

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 9845-Sp.



336046

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados carbostirílicos".

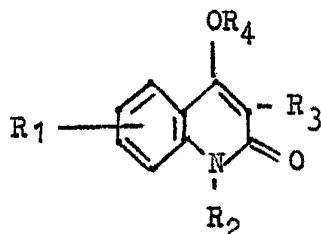
=====

*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

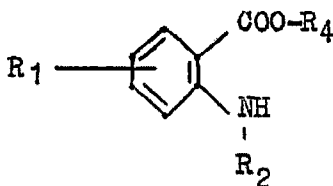
Hasta la fecha no se han conocido medicamentos que se deriven del 4-hidroxicarbestirilo.

Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula general



336046

5. en la cual R<sub>1</sub> significa uno o varios sustituyentes monovalentes, tal como por ejemplo un átomo de halógeno, un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, un radical nitro, amino, acilamino, nitrilo, alcoxi, hidroxí, aciloxi, acilo o alquilomercapto, R<sub>2</sub> un radical cicloalquilo, aralquilo o arilo, en caso dado sustituido en el anillo, ó un resto alquilo, alcoxialquilo o alquilomercapto-alquilo, en caso dado básicamente sustituido, R<sub>3</sub> significa un resto carbóxialquilo, carbalcoxialquilo, cianalquilo o ciano y R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo, tienen valiosas propiedades farmacológicas. Los nuevos compuestos tienen la capacidad de aumentar el efecto de los diuréticos.
- 10.
15. La obtención de los nuevos compuestos se logra según la presente invención si los compuestos de fórmula general



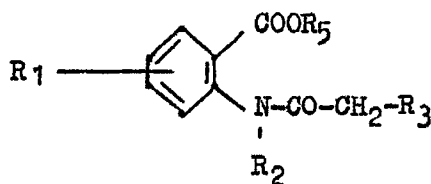
se hacen reaccionar con derivados ácidos de fórmula general

25 ENE. 1967

X-CO-CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub> 336046

en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados de arriba, X significa un átomo de halógeno, un radical alcoxi o un radical hidroxilo y R<sub>5</sub> un resto alquílico o el resto fenílico, y los compuestos obtenidos de fórmula general

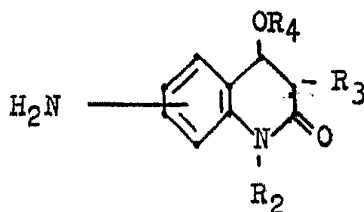
5.



se ciclizan en forma en si conocida (véase W. Dieckmann, Ber. 27, (1894), 102, 965).

Los nuevos compuestos, en los cuales R<sub>1</sub> significa halógeno o un radical nitrilo se pueden obtener además sometiendo los compuestos amínicos de fórmula general

10.



a una reacción según Sandmeyer.

Si se quieren obtener compuestos en los cuales R<sub>4</sub> significa alquilo o acilo, se hacen reaccionar los



correspondientes 4-hidroxicarboestirilos con agentes de alquilización o acilación conocidos.

Ejemplo 1

5. 81,1 g de 5-clorodifenilamin-2-carboxilato de metilo (P.eb. 2 176°) se calientan con 51,4 g de cloruro de succinato de metilo a 110° de temperatura exterior hasta que no se pueda observar ningún desprendimiento gaseoso (aproximadamente 3 horas). La mezcla de reacción se destila en vacío, p.e. 0, 1 220°. Rendimiento en N-metilsuccinil-N-fenil-5-cloroantranilato de metilo 77,4 g. El destilado da, al frotar con metanol, cristales cuyo p.f. es de 125°.

10. A una solución de 4,1 g de sodio en 360 ml de metanol se vierten 53,4 g de N-metilsuccinil-N-fenil-5-cloroantranilato de metilo, de la mezcla se separa el metano por evaporación en vacío y el residuo se calienta algunas horas a 100° en alto vacío. El producto de reacción se recoge en agua y se filtran por succión los componentes insolubles.

15. Al acidificar con ácido acético se obtiene el 7-cloro-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acetato de metilo que después de recrystalizar en metanol/agua funde a 208,5-209,5°.

20. Hirviendo el éster con sosa cáustica diluida ó en ácido acético al 90 %, en presencia de algo de ácido sulfúrico, se obtiene el ácido 7-cloro-1-fenil-4-hidroxi-carboestiril-3-acético que, después de recrystalizar en metanol/agua, funde a 216 hasta 218°C.

Ejemplo 2

25. 48,6 g de 5-clorodifenilamina-2-carboxilato de

336046<sup>25</sup>



5. metilo se calientan con 29,9 g de cloruro del glutarato de metilo a 110° de temperatura exterior hasta que no se pueda observar ningún desprendimiento de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se fracciona en vacío. Se obtienen 52,8 g de glutarato de metilo-5-cloro difenilamida-2-carboxilato de metilo cuyo p.e. 0,01 es de 220-225°.

10. A una solución de 4,1 g de sodio en 360 ml de metanol se agregan 52,7 g de glutarato de metilo-5-cloro difenilamida-2-carboxilato de metilo, de la mezcla se evapora el metanol en vacío y el residuo se calienta durante algunas horas, a 100° en vacío. El producto de reacción se recoge en agua, se separa mediante absorción con carbón una impureza oleosa y la solución se acidifica con ácido acético. El 7-cloro-1-fenil-4-hidroxi-carbostiril-3-propionato de metilo precipitado se aspira y se saponifica por ebullición en sosa cáustica diluida. Después de acidificar con ácido clorhídrico, aspirar y recrystalizar en dimetilformamida/agua se obtienen 24,3 g del ácido 7-cloro-1-fenil-4-hidroxi-carbostiril-3-propiónico cuyo p.f. es de 218°.

15. Ejemplo 3

25. Se hace reaccionar el ácido 2-metilamino-4-cloro benzoico, obtenido según J.Am.Soc. 68, 1810 (1946), con ácido clorhídrico metanólico a 2-metilamino-4-cloro benzoato de metilo (p.e. 2,8 130°, P.f. 43° en metanol/agua).

30. 45 g de 2-metilamino-4-clorobenzoato de metilo se calientan con 40,8 g de cloruro de glutarato de metilo durante 4 horas a 110° de temperatura exterior.

25 ENE. 1951

- 6 -  
336046

Mediante destilación fraccionada se obtienen 49,1 g de glutarato de metilo-5-cloro-N-metilaniluro-2-carboxilato de metilo cuyo p.e. 1,7 es de 208-210°.

5. A una solución de 4,5 g de sodio en 390 ml de metanol se agregan 49 g de glutarato de metilo-5-cloro-N-metilaniluro-2-carboxilato de metilo, de la mezcla se evapora en vacío el metanol y el residuo se calienta durante algunas horas en alto vacío a 100°. El producto de reacción se recoge en agua, la solución
10. se clarifica con carbón y se acidifica con ácido acético. El 7-cloro-1-metil-4-hidroxi-carbostiril-3-propionato de metilo precipitado se aspira y se saponifica hirviendo en sosa cáustica diluida. Después de acidificar con ácido clorhídrico, aspirar y cristalizar
15. en dimetilformamida/agua se obtienen 25,9 g de ácido 7-cloro-1-metil-4-hidroxicarbostiril-3-propiónico cuyo p.f. es de 220,5-221°.

#### Ejemplo 4

20. A una solución de 5,3 g de sodio en 465 ml de metanol se agregan 55,1 g de succinato de metilo-5-cloro-N-metilaniluro-2-carboxilato de metilo cuyo p.e. 2,8 es de 195-200°, que se sintetizó análogamente al modo de trabajo en los ejemplos anteriores, y de la mezcla se evaporó en vacío el metanol. El residuo se calienta
25. algunas horas a 100° en alto vacío, el producto de reacción se recoge en agua, la solución acuosa se separa del producto oleoso y se clarifica con carbón. La solución acuosa se hierve a continuación con lejía diluida. Después de acidificar, aspirar y recrystalizar el precipitado se obtiene el ácido 7-cloro-1-metil-4-hidroxi-
- 30.

carbostiril-3-acético cuyo p.f. es de 218,5-220°.

Ejemplo 5

- A una solución de 13,2 g de sodio en 1,5 litros de metanol se agregan 175,1 g de N-metilsuccinil-N-p-metoxifenil-4-cloroantranilato de metilo cuyo p.e. 0,5 es de 260-270° que se sintetizó análogamente al modo de trabajo de los ejemplos anteriores, y de la mezcla se evaporó en vacío el metanol. El residuo se calienta algunas horas a 100° en alto vacío, el producto de reacción se recibe en agua, la solución acuosa se separa de los componentes sin disolver y se clarifica con carbón. Después de agregar sosa cáustica se hierve la mezcla algunas horas y se acidifica con ácido clorhídrico. El ácido 7-cloro-1-p-metoxifenil-4-hidroxicarbostiril-3-acético en bruto obtenido (88 g) se puede recristalizar en mucho metanol, con lo cual se obtiene la sustancia pura cuyo p.f. es de 216,5-219°.

Ejemplo 6

- En una solución hirviendo de 36 g de ácido 7-cloro-1-p-metoxifenil-4-hidroxicarbostiril-3-acético, 380 ml de ácido acético glacial y 150 ml de agua se introduce durante unas 5 horas una corriente bastante fuerte de HBr. Durante la introducción comienza la separación de un cristalizado. La mezcla se deja hervir aún durante algún tiempo y se enfría. El producto en bruto aspirado se disuelve y precipita con amoníaco/ácido clorhídrico diluido, empleando carbón animal, y se recristaliza en dimetilformamida/agua. Se obtienen 27 g de ácido 7-cloro-1-p-hidroxi-

- 8 336046



nil-4-hidroxi-carbostiril-3-acético cuyo p.f. es de 271-275°.

Ejemplo 7

5. El cierre de anillo de succinato de metilo-N-(n)-butil-5-cloro-aniluro-2-carboxilato de metilo, bajo las condiciones de los ejemplos 1-5, adición de agua y ulterior ebullición de la solución acuosa separada de lo insoluble con sosa cáustica diluida da, después de acidificar con ácido clorhídrico, el ácido
10. 7-cloro-1-(n)-butil-4-hidroxicarbostiril-3-acético que, recristalizado en acetona/H<sub>2</sub>O, funde a 189,5°.

Ejemplo 8

15. El cierre de anillo de glutarato de metilo-N-(n)-butil-5-cloroaniluro-2-carboxilato de metilo, bajo las condiciones de los ejemplos 1-5, adición de agua y ulterior hervor de la solución acuosa, separada de lo insoluble, con sosa cáustica diluida da, después de acidificar con ácido clorhídrico, el ácido 7-cloro-1-(n)-butil-4-hidroxicarbostiril-3-propiónico
20. que, recristalizado en mucho metanol, funde a 182,5-184°.

Ejemplo 9

25. A una solución de 3,4 g de sodio en 280 ml de etanol absoluto se agregan 45 g de N-etilsuccinil-N-fenil-4-cloroantranilato de etilo, de la mezcla se separa el alcohol por evaporación y el residuo se calienta durante algunas horas en alto vacío a 100°. El producto de reacción se recibe en agua y la solución se aspira con carbón animal de los insolubles. Al acidificar con ácido acético se obtiene el 7-cloro-1-fe-
- 30.

336046



nil-4-hidroxicarboestiril-3-acetato de etilo, que, después de recrystalizar en alcohol, funde a  $218^{\circ}$ .

Ejemplo 10

5. El cierre de anillo de succinato de metilo-N-fenil-4-cloroaniluro-2-carboxilato de metilo (p.e.  $220-245^{\circ}$ ), bajo las condiciones de los ejemplos 1-5, adición de agua y ulterior ebullición de la solución, separada de lo insoluble, con sosa cáustica diluida, después de acidificar con ácido clorhídrico el ácido 6-cloro-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acético
10. que, disuelto y precipitado en amoniaco/ácido clorhídrico, funde a  $257^{\circ}$ .

Ejemplo 11

15. A una solución de 19,2 g de sodio en 1,75 ml de metanol se agregan 240,1 g de succinato de metilo-N-ciclohexil-5-cloroaniluro-2-carboxilato de metilo (p.f.  $92-92,5^{\circ}$  en metanol/agua), se evapora el metanol de la mezcla y el residuo se calienta algunas horas en alto vacío a  $100^{\circ}$ . El producto de reacción se recoge en agua y la solución se aspira con carbón animal de los componentes insolubles. Al acidificar con ácido acético se obtiene el 7-cloro-1-ciclohexil-4-hidroxicarboestiril-3-acetato de metilo cuyo p.f. es de  $76^{\circ}$ .
- 20.

25. Ejemplo 12

Mediante reacción de 7-cloro-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acetato de metilo con anhídrido acético se obtiene el 7-cloro-1-fenil-4-acetoxi-carboestiril-3-acetato de metilo cuyo p.f. es de  $179,5-180,5^{\circ}$ .

336046<sup>25</sup> EN



Ejemplo 13

5. El cierre de anillo del succinato de metilo-N-fenil-4-metoxi-aniluro-2-carboxilato de metilo (p.e. 250°) bajo las condiciones de los ejemplos 1-5, adición de agua y ulterior ebullición de la solución acuosa, separada de lo insoluble, da, después de acidificar con ácido clorhídrico el ácido 6-metoxi-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acético que, frotado con acetona y recristalizado en metanol/agua funde a 10. 198,5-199°.

Ejemplo 14

15. La desmetilización de ácido 6-metoxi-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acético, según el ejemplo 6, conduce al ácido 4,6-dihidroxi-1-fenilcarboestiril-3-acético que, después de recristalizar en metanol/agua, funde a 235-238°.

Ejemplo 15

20. A una solución de 33,2 g de sodio en 2,8 litros de metanol se agregan 427 g de succinato de metilo-N-fenil-5-nitroaniluro-2-carboxilato de metilo (p.f. 115-117° en metanol) y de la mezcla se evapora el metanol. El residuo se calienta algunas horas a 100° en alto vacío y después se le recibe en agua. Se aspira de lo insoluble y la solución acuosa se clarifica mediante nueva aspiración con tonsil y se acidifica. Mediante recristalización en mucho metanol se obtiene el 7-nitro-25. 1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acetato de metilo puro cuyo p.f. es de 230°.

Ejemplo 16

30. 17,7 g de 7-nitro-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-

336<sup>1</sup>046



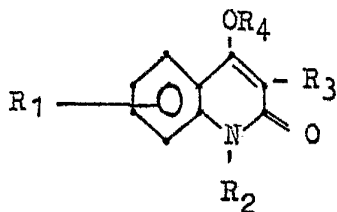
- 3-acetato de metilo se hierven en una mezcla de 200 ml de ácido acético glacial, 10 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado durante 5 horas. Se diluye con doble cantidad de agua, se aspira el ácido 7-nitro-1-fenil-4-hidroxicarboestiril-3-acético en bruto y se disuelve y precipita en amoníaco/ácido clorhídrico. Rendimiento 9,5 g. P.f. 218-220° después de recristalizar en metanol/agua.
- 5.

N O T A

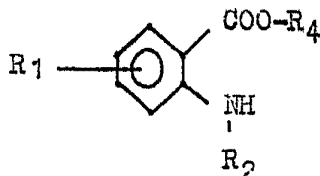
10. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 26 de enero de 1966, No. F 48 267 IVd/12 p; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,
15. siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS CARBOESTIRILICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1a.- "Procedimiento para la obtención de derivados carboestirílicos", de fórmula general
- 25.



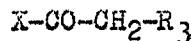
336046



5. en la que  $R_1$  significa uno o varios sustituyentes monovalentes,  $R_2$  significa un radical cicloalquilo, aralquilo o arilo, en caso dado sustituido en el anillo, o un resto de alquilo, alcoialquilo o alquilmercaptoalquilo, en caso dado básicamente sustituido,  $R_3$  significa un resto carboxialquilo, carbalcoialquilo, cianalquilo o ciano, y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o acilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  tienen el significado arriba indicado, con un derivado de acilo de fórmula general:

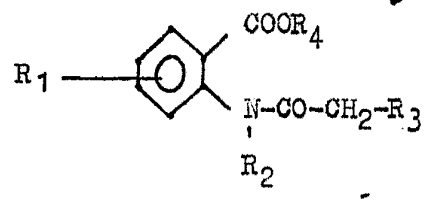


15. en la que  $X$  significa un átomo de halógeno, un radical alcoxi o un radical hidroxilo y  $R_3$  tiene el significado arriba indicado, y los compuestos que así se forman, de fórmula general:

336046



28 FEB



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado arriba indicado, se ciclizan.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando R<sub>1</sub> significa el radical -NH<sub>2</sub>, los derivados carbostirílicos se someten a una reacción según Sandmeyer.

10. 3ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados carbostirílicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria constará de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 ENE. 1967

Madrid  
 FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT  
 J. GOMEZ ACEBO Y MODER  
 Firmado: F. Hernández Ruiz

