



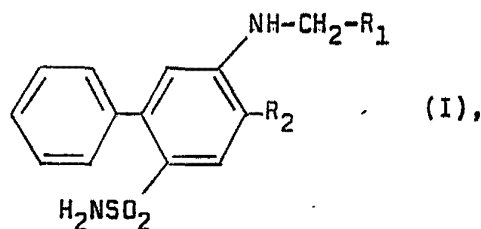
COFD

428004

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 BIFEN-
NILO".

-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento
para la preparación de derivados de bifenilo de la fórmula ge-
neral I



5

en que R_1 significa un radical fenilo, furilo o tienilo, y
 R_2 significa el grupo carboxilo o tetrazolilo-(5), y sus sa-
les farmacológicamente compatibles, para su utilización pa-
ra la preparación de medicamentos, así como preparados far-



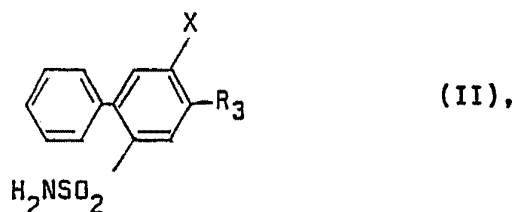
macéuticos con un contenido de derivados de bifenilo de la fórmula general I.

5 Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen excelentes propiedades diureticas y saluréticas.

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

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

10



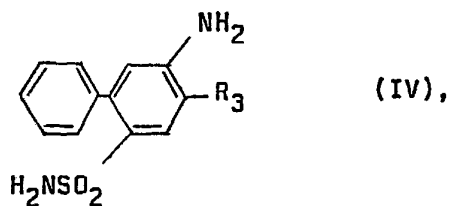
15 en que R₃ tiene los mismos significados que R₂ o representa un grupo susceptible de ser transformado en R₂ y X significa un radical reactivo, con aminas de la fórmula general III



en que R₁ tiene los significados arriba indicados; o

b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV

20



en la que R₃ tiene los significados arriba indicados, con com-

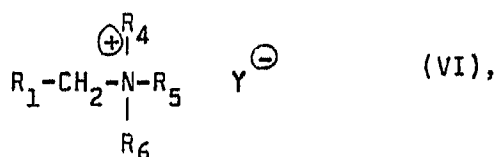


puestos de la fórmula general V



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

5



en que R_1 tiene los significados arriba mencionados y R_4 , R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan un radical alcohol inferior e Y^{\ominus} significa un anión de ácido, o con compuestos de la fórmula general VII

10



en que R_1 tiene los significados arriba mencionados, y eventualmente de modo simultáneo o subsiguientemente se hidrogena de manera en sí conocida, y en el caso en que R_3 presente un grupo susceptible de ser transformado en un grupo carboxilo o en un radical tetrazolilo(5) se convierte éste de manera en sí conocida en el radical R_2 , tras de lo cual se transforman los compuestos de fórmula I obtenidos, en caso deseado, en sus sales farmacológicamente compatibles.

15

20

Como radicales reactivos X en compuestos de la fórmula general II pueden utilizarse por ejemplo átomos de haló-



geno, un grupo nitro o arilsulfoniloxi, preferiblemente el grupo para-toluensulfoniloxi.

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

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

15 Los radicales alcoholo R_4 , R_5 y R_6 tienen 1 a 3 átomos de carbono, y se prefiere el radical metilo. Como anión de ácido Y^{\ominus} entran en consideración por ejemplo iones halogenuro o hidrógeno-sulfato.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo a temperaturas entre 60°C y 180°C, ventajosamente con utilización de un exceso del componente de reacción básico. Si en la reacción resulta un ácido, el exceso del componente de reacción básico sirve simultáneamente para recoger este ácido. Para este fin se pueden utilizar, sin embargo, también otras bases orgánicas o inorgánicas o compuestos
25 con reacción básica; como ejemplos se mencionarán carbonatos de metal alcalino, óxido de calcio, trietilemina, dimetilani



lina y piridina. La reacción puede llevarse a cabo tanto sin como también con utilización de un disolvente o diluyente inerte, manifestándose como convenientes hidrocarburos aromáticos, etilenglicol, etilenglicol-monometiléter, distilenglicol-dimetiléter, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. En el caso de reacciones con halogenuros baratos de la fórmula V, estos mismos son empleados como disolvente.

La reacción de las aminas primarias IV con compuestos carbonílicos de la fórmula VII se puede llevar a cabo ventajosamente también con un exceso de compuesto carbonílico y con adición de un ácido, por ejemplo ácido acético glacial o ácido para-toluensulfónico a 0-40°C. En este caso resultan en primer término las bases de Schiff, que a continuación son reducidas de manera en sí conocida, bien sea catalíticamente bien sea con agentes reductores, tales como por ejemplo borohidruro de sodio, en un disolvente inerte.

En el caso en que R_3 represente un grupo carboxilo esterificado, un grupo carboxamido o nitrilo, éstos son transformados a continuación, de manera en sí conocida, por hidrólisis, preferiblemente en medio alcalino; en el grupo carboxilo.

Si se quiere obtener compuestos de la fórmula general I en que $R_2 =$ grupo tetrazolilo(5), se pueden tratar las correspondientes sustancias, en las que R_3 significa un grupo nitrilo, tioamido, imidoéster o amidino, a continuación con ácido nitrihídrico, preferiblemente con sus sales; la reacción se efectúa en un disolvente inerte, preferiblemente



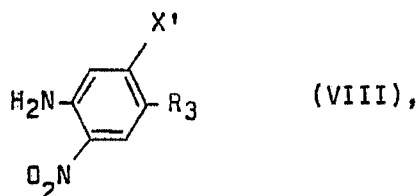
dimetilformamida.

5 En caso deseado los productos del procedimiento son transformados en las correspondientes sales, de manera en sí conocida, mediante tratamiento con bases orgánicas o inorgánicas. Como sales fisiológicamente inocuas entran en consideración especialmente sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos y de amonio, que son preparadas de manera en sí conocida, por ejemplo por reacción con lejía de sosa, lejía de potasa, amoníaco acuoso o los correspondientes carbonatos.

10

Los compuestos de partida de la fórmula general II son nuevas sustancias. Son obtenidos de manera en sí conocida a partir de compuestos de la fórmula general VIII

15



en que R_3 tiene los significados arriba mencionados y X' representa X o un grupo OH , introduciendo por diazotación en presencia de benceno el segundo anillo fenílico, reduciendo a continuación el grupo nitro, preferiblemente por hidrogenación catalítica, o caso de que R_3 signifique el grupo nitrilo, con hierro en solución de cloruro amónico, o de cloruro de estaño divalente en ácido clorhídrico, o cuando X' significa el grupo nitro, por reducción selectiva con sulfuro de hidrógeno o sus sales de metal alcalino, transformando lue-

20



go el grupo amino, por diazotación y reacción con dióxido de azufre en presencia de sales de cobre, en el cloruro de sulfonilo, que a continuación se hace reaccionar con amoníaco para formar la sulfonamida.

5 En el caso de la preparación del compuesto de partida de la fórmula general II, el radical R_3 puede ser modificado después de una etapa cualquiera deseada. Por ejemplo, de acuerdo con procedimientos conocidos se puede esterificar un ácido carboxílico, saponificar un éster, o convertir una
10 carboxamida en un nitrilo y a éste a su vez en un compuesto tetrazólico. Caso de que X' signifique el grupo OH, éste puede ser transformado por ejemplo en el grupo tosiloxi, después de una etapa cualquiera deseada.

 Los compuestos de partida de la fórmula general IV
15 son también nuevos compuestos. Se obtienen por reacción de compuestos de la fórmula general II con amoníaco, preferiblemente en un alcohol inferior como disolvente, o caso de que X signifique el grupo nitro también por reducción o hidrogenación catalítica.

20 Los compuestos de las fórmulas generales II y IV, en atención a sus propiedades como productos intermedios valiosos del procedimiento de acuerdo con el invento arriba descrito, son también objeto del presente invento.

 Para la utilización de las sustancias de acuerdo
25 con el invento como medicamentos con efecto diurético y natriurético son apropiadas en principio todas las formas de administración por vía enteral y parenteral usuales. La sus-



tancia activa es mezclada para ello con excipientes sólidos o líquidos y es llevada a una forma apropiada.

Ejemplos de sustancias, excipientes sólidas son lactosa, mannita, almidón, talco, metilcelulosa, gelatina, etc., a las 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 inyectables sólo unos pocos disolventes, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido. Por lo tanto, concentraciones más elevadas son administradas preferiblemente en forma de suspensión. En la medicina humana se han acreditado, en el caso de la administración por vía enteral, dosificaciones de sustancia activa entre 10 y 500 mg por día en 1 a 4 dosis individuales; en el caso de administración por vía intravenosa la cantidad más favorable de sustancia activa se encuentra entre 5 y 100 mg por día.

Las sustancias de acuerdo con el invento se caracterizan por un efecto diurético intenso, que se inicia con rapidez. Al mismo tiempo que se multiplica la segregación de agua se segregan de modo acrecentado iones sodio. La segregación de iones potasio, al mismo tiempo acrecentada en el caso de sustancias comparables, es esencialmente menor en el caso de las sustancias de acuerdo con el invento. De esta manera resultan cocientes de sodio-potasio más elevados, es decir las sustancias de acuerdo con el invento posibilitan al médico producir en sus pacientes de modo rápido y agudo una multiplicación considerable de la segregación de iones sodio



y de agua, sin perjudicar esencialmente al mismo tiempo el equilibrio de iones potasio.

Los nuevos compuestos y el procedimiento de acuerdo con el invento son explicados con mayor detalle con ayuda del ejemplo siguiente:

EJEMPLO 1

Acido 3-furfuril-amino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico.

35 g de ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico son calentados a 150°C durante 10 horas con 200 ml de furfurilamina. Después del enfriamiento se añade lejía de soda 1 N y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa es tratada con carbón activo, es filtrada y el producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico 2 N. El producto bruto precipitado es filtrado con succión y es recristalizado en etanol. Se obtienen 15 g (36% de la teoría) de ácido 3-furfurilamino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico, que se descompone a 206-208°C.

El ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtiene del siguiente modo:

Se suspenden 175 g de ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico en 1,8 litros de etanol, se añaden gota a gota con agitación 350 ml de ácido sulfúrico concentrado y se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento se mantiene en frío durante una hora y se filtra con succión el éster precipitado. El éster etílico de ácido 4-amino-



2-cloro-5-nitrobenzoico funde a 172-173°C.

100 g de éster etílico de ácido 4-amino-2-cloro-5-nitrobenzoico son suspendidos en una mezcla de 500 ml de benceno y 250 ml de ácido acético glacial y se añade gota a gota lentamente con agitación la solución de 50 g de nitrito de n-butilo en 200 ml de benceno, no dejándose subir la temperatura por encima de 30°C. Luego se agita ulteriormente durante una hora más y la solución en benceno se extrae por agitación primero con agua, luego con una solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. El benceno es separado luego por destilación en vacío y el residuo es recristalizado en metanol con adición de carbón activo. Se obtienen 59 g de éster etílico de ácido 3-cloro-6-nitro-bifenil-4-carboxílico, que funde a 65-67°C.

Se ponen en ebullición a reflujo 100 g de éster etílico de ácido 3-cloro-6-nitro-bifenil-4-carboxílico con 400 ml de etanol y 400 ml de lejía de sosa 2 N durante 1/2 hora luego se separa el alcohol por destilación y se precipita el producto bruto con ácido clorhídrico 2 N. Después de la recristalización en etanol se obtienen 80 g de ácido 3-cloro-6-nitro-bifenil-4-carboxílico que funde a 213-215°C.

100 g de ácido 3-cloro-6-nitro-bifenil-4-carboxílico son disueltos en 2,2 litros de metanol e hidrogenados en presencia de níquel Raney. Después de que se ha separado el catalizador por filtración se separa el metanol por destilación en vacío. Como residuo se obtienen 87 g de ácido 6-amino-3-cloro-bifenil-4-carboxílico que funde a 170-172°C.



86 g de ácido 6-amino-3-cloro-bifenil-4-carboxílico son suspendidos en 430 ml de ácido acético glacial y 260 ml de ácido clorhídrico concentrado y a 0-5°C se añade gota a gota la solución de 24,9 g de nitrito de sodio en 40 ml de agua. La mezcla de diazotación así obtenida es añadida a la solución de 650 g de dióxido de azufre en 860 ml de ácido acético glacial, que todavía contiene 10 g de cloruro de cobre divalente dihidratado, y se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de ello se diluye con 4 litros de hielo-agua, se filtra con succión el cloruro de sulfonilo precipitado y se incorpora en 860 ml de amoníaco concentrado. Se deja reposar la solución durante la noche, luego se trata con carbón activo y el producto bruto se precipita con ácido clorhídrico. Después de la recristalización en etanol se obtienen 64 g de ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico, que funde a 209-211°C.

De manera análoga se obtiene:

Acido 3-tenilamino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico

a partir de ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico y tenilamina; p. de f. 214-216°C (con descomposición), rendimiento: 37% de la teoría.

Acido 3-benzilamino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico

a partir de ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico y bencilamina; p. de f. 225-227°C (con descomposición), rendimiento 53% de la teoría.

EJEMPLO 2

4-tetrazolil(5)-3-tenilamino-6-sulfamoil-bifenilo.



Se calientan a 80°C durante 6 horas 12 g de 3-cloro-4-ciano-6-sulfamoil-bifenilo con 35 ml de tenilamina. La mezcla de reacción es vertida luego en ácido clorhídrico 2 N y el producto que se ha hecho cristalino después de algún tiempo es filtrado con succión, lavado y secado. Se obtienen 12 g de 4-ciano-3-tenil-amino-6-sulfamoil-bifenilo, que es calentado a 80°C durante 8 horas con 2,2 g de azida de sodio y 3,2 g de cloruro de trimetilamino en 20 ml de dimetilformamida. Luego se diluye con lejía de sosa 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se separa el producto bruto precipitado. Después de la recrystalización en etanol se obtienen 3,5 g de 4-tetrazolil(5)-3-tenilamino-6-sulfamoil-bifenilo. P. de f. 238-240°C.

El 3-cloro-4-ciano-6-sulfamoil-bifenilo utilizado como sustancia de partida se obtiene del siguiente modo:

25 g de ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas con 250 ml de cloruro de tionilo. Luego se separa por destilación en vacío el cloruro de tionilo en exceso y se mezcla el residuo, enfriando con hielo, con 250 ml de amoníaco concentrado. Después de una hora se concentra algo y se filtra con succión el producto bruto precipitado. Después de la recrystalización en metanol se obtienen 17 g de 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxamida que funde a 223-225°C.

15 g de 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxamida son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora con 150 ml de oxicloruro de fósforo. Después de separar por destilación



5 el oxitricloruro de fósforo en exceso se mezcla cuidadosamente con hielo-agua la mezcla de reacción. El producto bruto precipitado es separado y recristalizado en metanol, obteniéndose 12 g de 3-cloro-4-ciano-6-sulfamoilbifenilo. P. de f. 163-165°C.

EJEMPLO 3

Acido 3-bencilamino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico

Variante I:

10 Se disuelve 1 g de ácido 3-amino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico en 10 ml de dimetilformamida, se añaden 2 ml de cloruro de bencilo y se calienta a 120°C durante 18 horas. Después del enfriamiento se mezcla con 10 ml de agua, se alcaliniza con solución de carbonato de sodio 2 N y se extrae con éter. La fase acuosa se trata con carbón activo,
15 se filtra y se acidifica el producto filtrado con ácido clorhídrico 5 N. El producto bruto precipitado es filtrado con succión y recristalizado en etanol. Se obtienen 0,50 g (38% de la teoría) de ácido 3-bencilamino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico, que se descompone a 225-227°C.

20 El ácido 3-amino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico utilizado como sustancia de partida se obtiene del siguiente modo:

25 La solución de 10 g de ácido 3-cloro-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico en 30 ml de metanol es calentada a 130°C durante 14 horas en un autoclave con 90 ml de amoníaco líquido. La solución de reacción es tratada con carbón activo, es fil-



trada y se lleva al producto filtrado hasta sequedad en vacío. El residuo se recoge en lejía de sosa 2 N y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa es tratada con carbón activo, es filtrada y el producto filtrado es acidificado con ácido clorhídrico 2 N. El producto bruto separado es recogido en acetato de etilo, lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y el disolvente es separado ampliamente por destilación en vacío. El residuo oleoso es triturado con cloruro de metileno, después de lo cual cristaliza. Se filtra con succión el producto, se lava con cloruro de metileno, se seca y de este modo se obtienen 4,8 g (51% de la teoría) de ácido 3-amino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico, que se descompone a 223-224°C.

Variante II:

Se hidrogenan 0,2 g de óxido de platino en 50 ml de metanol, luego se añade la solución de 1 g de ácido 3-amino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico y 1 ml de benzaldehído en 20 ml de metanol y se continúa hidrogenando. Cuando ya no se absorbe nada más de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se lleva al producto filtrado hasta sequedad en vacío. El residuo se recoge en solución de carbonato de sodio 2 N y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico 5 N, el producto bruto precipitado es filtrado con succión y es recristalizado en etanol. Se obtienen 0,46 g (35% de la teoría) de ácido 3-bencilamino-6-sulfamoil-bifenil-4-carboxílico que se descompone a 225-227°C.

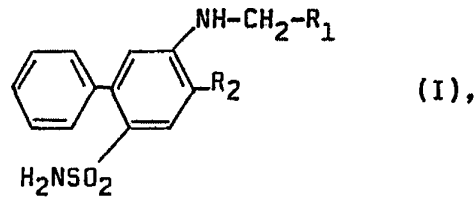
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.



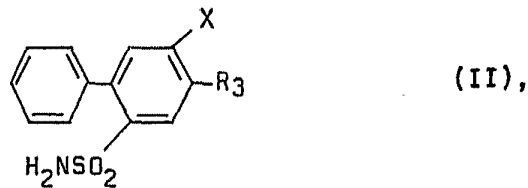
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de bifenilo de la fórmula general I

5



en que R_1 significa un radical fenilo, furilo o tienilo y R_2 significa el grupo carboxilo o tetrazolilo(5), y sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque a) porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

10

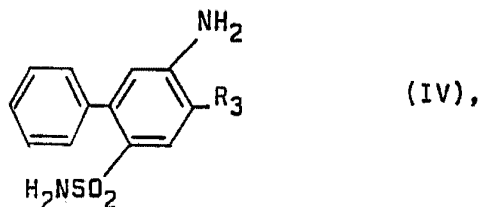


en que R_3 tiene los mismos significados que R_2 o representa un grupo susceptible de ser transformado en R_2 y X significa un radical reactivo, con aminas de la fórmula general III

15



en que R_1 tiene los significados arriba mencionados; o b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IV

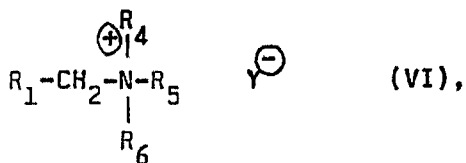


5 en que R₃ tiene los significados arriba indicados, con com-
puestos de la fórmula general V



en la que R₁ tiene los significados arriba mencionados y Z
representa un grupo éster reactivo o con compuestos de la
fórmula general VI

10



en que R₁ tiene los significados arriba mencionados y R₄, R₅
y R₆ son iguales o diferentes y representan un radical alcohil-
lo inferior e Y⁻ representa un anión de ácido, o con compues-
tos de la fórmula general VII

15



en la que R₁ tiene los significados arriba mencionados, y
eventualmente se hidrogena de modo simultáneo o subsiguiente,
y en el caso en que R₃ represente un grupo susceptible de ser
transformado en un grupo carboxilo o en un radical tetrazo-





lilo(5), se convierte a éste en el radical R_2 , después de lo cual se transforman los compuestos de fórmula I obtenidos, en caso deseado en sus sales farmacológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BIFENILO".

5

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

Madrid, 5 JUL 1974

CARLOS FERRAZ DEL CRUCES
P.P.