



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO	10 AI
	21 483.307	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	10-8-79	

PATENTE DE INVENCION

CADUCADO

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
P28 36 085.2	17-8-78	R.F.A.
<i>CO2D 263/OP</i>	<i>CO2C 143/78</i>	<i>AGIK 31/18</i>
		<i>AGIK 31/135</i>

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HALOGENOSULFAMOILBENCENS"

71 SOLICITANTE (ES)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 78/F 170)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

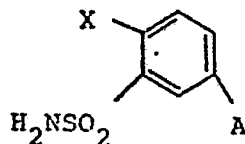
Dr. Dieter Mania, Dr. Dieter Bormann, Dr. Wulf Merkel, Dr. Roman Muschaweck y Dr. Max Hropot

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

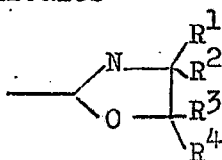
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.361)

Objeto de la solicitud son halogenosulfamoilben-
cénos de la fórmula general

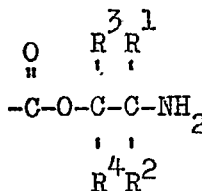


I a : ó : I b

en donde X representa un halógeno y A representa uno de
los radicales



a

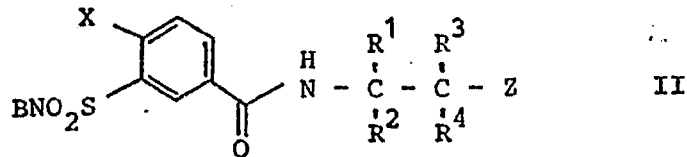


b

siendo los radicales R¹ hasta R⁴ iguales o diferentes y
significando hidrógeno o un radical alcohilo con 1 - 4
átomos de carbono, uno de los sustituyentes R¹ hasta R⁴
significa un grupo carboxi, hidroximetilo o un grupo alco-
hiloxicarbonilo con como máximo 5 átomos de carbono ó uno
ó dos de los sustituyentes R¹ hasta R⁴ significan iso-
propilo, iso-butilo, ter-butilo, fenilo o cicloalcohilo
con 5 - 6 átomos de carbono, mientras que los demás repre-
sentan hidrógeno o alcohilo inferior, así como sus sales
con ácidos fisiológicamente compatibles.

Objeto de la invención es además un procedimien-
to para la preparación de los compuestos de la fórmula I,
que está caracterizado porque

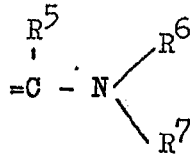
a) se ciclizan compuestos sulfamoílicos de la fórmula II



5

en donde los radicales R^1 hasta R^4 y X tienen los significados indicados y B representa 2 átomos de hidrógeno o un grupo protector de la fórmula

10

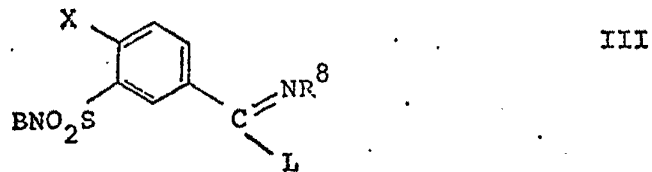


en donde los radicales R^5 hasta R^7 significan grupos alcohilo iguales o diferentes con 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo R^5 representar también hidrógeno, y Z representa un grupo sobrante activo, ó

15

b) se hacen reaccionar compuestos sulfamoílicos de la fórmula III

20

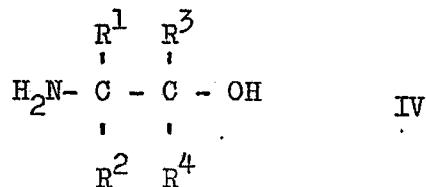


25

en donde X y B poseen los significados indicados, R^8 significa hidrógeno o un radical alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono y L representa halógeno, alcoxi o dialcoholamino, en donde los radicales alcohilo o alcoxi contienen 1-

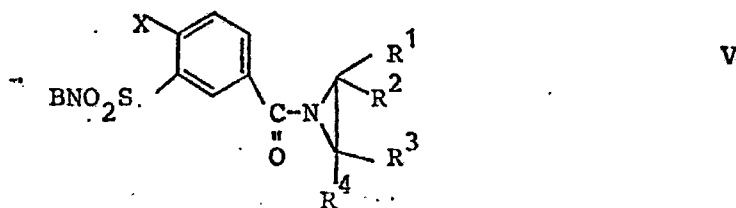
22.8.79

4 átomos de carbono, en forma de sus sales con aminoalcoholes de la fórmula general IV



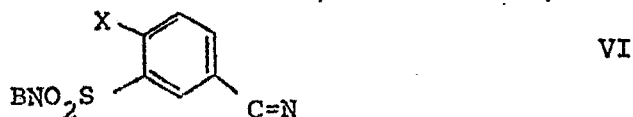
donde los radicales R^1 hasta R^4 poseen los significados indicados, o

c) se isomerizan compuestos sulfamoílicos de la fórmula general V



en donde los radicales R^1 hasta R^4 , X y B tienen los significados indicados, por calentamiento o adición de un catalizador, para formar el derivado oxazolínico de la fórmula general I a, o

d) se hace reaccionar un nitrilo de la fórmula VI



en donde X y B poseen los significados indicados, con

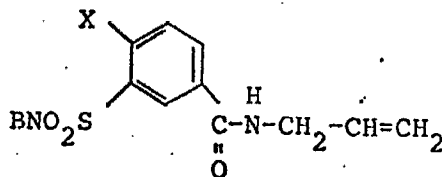
epóxidos de la fórmula general VII



VII

en donde R¹ hasta R⁴ poseen los significados indicados,
pero no representan fenilo, en presencia de ácidos fuertes
o

e) se cicliza con ácidos una alilamida de la fórmula VIII



VIII

en donde X y B tienen los significados indicados, y en los
compuestos obtenidos según a) hasta e) se separa un grupo
protector, eventualmente presente, por hidrólisis alcalina
y se trasponen eventualmente los derivados oxazolínicos de
la fórmula I, obtenidos según a) hasta e), en presencia de
ácidos acuosos, en caliente, para formar compuestos de la
fórmula I b y/o se transforman los compuestos de la fórmu-
la I a ó I b con ácidos orgánicos o inorgánicos fisioló-
gicamente compatibles en las sales por adición de ácido
y/o se transforman las sales resultantes en las correspon-
dientes bases.

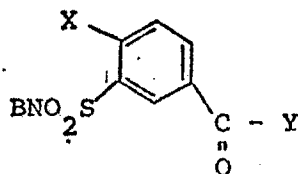
En las amidas de la fórmula II, utilizadas en
la variante a), el radical X es preferentemente un átomo
de cloro o bromo. Como radicales R⁵ hasta R⁷ en el grupo

protector B entran en consideración por ejemplo grupos metilo, etilo o isopropilo, se prefieren especialmente grupos protectores B, en los que R^5 representa un radical hidrógeno o metilo y R^6 y R^7 representan grupos metilo.

5 Como grupo sobrante activo Z entran en consideración especialmente átomos de halógeno tales como, por ejemplo, bromo o cloro, el grupo hidroxilo, tri-alcoholamino o los grupos mesilato o tosilato.

10 Las β -hidroxiamidas de la fórmula general II en donde Z representa OH, se preparan de diferentes maneras, por ejemplo por reacción en las condiciones de la reacción Schotten-Baumann, de compuestos de la fórmula IX

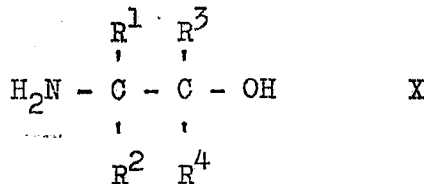
15



20

en donde X y B poseen los significados indicados e Y representa un grupo fácilmente reemplazable por aminos, tal como por ejemplo halógeno, especialmente cloro o bromo, un grupo alcoxi o aciloxi inferior, con aminoalcoholes de la fórmula general X

25



—teniendo los radicales R¹ hasta R⁴ los significados indicados, pero no representando carboxilo ni hidroximetilo.

5 Los compuestos IX y X necesarios para la reacción son conocidos de la bibliografía o pueden prepararse fácilmente de manera análoga a prescripciones conocidas.

Otros métodos para la preparación de compuestos de la fórmula II con Z = OH están descritos compendia-
damente en Chem. Rev. 44, 447 (1949).

10 La ciclización conforme a la invención para formar derivados oxazolínicos de la fórmula general I a con-
forme al modo de procedimiento a), se efectúa en diversas condiciones. Por ejemplo se pueden transformar β -hidroxia-
midas de la fórmula general II con Z = OH por calentamiento a 190 hasta 250°, preferentemente a 190 has a 220°. en
15 los derivados oxazolínicos de la fórmula general I a; además se puede eliminar el agua en condiciones azeotrópicas
por ebullición en el disolvente orgánico, y de esta manera se puede favorecer el cierre de anillo para formar la oxazolina. Como disolventes son adecuados los conocidos agentes
20 para la destilación azeotrópica, tales como por ejemplo tolueno, xileno y los hidrocarburos clorados, tales como por ejemplo dicloroetileno.

Además, los compuestos de la fórmula general II con Z = OH se pueden ciclizar con agentes sustractores
25 de agua (deshidratantes) tales como por ejemplo H₂SO₄,

22.08.79

P_2O_5 , $POCl_3$ a 60 hasta 160°, preferentemente 80 hasta 100°.

La ciclización puede realizarse también en una base terciaria, por ejemplo en piridina a -10 hasta +30°, preferentemente a 0°, análogamente a J. Am. Chem. Soc. 75, 5896 (1953) con cloruro de tosilo o mesilo, con elevados rendimientos.

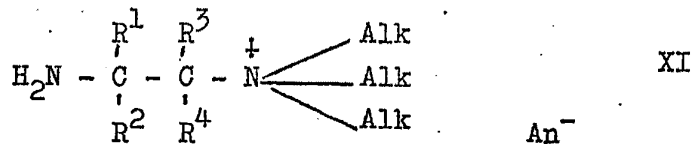
Otro método de ciclización es la reacción de una β -hidroxiamida de la fórmula II con cloruro de tionilo en exceso a 0 hasta 40°, preferentemente a 15 hasta 25°. En tal caso se forman las sales de ácido clorhídrico de los compuestos de la fórmula I a.

El tratamiento de la mezcla de reacción se efectúa de manera usual para el experto; así, se elimina por ejemplo el cloruro de tionilo por destilación y a continuación el derivado oxazolínico en ácido clorhídrico de la fórmula I a se disuelve por tratamiento con lejía fría, preferentemente N_aOH ó KOH con un pH superior a 12,5, y a continuación mediante ajuste del pH al margen de 12,5 hasta 9 se precipita la base libre de la fórmula general I a.

Si se había partido de un compuesto de la fórmula II en donde el grupo SO_2NH_2 está bloqueado por el grupo protector B, este último se hidroliza primeramente en el medio alcalino a 40 hasta 100°, preferentemente 50 hasta 60°, y a continuación se precipita el derivado oxazolínico de la fórmula I a.

Las β -halogenoamidas de la fórmula II, en donde B, X y R¹ hasta R⁴ tienen los significados indicados, pero convenientemente no representan alcoxicarbonilo, carboxi o hidroximetilo, y Z es Cl ó Br, pueden prepararse según procedimientos conocidos -Chem. Rev. 44, 447 (1949), o tomo 71, 483 (1971) - y ciclizarse con lejía de alto porcentaje, especialmente NaOH ó KOH al 10 hasta 40% a -10 hasta 40° para formar los derivados oxazolínicos de la fórmula I a.

Si, en la fórmula general II, Z representa un grupo tri(alcohol inferior)-amonio, entran en consideración especialmente los radicales alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo el grupo trimetilamonio, trietilamonio o tributilamonio. Estos compuestos pueden prepararse de maneras diferentes, por ejemplo por reacción de los cloruros de ácidos de la fórmula IX con las aminas de la fórmula XI



en donde los radicales R¹ hasta R⁴ tienen los significados indicados, N(Alk)₃ representa el grupo tri-(alcoholo inferior) y An⁻ representa un anión orgánico o inorgánico, tal como por ejemplo un para-toluenosulfonato, cloruro o bromuro. La ciclización de estos compuestos de la fórmula

22.08.79

II se efectúa tal como está descrito anteriormente para las β -halogenoamidas.

Si, en la fórmula II, Z representa un grupo tosilato o mesilato, los compuestos pueden obtenerse de maneras diferentes, por ejemplo por reacción de las β -hidroxiamidas mencionadas anteriormente (Z = OH en la fórmula II) con halogenuro de ácido para-toluenosulfónico, tal como por ejemplo cloruro o bromuro de ácido para-toluenosulfónico así como con los correspondientes compuestos mesílicos en presencia de bases. Como bases entran en consideración bases orgánicas o inorgánicas. La reacción de estos compuestos de la fórmula II se efectúa preferentemente en un disolvente, por ejemplo en piridina, que sirve al mismo tiempo de base y de disolvente. En tal caso es ventajoso en muchos casos, no aislar en forma de sustancia los tosilatos o mesilatos, sino ciclizarlos inmediatamente en presencia del disolvente que actúa como base, para formar los derivados oxazolínicos de la fórmula I a.

Para la reacción según el modo de procedimiento b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula III con aminoalcoholes de la fórmula IV. Como compuestos de la fórmula III se pueden emplear sales de iminoéteres, es decir L significa aquí un grupo alcoxi de bajo peso molecular, que convenientemente no está ramificado. La reacción puede realizarse con o sin disolvente.

Como disolventes se emplean disolventes orgánicos tales como por ejemplo acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo. Sin embargo, es especialmente preferida la reacción de los componentes sin disolventes, fundiéndose ventajosamente los dos compuestos de modo conjunto. El aislamiento de los derivados oxazolínicos se efectúa tal como está descrito en a).

Los iminoéteres de la fórmula III, empleados como sustancias de partida, pueden sintetizarse según métodos conocidos (Chem. Rev. 71, 483 (1971) o Houben-Weyl tomo VIII, página 697 y tomo XI/2 páginas 38 hasta 66 (4ª edición)).

Las sales de amidinio de la fórmula III, necesarias para la reacción, donde L significa un grupo dialciloalilamino, pueden sintetizarse según métodos conocidos (Chem. Rev. 71, 483 (1971)).

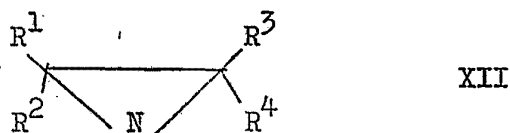
En principio, entra en consideración el mismo modo de trabajo que está descrito en el caso de la reacción de los iminoéteres. Se hacen reaccionar los componentes, preferentemente sin disolvente, a 50 - 150°, especialmente a 80 hasta 120°, para formar los derivados oxazolínicos de la fórmula I a).

Las sales de imido-cloruros de la fórmula general III, en donde X, B y R⁸ tienen los significados indicados y L representa halógeno, especialmente cloro, pue

den prepararse de manera conocida (Houben-Weyl tomo XI/2, páginas 38 hasta 66), y se hacen reaccionar con aminoalcohol de la fórmula IV en exceso para formar los derivados oxazolínicos. Se trabaja de igual manera a como está descrito en la reacción con iminoéteres.

El aislamiento de los derivados oxazolínicos se efectúa tal como está descrito anteriormente.

Los compuestos de partida de la fórmula X para el modo de procedimiento c) son conocidos de la bibliografía o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos de la bibliografía, por ejemplo a partir de los cloruros de ácidos de la fórmula general IX en donde X y B tienen los significados indicados anteriormente, con aziridinas de la fórmula general XII



en donde R¹ hasta R⁴ tienen los significados indicados, pero convenientemente no representan alcoxicarbonilo, carboxilo o hidroximetilo, en un disolvente orgánico que no obstaculiza ni impide la reacción, por ejemplo acetona o en un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, en presencia de una base terciaria, por ejemplo trietilamina o piridina.

25 La isomerización de los compuestos de la fórmula

mula general V para formar compuestos de la fórmula general I a, en donde X, B y R¹ hasta R⁴ tienen los significados indicados, pero no representando R¹ hasta R⁴ convenientemente un grupo alcoxi, carboxi o hidroxietilo, se favorece en un disolvente orgánico por ejemplo acetona, ventajosamente mediante adición de un catalizador. Como catalizadores entran en consideración sobre todo compuestos de metales alcalinos con aniones fuertemente nucleófilos, especialmente NaI, KSCN, NaN₃ o tributilamina. La cantidad del catalizador añadido no es crítica, pero cantidades mayores acortan el tiempo de reacción. Después de adición del catalizador se lleva a ebullición a reflujo durante 0,5 hasta 3 horas y la oxazolina resultante se aísla tal como está descrito anteriormente.

Según la variante de procedimiento d), para la reacción de los nitrilos de la fórmula general VI, conocidos de la bibliografía, con los epóxidos de la fórmula VII igualmente conocidos, entran en consideración ácidos fuertes, sobre todo los ácidos fácilmente asequibles en condiciones técnicas, tales como ácido sulfúrico concentrado o ácido fosfórico concentrado. La reacción se realiza preferentemente en frío, aproximadamente a temperaturas de -20 hasta + 10°. Para el tratamiento se diluye con agua, a continuación se alcaliniza por adición de KOH ó NaOH, y los productos finales se aíslan tal como está descrito.

22.08.79

Según el modo de procedimiento e) las alilamidas de la fórmula general VIII, conocidas de la bibliografía, se ciclizan con ácidos a 50 hasta 170°, preferentemente a 80 hasta 100°, para formar el derivado oxazolínico de la fórmula general Ia. En este caso en los productos finales de la fórmula I a, R¹, R² y R³ representan hidrógeno y R⁴ representa metilo. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, los ácidos inorgánicos mencionados en d). A continuación de las reacciones según a) hasta e) se separa un grupo protector B, eventualmente todavía presente, por hidrólisis alcalina.

Las sales de los derivados oxazolínicos de la fórmula general I a pueden ser transpuestos en un disolvente, por ejemplo en agua, a 60 hasta 100° para formar las sales de la fórmula general I b. Se añaden ventajosamente ácidos diluidos, y se puede trabajar también en presencia de disolventes orgánicos miscibles con agua. Los aminoésteres libres de la fórmula general I b se pueden aislar mediante adición de bases.

Los compuestos de la fórmula general Ia o Ib se pueden transformar por medio de una adición equimolar de un ácido fisiológicamente compatible por ejemplo HCl, H₂SO₄, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico, en las correspondientes sales. A partir de las sales se pueden recuperar por adición de bases, especialmente NaOH ó KOH, los compuestos básicos de la fórmula general Ia ó Ib.

Los compuestos conformes a la invención de las fórmulas Ia e Ib, así como sus sales fisiológicamente compatibles son agentes diuréticos y saluréticos eficaces. Son adecuados para el tratamiento de enfermedades edematosas, tales como edemas cardíacos, renales o condicionados hepáticamente y de otros fenómenos que pueden atribuirse a perturbaciones del metabolismo de agua y de electrolitos. Son administrados por vía oral o parenteral en dosificaciones de 0,5 hasta 100 mg en cápsulas, grageas, tabletas o soluciones que contienen eventualmente excipientes y/o estabilizadores farmacéuticamente habituales. La dosificación diaria oscila entre 50 y 1.000 mg por paciente.

Pasando por los compuestos descritos en los ejemplos se pueden preparar según el procedimiento conforme a la invención las siguientes sustancias:

4-cloro-3-sulfamoil--(4-metil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(4-propil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(4-butil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(5-etil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(5-propil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(5-butil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(cis-4-metil-5-metil-oxazolin-2-il)benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(trans-4-metil-5-metil-oxazolin-2-il)

benceno

4-cloro-3-sulfamoil--(4-fenil-oxazolin-2-il)benceno

- 4-cloro-3-sulfamoil--(4-ciclohexil-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-ciclopentil-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(5-ciclohexil-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(5-ciclopentil-oxazolin-2-il)benceno
5 4-bromo-3-sulfamoil--(oxazolin-2-il)benceno
4-bromo-3-sulfamoil--(4-metil-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-hidroximetil-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4,4-dihidroximetil-oxazolin-2-il)ben-
ceno
10 4-cloro-3-sulfamoil--(4-carbometoxi-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-carboxi-oxazolin-2-il)benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-carboetoxi-5-metil-oxazolin-2-il)-
benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-carboxi-5-metil-oxazolin-2-il)ben-
15 ceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-hidroximetil-5-metil-oxazolin-2-il)
benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-carboetoxi-5-fenil-oxazolin-2-il)
benceno
20 4-cloro-3-sulfamoil--(4-carboxi-5-fenil-oxazolin-2-il)ben-
ceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-hidroximetil-5-fenil-oxazolin-2-
-il) benceno
4-cloro-3-sulfamoil--(4-metil-5-fenil-oxazolin-2-il)-benceno
25 Ejemplo 1

Preparación de los compuestos de la fórmula II:

a) (1-hidroxi-2-metil-propil-2)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico

5 25 g ($\sim 0,1$ moles) de éster metílico de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico son calentados a 90° durante 2 horas en 100 ml de 2-amino-2-metilpropanol-1. Después de separar el aminoalcohol en exceso por destilación en alto vacío, el residuo se diluye en frío con ~ 150 ml de agua y se acidifica con HCl 2 n a pH 1-2. Después de reposar durante la noche en frigorífico se filtra con succión el precipitado, se lava con agua, se seca y recristaliza en metanol/agua.

Punto de fusión $186 - 187^{\circ}\text{C}$.

b) (2-hidroxi-propil)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoil benzoico

15 análogamente al ejemplo b), con 1-amino-propanol-2.

Cristales de punto de fusión $166 - 168^{\circ}$

c) (1-hidroxi-butil-2)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoil benzoico

20 análogamente al ejemplo b, con 2-amino-butanol-1

Cristales de punto de fusión $201 - 203^{\circ}$

d) (1-hidroxi-butil-2)-amida de ácido 4-bromo-3-sulfamoil benzoico

25 análogamente al ejemplo b, con éster metílico de ácido

4-bromo-3-sulfamoilbenzoico y 2-amino-butanol-1

Cristales de punto de fusión $215-217^{\circ}$

23.08.79

e) (2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-cloro-3-dimetilamino metilenaminosulfonil-benzoico

29 g (0,1 moles) de ácido 4-cloro-3-dimetilaminometilenaminosulfonil-benzoico se llevan a ebullición a reflujo durante 2 horas en 100 ml de SOCl_2 después de la adición de 0,5 ml de dimetilformamida (DMF). Después de destilación en vacío del cloruro de tionilo en exceso y digestión del residuo con éter se disuelve el cloruro de ácido en 100 ml de CHCl_3 y se añade gota a gota a 0 - 10° a una solución de 15,1 g (0,11 moles) de 2-amino-1-fenil-etanol-1 y 16,7 ml (0,12 moles) de trietilamina en 100 ml de CHCl_3 . Se hace llegar a temperatura ambiente, se agita posteriormente durante 3 horas, se destila el cloroformo y se extrae el residuo con 400 ml de HCl 0,5 N, se lava posteriormente con agua, se seca y cristaliza en metanol.

Cristales de punto de fusión 169-170°.

Ejemplo 2

Ciclización de las hidroxialcoholamidas de la fórmula II

a) por medio de cloruro de tionilo

20 g (0,07 moles) de (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico se llevan a ebullición a reflujo durante media hora en 80 ml de cloruro de tionilo, al que se han añadido algunas gotas de DMF, después de ello se enfría y se elimina por destilación en vacío el cloruro de tionilo en exceso. Después de triturar el residuo con éter, la papilla cristalina se filtra con succión, se

lava varias veces con éter, se seca durante un período breve de tiempo y se incorpora a 0° en 40 ml de NaOH al 33%. Después de agitar durante una hora se mezcla con 500 ml de agua fría y el 4-cloro-3-sulfamoil-(oxazolin-2-il)-benceno precipita con HCl 4 n en frío (0 - 10°) a pH 9. El precipitado se filtra con succión, se lava varias veces con agua, se seca y recristaliza en dioxano. Cristales de punto de fusión 186-187°.

5

b) Análogamente a a), a partir de (1-hidroxi-2-metil-propil-2)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico se obtiene el 4-cloro-3-sulfamoil-(4,4-dimetil-oxazolin-2-il)-benceno de punto de fusión 218-220°(en metanol).

10

c) Análogamente a a), a partir de (2-hidroxi-propil-3)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico se obtiene el 4-cloro-3-sulfamoil-(5-metiloxazolin-2-il)-benceno.

15

Cristales de punto de fusión 182- 184° en metanol.

d) 4-cloro-3-sulfamoil-(4-etiloxazolin-2-il)-benceno

A una solución de 48,6 g (~ 0,16 moles) de (1-hidroxi-but-2)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico en 98 ml de SOCl₂ se añaden a 10° 0,3 ml de DMF. Se agita posteriormente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tan pronto como ha resultado una solución transparente, se separa por destilación en vacío a temperatura ambiente el SOCl₂ en exceso y el residuo se digiere varias veces con éter. El residuo se seca durante un período breve de tiempo y se incor

20

25

23.08.79

pora lentamente en 100 ml de NaOH al 35% frío. Después de agitar durante media hora a temperatura ambiente se precipita con HCl 4 n a pH 9. Se recristaliza en nitrometano. Cristales de punto de fusión 129-130°.

5 e) 4-bromo-3-sulfamoil- (4-etil-oxazolin-2-il)-benceno se obtiene análogamente a d) a partir de (1-hidroxi-butil-2)-amida de 4-bromo-5-sulfamoilo.

Cristales (en metanol) de punto de fusión 165 - 166°

10 f) 4-cloro-3-sulfamoil- (5-fenil-oxazolin-2-il)-benceno 1,8 g (0,0225 moles) de (2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida de ácido 4-cloro-5-dimetilaminometilaminosulfonilo se llevan a ebullición a reflujo durante 1/2 hora en 32 ml de cloruro de tionilo después de la adición de algunas gotas de DMF. El cloruro de tionilo en exceso se separa por destilación en vacío a temperatura ambiente y el residuo precipita con éter. Después de incorporar el residuo en 18 ml de NaOH al 33% se diluye con 50 ml de metanol y se agita durante 45 minutos a 60°, después de ello se diluye con 15 300 ml de agua y el derivado oxazolinico se precipita en estado frío a 0 - 10° a pH 9. El precipitado se filtra con succión, se lava varias veces con agua, se seca y recristaliza en metanol.

20 Cristales de punto de fusión 196 - 197°.

Ejemplo 3

25 Cierre del anillo pasando por la formación de un tosilato

4-cloro-3-sulfamoil-(4,4-dimetil-oxazolin-2-il)-benceno

7,7 g (0,025 moles) de (1-hidroxi-2-metil-propil-2)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico se disuelven en 12 ml de piridina y son enfriados a 0°. A esta solución se añaden en porciones 4,8 g (0,025 moles) de cloruro de tosilo. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, se incorpora en 80 ml de HCl al 10% enfriado con hielo y el derivado oxazolínico precipita en frío a 0 - 10° con NaOH 2 n a pH 9. El precipitado se filtra con succión, se lava varias veces con agua, se seca y recrystaliza en metanol. Punto de fusión 218 - 220°.

Ejemplo 4

Cierre del anillo por calentamiento sobre el punto de fusión

4-cloro-3-sulfamoil-(4,4-dimetil-oxazolin-2-il)-benceno

24 g (0,1 moles) de (1-hidroxi-2-metil-propil-2)-amida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico son calentados durante 1 hora sobre el punto de fusión a 190 - 200°C. Después de terminar la formación de burbujitas se enfría a 0°. El residuo se disuelve en NaOH 2 n, la solución se filtra y el derivado oxazolínico se precipita a 0 - 10° con HCl 2 n a pH 9. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y recrystaliza dos veces en metanol.

Cristales de punto de fusión 218 - 220°

Ejemplo 5 (variante b)

23.08.79

4-cloro-3-sulfamoil-4-(5-metil-oxazolin-2-il)-benceno

10 g (0,03 moles) de clorhidrato de éster 4-cloro-3-sulfamoil-benciminoetílico se trituran con 5,1 ml (0,06 moles) de 1-amino-propanol-2. Después de agitar durante una hora se añaden 30 ml de NaOH 2 n, se diluye con agua y la solución se acidifica con HCl 2 n a pH 9. Después de reposar durante la noche a 0°, el precipitado del derivado oxazolinico se filtra con succión, se lava con agua fría, se seca y recristaliza en metanol.

10 Cristales de punto de fusión 182 - 184°.

Preparación del material de partida clorhidrato de éster 4-cloro-3-sulfamoil-benciminoetílico:

15 En una suspensión de 20 g de 4-cloro-3-sulfamoil-benzonitrilo en 100 ml de etanol absoluto se introduce a 0° durante 3 horas HCl gaseoso. Después de reposar durante tres horas a 0°, el residuo sólido se mezcla con éter. El clorhidrato del derivado de benciminoetiléter se filtra con succión, se lava cuidadosamente con éter y se seca.

Cristales de punto de fusión 151 - 153°

20 Ejemplo 6 (método d)

4-cloro-3-sulfamoil-(oxazolin-2-il)-benceno

25 5 g (0,023 moles) de 4-cloro-3-sulfamoilbenzonitrilo se incorporan a -5° en 10 ml de H₂SO₄ concentrado. Con agitación se añaden gota a gota en el espacio de 1 hora 2,3 ml (0,046 moles) de óxido de etileno. Después de agitar

posteriormente durante cuatro horas a $+5^{\circ}$ se vierte sobre hielo/agua, el 4-cloro-3-sulfamoilbenzonitrilo no reaccionado se filtra con succión y el filtrado se ajusta a pH 9 con sulfamoilbenzonitrilo 4 n. Después de reposar durante la noche en frigorífico, el derivado oxazolinico precipitado se filtra con succión, se seca y recristaliza en dioxano.

Cristales de punto de fusión $186-187^{\circ}$.

Ejemplo 7 (método e)

10 4-cloro-3-sulfamoil-(5-metil-oxazolin-2-il)-benceno

Una solución de 2,75 g ($\sim 0,1$ moles) de alilamida de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico en 5 ml de H_2SO_4 concentrado es calentada durante 3 horas a 90° . La solución es enfriada, vertida sobre hielo, la solución fría es clarificada con carbón y el derivado oxazolinico precipita a 10° con $NaOH$ 2 N a pH 9. El precipitado se filtra con succión, se seca y recristaliza en metanol.

Cristales de punto de fusión $182 - 184^{\circ}$.

Ejemplo 8

20 Clorhidrato de 4-cloro-3-sulfamoil-(4,4-dimetil-oxazolin-2-il)-benceno

2,9 g ($\sim 0,01$ moles) de 4-cloro-3-sulfamoil-(4,4-dimetil-oxazolin-2-il)-benceno se suspenden en 100 ml de acetona. Después de la adición de la cantidad calculada (5 ml $\sim 0,011$ moles) de HCl 2 n se disuelve la suspensión. Breve

tiempo más tarde precipita al calentar suavemente la sal de HCl del derivado oxazolínico. El precipitado se filtra con succión, se lava a fondo con acetona y se seca en alto vacío.

5 Cristales de punto de fusión 231 - 232°.

Ejemplo 9

Transposición de los compuestos de la fórmula I b

a) Clorhidrato de éster (2-amino-etílico) de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico

10 2,6 g (0,01 moles) de 4-cloro-3-sulfamoil-(oxazolin-2-il)-benceno son calentados con agitación a 80 - 90° durante aproximadamente 2 minutos en 10 ml de HCl 2 n. Tan pronto como está formada una solución transparente, se enfría y el éster precipita con un exceso de acetona. El precipitado se filtra con succión y se seca en alto vacío.

15 Cristales de punto de fusión 233 - 234°.

b) Clorhidrato de éster (2-metil-2-amino-propílico) de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico

20 De manera análoga se obtiene el clorhidrato de éster (2-metil-2-amino-propílico) de ácido 4-cloro-3-sulfamoilbenzoico de punto de fusión 264°.

Ejemplo 10

4-cloro-3-sulfamoil-(oxazolin-2-il)-benceno

25 A una solución de 23,5 g (0,1 moles) de 4-cloro-3-sulfamoil-benzamida en 77 ml (1 mol) de DMF se añaden gota a gota a -10° 36 ml (0,5 moles) de cloruro de tionilo. Se

deja llegar a temperatura ambiente, se agita posteriormente durante 3 horas y se vierte sobre hielo/agua. El precipitado se filtra con succión y recristaliza en DMF/metanol. Se obtiene 4-cloro-3-dimetilaminometilenaminosulfonil-benzonitrilo de punto de fusión 169°.

La reacción con óxido de etileno se efectúa tal como está descrito en el ejemplo 6. A continuación de esta reacción se separa el grupo protector por hidrólisis alcalina y se obtiene el producto final de punto de fusión 186°.

10

Ejemplo 114-cloro-3-sulfamoil-(4-metil-5-fenil-oxazolin-2-il)-benceno

A una solución de 12 g (0,04 moles) de clorhidrato de éster 4-cloro-3-sulfamoiliminoetílico, 7,5 g (0,04 moles) de clorhidrato de norefedrina en 70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota 11,2 ml (0,08 moles) de trietilamina. Después de agitar durante una hora a 50° enfría y se incorpora en hielo/agua. El precipitado se recristaliza en metanol.

15

Cristales de punto de fusión: 206 - 208°C.

20

25

23.08.79

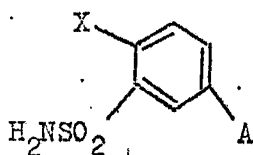
REIVINDICACIONES

5

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:

10

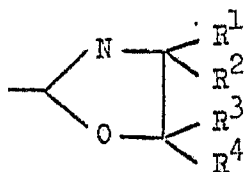
1ª.- Procedimiento para la preparación de halógenosulfamoilbencenos de la fórmula general



I a ó I b

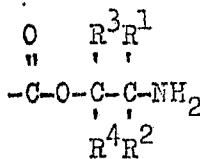
15

donde X representa un halógeno y A representa uno de los radicales



a

ó



b

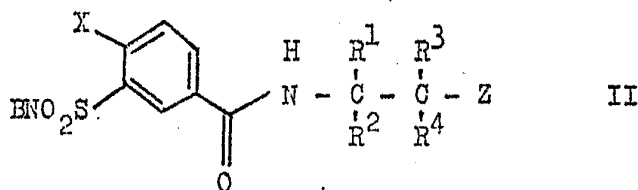
20

siendo los radicales R^1 hasta R^4 iguales o diferentes y significando hidrógeno o un radical alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, uno de los sustituyentes R^1 hasta R^4

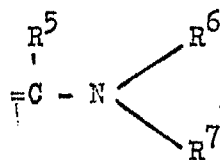
25

16109

significa un grupo carboxi, hidroximetilo o un grupo alcohiloxicarbonilo con como máximo 5 átomos de carbono o uno
 5 5 - 6 átomos de carbono, mientras que los demás representan hidrógeno o alcohol inferior, así como sus sales con
 ácidos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se ciclizan compuestos sulfamólicos de la fórmula II



15 en donde los radicales R^1 hasta R^4 y X tienen los significados indicados y B representa 2 átomos de hidrógeno o un grupo protector de la fórmula



25 en donde los radicales R^5 hasta R^7 significan grupos alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, iguales o diferentes, pudiendo R^5 representar también hidrógeno y representando Z un grupo sobrante activo, y en los compuestos obtenidos

según el procedimiento se separa un grupo protector, eventual-
mente presente, por hidrólisis alcalina, y eventualmen-
te se trasponen los derivados oxazolínicos de la fórmula
I a, obtenidos según el procedimiento en presencia de áci-
5 dos acuosos en caliente para formar compuestos de la fór-
mula I b y/o se transforman los compuestos de la fórmula
Ia ó Ib con ácidos orgánicos o inorgánicos, fisiológicamen-
te compatibles, en las sales por adición de ácido y/o las
sales resultantes se transforman en las correspondientes
10 bases.

2ª.- Procedimiento para la preparación de halo-
genosulfamocilbencenos.

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

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

Madrid, 23.OCT.1979

P.A.

20
Alberto de Elizaburu
Por Poder,



25

16109

VAL