado en forma

1 cristaliza a la temperatura ambiente por neutralización con HCl 5 n, se filtra con succión después de un breve reposo a la temperatura ambiente, se lava con agua y con éter diisopropílico, y se seca sobre baño de vapor.

5 5,6 g (65% de la teoría), punto de descomposición 233°C

Ejemplo 17.

Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-clorofeniltio)-5-sulfamoil-ortoanílico

10 a) 10,1 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(4-clorofeniltio)-5-sulfamoil-ortoanílico (20 milimoles) de punto de fusión 189°C se hacen reaccionar con 25 ml de furfurilamina de modo análogo al del ejemplo 15 a, y el éster para-cresílico de ácido 4-(4-clorofeniltio)-N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil-ortoanílico precipitado en forma cristalina por ácido acético diluido, se recristaliza en 0,2 litros de etanol.

7,6 g (67% de la teoría), punto de fusión 152°C.

20 b) 7,4 g del éster anterior (13 milimoles) se agitan a 95°C durante 1 hora con una mezcla de 65 ml de KOH 1 n y 15 ml de dioxano, y después la solución de reacción se neutraliza a la temperatura ambiente con HCl 2 n. El producto final cristaliza inmediatamente. Después de una hora de reposo a la temperatura ambiente se filtra con succión, se lava con agua y con etanol y se seca sobre baño de vapor.

25 6,1 g (91% de la teoría), punto de descomposición 233°C.

Ejemplo 18

Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(3-clorofenoxi)-5-
-sulfamoil-ortoanílico

a) 8,0 g de éster para-cresílico de ácido 2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-5-sulfamoil-ortoanílico (16,5 milimoles) se agitan a 90°C durante 2 horas con 4,9 g de furfurilamina y 20 ml de dimetilformamida. El producto bruto amorfo separado al incorporar la solución de reacción en 0,3 litros de ácido acético al 10 por ciento, se cromatografía en una columna de 100 g de gel de sílice en tolueno/acetato de etilo (máximo 5% de acetato de etilo), y la fracción principal (Rf 0,75 en la cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice con cloroformo/metanol 10 : 1 como eluyente; los productos secundarios sin excepción valores Rf más bajos) se re-cristaliza en éter diisopropílico.

1,2 g (13% de la teoría), punto de fusión 151-153°C

b) Todo el éster para-cresílico de ácido 4-(3-clorofenoxi)-N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil-ortoanílico de a) se calienta sobre baño de vapor durante 15 minutos con 20 ml de KOH 2 n, y después la solución de reacción se neutraliza a la temperatura ambiente con HCl 2 n. El producto final separado en forma cristalina se filtra con succión después de un breve reposo a la temperatura ambiente, se lava con agua y se seca sobre baño de vapor.

0,9 g de cristales incoloros (83% de la teoría), descompo-

1. sición a partir de 250°C

Ejemplo 19

Sal potásica de ácido N-(2-furilmetil)-4-(4-clorofenoxi)-5-
-sulfamoil-ortoanílico

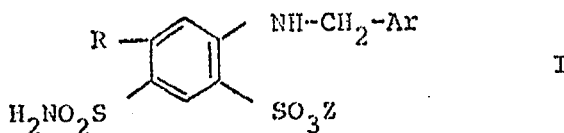
5. Se obtiene de modo análogo al del ejemplo 18, por saponificación del correspondiente éster para-cresílico de ácido sulfónico (después de la recristalización en isopropanol, punto de fusión 126-128°C) con KOH 2 n (4 horas sobre baño de vapor).

10. Rendimiento 0,8 g (73% de la teoría), punto de descomposición 220°C

REIVINDICACIONES

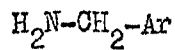
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos 5-sulfamoil-ortoanilicos y sus sales de la fórmula general I



en la que R significa un átomo de cloro o de bromo, el grupo metilo o un radical feniloxi o feniltio eventualmente sustituido con un átomo de cloro o de bromo o con un radical metilo o metoxi, Ar significa un radical furilo o tienilo, y Z significa un átomo de hidrógeno, un ión metálico, un ión amonio o un ión amonio sustituido, fisiológicamente compatible, de preferencia un ión de un metal alcalino, caracterizado porque una amina de la fórmula general II.

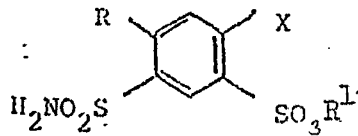
1



II

en la que Ar tiene el significado antes citado, se hace reaccionar con un derivado bencenosulfamilo de la fórmula general III

5

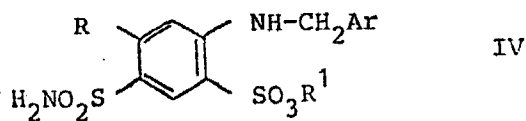


III

10

en la que R tiene el significado anterior, R^1 significa un radical aromático eventualmente sustituido o un ión hidrógeno, un ión metálico, un ión amonio o un ión amonio terciario y X significa un átomo de halógeno, pero X, en el caso de que R represente Cl ó Br y R^1 represente un radical aromático eventualmente sustituido, significa un átomo de flúor, y el grupo sulfonamido está protegido eventualmente por un radical fácilmente separable por hidrólisis, y eventualmente los compuestos obtenidos de la fórmula IV

20



IV

25

se separan a continuación por hidrólisis, y eventualmente

060978

1 los compuestos obtenidos se transforman en los ácidos li-
bres o en otras sales fisiológicamente compatibles.

2ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos
5-sulfamcil-ortoanílicos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y OCHO hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. SET. 1978

10

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes



15

20

25

280678

VAL