

416306



F.e-12-6-75

Int. Cl.: CO7C/A61K

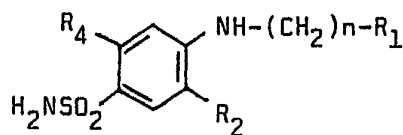
416306

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-
ALCOHIL-4-SULFAMIDILANILINA".

-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento pa-
ra la preparación de derivados de 3-alcohol-4-sulfamocilanili-
na de la fórmula general I

5



(I),

en la que R₁ significa un radical fenilo, furilo o tienilo;
R₂ significa el grupo carboxilo o tetrazolilo(5); R₄ signifi-
ca un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 2 a
5 átomos de carbono; y n significa los números 1 ó 2,
y sus sales farmacológicamente compatibles para la prepara-

10

416306

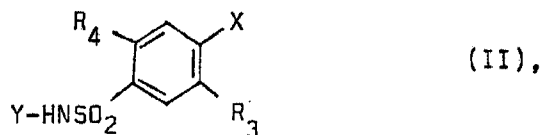


ción de medicamentos, así como preparados farmacéuticos que tienen un contenido de derivados de 3-alcohol-4-sulfamoilnilina de la fórmula general I.

5 En la memoria de publicación alemana 2.034.986 se describen derivados de 4-sulfamoil-meta-toluidina de la fórmula general I en que R₄ significa un grupo metilo. Estos compuestos poseen propiedades diuréticas y saluréticas. Se ha encontrado ahora que en el caso de reemplazarse el grupo metilo por radicales alcoholo superiores se obtienen agentes
10 saludiuréticos muy buenos, que por vía enteral son en parte esencialmente más activos.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula I está caracterizado porque

15 a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



20 en que R₃ posee los mismos significados que R₂ o representa un grupo susceptible de ser transformado en R₂, R₄ tiene los significados arriba indicados, Y significa hidrógeno o un radical acilo y X significa un átomo de halógeno o un grupo nitró, con aminas de la fórmula general III

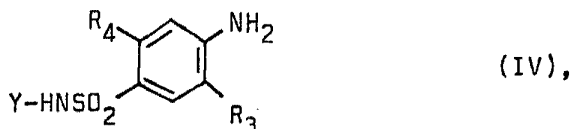




416306

en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados; o
b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV

5



en la que R_3 , R_4 e Y tienen los significados arriba indica-
dos, con compuestos de la fórmula general V



10

en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados y
 Z representa un grupo éster reactivo, o con compuestos de la
fórmula general VI



15

en la que R_1 tiene los significados arriba indicados y m sig-
nifica los números 0 ó 1;

20

y eventualmente de modo simultáneo o a continuación se hidro-
gena de manera de por sí conocida, y en el caso en que R_3 re-
presente un grupo susceptible de ser transformado en un gru-
po carboxilo o en un radical tetrazolilo(5), se transforma
éste de manera de por sí conocida en el radical R_2 y, si Y re-
presenta un radical acilo, se separa éste de manera de por sí
conocida, a continuación de lo cual se transforman los com-
puestos de fórmula I obtenidos, en caso deseado, en sus sales

416306



farmacológicamente compatibles.

Radicales susceptibles de ser transformados en el grupo carboxilo son preferiblemente grupos carboxilo esterificados, grupos carboxamido y nitrilo, y además el grupo carboxilo en forma de sus sales con bases orgánicas e inorgánicas. Como grupo susceptible de ser transformado en el radical tetrazolilo(5) se utiliza preferiblemente un grupo nitrilo, imidoéster o amidino.

Compuestos de fórmula V con un grupo éster reactivo Z son los halogenuros, sus compuestos por adición cuaternarios (por ejemplo con piridina) y ésteres de ácido sulfónico fácilmente desdoblables (tales como por ejemplo tosilatos, brosilatos).

Las sustancias de partida de la fórmula general II se obtienen ventajosamente por sulfocloración, por ejemplo, de ácido 4-alcohol-2-bromobenzoico o de sus derivados con ácido clorosulfónico y subsiguiente reacción con amoníaco. Los compuestos de partida de la fórmula general IV pueden obtenerse por ejemplo por sulfonamidación del ácido 4-alcohol-2-nitrobenzoico o sus derivados y subsiguiente reducción. Los correspondientes compuestos tetrazolílicos son preparados por reacción de los nitrilos con azidas.

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo a temperaturas entre 60°C y 180°C, ventajosamente utilizando un exceso del componente de reacción básico. El exceso del componente de reacción básico sirve al mismo tiempo para recoger el ácido que se libera durante la reacción. Para es



416306

te fin, no obstante, pueden utilizarse también otras bases orgánicas o inorgánicas o compuestos con reacción básica; a modo de ejemplo se pueden indicar carbonatos de metal alcalino, óxido de calcio, trietilamina, dimetilanelina y piri-
5 dina. La reacción se puede llevar a cabo tanto con como sin utilización de un disolvente o diluyente inerte, mostrándose como convenientes hidrocarburos aromáticos, etilenglicol, etilenglicol-monometileter, dietilenglicol-dimetileter, dime-
10 tilformamida y dimetilsulfóxido. En el caso de reacciones con halogenuros baratos de la fórmula V, éstos son utilizados por sí mismos como disolventes.

La reacción de las aminas primarias de fórmula IV con compuestos carbonílicos de la fórmula VI conduce a las correspondientes bases de Schiff, que a continuación son re-
15 ducidas de manera de por sí conocida por medios catalíticos en un disolvente inerte o con agentes reductores tales como por ejemplo borohidruro de sodio.

En el caso en que R_3 represente un grupo carboxilo esterificado, un grupo carboxamido o nitrilo, éstos son trans-
20 formados a continuación de manera de por sí conocida, por hidrólisis (preferiblemente en medio alcalino), en el grupo carboxilo.

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I en que R_2 = grupo tetrazolilo(5), pueden tratarse a con-
25 tinuación las correspondientes sustancias, en las cuales R_3 significa un grupo nitrilo, imidoester o amidino, con ácido ni-
trohídrico (preferiblemente con sus sales); la reacción se



416306

efectúa en un disolvente inerte, preferiblemente dimetilformamida. La separación del radical acilo Y se efectúa mediante saponificación alcalina, preferiblemente con lejía de metal alcalino.

5 Los productos brutos de la fórmula general I pueden ser purificados mediante disolución en lejía de metal alcalino y subsiguiente precipitación con ácidos minerales diluidos.

10 En caso deseado los productos del procedimiento son transformados en las correspondientes sales, de manera de por sí conocida, por tratamiento con bases orgánicas o inorgánicas. En calidad de sales fisiológicamente inocuas entran en consideración especialmente sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo y amónicas, que son preparadas de manera de por sí conocida, por ejemplo por reacción con lejía de sosa, 15 lejía de potasa, amoníaco acuoso o los correspondientes carbonatos.

20 Para la utilización de las sustancias de acuerdo con el invento en calidad de medicamentos con efecto diurético y natriurético son apropiadas en principio todas las formas de administración por vía enteral y parenteral usuales. Para ello la sustancia activa es mezclada con excipientes sólidos o líquidos y es llevada a una forma apropiada.

25 Ejemplos de excipientes sólidos son lactosa, manni-ta, almidón, talco, metilcelulosa, gelatinas, etc., a los que en caso deseado se añaden colorantes y/o sustancias saporíferas. A causa de la pequeña solubilidad de las sustancias de acuerdo con el invento entran en consideración para soluciones

416306



5 inyectables sólo pocos disolventes, tales como por ejemplo
 dimetilsulfóxido. Por lo tanto, concentraciones más elevadas
 son administradas de modo preferente en forma de suspensión.
 En la medicina humana se han acreditado en el caso de la ad
 ministración por vía enteral dosis de sustancia activa en-
 tre 10 y 500 mg por día en 1 a 4 dosis individuales; en el
 caso de administración vía intravenosa la cantidad de sustan
 cia activa más favorable se encuentra entre 5 y 100 mg por
 día.

10 Las sustancias de acuerdo con el invento se carac-
 terizan por un intenso efecto diurético que se inicia con ra
 pidez. Al mismo tiempo que se efectúa la segregación de agua
 acrecentada se segregan de modo acrecentado iones sodio. La
 segregación de iones potasio simultáneamente acrecentada en
15 el caso de sustancias comparables es esencialmente menor con
 las sustancias de acuerdo con el invento. De esto resultan
 cocientes de sodio-potasio más elevados, es decir las sustan-
 cias de acuerdo con el invento hacen posible al médico produ-
 cir en sus pacientes de modo rápido y agudo un acrecentamien-
20 to considerable de la segregación de agua y de iones sodio,
 sin perjudicar esencialmente de modo simultáneo al equilibrio
 de iones potasio.

 Los nuevos compuestos y el procedimiento de acuerdo
 con el invento son explicados con más detalle con ayuda de
25 los siguientes Ejemplos:



1416306

EJEMPLOS

=====

Acido 4-etil-2-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoico

10 g de ácido 4-etil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico son calentados a 140°C durante 12 horas con 30 ml de furfurilamina. Después del enfriamiento se mezcla con 100 ml de lejía de sosa 2 N y se extrae con éter. La fase acuosa se trata con carbón activo, se filtra y el producto filtrado se acidifica con ácido clorhídrico. El producto bruto separado en forma cristalina es filtrado con succión y es recristalizado en etanol diluido. Se obtienen 6,5 g (62% de la teoría) de cristales incoloros, que funden a 228°C.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

Acido 4-etil-2-tenilamino-5-sulfamoilbenzoico

15 a partir de ácido 4-etil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y tenilamina.
Rendimiento: 68% de la teoría, p. de f. 227-228°C (en etanol).

Para la preparación de la sal sódica se disuelven 2 g de ácido 4-etil-5-sulfamoil-2-tenilaminobenzoico, bajo calentamiento, en 5 ml de solución 2 N de carbonato de sodio. Al enfriar se separa por cristalización la sal sódica; punto de fusión: 277°C.

3-etil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-N-furfurilanilina

25 a partir de 3-etil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-1-bromo-bence no y furfurilamina. Rendimiento: 65% de la teoría; p. de f. 179-180°C (en etanol).

446306



3-etil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-N-bencilanilina.

a partir de 3-etil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-1-bromo-benceno y bencilamina. Rendimiento: 71% de la teoría, p. de f. 237-239°C (en acetona/etanol).

Acido 4-isopropil-2-bencilamino-5-sulfamoilbenzoico

a partir de ácido 4-isopropil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y bencilamina. Rendimiento: 59% de la teoría; p. de f. 233-234°C (en metanol/agua).

Acido 4-isopropil-2-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoico

10 a partir de ácido 4-isopropil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y furfurilamina. Rendimiento: 54% de la teoría; p. de f. 180-182°C (con descomposición), en metanol/agua.

Acido 4-isopropil-2-tenilamino-5-sulfamoilbenzoico

15 a partir de ácido 4-isopropil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y tenilamina. Rendimiento: 56% de la teoría; p. de f. 194-197°C (con descomposición), en metanol/agua.

Acido 4-butil-2-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoico

a partir de ácido 4-butil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y furfurilamina. Rendimiento: 72% de la teoría, p. de f. 239-240°C (en acetona/etanol).

20 Acido 4-butil-2-(2-furiletilamino)-5-sulfamoilbenzoico

a partir de ácido 4-butil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y 2-furil-etilamina. Rendimiento: 72% de la teoría, p. de f. 227-228°C (en acetona/etanol).

Acido 4-butil-2-tenilamino-5-sulfamoilbenzoico

25 a partir de ácido 4-butil-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico y tenilamina. Rendimiento: 64% de la teoría, p. de f. 229-230°C (en acetona/etanol).



418306

3-etil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-N-tenilanilina

a partir de 3-etil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-1-bromo-benceno y tenilamina. Rendimiento: 79% de la teoría; p. de f. 196-198°C (en etanol/agua).

5

3-isopropil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-N-tenilanilina

a partir de 3-isopropil-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-1-bromobenceno y tenilamina. Rendimiento: 52% de la teoría; p. de f. 194-195°C (con descomposición) en acetato de etilo.

10

Los materiales de partida se obtienen de acuerdo con los siguientes métodos generales:

a) 4-alcohol-2-bromobenzonitrilo

15

1 mol de 4-alcohol-2-bromo-anilina es diazotado a 0-5°C en solución en ácido sulfúrico. La solución de sal de diazonio enfriada con hielo y transparente es añadida luego gota a gota a una solución de cianuro de cobre caliente a 60°C, que ha sido preparada a partir de 1,5 moles de sulfato de cobre cristalizado y 6 moles de cianuro de sodio. Luego se agita durante 2 horas más a 60°C y se deja reposar durante la noche. El precipitado de color pardo es luego filtrado con succión y sometido inmediatamente después a una destilación con vapor de agua. El producto destilado es extraído con cloruro de metileno, las fases en cloruro de metileno reunidas son lavadas con lejía de sosa 1 N y a continuación con agua, y luego secadas. El residuo que queda después de eliminación del disolvente es fraccionado en vacío.

25

Radical alcoholo	-C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉
Punto de ebullición	106-110°C/1 Torr 115-117°C/3 Torr	95-100°C/0,2 Torr 110-115°C/0,5 Torr	110-112°C/0,05 Torr 140-144°C/3,5 Torr



416306

b) Acido 4-alcohol-2-bromobenzoico.

Se calienta durante 1 hora a 130°C, 50 g de 4-
alcohol-2-bromobenzonitrilo con una mezcla de 130 ml de áci
do sulfúrico concentrado y 40 ml de agua. Después de esto
5 se añaden 100 ml más de agua y se mantiene la temperatura
durante 2 horas a 160°C. Luego se deja enfriar, se vierte en
agua helada y se filtra con succión el precipitado separado.
El residuo todavía húmedo se disuelve en 300 ml de lejía de so
sa 2 N, se extrae con cloruro de metileno, la fase acuosa se
10 trata con carbón animal y se acidifica con ácido clorhídri
co. El producto obtenido es filtrado con succión, lavado con
agua y secado.

Radical alcoholo	-C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉
Punto de fusión:	89-91°C (en ligroína)	70-72°C	73°C (en ligroína)

15 c) Acido 4-alcohol-2-bromo-5-sulfamoilbenzoico

50 g de ácido 4-alcohol-2-bromobenzoico son calen-
tados a 100°C durante 2 horas juntamente con 150 ml de ácido
clorosulfónico. Después del enfriamiento se vierte sobre hig
lo y se filtra con succión el sulfocloruro precipitado. Toda-
20 vía en estado húmedo, éste es incorporado a 20°C en 500 ml de
amoníaco concentrado y es dejado reposar durante la noche.
Después se trata la solución transparente con carbón activo y
se concentra algo en vacío, con el fin de eliminar la canti-
dad principal del amoníaco. Entonces se acidifica con ácido

416306



clorhídrico, se filtra con succión el producto bruto precipitado y se recristaliza éste en alcohol diluido.

5

Radical alcoholo	-C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉
Punto de fusión	215-216°C	216-218°C	210-211°C

d) 3-alcohol-6-tetrazolil(5)-bromobenceno

10

Se disuelven 0,1 moles de 4-alcohol-2-bromobenzoni trilo en 200 ml de dimetilformamida, se añaden 20 ml de agua, 0,12 moles de azida de sodio y 0,12 moles de cloruro de amonio y se calienta el conjunto, con agitación, durante 15 horas a 100°C. A continuación se separa el disolvente por destilación en vacío y se recoge el residuo en lejía de sosa 1 N. Esta solución es extraída con cloruro de metileno, tratada con carbón y acidificada con ácido acético glacial. El producto bruto precipitado es filtrado con succión y secado.

15

Radical alcoholo	-C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇
Punto de fusión	142-144°C (en etanol)	101-105°C

e) 3-alcohol-4-sulfamoil-6-tetrazolil(5)-bromobenceno

20

Se somete a sulfocloración 3-alcohol-6-tetrazolil(5)-bromobenceno con una cantidad ponderal doble de ácido clorosulfónico, una vez completada la reacción se vierte sobre hig

1416306



lo y se filtra con succión el sulfocloruro precipitado. Este, todavía en estado húmedo, es incorporado a 20°C en amoníaco concentrado y se deja reposar durante la noche. La solución transparente se trata con carbón activo, se filtra y el filtrado se concentra algo en vacío. Luego se acidifica con ácido clorhídrico, se filtra con succión el producto bruto y se recristaliza en metanol-agua.

5

10

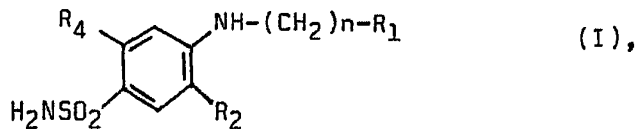
Radical alcoholo	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción	p. de f.
Etilo	150°C	2 horas	235-236°C
Isopropilo	100°C	17 horas	195-198°C

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 3-alcohol-4-sulfamocilanilina de la fórmula general I

15



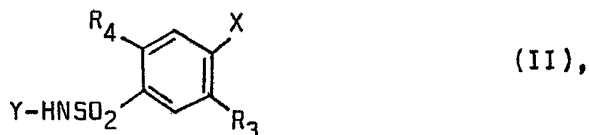
en la que R₁ significa un radical fenilo, furilo o tienilo, R₂ significa un grupo carboxilo o tetrazolilo(5), R₄ significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 2 a 5 átomos de carbono y n significa los números 1 ó 2, y sus

20

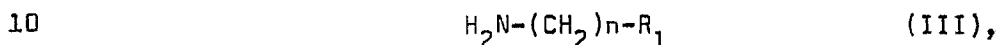
416308



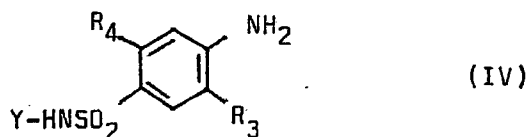
sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



5 en la que R_3 tiene los mismos significados que R_2 o representa un grupo susceptible de ser transformado en R_2 , R_4 tiene los significados arriba indicados, Y significa hidrógeno o un radical acilo y X significa un átomo de halógeno o un grupo nitro, con amines de la fórmula general III



en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados; o
b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV



15 en la que R_3 , R_4 e Y tienen los significados arriba indicados, con compuestos de la fórmula general V

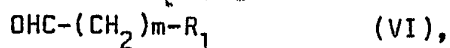


en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados y Z representa un grupo éster reactivo, o con compuestos de la fórmula general VI

20



4:6306



5 en la que R_1 tiene los significados arriba indicados y m significa los números 0 ó 1, y eventualmente de modo simultáneo o a continuación se hidrogena de manera de por sí conocida, y en el caso en que R_3 represente un grupo susceptible de ser transformado en un grupo carboxilo o en un radical tetrazolilo(5), se transforma éste de manera de por sí conocida en el radical R_2 y, si Y representa un radical acilo, se separa éste de manera de por sí conocida, después de lo cual los compuestos de fórmula I obtenidos se transforman en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

10

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-ALCOHIL-4-SULFAMOILANILINA".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 26 JUN. 1973

Juan

Rg