



Case 4-8461/SU 594/142  
\*\*\*\*\*

419570

cot e// A61K

\_\_\_\_\_

F.E. 30-1-76

419570

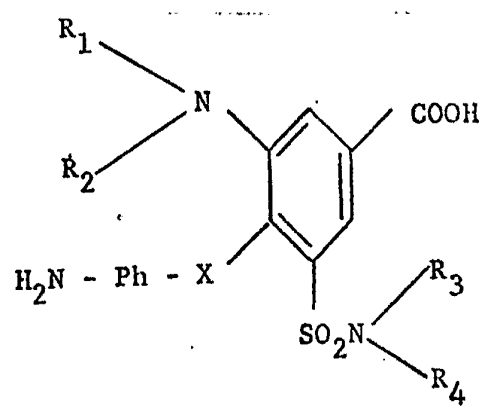
# Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de 4-ésteres de  
ácidos 3-amino-5-sulfamoil-benzoicos

*Solicitante:* CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

La invención se refiere a la obtención de 4-fenil-  
ésteres de ácidos 3-amino-5-sulfamoil-benzoicos de fórmula ge-  
neral I



(I).



en la que  $R_1$  significa un resto alifático, un resto aralifático o un resto alifático sustituido por un grupo heterocíclico de caracter aromático,  $R_2$  significa hidrógeno o un resto alifático,  $R_3$  significa hidrógeno o alquilo inferior, X significa oxígeno o azufre, ph representa un resto fenileno y  $R_4$  significa hidrógeno, alquilo inferior ó  $\text{Ph-NH}_2$ , así como los ésteres de alquilo inferior y las sales de estos compuestos.

Un resto alifático  $R_1$  ó  $R_2$  es, por ejemplo, alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo, n-, i- ó sec.butilo, n- ó i-pentilo, neopentilo, n-hexilo ó n-heptilo; alqueno inferior, por ejemplo, alilo, metalilo ó 2-butenilo; alquino inferior, por ejemplo, propargilo; cicloalquilo mono- o bicíclico, cicloalqueno, cicloalquilo-alquilo inferior o cicloalqueno-alquilo inferior, preferentemente con 3 a 7 átomos de carbono de anillo, 1 a 4 átomos de carbono de cadena y, en caso dado, hasta 4 grupos de alquilo inferior, por ejemplo, ciclopropilo, 2,3-di-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2- ó 3-metilciclopentilo, 2,5- ó 3,4-dimetil-ciclopentilo, ciclohexilo, 2-, 3- ó 4-metil-ciclohexilo, 2,3-, 2,4- ó 3,5-dimetilciclohexilo, 2,4,6-trimetil-ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 2- ó 7-norbornano, 1- ó 2-decahidro-naftilo; 1- ó 2-ciclopentilo, 2,4-ciclopentadienilo, 2- ó 3-metil-2-ciclopentenilo, 4,5-dimetil-2-ciclopentenilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, 2-, 3- ó 4-metil-1-ciclohexenilo ó 2-, 3- ó 4-metil-2-ciclohexenilo, 2,4- ó 3,5-dimetil-1-ciclohexenilo ó 2,4- ó 3,5-dimetil-2-ciclohexenilo, 2,4,6-trimetil-2,5-ciclohexadienilo, 1-, 2- ó 3-cicloheptenilo, 2,6-cicloheptadienilo, 2-ciclooctenilo ó 2-norborn-5-enilo; pero también los correspondientes grupos cicloalquilo-alquilo inferior ó cicloalqueno-alquilo



inferior, donde la cadena es especialmente metilo, pero también etilo, n- ó i-propilo, n-, i- ó sec.butilo, y la cadena muestra en cualquier lugar adecuado para la sustitución uno de los restos cicloalquilo o cicloalqueno arriba mencionados.

La expresión "inferior" define en los restos o compuestos orgánicos mencionados más arriba o a continuación, aquellos con un máximo de 7, preferentemente 4 átomos de carbono.

Los mencionados restos alifáticos, especialmente los grupos de alquilo inferior  $R_1$  pueden estar sustituidos, por ejemplo, por grupos hidroxí, mercapto o carboxi libres o funcionalmente modificados y/o estar interrumpidos por heteroátomos, por ejemplo, por un átomo de oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Tales restos son, por ejemplo, halógeno-alquilo inferior, tal como 2-(cloro, bromo ó iodo)-etilo, 3,3-difluor-propilo ó 3,3-dicloro-propilo, 3,3,3-tricloro-propilo, 3- ó 4-clorobutilo, 4,4- ó 3,4-diclorobutilo o 4,4,4-trifluorbutilo; alcoxi inferior-alquilo inferior o alquiltio inferior-alquilo inferior insustituido o halogenado, por ejemplo, 2-etoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 2-etiltio-etilo, 2-(2,2-dicloroetoxi)-etilo, 2-(2-cloroetoxi)-etilo, 2-(2,2,2-trifluoretiltio)-etilo ó 2-(2,2-dicloroetiltio)-etilo; carbamoilo-alquilo inferior ó N,N-di-alquilo inferior-carbamoilo-alquilo inferior, por ejemplo, carbamoil-metilo, N,N-dimetil-carbamoil-metilo, 2-carbamoil-etilo o 2-N,N-dietil-carbamoil-etilo; sec. o terc. amino-alquilo inferior, por ejemplo, mono- ó dialquilo-amino-alquilo inferior, alquileno inferior-amino-alquilo inferior, monoaza-, monooxa- ó monotia-alquileno inferior-amino-alquilo inferior ó N-alquilo inferior-monoaza-alquileno inferior-ami-

419570



no-alquilo inferior, por ejemplo, 2-etilamino-etilo, 2-dime-  
tilamino-etilo, 3-dietilamino-propilo, 2-pirrolidino-etilo, 2-  
piperidino-etilo, 2-(4-metil-piperazino)-etilo ó 2-morfolino-  
etilo; oxa-cicloalquilo u oxa-cicloalquenilo, oxa-cicloalquil-  
5 alquilo inferior u oxa-cicloalquenilo-alquilo inferior con 5  
a 7 miembros de anillo, por ejemplo, 3-tetrahidrofuril, tetra-  
hidrofuril-2-metilo, (2-metil-tetrahidrofuril-2)-metilo, 2,3-  
dihidropirani-2-metilo ó tetrahidropirani-2-metilo.

Un resto aralifático  $R_1$  o un resto  $R_1$  que signifi-  
10 ca un resto alifático sustituido por un grupo heterocíclico  
de caracter aromático es, preferentemente, H-Ph-alquilo infe-  
rior ó H-Ph-alquenilo inferior, o bién Hc-alquilo inferior ó  
Hc-alquenilo inferior, donde los grupos alquilo o alquenilo  
contienen preferentemente hasta 4 átomos de carbono. El sím-  
15 bolo Ph significa un resto fenileno que, en caso dado, está  
sustituido por uno o mas de uno; preferentemente uno ó dos sus-  
tituyentes; tales sustituyentes son, por ejemplo, alquilo in-  
ferior, por ejemplo, los grupos alquilo inferior arriba men-  
20 cionados, hidroxil o mercapto libre o funcionalmente modifica-  
do, tal como alcoxi inferior, alquilendioxil inferior, alquil-  
tio inferior, ó halógeno, por ejemplo, metoxil, etoxil, n- ó i-  
propoxil ó -butoxil; metilendioxil, 1,1- ó 1,2-etilendioxil; me-  
tiltilio ó etiltio; fluor, cloro o bromo; (hidroxil- ó halógeno)-  
alquilo inferior ó (hidroxil- ó halógeno)-alcoxi inferior, por  
25 ejemplo, 2-hidroxil-etilo, trifluormetilo ó 2-hidroxil-etoxil;  
nitro, amino, especialmente di-alquilo inferior-amino, por  
ejemplo, dimetilamino ó dietilamino; carboxil o sulfo libre o  
funcionalmente modificado, por ejemplo, carbalcoxi inferior,  
carbamoilo, ciano o sulfamoilo. El símbolo Hc significa piri-  
30 dilo, furilo o tienilo, en caso dado sustituido por uno o más



de uno, preferentemente por uno o dos grupos alquilo inferior.

Restos  $R_1$  alifáticos preferentes y restos alifáticos sustituidos por grupos heterocíclicos de caracter aromático son aquellos de fórmulas  $H-Ph'-C_nH_{2n}-$  y  $Hc'-C_nH_{2n}$ . Restos aromáticos  $R_4$  y  $H_2N-Ph-$  son aquellos de fórmula  $H_2N-Ph'-$ . En estas fórmulas significa  $Ph'$  1,2-fenileno insustituido, preferentemente 1,3-fenileno, ó especialmente 1,4-fenileno. Estos restos fenileno pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo compuesto de alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo. El símbolo  $Hc'$  significa 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo ó 2- ó 3-tienilo, en caso dado sustituidos por uno o dos grupos alquilo inferior. El índice  $n$  significa un número de 1 a 4.

Cada uno de los símbolos  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  significa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo inferior, por ejemplo, uno de los restos de alquilo inferior arriba mencionados, especialmente metilo. Un otro resto  $R_2$  preferente es también un resto alquenilo inferior ó alquinilo inferior, por ejemplo, uno de los restos de este tipo arriba definidos, especialmente 2-butenilo. Un resto de fórmula  $Ph'-NH_2$ , donde  $Ph$  tiene el significado arriba indicado, es también un resto  $R_4$  preferente.

Esteres preferentes de ácidos de fórmula general I son sus ésteres de metilo, etilo, n- ó i-propilo ó -butilo.

Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas, especialmente unos efectos diuréticos, sodiuréticos y cloriuréticos con rápida iniciación de los efectos y altos valores de segregación de orina, pero reducidos valores de segregación de potasio. Estos efectos farmacológicos se pueden demostrar en ensayos con anima-



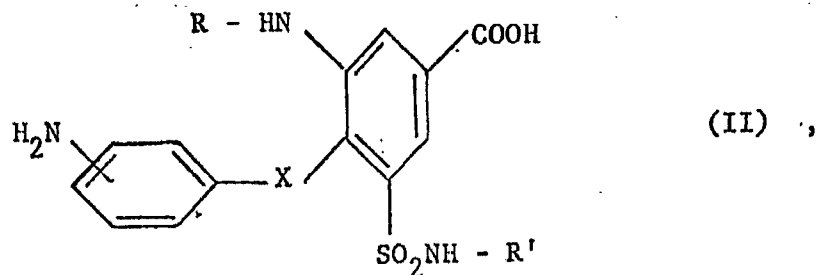
les, por ejemplo, en mamíferos, tales como ratas y perros como objetos de ensayo. En estos ensayos se administran los compuestos de la invención, por ejemplo, mediante cápsulas de gelatina a los perros, o en forma de soluciones acuosas o suspensiones de fécula mediante sonda estomacal a las ratas. La dosis oral empleada se encuentra en una zona de aproximadamente entre 0,01 y 50 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 0,1 y 10 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 0,5 y 5 mg/kg/día. Simultáneamente pueden recibir los animales de ensayo por vía entral o parenteral diferentes cargas de sal. Se pueden administrar, por ejemplo, subcutáneamente diferentes cantidades de una solución al 0,9 % de cloruro sódico, por ejemplo, 100 cc a un perro de tamaño medio (sabueso). La orina se recoge entonces, por ejemplo, en intervalos de 2 horas, con y sin cateter, y se determina su volumen, contenido en sodio, en potasio y en cloruro. Los valores obtenidos se comparan entonces con aquellos de los mismos animales sin tratar, ó solamente tratados con una solución de cloruro sódico. Además de su empleo como agentes contra las edemas, los compuestos de la presente invención se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros compuestos ó preparados valiosos, especialmente farmacológicamente activos, por ejemplo, de aquellos para el tratamiento de la hipertonia.

Compuestos preferentes, debido a su eficacia farmacológica, son aquellos de fórmula I, donde  $R_1$  significa alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, (cicloalquil, cicloalquenil, oxacicloalquil, 2- ó 7-norbornanil ó 2-norborn-5-enil monocíclico, conteniendo 3 a 7 miembros de anillo)- $C_m H_{2m}$ ,  $H-Ph'-C_n H_{2n}$ ,  $H-Ph'-CH=CH-CH_2$  ó  $Hc'-C_n H_{2n}$ , donde  $Ph'$  significa 1,2-, 1,3- ó 1,4-fenileno, en caso dado susti-



tuido por un sustituyente seleccionado del grupo compuesto de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, Hc' significa 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo ó 2- ó 3-tienilo, en caso dado sustituido por uno o dos grupos de alquilo inferior, m representa un número de 0 a 4, y n es un índice de 1 a 4, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior, R<sub>3</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, X está por oxígeno o azufre, Ph significa el resto Ph' arriba definido y R<sub>4</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior ó Ph'-NH<sub>2</sub>, donde Ph' tiene el significado arriba indicado, sus ésteres de alquilo inferior o las sales amónicas, alcalinas o alcalino-térreas o de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

Compuestos preferentes y especialmente adecuados para el empleo arriba señalado son aquellos de fórmula general II



donde R significa alquilo o alquenilo con 3 a 7 átomos de carbono, (cicloalquilo, tetrahydrofurilo, 2- ó 7-norbornanilo, 2-norborn-5-enilo, fenilo, tolilo, anisilo, halogenofenilo, furilo o tienilo, conteniendo 3 a 7 miembros de anillo)-metilo o -etilo, o cinamilo, X significa oxígeno o azufre y R' significa hidrógeno o aminofenilo, y sus sales amónicas, alcalinas o de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

Son especialmente eficaces los compuestos de fórmula

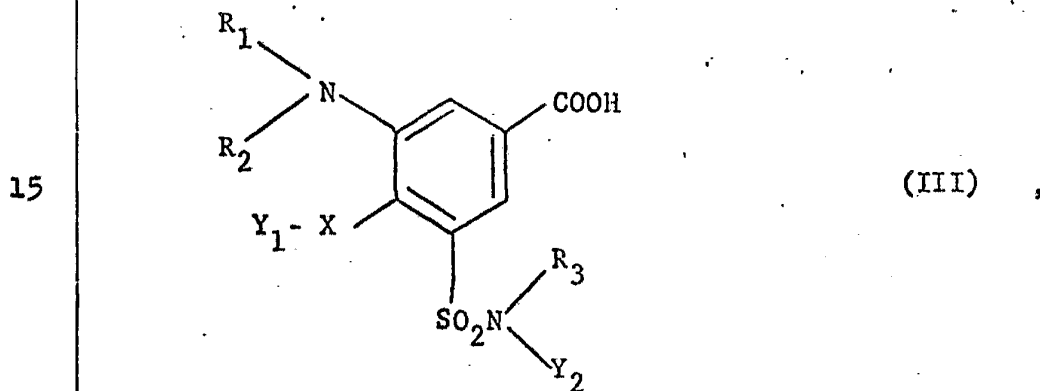


mula general II donde R significa alquilo o 2-alqueno con 4 o 5 átomos de carbono, ciclopropil-metilo, 2-tetrahidrofuril-metilo, 2-norborn-5-enil-metilo, bencilo, furfurilo o cinamilo, X significa oxígeno o preferentemente azufre y R' significa hidrógeno, y sus sales amónicas, alcalinas o de adición de ácido terapéuticamente utilizables.

Son de destacar especialmente los ácidos 4-(4-amino-fenil-mercapto)-3-(n- ó i-butil ó ciclopropilmetil)-amino-5-sulfamoil-benzóicos que en las ratas o perros, en una administración oral en una dosis de 0,3 mg/kg/día, muestran excelentes efectos diuréticos, sodio- y clorciuréticos.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, si

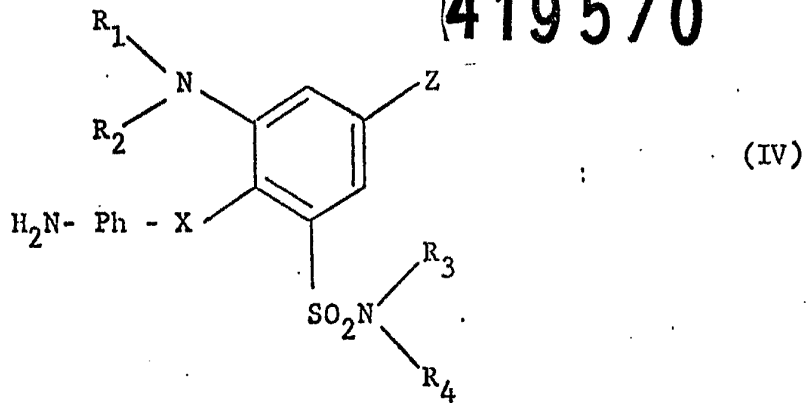
a) en un compuesto de fórmula general III



donde Y<sub>1</sub> significa un resto (acilamino, nitro ó arilazo)-Ph, e Y<sub>2</sub> significa R<sub>4</sub> ó Y<sub>1</sub>, o en un éster de alquilo inferior, o en una sal del mismo, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> por hidrólisis o bien reducción, se transforman en el correspondiente grupo aminofenilo, ó

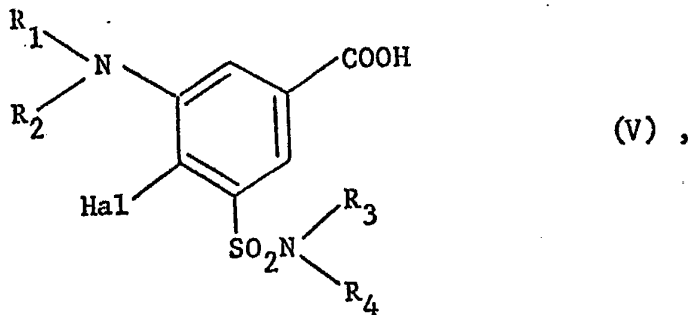
20

b) en un compuesto de fórmula general IV



5 donde Z significa un grupo carbamilo o carbazolilo, o en una sal del mismo, el grupo Z se transforma por hidrólisis o alcoholisis en el grupo carboxi, en un grupo carbalcoxi o en un grupo carboxi presente en forma de sal, ó

c) un compuesto de fórmula general V



10 donde Hal significa un átomo de halógeno, o un éster de alquilo inferior, o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general H<sub>2</sub>N-Ph-XH o una sal de metal alcalino del mismo y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención.

15 En los productos de partida de fórmula III, que contienen el grupo (acilamino, nitro o arilazo)-Ph Y<sub>1</sub> y en caso dado también Y<sub>2</sub>, el grupo acilamino se deriva preferentemente de un ácido alcano inferior o de un carbonato de alquilo inferior. El grupo arilazo es preferentemente aquél de fórmula H-Ph-N=N. Los mencionados compuestos de acilaminofenilo, preferentemente los compuestos (alcancilo inferior-amino ó alcoxi



inferior-carbonilamino)-Ph, por ejemplo, los productos de partida (acetil-, propionil- ó etoxi-carbonilamino)-Ph se pueden transformar en los compuestos de la invención por hidrólisis, por ejemplo, con bases acuosas, tales como hidróxidos o carbonatos de metal alcalino acuosos, o hidróxidos amónicos cuaternarios, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico o hidróxido trimetil-bencil-amónico. Si  $Y_1$  e  $Y_2$  significan los mencionados grupos (nitro ó arilazo)-Ph entonces estos se transforman en el grupo aminofenilo por métodos de reducción usuales, por ejemplo, empleando hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de catalizadores de platino, paladio o níquel, por ejemplo, níquel Raney, o con agentes de reducción químicos (hidrógeno nascente), tal como con metales no nobles reductores, por ejemplo, zinc o hierro, en presencia de ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico, o con sales reductoras de elementos del 4º a 6º grupo del sistema periódico, tales como haluros de estaño-(II) ó cromo-(III), polisulfuros amónicos o hidrosulfitos alcalinos.

El grupo carbamoilo o carbazoilo Z en los productos de partida de fórmula IV está preferentemente sin sustituir. Pero también puede estar sustituido, sin embargo, por alquilo inferior, aralquilo o arilo, por ejemplo, por un resto  $R_1$ , Ph-NH<sub>2</sub> ó  $Y_2$ . Las correspondientes amidas o hidrazidas, por ejemplo, mono- o dimetilamidas, dietilamidas, isopropilamidas, bencilamidas o acetilaminofenil-amidas, o las hidrazidas correspondientes se pueden hidrolizar o alcoholizar en forma en si conocida a los compuestos de fórmula I, sus ésteres de alquilo inferior o sales. Preferentemente se emplean bases acuosas o bases correspondientes alcohólicas, por ejemplo, las



bases arriba mencionadas, o los alcoholatos alcalinos en alcoholes inferiores, por ejemplo, etilato de sodio en etanol.

5 Los fenoles y tiofenoles  $H_2N-Ph-XH$  del procedimiento c) se pueden emplear preferentemente en forma de sus sales alcalinas, por ejemplo, sales sódica o potásica. El átomo de halógeno Hal significa en los productos de partida de fórmula V preferentemente fluor, pero también cloro, bromo ó iodo.

10 Los compuestos obtenibles según la presente invención se pueden transformar entre si en forma en si conocida. Así, por ejemplo, los compuestos en los cuales  $R_2$  y/o  $R_3$  significa hidrógeno se pueden hacer reaccionar con un éster reactivo de un alcohol correspondiente, donde el resto orgánico concuerde con un resto orgánico  $R_2$  o bien  $R_3$  correspondiente a uno de los grupos  $R_2$  y  $R_3$ , y, por ejemplo, un hidrácido halogenado o un ácido sulfónico orgánico y, de esta manera, trans-  
15 formar en los correspondientes compuestos mono- ó bis-alquilo inferior. Los compuestos insaturados obtenibles, por ejemplo, los compuestos de alquenilo inferior, alquinilo inferior y furfurilo se pueden hidrogenar según los métodos arriba descri-  
20 tos a los correspondientes compuestos saturados, por ejemplo, alquilo inferior o tetrahidro-furfurilo. Los ésteres de alquilo inferior obtenibles se pueden hidrolizar o re-esterizar, por ejemplo, por reacción con los agentes de hidrolización o  
25 alcoholización alcalinos arriba descritos.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener, según las condiciones de reacción bajo las cuales se realice el procedimiento, en forma libre o en forma de sus sales; estas sales están asimismo comprendidas por el alcance  
30 de la presente invención. Son éstas especialmente las sales



farmacéuticamente utilizables, no tóxicas, tales como aque-  
llas de ácidos libres con bases inorgánicas u orgánicas, espe-  
cialmente las sales alcalinas o alcalino-térreas, por ejemplo,  
las sales del sodio, potasio, magnesio o calcio, o las sales  
5 amónicas con amoniaco o aminas, por ejemplo, aquellas de fór-  
mula  $R_1-NH-R_2$ ; aminas adecuadas son, por ejemplo, las mono-,  
di- ó trialquilo inferior-aminas, mono-, di- o tricicloalquil-  
aminas, mono-, di- ó tricicloalquil-alquilo inferior-aminas,  
mono-, di- ó triaralquilaminas; aminas mixtas o bases de nitró-  
10 geno terciarias de caracter aromático, tales como piridina,  
colidina o lutidina. Los compuestos obtenidos con grupos bási-  
cos pueden formar también sales de adición de ácido, especial-  
mente las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéutica-  
mente utilizables, tales como sales con ácidos inorgánicos,  
15 por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, ácido sulfúrico,  
fosfórico, nítrico o perclórico, o con ácidos carboxílicos o  
sulfónicos orgánicos, tales como alifáticos o aromáticos, por  
ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, gli-  
cólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroxí-  
20 maléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzoico,  
antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicíli-  
co, embóico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico,  
hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfó-  
nico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, así  
25 como la metionina, el triptofano, la lisina o arginina y el  
ácido ascórbico.

Debido a la estrecha relación entre los nuevos  
compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entende-  
rán, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres  
30 y las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también

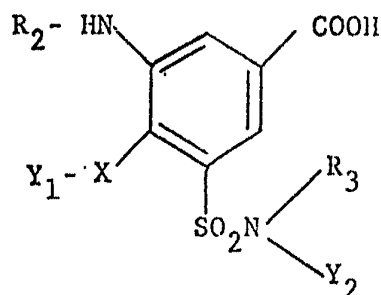


las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

La invención se refiere asimismo a las modificaciones del presente procedimiento según las cuales se emplea un producto intermedio, obtenido en cualquier etapa del procedimiento, como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según el cual el producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, las amidas de fórmula IV de nitrilo, o donde un producto de partida se emplea en forma de un derivado, tal como, por ejemplo, una sal del mismo.

En el procedimiento de la presente invención se emplean ventajosamente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como especialmente valiosos.

Los productos de partida se pueden obtener, en forma en si conocida, según los métodos descritos en los ejemplos. Así, por ejemplo, los productos de partida de fórmula III se pueden obtener por condensación de ésteres reactivos de los alcoholes  $R_1-OH$ , por ejemplo, sus ésteres con hidrácidos halogenados o ácidos sulfónicos orgánicos, o de los correspondientes aldehidos, con compuestos de fórmula general VI



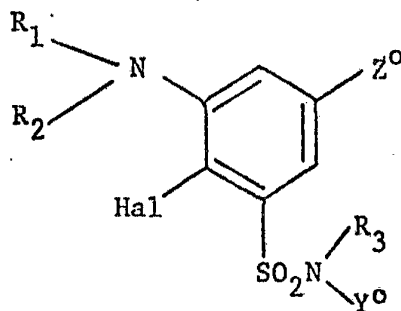
(VI) ,

(que se obtienen según los métodos descritos en J. Med. Chem.,



1971, tomo 14, nº 5, pág. 432) y reducción de la base de Schiff obtenida según los métodos arriba descritos, o con hidruros de metal libero complejos, por ejemplo, borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro sódico. Los productos de partida de fórmulas III y IV se pueden obtener también por reacción de los correspondientes fenoles o tiofenoles de fórmulas  $Y_1-X-H$  ó  $H_2N-Ph-X-H$ , preferentemente de sus sales alcalinas, por ejemplo, sales del sodio o potasio, con compuestos de fórmula VII

10



(VII) ;

15

donde Z<sup>0</sup> significa un grupo carboxilo correspondientemente esterizado o amidad ó ciano, e Y<sup>0</sup> significa bien Y<sub>2</sub> ó R<sub>4</sub>, y los demás símbolos tienen los significados arriba indicados. Esta reacción se efectúa preferentemente a temperaturas más elevadas o presión más elevada. Representantes típicos de los ácidos halogenados mencionados, o de sus ésteres de alquilo inferior, se describen en J. Med. Chem., 1970, tomo 13, nº 6, pág. 1071.

20

En este artículo se publican también distintos métodos adecuados para la obtención de los productos intermedios arriba mencionados. Los correspondientes productos de partida amida o hidrazida se pueden obtener a partir de los mencionados ésteres por amonólisis o hidrazinólisis. Si se emplean compuestos donde Z<sup>0</sup> significa carboxi inferior, entonces la condensación con un compuesto de fórmula  $H_2N-Ph-X-H$  y la amonólisis o hidra



zinólisis se pueden realizar simultáneamente.

- Los productos de partida y los productos finales, por ejemplo, los compuestos de formulas I a VII, que sean mezclas de isómeros, se pueden separar según métodos en si conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía, en los distintos isómeros. Los productos racémicos se pueden separar en los antipodas ópticos, por ejemplo, al separar sus sales diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartratos, d-α -
- 5.
- 10.

- (fenil o l-naftil)-etilamina o l-cinconidina.
- Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en si conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que sean inertes con relación a los reactivos y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación o de neutralización y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas mas elevadas, a presión normal o mas elevada.
- 15.

- Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la fabricación de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto con, o en mezcla con, excipientes orgánicos, inorgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar en bruto, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asi-
- 20.
- 25.
- 30.



mismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-alumini-  
nio, féculas, tales como fécula de maiz, trigo, arroz o maran-  
ta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa sódica car-  
boximetilica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, féculas,  
5 agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato só-  
dico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o  
agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes.  
Los preparados inyectables son preferentemente soluciones acu-  
sas isotónicas o suspensiones y los supositorios son en primer  
10 lugar emulsiones grasas o suspensiones. Los preparados farma-  
cológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes,  
por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humecta-  
ción y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para  
regular la presión osmótica y/o tampones. Los presenten prepa-  
15 rados farmacéuticos, que si se desea pueden contener ulterio-  
res sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en  
forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos con-  
vencionales de mezcla, granulación o grageación y contienen de  
aproximadamente un 0,1 % hasta un 75 %, especialmente un 1%  
20 a un 50 % aproximadamente de sustancia activa.

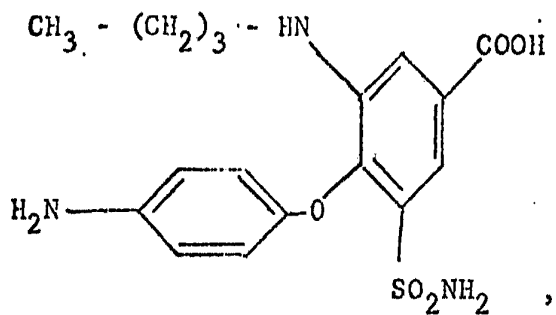
Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar  
la invención. Las temperaturas se indican en grados centígra-  
dos.

Ejemplo 1

25 Una mezcla de 1,9 g de ácido 4-(4-acetamino-feno-  
xi)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico y 19 cc de solución  
acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de  
nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después de enfriar  
a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra, el fil

trado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4-5, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenoxi)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico de fórmula

5



que funde a 264°C (bajo descomposición).

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 14 g de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 200 cc de una solución acuosa 1-n de hidroc**ar**bonato sódico y 15,9 g de 4-acetamino-fenol se calienta en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, durante 21 horas a unos 95 - 100°. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambien**te** y se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico concentra**do**. El precipitado obtenido se separa por filtración. Se ob**tiene** el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-nitro-5-sulfamoil-ben**zoico** que, después de triturar con etanol acuoso, funde a 293° (descomposición).

10

15

20

25

Una mezcla de 9,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 100 cc de agua, 1 g de hidróxi**do** sódico y 2,5 g de carbón de paladio al 10 % se hidrogena a temperatura ambiente bajo 2,8 atmósferas hasta la recepci**ón** de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concen**trado**, el precipitado obtenido se separa por filtración, se



lava con agua y se tritura con etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 305° (descomposición).

Se disuelven 5,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico en 10 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y 30 cc de agua. La solución se mezcla a temperatura ambiente con 2 g de 1-bromo-2-butenol, manteniéndose el pH de la solución en 7,4 mediante adición, gota a gota, de una solución acuosa 4-n de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se agita durante unas 17 horas, después se filtra y el filtrado se acidifica con ácido acético glacial a un pH de 4. El precipitado obtenido se separa por filtración, se recoge en 10 cc de etanol acuoso al 50 % caliente, la mezcla se diluye con 25 cc de etanol-agua (1:2) y el precipitado obtenido después de enfriar se separa por filtración. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico que funde a 255 - 257° (descomposición).

Una solución de 1,9 g de ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico en 150 cc de etanol anhidro se hidrogena con 0,2 g de óxido de platino a temperatura ambiente y presión normal. Después de la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno se filtra la mezcla y el filtrado se evapora, Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico.

25 Ejemplo 2

Una mezcla de 0,9 g de ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico y 9 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se calienta en una atmósfera de nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después de



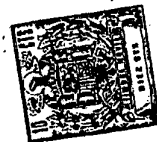
enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4 y se decanta la solución sobrenadante. La solución se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 1 y el precipitado obtenido después de enfriar se separa por filtración y se lava con agua fría. Se obtiene el hidrocloruro del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico que funde a 271°.

10 Ejemplo 3

Una mezcla de 2,8 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico y 28 cc de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4 - 5, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en etanol acuoso al 50%. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 236° (descomposición).

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 19,6 g de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 280 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y 11,8 g de 4-acetamino-tiofenol se agita en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico concentrado, el precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico que funde a 168°.



Una mezcla de 16 g de polvo de hierro, 1,7 g de cloruro amónico, 70 cc de agua y 0,8 cc de ácido clorhídrico 1-n se mezcla en porciones con 8,2 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, bajo agitación.

5 La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas en el baño de vapor y se filtra en caliente. El precipitado se recoge en 200 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y la solución se filtra. Los filtrados se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado obtenido se recristaliza en  
10 etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 207°.

Se disuelven 3,8 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico en 50 cc de agua que contiene 0,4 g de hidróxido sódico. La solución, cuyo pH se  
15 mantiene en 7,4 mediante adición gota a gota de una solución acuosa 4-n de hidróxido sódico, se mezcla a temperatura ambiente con 1,4 g de 1-bromo-2-butenol. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente una hora, se filtra, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4-5, el precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en  
20 etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico que funde a 148°.

Una solución de 2,75 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico en 750  
25 cc de etanol anhidro se hidrogena con 0,2 g de óxido de platino a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra después de la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno y el filtrado se evapora. Se obtiene el ácido  
30 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico.



Ejemplo 4

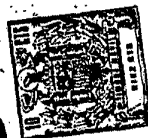
Una mezcla de 1,2 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
mercapto)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico y 12 cc de  
una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una  
5 atmósfera de nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después  
de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla de reac-  
ción, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH  
de 4 - 5 y el precipitado obtenido se separa por filtración.  
El precipitado se lava con agua y se recristaliza en etanol  
10 acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-aminofenilmercapto)-  
3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 242°.

Ejemplo 5

Una mezcla de 1,4 g de ácido 4-(4-acetamino-feno-  
xi)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico y 14 cc de solución  
15 acuoso 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de  
nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después de enfriar se  
filtra la mezcla de reacción y el filtrado se ajusta con ácido  
acético glacial a un pH de 4. El precipitado obtenido se sepa-  
ra por filtración y se recristaliza en etanol acuoso. Se ob-  
20 tiene el ácido 4-(4-amino-fenoxi)-3-bencilamino-5-sulfamoil-  
benzoico, que funde a 272° (descomposición).

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 3,6 g de ácido 4-(4-acetamino-feno-  
xi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, 10 cc de agua y la cantidad  
25 de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico para ajustar a un  
pH de 7,4 se mezcla bajo agitación a 30° con 1,3 g de cloruro  
bencílico. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas  
a temperatura ambiente manteniéndose el pH arriba indicado  
mediante adición, gota a gota, de solución acuosa 4-n de hidró-



xido sódico. La mezcla se filtra, el filtrado se acidifica con ácido acético glacial y el precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico que, después de recristalizar en etanol acuoso funde a 255° (descomposición).

Ejemplo 6

Una mezcla de 2,5 g de ácido 4-(4-acetamino-3-toliloxi)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico y 25 cc de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4 - 5, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-3-toliloxi)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 266°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 14 g de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 200 cc de agua, 16,8 g de hidrocarbonato sódico y 17,3 g de 4-acetamino-m-cresol se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas a 90-95°. Después de enfriar la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se decanta la solución sobrenadante. El residuo se recoge en 70 cc de etanol caliente, se mezcla con 70 cc de agua y el precipitado obtenido después de enfriar se separa por filtración. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-3-toliloxi)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 238 - 240°.

Una mezcla de 6,3 g de ácido 4-(4-acetamino-3-toliloxi)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 70 cc de agua y 8 cc de

una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hidrogena con 1 g de carbón de paladio al 10 % hasta la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico, el precipitado se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso al 75 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-3-toliloxi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, que funde a más de 280°.

Una solución de 3,7 g de ácido 4-(4-acetamino-3-toliloxi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico en 10 cc de agua y 5 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido sódico se ajusta mediante adición de una solución acuosa 4-n de hidróxido sódico a un pH de 7,3 y después, bajo agitación, se mezcla en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, con 1,3 g de cloruro bencílico. La mezcla de reacción se agita durante 41 horas, agregándose agua para facilitar la agitación. La mezcla se filtra, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4 - 5 y el precipitado obtenido se recrystaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-3-toliloxi)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 203°.

#### 20 Ejemplo 7

Una mezcla de 2,2 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico y 22 cc de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se agita en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después de enfriar la mezcla de reacción se separa por filtración y el filtrado se ajusta con ácido acético a un pH de 4. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 254 - 256°.



419570

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una solución de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercap-  
to)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico en 50 cc de agua, que contie-  
ne 0,4 g de hidróxido sódico, se ajusta con una solución acuosa  
5 sa 4-n de hidróxido sódico a un pH de 7,4 y después se mezcla  
bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno, con 1,3 g de clo-  
ruro benílico. Tan pronto como el pH se mantenga constante se  
filtra la mezcla y el filtrado se ajusta con ácido acético  
glacial a un pH de 4 - 5. El precipitado obtenido se recrista-  
liza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-aceta-  
10 mino-fenilmercapto)-3-bencilamino-5-sulfamoil-benzoico, que  
funde a 255 - 258°.

Ejemplo 8

Una mezcla de 1,1 g de ácido 4-(4-acetamino-feno-  
xi)-3-furfurilamino-5-acetilsulfamoilo-benzoico y 11 cc de  
15 una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una  
atmósfera de nitrógeno durante 2 horas bajo reflujo. Después  
de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se  
separa por filtración y el filtrado se acidifica con ácido  
20 acético glacial a un pH de 4 - 5. El precipitado obtenido se  
separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso al  
70 %. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenoxi)-3-furfurilamino-  
5-sulfamoil-benzoico, que funde a 233 - 235°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 12,5 g de ácido 4-(4-acetamino-feno-  
xi)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico y 125 cc de anhídrido acético  
25 se hierve durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo  
reflujo y después se evapora bajo presión reducida. El resi-  
duo se recoge en 125 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico



dico y 25 cc de agua. La solución se lava con dietiléter, se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recristaliza en etanol acuoso al 33 % y al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-nitro-acetil-sulfamoil-benzoico que descompone aproximadamente a 240°.

Una solución de 10,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-nitro-acetilsulfamoil-benzoico en 100 cc de agua y 22 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hidrogena con 2,5 g de carbón de paladio al 10 % hasta la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-amino-5-acetilsulfamoil-benzoico que funde a 305 - 306° (descomposición).

Una mezcla de 2,4 g de ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-amino-5-acetilsulfamoil-benzoico y 24 cc de furfurool se calienta en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, durante 18 horas a 90 - 95°. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el filtrado se evapora bajo presión reducida. Se obtiene la correspondiente base de Schiff. Una solución de 1,5 g de esta base en etanol se mezcla bajo agitación y enfriamiento con hielo, en el plazo de 20 minutos con 3,3 g de borohidruro sódico en porciones. La mezcla se agita durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno, se mezcla con otros 1,8 g de borohidruro sódico y la mezcla se agita aún durante 90 minutos. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 130 cc de agua, se concentra bajo presión mas reducida, el concentrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se recristaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene



el ácido 4-(4-acetamino-fenoxi)-3-furfurilamino-5-acetil-sulfamoil-benzoico que funde a 250° (descomposición).

Ejemplo 9

Una mezcla de 2,3 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
5 mercapto)-3-furfurilamino-5-sulfamoil-benzoico y 23 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se acidifica la mezcla de reacción a un pH de 5, el precipitado obtenido se separa por filtración y se disuelve en 25 cc de etanol acuoso al 50% caliente. La solución se enfría a temperatura ambiente y se separa por decantación de una reducida cantidad de sustancia amorfa. La solución separada se deja reposar durante un largo tiempo a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por  
10 filtración y este procedimiento de recristalización se repite varias veces. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-furfurilamino-5-sulfamoil-benzoico, que comienza a fundir aproximadamente a los 125°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

20 Una mezcla de 2 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, 1 g de furfurool y 20 cc de dietilglicol-dimetiléter se calienta en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, durante 22 horas a 105°. La mezcla de reacción se evapora entonces a presión mas reducida, el residuo se recoge en 75 cc de etanol y bajo agitación en una  
25 atmósfera de nitrógeno se agregan a temperatura ambiente 1 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita durante la noche, después se mezcla con 75 cc de agua y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida, el concentrado se acidifica



con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-furfurilamino-5-sulfamoil-benzoico.

#### Ejemplo 10

5 Una mezcla de 2 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-(2-metilalilamino)-5-sulfamoil-benzoico y 20 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante una hora bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se acidifica con ácido acético a un pH de 4 - 5. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-(2-metilalilamino)-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 237 - 240°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

15 Una solución de 3,81 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-sulfamoil-benzoico en 25 cc de agua y aproximadamente 2 cc de solución acuosa 4-n de hidróxido de litio (para ajustar el pH a 7,2) se mezcla bajo agitación a temperatura ambiente con una solución de 2 g de yoduro 2-metil-alílico en 2 cc de etanol, manteniendo el pH con hidróxido de litio entre 6,7 y 7,0 y diluyendo la mezcla con 10 cc de etanol. Después de 23 horas (y consumo de aproximadamente un 65 % de la cantidad teórica de hidróxido de litio) se lava la mezcla con dietiléter y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-(2-metil-alilamino)-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 193 - 195°.

419570



Ejemplo 11

Una mezcla de 3,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
mercapto)-3-isobutilamino-5-sulfamoil-benzoico, 35 cc de solu-  
ción acuosa 2-n de hidróxido sódico y algo de platino coloidal  
5 se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora bajo  
reflujo con lo que coagula el platino. Después de enfriar se  
filtra la mezcla de reacción, el filtrado se acidifica con áci-  
do acético a un pH de 4 - 5, el precipitado obtenido se sepa-  
ra por filtración y se recristaliza en etanol acuoso. Se obtie-  
10 ne el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-isobutilamino-5-sulfa-  
moil-benzoico, que funde a 250 - 252°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 3,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
mercapto)-3-(2-metil-alilamino)-5-sulfamoil-benzoico, 200 cc  
15 de etanol acuoso al 90 % y 0,25 g de óxido de platino se hi-  
drogena a temperatura ambiente y presión normal hasta la recep-  
ción de 275 cc de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra  
y el filtrado se evapora. Los dos residuos se disuelven en una  
solución acuosa de carbonato sódico, la solución se trata con  
20 carbón activo y se filtra a través de un filtro de celulosa.  
El filtrado, que aún contiene platino, se acidifica con ácido  
clorhídrico. El precipitado, que se compone de ácido 4-(4-ace-  
tamino-fenilmercapto)-3-isobutilamino-5-sulfamoil-benzoico y  
platino coloidal, se emplea sin ulterior limpieza.

25 Ejemplo 12

Una mezcla de 8,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
mercapto)-3-di-(2-butenil)-amino-5-sulfamoil-benzoico y 85 cc  
de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve bajo ni-  
trógeno durante una hora al reflujo. Después de enfriar la mez-



5      cla de reacción se filtra, el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 4 - 5 y el precipitado obtenido se separa por filtración. Este se lava con agua, se seca y se disuelve en 10 cc de etanol acuoso al 50 %. La solución se enfría y se diluye con agua hasta que aparezca un precipitado. Después de dejar reposar se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-di-(2-butenil)-amino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 120°.

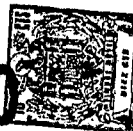
10                      El producto de partida se obtiene como sigue:

15                      Las lejías madre etanólicas reunidas de varias recolectas de cristal del ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico (que se obtienen según el ejemplo 3) se concentran y a temperatura ambiente se deja reposar durante la noche, con lo que cristaliza el correspondiente producto secundario 3-di-(2-butenil)-amino. Este se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se emplea sin ulterior limpieza.

Ejemplo 13

20                      Una mezcla de 0,6 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-ciclopropilmetilamino-5-sulfamoil-benzoico, 3 cc de agua y 6 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas bajo reflujo. Después se enfría y la mezcla de reacción se separa por filtración y el filtrado se acidifica con ácido acético glacial a un pH de 4 - 5. El precipitado obtenido se separa, se lava con agua y se recrystaliza en etanol acuoso al 66 %. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-ciclopropilmetilamino-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 221-223°.

25



El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 3,8 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
mercapto)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, 20 cc de agua, 15 cc  
de etanol y 2 cc de solución acuosa 4-n de hidróxido de litio  
5 se mezcla bajo agitación con 2,2 g de bromuro ciclopropilmetí-  
lico y el pH de la mezcla se mantiene con hidróxido de litio  
durante 24 horas en 7,0. La mezcla de reacción se filtra, el  
filtrado se diluye con agua, se lava con dietiléter y se aci-  
difica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado ob-  
10 tenido se separa por filtración y se recristaliza en etanol  
acuoso. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-  
ciclopropilmetilamino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 200 -  
204°.

Ejemplo 14

15 Una mezcla de 1,5 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-  
mercapto)-3-cinamilamino-5-sulfamoil-benzoico y 15 cc de so-  
lución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmós-  
fera de nitrógeno durante 80 minutos bajo reflujo. Después  
de enfriar se lava la mezcla de reacción con dietiléter, se  
20 acidifica con ácido acético glacial a un pH de 4 - 5, el pre-  
cipitado se separa y se recristaliza en etanol acuoso al 75 %.  
Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-cinamilamino-  
5-sulfamoil-benzoico que funde a 228 - 232° (descomposición).

El producto de partida se obtiene como sigue:

25 Una solución de 3,81 g de ácido 4-(4-acetamino-fe-  
nilmercapto)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, 25 cc de agua y 2  
cc de solución acuosa 4-n de hidróxido de litio se mezcla, ba-  
jo agitación, con una solución de 2 g de bromuro cinemílico  
en 2 cc de etanol, manteniéndose el pH en 7,2 mediante adición



de una solución acuosa de hidróxido de litio. El pH queda estable después de aproximadamente 45 minutos. La solución turbia se lava con dietiléter y se acidifica con ácido clorhídrico. Se separa por decantación la solución precipitada sobre el aceite. Después de triturar con agua da el aceite un material cristalino que se recrystaliza en etanol acuoso al 50 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-cinamilamino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 248° (descomposición).

10: Ejemplo 15

Una mezcla de 1,5 g de ácido 4-(3-acetamino-fenoxi)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico y 15 cc de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas bajo reflujo. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se ajusta con ácido acético glacial y ácido clorhídrico a un pH de 2-3. El precipitado obtenido se separa y se recrystaliza en etanol. Se obtiene el ácido 4-(3-amino-fenoxi)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 240 - 243°.

20 El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 14 g de ácido 4-cloro-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 200 cc de agua, 16,8 g de bicarbonato sódico y 15,9 g de 3-acetamino-fenol se calienta en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, a 90 - 95° durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se acidifica la mezcla de reacción fuertemente con ácido clorhídrico, se separa el precipitado y se recrystaliza dos veces en etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-(3-acetamino-fenoxi)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 265 - 270° (descomposición).



5 Una mezcla de 5,8 g de ácido 4-(3-acetamino-feno-  
xi)-3-nitro-5-sulfamoil-benzoico, 120 cc de agua, 0,65 g de  
hidreto de hidróxido de litio y 1,5 g de carbón de paladio al  
10 % se hidrogena a temperatura ambiente hasta terminar la  
recepción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el  
filtrado se acidifica con ácido clorhídrico a un pH de 2. El  
precipitado obtenido se separa y se recristaliza en 100 cc de  
etanol acuoso al 75 %. Se obtiene el ácido 4-(3-acetamino-fe-  
noxi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico que funde a 295° (descom-  
posición).

15 Una mezcla de 3,65 g de ácido 4-(3-acetamino-feno-  
xi)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, 0,42 g de hidróxido de li-  
tio y 35 cc de agua se agita y bajo agitación se mezcla con  
1,35 g de 1-bromo-2-butenol, manteniéndose el pH de la solu-  
ción en aproximadamente 8 con solución acuosa 4-n de hidróxi-  
do de litio. Después de 1 hora se filtra la mezcla de reacción,  
el filtrado se ajusta con ácido acético glacial a un pH de 5,  
el precipitado obtenido se separa y se recristaliza en etanol.  
Se obtiene el ácido 4-(3-acetamino-fenoxi)-3-(2-butenilamino)-  
20 5-sulfamoil-benzoico que funde a 198-202° (descomposición).

25 Una mezcla de 1,7 g de ácido 4-(3-acetamino-feno-  
xi)-3-(2-butenilamino)-5-sulfamoil-benzoico, 65 cc de etanol,  
15 cc de agua y 0,2 g de óxido de platino se hidrogena a pre-  
sión normal y temperatura ambiente hasta una recepción de 115  
cc de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado  
se evapora bajo presión reducida. Se obtiene el ácido 4-(3-ace-  
tamino-fenoxi)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico, que funde  
a 235 - 240°.

419570



Ejemplo 16

Una mezcla de 15 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-5-sulfamoil-benzoico, 600 cc de dimetilformamida, 40 g de butirosaldehído y 16 g de tamiz molecular ( $\text{Na}_{12}(\text{AlSiO}_4)_{12} \cdot 27\text{H}_2\text{O}$ ) se mezcla en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, con 36 g de cianoborohidruro de sodio y la temperatura se mantiene durante una hora entre 20 y 30°. La mezcla de reacción se agita durante 68 horas a temperatura ambiente, después se mezcla con 6000 cc de agua y 110 cc de ácido clorhídrico concentrado y se sigue agitando aún durante otra hora. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua, se disuelve en 1200 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y la solución se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se mezcla con 250 cc de ácido acético glacial. El precipitado obtenido se separa y 333 g del mismo se disuelven en 2800 cc de acetonitrilo acuoso al 80 % caliente. La solución se filtra, el filtro se lava con otros 500 cc del mencionado acetonitrilo y el filtrado se diluye con 3300 cc de agua caliente. El precipitado obtenido a 14° se separa por filtración, se recoge en 2150 cc de etanol acuoso al 90 % caliente y la solución se diluye con 2500 cc de agua caliente. El material sólido obtenido después de enfriar se separa y se lava con agua. Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico, que funde a 232 - 234°. Este producto es idéntico al obtenido según el ejemplo 3.

Se disuelven 493 g de ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico en 2500 cc de etanol anhidro que contiene 50 g de hidróxido sódico, bajo agita-



ción y calentamiento. La solución se diluye con 2000 cc de etanol-éster acético (1:3) y se continua agitando durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con 400 cc de la mencionada mezcla de etanol-éster acético y se seca bajo presión reducida. Se obtiene el correspondiente dihidrato de la sal sódica, que funde a unos 190°.

#### Ejemplo 17

Una mezcla de 5,1 g de ácido 4-(4-acetamino-fenil-mercapto)-3-n-butilamino-5-n-butilsulfamoil-benzoico y 75 cc de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se ajusta a un pH de 4 con ácido acético glacial, el precipitado obtenido se separa por filtración y se recristaliza varias veces de etanol acuoso. El producto se disuelve en una cantidad mínima de solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y se cromatografía en gel de sílice eluyendo la columna con una mezcla de éster acético-metanol-amoniaco acuoso saturado (65:25:10). Se obtiene el ácido 4-(4-amino-fenil-mercapto)-3-n-butilamino-5-n-butilsulfamoil-benzoico que funde a 198-200°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Una solución de 7,3 g de n-butilamina y 8 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua se mezcla bajo agitación, en porciones, con 30 g de ácido 4-cloro-5-clorosulfonil-3-nitrobenzoico, manteniéndose una temperatura entre 0 y 5°. Después de media hora se para el enfriamiento de la mezcla y se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución

419570

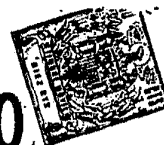


sobrenadante se filtra y el filtrado se mezcla con 25 cc de ácido clorhídrico 2-n. El precipitado obtenido se separa y se recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene el ácido 4-cloro-3-nitro-5-n-butilsulfamoil-benzoico, que funde a 199 - 201°.

5 Una mezcla de 13,4 g de ácido 4-cloro-3-nitro-5-n-butilsulfamoil-benzoico, 160 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y 6,7 g de 4-acetamino-tiofenol se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se acidifica con  
10 ácido clorhídrico concentrado, el precipitado obtenido se separa por filtración y se recrystaliza en etanol acuoso al 50%. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-nitro-5-n-butilsulfamoil-benzoico que funde a 220-222°.

15 A una mezcla de 24 g de polvo de hierro, 2,5 g de cloruro de aluminio, 105 cc de agua y 1,2 cc de ácido clorhídrico 1-n se agregan bajo agitación 13,9 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-nitro-5-n-butilsulfamoil-benzoico. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas en el baño de vapor, se filtra en caliente, el precipitado obtenido se recoge en solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y la solución  
20 se filtra. Los filtrados se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado obtenido se recrystaliza en etanol acuoso al 33 %. Se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-5-n-butilsulfamoil-benzoico que funde a 228 -  
25 229°.

30 Se disuelven 8,75 g de ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-amino-5-n-butilsulfamoil-benzoico en 30 cc de dimetilformamida y 2 g de butiraldehido y se agregan 8 g de tamiz molecular  $[Na_{12}(AlSiO_4)_{12} \cdot 27H_2O]$  y 1,8 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se agita en una atmósfera de nitró-



5 geno durante 72 horas a temperatura ambiente. La solución sobrenadante se separa por decantación, se vierte en 300 cc de agua y la mezcla se extrae con éster acético. El extracto se seca y se filtra, con lo que se obtiene el ácido 4-(4-acetamino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-n-butilsulfamoil-benzoico.

Ejemplo 18

Preparación de 10 000 tabletas con un contenido de 5 mg de sustancia activa cada una.

Componentes:

10	Acido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico	50 g
	Lactosa	1207 g
	Fécula de maíz	75 g
	Poliethylenglicol 6000	75 g
15	Polvo de talco	75 g
	Estearato de magnesio	18 g
	Agua purificada	q.s.

Procedimiento:

20 Todos los polvos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. La sustancia activa se mezcla entonces con la lactosa, talco, estearato de magnesio y con la mitad de la fécula en un mezclador mecánico. La otra mitad de la fécula se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo del polietilenglicol en 150 cc

25 de agua hirviendo. La pasta obtenida se agrega a los polvos y en caso dado bajo adición de mas agua, se granula. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas de 6,4 mm de diámetro, que llevan muesca de rotura.

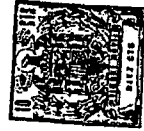


En forma análoga se preparan también tabletas con los otros compuestas de los ejemplos anteriores.

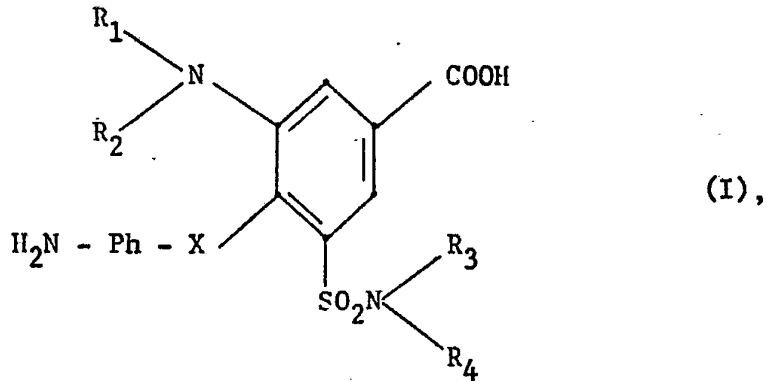
N O T A

5. Descrita 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 dos Solicitudes de Patente, presentadas en Norteamérica, con fechas 13 de octubre de 1972 y 8 de agosto de 1973, bajo los números: 297.530 y 386.828, respectivamente, y una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 6 de septiembre de 1973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 OBTENCION DE 4-ETERES DE ACIDOS 3-AMINO-5-SULFAMOIL-BENZOICOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

SM



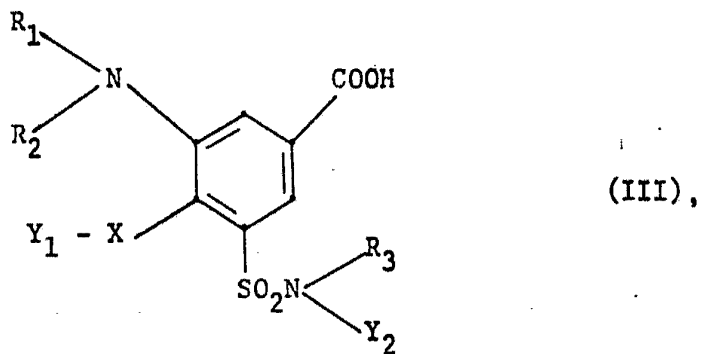
1. Procedimiento para la obtención de 4-ésteres de ácidos 3-amino-5-sulfamoil-benzoicos de fórmula general I



5. en la que  $R_1$  significa un resto alifático, un resto aralifático o un resto alifático sustituido por un grupo heterocíclico de carácter aromático,  $R_2$  significa hidrógeno o un resto alifático,  $R_3$  significa hidrógeno o alquilo inferior, X significa oxígeno o azufre, Ph representa un resto fenileno, y  $R_4$  significa hidrógeno, alquilo inferior ó Ph-NH<sub>2</sub>, así como

10. los ésteres de alquilo inferior y las sales de estos compuestos, caracterizado porque

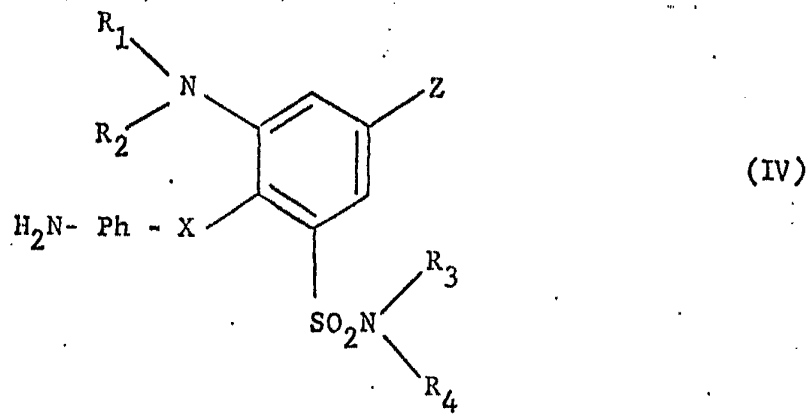
a) en un compuesto de fórmula general III



15. donde  $Y_1$  significa un resto (acilamino, nitro o arilazo)-Ph, e  $Y_2$  significa  $R_4$  ó  $Y_1$ , o en un éster de alquilo inferior o una sal del mismo,  $Y_1$  e  $Y_2$  se transforma por hidrólisis o

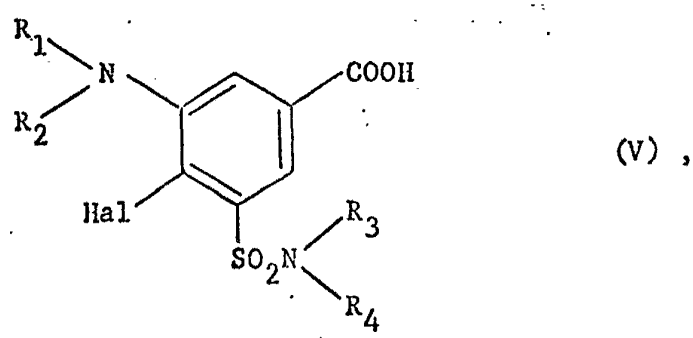


o bien reducción en el correspondiente grupo aminofenilo, ó  
b) en un compuesto de fórmula general IV



5 donde Z significa un grupo carbamilo o carbazolo, o en una sal del mismo, el grupo Z se transforma por hidrólisis o alcoholólisis en el grupo carboxi, en un grupo carbalcoxi o en el grupo carboxi presente como sal, ó

c) un compuesto de fórmula general V



10 donde Hal significa un átomo de halógeno, ó un éster de alquilo inferior o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general H<sub>2</sub>N-Ph-XH ó una sal alcalina del mismo y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de la presente invención, y/o si se desea, un  
15 compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal, y/o si se desea, una mezcla de isómeros obtenida o de racematos se separa en



los distintos isómeros o racematos, y/o si se desea, los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos.

5 2. Procedimiento según la reivindicación 1a), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el resto acilamino del grupo  $Y_1$  e  $Y_2$  se deriva de un ácido alcano inferior o de un éster de alquilo inferior de un ácido carbónico.

10 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, a) y 2, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con bases acuosas.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, a) a 3, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con hidróxidos, carbonatos alcalinos o hidróxidos amónicos cuaternarios.

15 5. Procedimiento según la reivindicación 1, a), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el resto arilazo de uno de los grupos  $Y_1$  e  $Y_2$  tiene la fórmula  $H-Ph-N=N-$ , donde Ph tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, a) y 5, caracterizado porque los productos que llevan un grupo nitro o arilazo en el resto  $Y_1$  e  $Y_2$  se tratan con agentes de reducción usuales para transformar un grupo nitro o arilazo en el grupo amino.



5 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, a), 5 y 6, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente ó con sales reductoras de elementos del 4º a 6º grupo del sistema periódico.

10 8. Procedimiento según la reivindicación 1, b), caracterizado porque el grupo Z de los productos de partida se transforma por tratamiento con bases acuosas o alcohólicas correspondientes, o con soluciones de alcoholatos alcalinos, en alcanoles inferiores, en el grupo carboxi, un grupo carbalcoxi ó en un grupo carboxi presente como sal.

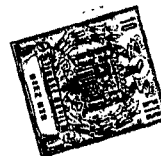
9. Procedimiento según la reivindicación 1, c), caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula V, donde Hal significa fluor.

15 10. Procedimiento según la reivindicación 1, c), caracterizado porque los productos de partida de fórmula V se hacen reaccionar con una sal sódica o potásica de un compuesto de fórmula  $H_2N-Ph-XH$ , donde todos los símbolos tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

20 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque los compuestos obtenidos, donde  $R_2$  y/o  $R_3$  significa hidrógeno, se tratan con un éster reactivo de un alcohol correspondiente, donde el resto orgánico es uno de los restos indicados para los símbolos  $R_2$  y  $R_3$  en la  
25 reivindicación 1.



12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se emplea un éster reactivo que se deriva de un hidrácido halogenado o de un ácido sulfónico orgánico.
- 5 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que llevan restos alqueno inferior, alquino inferior o furfuri-  
lo, éstos se transforman en los correspondientes restos saturados.
- 10 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque los ésteres de alqueno inferior de los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1 obtenidos se hidrolizan ó re-esterizan mediante tratamiento con agentes de hidrólisis alcalinos o alcoholización.
- 15 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque un producto intermedio, obtenido en cualquier etapa del procedimiento, se emplea como producto de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o  
20 se emplea en forma de una sal.
- 25 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde  $R_1$  significa alqueno inferior, alqueno inferior, alquino inferior, mono-  
ó bicíclico cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalquil-alqueno inferior ó cicloalqueno-alqueno inferior con 3 a 7 miembros



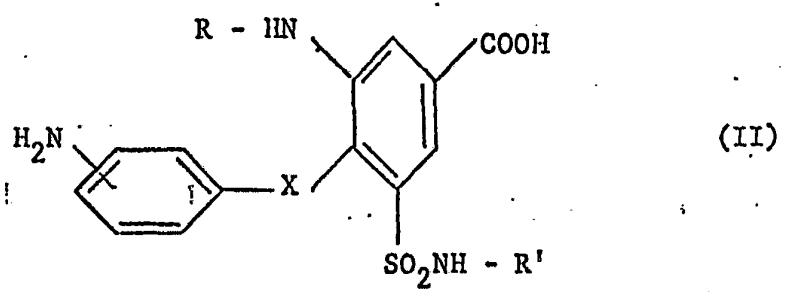
de anillo, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior insustituido o halogenado, ó alquiltio inferior-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, ó N,N-di-alquilo inferior-carbamoil-alquilo inferior, mono- ó di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, alquilenos inferior-amino-alquilo inferior. monoaza-, monooxa- ó monotia-alquilenos inferior-amino-alquilo inferior ó N-alquilo inferior-monoaza-alquilenos inferior-amino-alquilo inferior, oxa-cicloalquilo, oxa-cicloalqueni-  
lo-alquilo inferior con 5 a 7 miembros de anillo, H-Ph-alquilo inferior, H-Ph-alqueni-  
lo inferior, Hc-alquilo inferior ó Hc-alqueni-  
lo inferior, donde Ph tiene el significado mas abajo y Hc significa piridilo, furilo o tienilo, en caso dado sustituido por uno o dos grupos de alquilo inferior, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueni-  
lo inferior o alquini-  
lo inferior, R<sub>3</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, X significa oxígeno o azufre, Ph represente un resto fenileno que en caso dado está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo compuesto de alquilo inferior, hidroxi, mercapto, alcoxi inferior, alquilenos inferior-dioxi, alquiltio inferior, halógeno, (hidroxi- ó halógeno)-alquilo inferior, (hidroxi- ó halógeno)-alcoxi inferior, nitro, amino, di-alquilo inferior-amino, carboxi, sulfo, carbalcoxi inferior, carbamoilo, ciano o sulfamoilo, y R<sub>4</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior ó Ph-NH<sub>2</sub>, donde Ph tiene el significado arriba indicado, sus ésteres de alquilo inferior y las sales de estos compuestos.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se preparan los compuestos de la



fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde  $R_1$  significa alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, (cicloalquilo, cicloalquenilo, oxacicloalquilo, 2- ó 7-norbornanilo ó 2-norborn-5-enilo monocíclico, conteniendo 3-7 miembros de anillo)- $C_mH_{2m}$ ,  $H-Ph'-C_nH_{2n}$ ,  $H-Ph'-CH=CH-CH_2$  ó  $Hc'-C_nH_{2n}$  donde  $Ph'$  significa 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno en caso dado sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo compuesto de alquilo inferior, hidróxi, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo,  $Hc'$  significa 2-, 3- ó 4-piridil, 2- ó 3-furilo ó 2- ó 3-tienilo, en caso dado sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior,  $m$  representa un número de 0 a 4, y  $n$  es un índice de 1 a 4,  $R_2$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior,  $R_3$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $X$  significa oxígeno o azufre,  $Ph$  significa el resto  $Ph'$  arriba definido y  $R_4$  significa hidrógeno, alquilo inferior o  $Ph'-NH_2$ , donde  $Ph'$  tiene el significado arriba indicado, sus ésteres de alquilo inferior y las sales de estos compuestos.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, 13 y 15, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general II



donde  $R$  significa alquilo o alquenilo con 3 a 7 átomos de car-

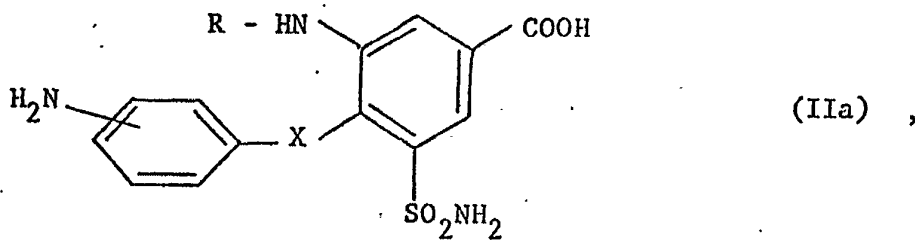


5 bono, (cicloalquilo, tetrahidrofurilo, 2- ó 7-norbornanilo, 2-norborn-5-enilo, fenilo, tolilo, anisilo, halogenofenilo, furilo o tienilo, conteniendo 3 a 7 miembros de anillo)-metilo ó -etilo, ó cinamilo, X significa oxígeno o azufre y R' significa hidrógeno o aminofenilo, y sus sales.

10 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, 13 y 15, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula II indicada en la reivindicación 18, donde R significa alquilo o 2-alquehilo con 4 ó 5 átomos de carbono, ciclopropil-metilo, 2-tetrahidrofuran-metilo, 2-norborn-5-enilo-metilo, bencilo, furfurilo o cinamilo, X significa oxígeno o azufre y R' significa hidrógeno, y sus sales.

15 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10 y 15, caracterizado porque se prepara el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-(n- ó i-butil ó ciclopropilmetil)-amino-5-sulfamoil-benzoico y sus sales.

21. Procedimiento para la obtención de 4-feniléteres de ácidos 3-amino-5-sulfamoil-benzoicos de fórmula general IIa

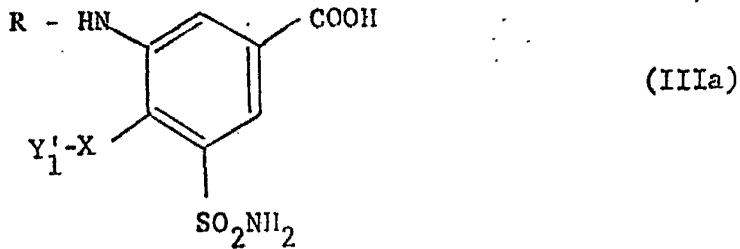


20 en la que R significa alquilo o 2-alquenilo con 4 ó 5 átomos de carbono, ciclopropil-metilo, 2-tetrahidrofuril-metilo, 2-



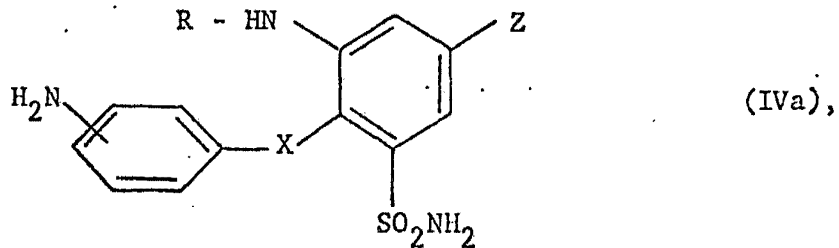
norborn-5-enil-metilo, bencilo o furfurilo, X significa oxígeno o azufre, así como los ésteres de alquilo inferior y las sales de estos compuestos, caracterizado porque

a) en un compuesto de fórmula general IIIa



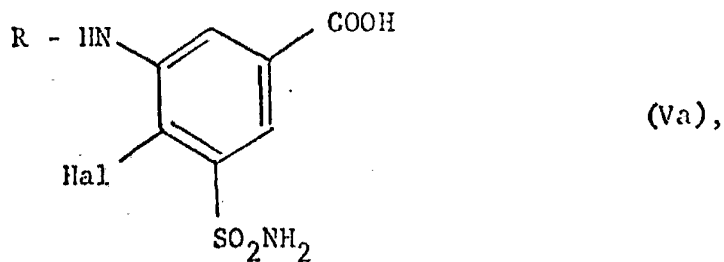
donde Y<sub>1</sub> significa un resto (acilamino, nitro ó arilazo)-fenilo, o en un éster de alquilo inferior o en una sal del mismo, Y<sub>1</sub> se transforma por hidrólisis o reducción en el grupo aminofenilo, ó

b) en un compuesto de fórmula general IVa

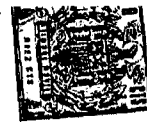


donde Z significa un grupo carbamilo o carbazico, o en una sal del mismo, el grupo Z se transforma por hidrólisis o alcoholisis en el grupo carboxi, en un grupo carbalcoxi o grupo carboxi presente como sal, ó

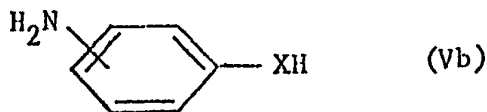
c) un compuesto de fórmula general Va



*Handwritten signature*



donde Hal significa un átomo de halógeno, o un éster de alquilo inferior o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



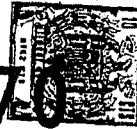
5 o una sal alcalina del mismo y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto según la presente invención, y/o si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal, y/o si se desea, una mezcla obtenida de isómeros o  
 10 racematos se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o si se desea, los racematos obtenidos se disocian en los antípodos ópticos.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, a), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el  
 15 resto acilamino del grupo  $\text{Y}'_1$  se deriva de un ácido alcano inferior o de un éster de alquilo inferior de un ácido carbónico.

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21, a) y 22, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con bases acuosas.

20 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21, 2) a 23, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con hidróxidos, carbonatos alcalinos o hidróxidos amónicos.

25. Procedimiento según la reivindicación 21, a), caracterizado porque se emplean productos de partida donde el



resto arilazo es un grupo  $Y_1^1$  de fórmula  $H-Ph-N=N-$ , donde Ph tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

5 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21, a) y 25, caracterizado porque los compuestos de partida que llevan un grupo nitro o arilazo en el resto  $Y_1^1$ , se tratan con agentes de reducción usuales para la transformación de un grupo nitro o arilazo en el grupo amino.

10 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21, a), 25 y 26, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente o con sales reductoras de los elementos del 4º a 6º grupo del sistema periódico.

15 28. Procedimiento según la reivindicación 21, b), caracterizado porque el grupo Z de los productos de partida se transforma por tratamiento con bases acuosas o correspondientes bases alcohólicas o con soluciones de alcoholatos alcalinos, en alcanoles inferiores, en el grupo carboxi, en un grupo carbalcoxi o en un grupo carboxi presente en forma de sal.

20 29. Procedimiento según la reivindicación 21, c) caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula  $V_a$ , donde Hal significa fluor.

25 30. Procedimiento según la reivindicación 21, c), caracterizado porque los compuestos de partida de fórmula  $V_a$  se hacen reaccionar con una sal sódica o potásica de un compuesto de la fórmula  $V_b$  indicada en la reivindicación 21.



31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 30, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que llevan un grupo alqueno con 4 ó 5 átomos de carbono, estos se transforman en los correspondientes grupos alquilo.
5. 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 31, caracterizado porque los esteres de alquilo inferior de los compuestos de la fórmula IIa indicada en la reivindicación 21 obtenidos se hidrolizan o re-esterizan mediante tratamiento con agentes de hidrolización o alcoholización alcalinos.
10. 33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 32, caracterizado porque un producto intermedio, obtenido en cualquier etapa del procedimiento, se emplea como producto de partida y se efectúan las etapas del procedimiento restantes, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un compuesto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.
15. 34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 30, 32 y 33, caracterizado porque se prepara el ácido 4-(4-amino-fenilmercapto)-3-n-butilamino-5-sulfamoil-benzoico y sus sales.
20. 35. Procedimiento para la obtención de 4-eteres de ácidos 3-amino-5-sulfamoil-benzoicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
25. Esta Memoria consta de 49 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 OCT. 1973

CIBA-GEIGY, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER  
P. p. Firmador: L. Gasia Fernández