

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

P.- 59.988  
HOE 74/F  
118AK

|       |                                       |        |
|-------|---------------------------------------|--------|
| 19 ES | 11 NUMERO<br>436.773                  | 10 A 1 |
|       | 21                                    |        |
|       | 22 FECHA DE PRESENTACION<br>19-4-1975 |        |

|   |                     |                   |
|---|---------------------|-------------------|
| 30 PRIORIDADES:<br>31 NUMERO<br>P 24 19 970.0 | 32 FECHA<br>25-4-74 | 33 PAIS<br>R.F.A. |
|---|---------------------|-------------------|

|                        |  |                                      |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D//A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|--|--------------------------------------|

|   |
|---|
| 64 TITULO DE LA INVENCION<br><br>"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO<br>5-SULFAMILBENZOICO SUSTITUIDOS CON RADICALES HETEROCICLI<br>COS" |
|---|

|  |
|--|
| 71 SOLICITANTE (S)<br><br>HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT |
|--|

|  |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana |
|--|

|   |
|---|
| 72 INVENTOR (ES)<br>Dr. Dieter Bormann, Dr. Wulf Merkel, Dr. Roman Muschaweck y<br>Dr. Dieter Mania |
|---|

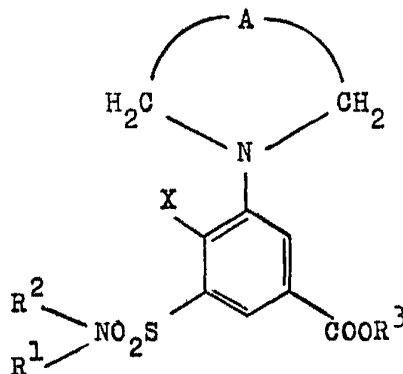
|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|-----------------|

|  |
|--|
| 74 REPRESENTANTE<br>DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ |
|--|

Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales heterocíclicos, de la fórmula general I

5

10

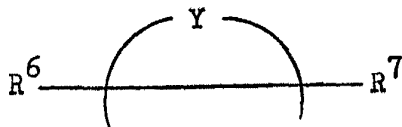


en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^3$  significa hidrógeno o alcohol de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un bencilo sustituido eventualmente en el núcleo fenilo con halógeno, hidroxilo, amino, alcohol inferior o alcoxi inferior, o uno de los grupos  $O-R^4$ ,  $S-R^4$ ,  $SO-R^4$ ,  $SO_2-R^4$  y  $NH^4R^5$  en donde  $R^4$  representa fenilo eventualmente sustituido con Hal, OH,  $NH_2$ , alcohol- ó dialcohol-amino, alcohol o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o  $SO_2NH_2$ , alcohol de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R^5$  significa hidrógeno, pudiendo significar el grupo  $NH^4R^5$  también un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que eventualmente está interrumpido por átomos de O, N ó S; A significa una cadena alcoholeno eventualmente insaturada de 2 a 3 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por átomos de O ó S, o puede estar sustituida con átomos de ha-

30

lógono y/o con radicales alcohilo inferior eventualmente ramificados o arilo, o A representa un radical orto-fenileno o la agrupación

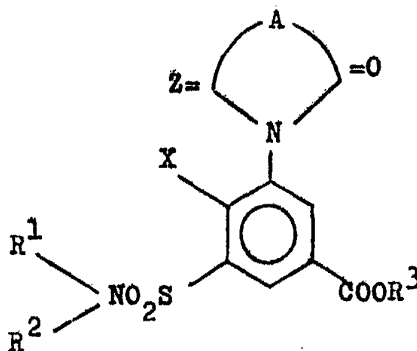
5



10

en donde Y significa un enlace simple o grupo alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales farmacéuticamente compatibles con bases o con ácidos, el cual está caracterizado porque se reducen derivados de ácido sulfamilbenzoico sustituidos en posición 3, de la fórmula general II

15



II

20

25

en la que los radicales  $R^1$  hasta  $R^3$ , A y X tienen los significados arriba indicados, estando bloqueados grupos hidroxilo, amino o mercapto eventualmente por grupos protectores usuales, y Z representa dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, en presencia de ácidos de Lewis mediante boranos o mediante borohidruros complejos; y eventualmente

30

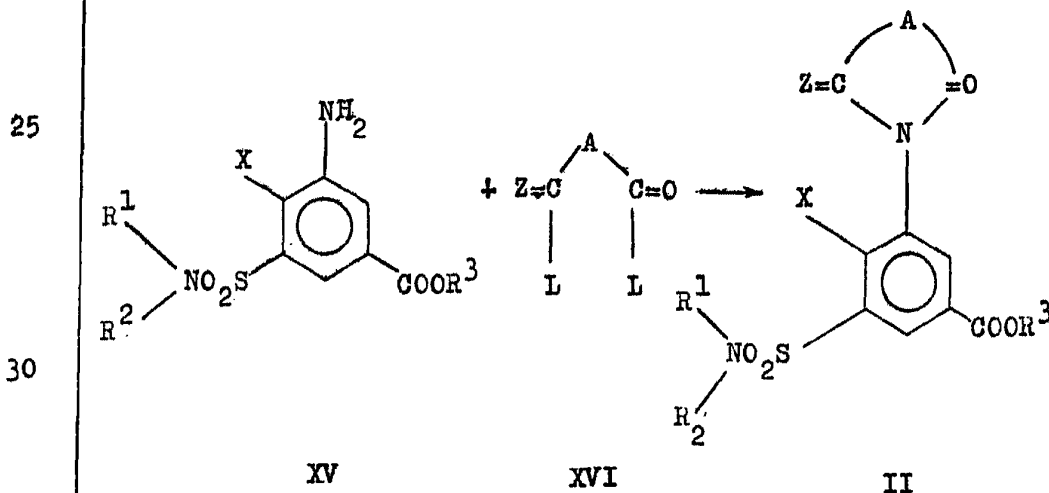
en compuestos de la fórmula I se hidrogenan dobles enlaces o se introducen dobles enlaces mediante reacciones de eliminación y/o se esterifican ácidos carboxílicos libres de la fórmula I ( $R^3 = H$ ) y/o se transforman ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general I, mediante hidrólisis o reacciones de eliminación, en los ácidos carboxílicos ( $R^3 = H$ ), y/o por separación de un grupo protector se ponen en libertad grupos hidroxilo, amino o mercapto, se oxidan grupos mercapto o sulfínico o se alcoholan grupos amino, y/o se transforman ácidos carboxílicos de la fórmula I ( $R^3 = H$ ), por tratamiento con bases o con ácidos, en sus sales farmacéuticamente compatibles.

Compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento especialmente preferidos son aquellos en los cuales los radicales  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno, o caso de que  $R^1 = H$ ,  $R^2$  puede significar también alcohol inferior;  $R^3$  significa hidrógeno o alcohol inferior; X significa bencilo,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO-R^4$ , teniendo  $R^4$  importancia especial como radical fenilo, y el núcleo fenilo puede estar sustituido también en todas las posiciones imaginables, una sola vez o varias veces, por ejemplo con los grupos Cl, OH,  $CF_3$ , alcohol de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, alcoholamino, dialcoholamino o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono; y A significa una cadena alcoholeno de 1 a 2 átomos de carbono eventualmente insaturada, que puede estar sustituida una o varias veces con átomos de halógeno, fenilo o alcohol inferior.

En el procedimiento de acuerdo con el invento es sorprendente el hecho de que se haga posible reducir derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula II me-

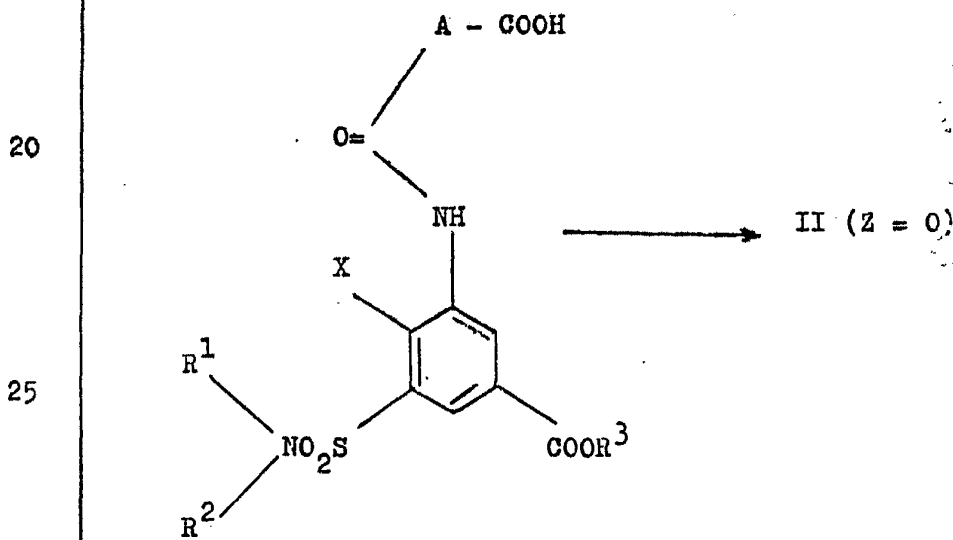
diante boranos o borohidruros complejos en presencia de ácidos de Lewis, sin que sean modificados los otros grupos presentes en la molécula. En este modo de procedimiento se obtienen los productos finales con excelentes rendimientos.

5 Los derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula II empleados de acuerdo con el invento, pueden obtenerse de acuerdo con diferentes procedimientos. Por ejemplo, los derivados de ácido 3-imido-5-sulfamil-benzoico de la fórmula II ( $Z = O$ ) se obtienen a partir de los derivados de ácido 3-amino-5-sulfamil-benzoico de la fórmula XV, conocidos de la bibliografía, en las cuales los radicales  $R^1$  hasta  $R^3$  y X tienen los significados indicados, haciendo reaccionar estos compuestos amínicos con derivados de ácidos dicarboxílicos de la fórmula general XVI capaces de formar imidas, en los que A tiene el significado indicado, Z representa O, y L representa un "grupo sobrante activo", preferiblemente un halógeno, un grupo trialcoholamónico o el radical OR' de un éster activado. Para esta reacción de acilación han de bloquearse, mediante grupos protectores usuales, grupos hidroxilo, amino y/o mercapto presentes en otras posiciones de la molécula.



Acidos dicarboxílicos que pueden ser transformados en sus halogenuros de ácidos dicarboxílicos son, por ejemplo, ácido succínico, ácido metilsuccínico, ácido 2,3-dimetilsuccínico, ácido glutárico, ácido 2-metilglutárico, ácido ftálico, ácido cis-ciclopropandicarboxílico, ácido ciclobutan-1,2-cis-dicarboxílico, ácido ciclohexan-1,2-cis-dicarboxílico, ácido bromo-succínico o ácido diglicólico. La reacción de estos derivados de ácidos dicarboxílicos con los compuestos amínicos de la fórmula XV se efectúa en las condiciones de la conocida reacción de Schotten-Baumann.

Pueden emplearse también los anhídridos de estos ácidos dicarboxílicos. Los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula XVII, que en muchos casos se forman en primer término, se convierten, con separación de agua, directamente en los compuestos imídicos (II).

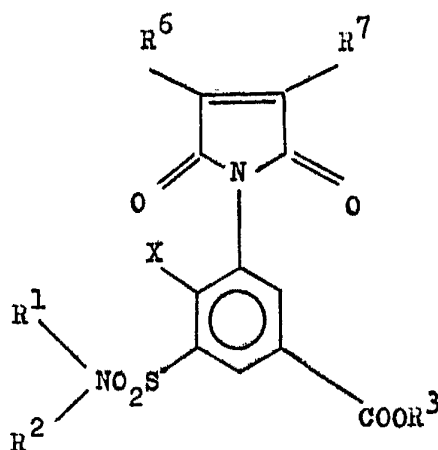


XVII

30

La reacción puede ser vigilada fácilmente por cromatografía en capa delgada. Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción, especialmente al calentar la mezcla de reacción a temperaturas de 150 a 250°C, se obtienen con altos rendimientos los productos con anillo cerrado.

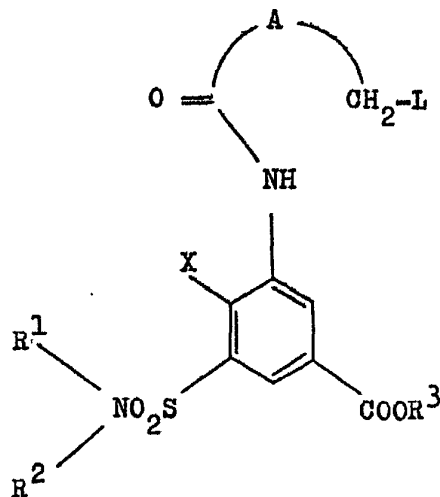
Ventajosamente, el anhídrido es empleado en un gran exceso, aproximadamente en un exceso de 2 a 3 veces mayor, y la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente. Si se utilizan anhídridos de ácidos dicarboxílicos insaturados, tales como por ejemplo el anhídrido de ácido maleico, en el caso de la reacción con compuestos amínicos de la fórmula general XV a temperaturas de 150 a 250°C, aparece al efectuar la fusión conjunta un aceite viscoso, que después de algún tiempo se convierte, con separación de agua, en los compuestos imídicos insaturados de la fórmula XVIII



XVIII

en la que los radicales  $R^1$  hasta  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y X tienen los significados indicados. El doble enlace de este compuesto imídico permite un gran número de reacciones; por ejemplo, puede ser hidrogenado, resultando compuestos imídicos de la fórmula II, en la que Z representa O, y A representa un grupo etileno.

Las sustancias de partida de la fórmula II, en la que Z representa dos átomos de hidrógeno, pueden obtenerse de acuerdo con diferentes procedimientos, por ejemplo a partir de los compuestos amínicos de la fórmula XV por reacción con derivados de ácidos carboxílicos sustituidos en W de la fórmula XVI, en la que Z representa dos átomos de hidrógeno, de acuerdo con las condiciones de la reacción de Schotten-Baumann, y subsiguiente ciclización de los compuestos amídicos resultantes de la fórmula XIX



con la separación de H-L.

Como ejemplos de tales derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula XVI se mencionarán: cloruro de ácido W-cloropropiónico, bromuro de ácido W-cloropropiónico, cloruro de ácido W-clorobutírico, cloruro de ácido W-bromobutírico, éster fenílico de ácido W-bromobutírico, cloruro del cloruro de ácido trimetilamonio-butírico.

Las bases necesarias para la separación de la agrupación H-L son preferiblemente bases orgánicas terciarias tales como piridina, trietilamina ó N,N-dimetilanilina, que en cantidad estequiométrica o en un exceso mayor, son empleadas por ejemplo simultáneamente como disolventes.

En la reducción de acuerdo con el invento, los derivados amídicos o imídicos pueden ser empleados eventualmente como ácidos libres o en forma de sus sales que no obstaculizan la reducción, tales como por ejemplo las sales de metales alcalinos o las sales de metales alcalino-térreos.

Con el fin de obtener con elevado rendimiento productos de reacción especialmente puros, es ventajoso emplear para la reducción los ésteres de ácido 5-sulfamilo-benzoico.

Los ésteres pueden ser preparados a partir de los ácidos de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía. Como ésteres entran en consideración especialmente los ésteres alcohólicos inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos o butílicos, así como los ésteres ter-butílicos.

Como agentes reductores entran en consideración borohidruros complejos o diborano en presencia de ácidos de

Lewis. En la reducción de lactamas de la fórmula II  
( $Z = 2H$ ) se puede trabajar con diborano en presencia de  
ácidos de Lewis. Por el contrario, las imidas ( $Z = 0$ ) exi-  
gen, para obtener buenos rendimientos, la utilización de  
5 borohidruros complejos en presencia de ácidos de Lewis.  
Los agentes reductores pueden ser introducidos en la mez-  
cla de reacción con medidas protectoras adecuadas, tales  
como, por ejemplo, mediante la utilización de nitrógeno  
como gas inerte. En el caso de utilizarse diborano es más  
10 sencillo para la realización de la reacción, recogerlo en  
disolventes y utilizar esta solución para la reducción.  
Como disolventes son apropiados de modo especial éteres,  
por ejemplo tetrahidrofurano o dietilenglicoldimetiléter.

Como borohidruros complejos del boro se utili-  
15 zan, por ejemplo, boranatos de metales alcalinos tales co-  
mo borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro  
de potasio, o los boranatos de metales alcalino-térreos,  
tales como borohidruro de calcio, pero también borohidruro  
de zinc o borohidruro de aluminio. Estos borohidruros, al  
20 añadirse ácidos de Lewis, reducen, sorprendentemente, los  
grupos amido o imido existentes en las moléculas emplea-  
das, sin atacar esencialmente la función de éster de ácido  
carboxílico.

Como ácidos de Lewis en el sentido del invento  
25 sirven especialmente cloruro de aluminio, tetracloruro de  
titanio, tetracloruro de estaño, cloruro de cobalto diva-  
lente, cloruro de hierro trivalente, cloruro de mercurio  
monovalente, cloruro de zinc y trifluoruro de boro y sus  
aductos, tales como por ejemplo eterato de trifluoruro de  
30 boro. En este caso existe la posibilidad de que en la

reacción del eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo con borohidruro de sodio, puede formarse "in situ" diborano (véase Fieser, Fieser: Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, volumen 1, página 199).

Para lograr un grado de conversión especialmente elevado y productos finales especialmente puros, es ventajoso disponer previamente el ácido de Lewis juntamente con los compuestos de la fórmula II e incorporar el borohidruro complejo.

Es especialmente favorable emplear el ácido de Lewis en exceso y el borohidruro complejo en cantidad por lo menos estequiométrica, referido al grupo amido que ha de ser reducido.

Así, se logran resultados favorables si, por ejemplo, al tetracloruro de titanio se agrega una cantidad tres veces mayor que la estequiométrica de  $\text{NaBH}_4$ , mientras que en el caso de utilizarse eterato de trifluoruro de boro se puede emplear el borohidruro complejo en cantidad estequiométrica referido al número de grupos amido que en cada caso han de ser reducidos.

Para la realización de la reducción carece de importancia que las sustancias a reducir se empleen como compuestos imídicos de la fórmula II ( $Z = O$ ) o como compuestos amídicos ( $Z = 2H$ ). Sorprendentemente, los compuestos imídicos se transforman en una reacción sin aislamiento de los productos intermedios, directamente, en los derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula I. La reducción se lleva a cabo en un disolvente. Como disolvente entran en consideración, por ejemplo, éteres tales como tetrahidro-

furano o dietilenglicoldimetiléter (diglima). El disolvente, en el que se lleva a cabo la reducción, puede ser el mismo en el que está disuelto el agente reductor, pero también puede diferenciarse de éste.

5                   La reducción se puede llevar a cabo en un amplio margen de temperaturas. La reducción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o a una temperatura un poco elevada. Mientras que las amidas secundarias reaccionan con diborano, y las lactamas reaccionan con diborano y un ácido de Lewis preferiblemente a temperatura ligeramente elevada (40 a 60°C), la reducción con borohidruros complejos y ácidos de Lewis transcurre, especialmente en el caso de imidas, con frecuencia ya de modo muy favorable en el margen de temperaturas de 0 a 20°C. Si se aceptan tiempos de reacción algo mayores, la reducción puede llevarse a 10                   cabo también en frío. La duración de la reducción depende de los componentes de reacción empleados y de la temperatura seleccionada.

                  Una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con el invento consiste en disponer previamente los derivados de ácido 5-sulfamilbenzoico de la fórmula II en un disolvente inerte juntamente con el ácido de Lewis, y añadir una solución del borohidruro complejo, eventualmente una suspensión del borohidruro complejo, en 15                   el mismo disolvente o en otro disolvente diferente a la temperatura ambiente, y agitar posteriormente durante corto tiempo. El borohidruro complejo puede ser agregado también directamente en forma sólida. Para la aceleración de la reacción, se puede llevar a cabo dicha reacción eventualmente 20                   también a temperatura elevada, o tras haberse termi-

30

nado la adición del agente reductor, se puede calentar a 40 hasta 70°C durante aproximadamente 1 hora.

Otra forma de realización consiste en disponer previamente la sustancia a reducir juntamente con el boro-  
5 hidruro complejo, y añadir el ácido de Lewis a la temperatura ambiente. Como borohidruro complejo entra en utilización especialmente el borohidruro de sodio. También en este caso puede ser ventajoso, para lograr una reacción más rápida, calentar a 40 hasta 70°C durante aproximadamente 1  
10 hora tras haberse terminado la adición del ácido de Lewis. El transcurso de la reacción puede ser controlado con ayuda de la cromatografía en capa delgada al aparecer la intensa fluorescencia de color azul claro (en el margen de 366 nm) de los compuestos de la fórmula I resultantes. En la reducción de acuerdo con el invento se pueden reducir conjuntamente  
15 dobles enlaces eventualmente presentes en el grupo A.

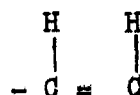
El aislamiento de los productos finales se puede efectuar de diferentes maneras. Un método de tratamiento preferido consiste en liberar de agente reductor eventualmente  
20 presente todavía a la solución del producto de reacción mediante adición de agua y pequeñas cantidades de un ácido, y a continuación precipitar los ésteres de ácido 5-sulfamilbenzoico obtenidos por medio de adición de un agente no disolvente. En el caso de utilizarse dietilenglicoldimetiléter es apropiada especialmente el agua como  
25 agente no disolvente. Los ésteres de ácido 5-sulfamilbenzoico de la fórmula I resultantes se separan por cristalización la mayor parte de las veces con elevado grado de pureza, casi de modo cuantitativo.

30 Eventualmente es necesario poner de nuevo en

libertad a continuación sustituyentes protegidos por grupos protectores, existentes en el radical X de los derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula general I. Por ejemplo, el grupo para-hidroxi se obtiene por saponificación de los correspondientes acetatos.

Se pueden obtener también directamente los ácidos 5-sulfamilbenzoicos de la fórmula I, concentrando parcialmente la mezcla de reacción después de haber destruido el agente reductor en exceso, agregando bases diluidas y eventualmente calentando durante corto tiempo. Como base sirve, por ejemplo, lejía de sosa. En este caso los ácidos 5-sulfamilbenzoicos de la fórmula I pueden ser aislados directamente en forma de sus sales. Por acidificación se obtienen los ácidos libres. Debido al fácil transcurso de la formación de los derivados de ácidos 3-imido-5-sulfamilbenzoicos o 3-amido-5-sulfamilbenzoicos de la fórmula II, los nuevos derivados de ácido 5-sulfamilbenzoico de la fórmula I se obtienen con elevado grado de pureza y elevado rendimiento de espacio-tiempo.

La reducción con imidas o amidas puede llevarse a cabo con el mismo éxito, si en la cadena C-C hay sustituyentes que son separados fácilmente con formación de un doble enlace de carbono-carbono. Así, por ejemplo, a partir del ácido 2-bromo-succínico como sustancia de partida para el componente de reacción de la fórmula general VIII se obtienen los derivados 3-pirrolidínicos de la fórmula I, en la que A representa un grupo



Los derivados  $\Delta$ -3-pirrolidínicos pueden ser modificados químicamente de manera en sí conocida; por ejemplo pueden ser hidrogenados catalíticamente para formar los derivados de ácido sulfamilbenzoico sustituidos en posición 3 con radicales heterocíclicos, de la fórmula I, en la que A representa un grupo etileno, o se pueden llevar a cabo reacciones por adición usuales.

A continuación del procedimiento especificado según el invento, en los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula I se pueden hidrogenar eventualmente de modo usual dobles enlaces existentes en los mismos, haciéndose uso de la hidrogenación catalítica. A la inversa, también se pueden introducir posteriormente dobles enlaces mediante reacciones de eliminación, por ejemplo mediante separación de halogenuro de hidrógeno a partir de compuestos halogenados, mediante separación de agua desde compuestos hidroxílicos y otras reacciones de desdoblamiento usuales.

Si en primer término se han obtenido ácidos carboxílicos libres de la fórmula I empleando compuestos de partida adecuados, éstos pueden ser transformados en los ésteres de modo usual. Para ello se utilizan alcoholes de la fórmula  $R^3OH$  o sus derivados capaces de reaccionar; o la esterificación se lleva a cabo de otro modo conocido en la bibliografía. A la inversa, ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general I que se han obtenido en primer término pueden ser transformados en los correspondientes ácidos carboxílicos libres. Para ello entra en consideración especialmente la hidrólisis o en casos apropiados también la hidrogenólisis u otros tipos de reacciones de eliminación. Así, por ejemplo, los ésteres alcohólicos

pueden ser desdoblados por hidrólisis alcalina, o los ésteres butílicos terciarios pueden ser desdoblados por separación de isobutileno en el tratamiento con ácido trifluoroacético.

5                    Los ácidos carboxílicos libres pueden ser transformados en sus sales farmacéuticamente compatibles por reacción con bases adecuadas, tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o de amonio. Finalmente es posible obtener los com-  
10                    puestos de la fórmula I, de acuerdo con el invento, poniendo en libertad en una última etapa de reacción uno de los grupos protectores usuales para los grupos mercapto, hidroxilo o amino, hidrolizándose de un modo usual por ejemplo grupos hidroxilo acilados. Los grupos protectores de gru-  
15                    pos hidroxilo, amino o mercapto son necesarios especialmente en el caso de la preparación de las sustancias de partida de la fórmula II, con el fin de evitar una acilación con derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula XII en los lugares en que ésta no se desea. En este caso, la reduc-  
20                    ción de acuerdo con el invento se lleva a cabo con frecuencia con los compuestos hidroxílicos, amínicos o mercápticos protegidos, y sólo a continuación de la reducción se lleva a cabo la separación del grupo protector, del modo que arriba se ha descrito.

25                    De acuerdo con el procedimiento según el invento pueden prepararse un gran número de productos farmacéuticos con elevada actividad, especialmente agentes diuréticos y saluréticos, de los cuales se mencionarán en lo que sigue algunos:

30                    Acido 3-N-pirrolidino-4-cloro-5-sulfamilbenzoico;

- Acido 3-N-pirrolidino-4-para-clorofenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-pirrolidino-4-(3'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(2'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-pirrolidino-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-trifluorometil-fenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-propilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-n-butoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-n-pentoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 25 Acido 3-N-pirrolidino-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-dimetilaminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-aminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbenzoico;
- 30 Acido 3-N-pirrolidino-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbenzoico;

- Acido 3-N-pirrolidino-4-(N-metil-N-fenil)-amino-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metoxibencil)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-cloro-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-para-clorofenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(2'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 25 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 30

- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-propilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-n-butoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-n-pentoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-dimetilaminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-aminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(N-metil-N-fenil)-amino-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metoxibencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 25 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-metil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-n-butyl-5-sulfamilbenzoico;
- 30 Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-

- benzoico;
- Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-(3,4-dimetilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3,4-dimetilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-(3,4-dimetilpirrolidino)-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N- $\Delta$ 3-pirrolino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N- $\Delta$ 3-pirrolino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N- $\Delta$ 3-pirrolino-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N- $\Delta$ 3-pirrolino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3- $\underline{I}$ -(3-fenilpirrolidinil)7-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3- $\underline{I}$ -(3-fenilpirrolidinil)7-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-cloropirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-bromopirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 25 Acido 3-N-piperidino-4-cloro-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-para-clorofenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 30

- Acido 3-N-piperidino-4-(3'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(2'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-piperidino-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-piperidino-4-(4'-trifluorometil-fenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(4'-propilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N-piperidino-4-n-butoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-n-pentoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(4'-dimetilaminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3-N-piperidino-4-(4'-aminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(N-metil-N-fenil)-amino-5-sulfamilbenzoico;
- 25 Acido 3-N-piperidino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;

En la numeración precedente de los compuestos de acuerdo con el invento, por ejemplo en cualquiera de los compuestos, en lugar de la porción de palabra "5-sul-

30

famil" se pueden emplear las siguientes porciones de palabra:

5-N-metilsulfamil; y

5-N-etilsulfamil;

5 La precedente enumeración contiene los ácidos benzoicos sustituidos de la fórmula general I. Por ejemplo, entran en consideración también todos los productos del procedimiento antes mencionados en los cuales en lugar de la expresión "ácido... benzoico" están contenidas las siguientes expresiones:

10

éster metílico de ácido ... benzoico;

éster etílico de ácido ... benzoico;

éster butílico terciario de ácido ... benzoico.

15 Los derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula I de acuerdo con el invento, así como sus sales farmacéuticamente compatibles son agentes diuréticos y saluréticos altamente activos, que pueden ser empleados como agentes farmacéuticos en la medicina humana y veterinaria.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento son administrados en dosificaciones de 0,5 a 100 mg en cápsulas, grageas, tabletas o soluciones, con diferentes aditivos, por vía enteral, por ejemplo por vía oral con sonda o modos similares, o por vía parenteral (inyección en el sistema vascular, por ejemplo por vía intravenosa o también

25 inyección en la musculatura o también por debajo de la piel y modos similares). Dichos compuestos son apropiados para el tratamiento de enfermedades edematosas tales como edemas debidos a causas cardiológicas, renales o hepáticas y a otros de tales fenómenos que han de ser atribuidos a perturbaciones del equilibrio de agua y del equilibrio de

30

electrolito. Los compuestos pueden ser administrados por sí solos o también en combinación con otras sustancias con efecto salidiurético, incluso de otros modos de efecto, o con otros diferentes medicamentos, por separado, de manera alternada o en combinación entre ellos. Especialmente se han de mencionar ESPIRONOLACTONA, TRIAMTEREN, AMILORID y otros compuestos que retienen  $K^+$ , de manera alternada con agentes salidiuréticos con efecto prolongado del tipo de la CLORTALIDONA u otros, conjuntamente o por separado con los compuestos (sales o similares) que contienen potasio que reponen las pérdidas de  $K^+$  que se observan en la salidiuresis.

Ejemplo 1:

15 a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico

34 g ( $\sim 0,1$  moles) de ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son disueltos en 150 ml de metanol y son calentados a ebullición. Luego se añaden a esta gota a gota con lentitud, 5,4 ml de  $H_2SO_4$  concentrado y se calienta a reflujo durante 10 horas. Al enfriar se separa por cristalización el éster metílico de ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico. Este puede ser recristalizado en metanol/acetona.

25 Punto de fusión: 181-182°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico

30 35 g ( $\sim 0,1$  moles) de éster metílico de ácido 3-nitro-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en

150 ml de metanol y son hidrogenados con níquel Raney (al 5-10%) en un autoclave a 40-50° y a 100 atmósferas manométricas. El compuesto amínico precipitado es llevado a disolución sobre un baño de vapor mediante adición de acetona y es separado por filtración del níquel Raney.

Al enfriar se separa por cristalización en forma pura el éster metílico de ácido 3-amino-fenoxi-5-sulfamil-benzoico.

Punto de fusión: 179°C.

c)1) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

16,1 g (0,05 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son disueltos en 150 ml de dioxano absoluto y son calentados a ebullición.

Luego se añade gota a gota con buena agitación, de manera homogénea pero por separado, una solución de 11,6 g (0,075 moles) de dicloruro de ácido succínico en 50 ml de acetona absoluta y una solución de 8 ml de piridina en 50 ml de acetona y se calienta a reflujo. Tras haber transcurrido aproximadamente 2 horas la reacción está terminada. La mezcla es concentrada y el aceite remanente es recogido con un poco de metanol. Después de corto tiempo se separa por cristalización el éster metílico de ácido 3-N-succinimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico.

Por adición de algo de agua se completa la cristalización.

Recristalización en metanol/acetona. Punto de fusión: 270°C.

5 c)2) Ester metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico es fundido conjuntamente a 160-180°C durante alrededor de 2 horas con una cantidad 2 a 3 veces mayor que la equimolar de anhídrido de ácido succínico. Al enfriar y añadir metanol se separa por cristalización el éster metílico de ácido 3-N-succinimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico.

10

d) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

15 12,3 g (0,03 moles) de éster metílico de ácido 3-N-succinimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son disueltos o suspendidos en 100 ml de diglima absoluta. A esto se añaden directamente 9 g de eterato de trifluoruro de boro y seguidamente se añade a esto gota a gota a la temperatura ambiente y con buena agitación una solución de 2,4 g (~ 0,063 moles) de NaBH<sub>4</sub> en 80 ml de diglima. Dado que la reacción transcurre de modo exotérmico, se debe enfriar con hielo/agua. Normalmente, la reacción está terminada después de haberse efectuado la adición gota a gota y de una breve agitación posterior.

20

25

Después de ello, el agente reductor en exceso es destruido con un poco de agua (formación de espuma), la solución es filtrada y se añaden con agitación alrededor de 300 ml de agua. El éster metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico que

30

se ha separado por cristalización es recristalizado en metanol;

Cristales blancos de punto de fusión 191-192°C.

5 Datos de RMN: (COCl<sub>2</sub>, 60 MHz, TMS en patrón)  $\delta = 1,73$  (m; 4H),  $\delta = 3,26$  (m; 4H),  $\delta = 3,91$  (s; 3H)  $\delta = 5,0$  (s; 2H),  $\delta = 6,6 - 8,0$  (m; 7H) en ppm

Ejemplo 2:

10 Acido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

61 g de éster metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico son suspendidos en 350 ml de NaOH 1 N y son calentados sobre baño María durante una hora. A partir de la solución transparente se precipita el ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico con HCl 2 N, con buena agitación. El producto bruto, casi puro, puede ser recristalizado en metanol/agua.

20 Plaquetas de color amarillo claro de punto de fusión 225-227°C con descomposición.

Datos de RMN: (D<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta = 1,67$  (cuasi-s; 4H),  $\delta = 3,21$  (cuasi-s; 4H),  $\delta = 6,6-8,0$  (m; 2H) en ppm

25 Ejemplo 3:

a) Ester metílico de ácido 3-N-glutarimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

30 16,1 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son disueltos en 150 ml de dioxano absoluto y son calentados a ebullición. Luego

5 se añade a esto gota a gota, con buena agitación, de modo uniforme, una solución de 16,8 g de dicloruro de ácido glutárico en 50 ml de acetona absoluta y luego se agrega a esto una solución de 8 ml de piridina en 50 ml de acetona absoluta y se calienta a reflujo. Tras aproximadamente 3 horas está terminada la reacción. La mezcla es concentrada y recogida con un poco de metanol. Después de corto tiempo se separa por cristalización el éster metílico de ácido 3-N-glutarimido-10 -4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico. Este puede ser recristalizado en glicolmonometiléter. Cristales blancos de punto de fusión 312-314°C con descomposición.

15 b) Ester metílico de ácido 3-N-piperidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

15 g de éster metílico de ácido 3-N-glutarimido-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico son suspendidos en 200 ml de diglina (dietilenglicoldimetiléter) y se añaden 20 10 ml de eterato de trifluoruro de boro. Luego se añade a esto gota a gota lentamente con buena agitación una solución de 3 g de  $\text{NaBH}_4$  en 150 ml de diglina a la temperatura ambiente. Después de ello se destruye con un poco de agua el agente reductor en exceso, la solución se filtra y se añaden a esto con agitación 25 500 ml de agua. El éster metílico de ácido 3-N-piperidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico separado por cristalización puede ser recristalizado en alcohol. Cristales blancos de punto de fusión 198 - 199°C.

30 Datos de RMN: ( $\text{D}_6$ -DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta = 1,1$  (quasi-s; 6H),  $\delta = 2,86$  (quasi-s; 4H),  $\delta = 3,92$  (s; 3H),  $\delta = 6,7-$

8,1 (m; 9H) en ppm

Ejemplo 4:

Acido 3-N-piperidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

5                   8 g de éster metílico de ácido 3-N-piperidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en 50 ml de NaOH 1 N y son calentados sobre un baño de vapor hasta obtener una solución transparente. El ácido 3-N-piperidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico resultante es  
10 precipitado con HCl 2 N y es recristalizado en metanol/agua. Cristales blancos de punto de fusión 258-260°C. Datos de RMN: (D<sub>6</sub>-DMSO, 60MHz, TMS)  $\delta$  = 1,08 (quasi-s; 6H),  $\delta$  = 2,9 (quasi-s; 4H),  $\delta$  = 6,65-8,2 (m, 9H) en ppm.

15

Ejemplo 5:

a) Ester metílico de ácido 3-N-ftalimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

20                   16 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son disueltos en 200 ml de dioxano absoluto y son calentados a ebullición. Luego se añaden a esto gota a gota, con buena agitación, homogéneamente, una solución de 14 ml de dicloruro de ácido ftálico en 50 ml de acetona y una solución de 9  
25 ml de piridina en 50 ml de acetona. Después de 3 horas, la reacción está terminada. La solución es concentrada, recogida con un poco de acetona, y con buena agitación se incorpora gota a gota en una mezcla de hielo/agua y HCl 2 N. El éster metílico de ácido 3-N-ftalimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico se separa en forma de pre-  
30

cipitado de color pardo claro. Por recristalización en metanol/acetona/H<sub>2</sub>O se obtienen cristales blancos de punto de fusión 237-238°C.

5 b) Ester metílico de ácido 3-N-isoindolinil-4-fenoxi-5-  
-sulfamil-benzoico

16 g de éster metílico de ácido 3-N-ftalimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son disueltos o suspendidos en 150 ml de diglima y se añaden 12 ml de eterato de trifluoruro de boro. Luego se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 3,6 g de NaBH<sub>4</sub> en 100 ml de diglima y se agita ulteriormente a 60°C durante 1/2 hora. Al añadir 400 ml de agua se separa por floculación una mezcla de sustancias. Se extrae por ebullición con metanol, no pasando a disolución el éster metílico de ácido 3-N-isoindolinil-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico. Este es filtrado con succión y recristalizado en n-butanol/dimetilformamida.

15  
20 Agujas blancas de punto de fusión 268-272°C. y con descomposición.

Datos de RMN: (D<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta = 3,92$  (s; 3H),  $\delta = 4,66$  (s; 4H),  $\delta = 6,6-8,1$  (m; 13H) en ppm

25 Ejemplo 6:

Acido 3-N-isoindolinil-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

2,5 g de éster metílico de ácido 3-N-isoindolinil-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en 50 ml de NaOH 1 N y son calentados sobre un baño de vapor hasta que haya resultado una solución transparente. Con HCl 2 N se separa por precipitación el ácido

30

3-N-isoindolinil-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y se le recristaliza en ácido acético glacial.

Cristales de color amarillo claro de punto de fusión 259-261°C y con descomposición.

5 Datos de RMN: ( $D_6$ -DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta = 4,68$  (s; 4H),  $\delta = 6,6-8,0$  (m; 13H) en ppm

Ejemplo 7:

10 a) Ester metílico de ácido 3-N-(2,4-dioxo-3-azabicyclo-  
-3,2,07-heptano)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico.

15 8,1 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son mezclados conjuntamente con 6,3 g de anhídrido de ácido cis-ciclobutan-1,2-dicarboxílico y 5 ml de diglima, y son calentados a 180°C. De este modo se separa por evaporación la diglima. La masa fundida solidifica después de aproximadamente 1 hora. Se añade metanol todavía en caliente. La masa sólida se disgrega para formar una papilla cristalina de color blanco. El polvo cristalino es filtrado con succión y recristalizado en glicolmonometiléter.

20 Punto de fusión: 284-285°C.

25 b) Ester metílico de ácido 3-N-(3-azabicyclo-3,2,07-heptano)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

30 7,3 g de éster metílico de ácido 3-N-(2,4-dioxo-3-azabicyclo-3,2,07-heptano)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en 70 ml de diglima y se añaden 6 ml de eterato de trifluoruro de boro.

Luego se agrega a esto gota a gota, lentamente, enfriando con hielo, una solución de 1,5 g de  $\text{NaBH}_4$  en 70 ml de diglima. Se agita posteriormente durante aproximadamente 15 minutos más y se precipita el éster metílico de ácido 3-N-(3-azabicyclo-3,2,0-heptano)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico por adición de agua.

Recristalización en metanol o acetonitrilo, cristales blancos de punto de fusión 176-177°C.

Ejemplo 8:

Acido 3-N-(3-azabicyclo-3,2,0-heptano)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

6,2 g de éster metílico de ácido 3-N-(3-azabicyclo-3,2,0-heptano)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en 60 ml de NaOH 1N y son calentados sobre baño María hasta tanto que haya resultado una solución transparente. Luego el ácido es precipitado con buena agitación con HCl 2 N y es recristalizado en ácido acético glacial.

Plaquitas de color amarillo blanco se punto de fusión 254-255°C con descomposición.

Ejemplo 9:

a) Ester metílico de ácido 3-N-(3,5-dioxo-morfolino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

16 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son mezclados juntamente con 15 g de anhídrido de ácido diglicólico y 10 ml de diglima, y son calentados a aproximadamente 180°C en un matraz abierto. Tras 1-2 horas se agrega a esto cui-

dadosamente metanol. La imida se separa por cristalización al enfriar. Cristales blancos a partir de diglima, de punto de fusión 295-297°C.

5 b) Ester metílico de ácido 3-N-morfolino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

9,4 g de éster metílico de ácido 3-N-(3,5-dioxomorfolino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico son suspendidos en 100 ml de diglima y se añaden 6 ml de ete-  
10 rato de trifluoruro de boro. Luego se añade a esto gota a gota, lentamente, enfriando con hielo y con buena agitación, una solución de 1,9 g de  $\text{NaBH}_4$  en 100 ml de diglima. Por adición de agua se precipita el éster metílico de ácido 3-N-morfolino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico resultante.  
15

A partir de metanol, punto de fusión 221-222°C.

Ejemplo 10:

20 Acido 3-N-morfolino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

El correspondiente éster metílico (Ejemplo 9b) es calentado sobre baño María con NaOH 1 N hasta que haya resultado una solución transparente. Por adición de HCl 2 N se precipita el ácido 3-N-morfolino-4-  
25 -fenoxi-5-sulfamil-benzoico y después de ello se recristaliza en metanol; cristales de color blanco-amarillo de punto de fusión 194-197°C con descomposición.

Ejemplo 11:

30 a) Ester metílico de ácido 3-N-(4-metilglutarimido)-4-fe-

noxi-5-sulfamilbenzoico

16 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y 15 g de anhídrido de ácido 4-metilglutárico son mezclados, con adición de algo de diglima, para formar una papilla y son calentados a 160-180°C durante 2-3 horas. El éster metílico de ácido 3-N-(4-metilglutarimido)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico es precipitado por adición de metanol; cristales blancos a partir de glicolmonometiléter de punto de fusión 315°C.

b) Ester metílico de ácido 3-N-(4-metilpiperidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

10,3 g de éster metílico de ácido 3-N-(4-metilglutarimido)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico son suspendidos en 100 ml de diglima y se añaden 6,5 ml de etarato de trifluoruro de boro. A esto se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 1,9 g de NaBH<sub>4</sub> en 100 ml de diglima. Tras efectuarse la adición gota a gota se sigue agitando durante 15 minutos más y luego se precipita con agua el éster metílico de ácido 3-N-(4-metil-piperidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico; cristales incoloros a partir de metanol de punto de fusión 143-144°C.

Ejemplo 12:Acido 3-N-(4-metilpiperidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

El correspondiente éster metílico (Ejemplo 11) es calentado sobre baño María con NaOH 1 N hasta

que haya resultado una solución transparente. Por adición de HCl 2 N se precipita el ácido 3-N-(4-metilpiperidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico; cristales blancos a partir de metanol/agua de punto de fusión 243-244°C.

Ejemplo 13:

a) Ester metílico de ácido 3-N-(3-metilsuccinimido)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

16 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y 15 g de anhídrido de ácido 3-metilsuccínico son fundidos conjuntamente con algo de diglima en un matraz abierto, y son mantenidos a aproximadamente 180°C durante alrededor de 2,5 horas. Al añadir metanol se separa por cristalización el éster metílico de ácido 3-N-(3-metilsuccinimido)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico. A partir de glicolmonometiléter, cristales blancos de punto de fusión 272°C.

b) Ester metílico de ácido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

17 g de éster metílico de ácido 3-N-(3-metilsuccinimido)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en 150 ml de diglima. A esto se añaden 11 ml de eterato de trifluoruro de boro y luego, enfriando con hielo, se agrega a esto gota a gota una solución de 3 g de  $\text{NaBH}_4$  en 150 ml de diglima. Tras la adición gota a gota se precipita con agua el éster metílico de ácido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico resultante; cristales blancos a partir de metanol, de

punto de fusión 145°C.

Ejemplo 14:

Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-  
5 -benzoico

9 g de éster metílico de ácido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son calentados sobre baño María en NaOH 1 N hasta que haya resultado una solución transparente. Después de ello se precipita a la temperatura ambiente, con HCl 2 N, el ácido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y se le recrystaliza en CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O; cristales amarillos blancos de punto de fusión 206-208°C.

15 Ejemplo 15:

a) Ester metílico de ácido 3-N-maleinimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

16 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico y 15 g de anhídrido de ácido maleico son calentados a aproximadamente 180°C en un matraz abierto juntamente con algo de diglima. Después de 3 horas se deja enfriar y se agregan a esto metanol y algo de agua. El éster metílico de ácido 3-N-maleinimido-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipita tras reposar durante largo tiempo.

Recrystalización en metanol, cristales blancos de punto de fusión 197-198°C.

b) El compuesto obtenido según a) se transforma, por hidrogenación catalítica con níquel Raney o Pd/C

en diglima, acetato de etilo/dimetilformamida o ácido acético glacial, a la temperatura ambiente, en el compuesto succinimídico correspondiente, el cual se reduce según el Ejemplo 14 para formar el éster metílico de ácido 3-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico.

Ejemplo 16:

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

4,1 g de éster metílico de ácido 3-N-succinimido-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico son disueltos en 40 ml de diglima y se añaden 2,5 ml de tetracloruro de titanio. Luego se agrega gota a gota lentamente, a la temperatura ambiente, una solución de 1,1 g de  $\text{NaBH}_4$  en 30 ml de diglima, y se agita ulteriormente durante aproximadamente 1 hora más.

El éster metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico resultante es precipitado con agua y recristalizado en metanol. Punto de fusión  $191^\circ\text{C}$ .

Ejemplo 17:

a) Ester metílico de ácido 4-cloro-3-succinimido-5-sulfamil-benzoico

25,4 g de éster metílico de ácido 4-cloro-3-amino-5-sulfamil-benzoico, de punto de fusión  $195-196^\circ\text{C}$  son bien mezclados con 25 g de anhídrido de ácido succínico y son fundidos a  $180^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Luego se deja enfriar lentamente y se añade a esto cuidadosamente  $\text{CH}_3\text{OH}$ . El producto se separa por cristali-

zación. Una pequeña cantidad añadida de agua completa la cristalización.

La recristalización en glicolmonometiléter, punto de fusión 267 - 269°C.

5

b) Acido 4-cloro-3-pirrolidino-5-sulfamil-benzoico

20 g de imida (a) son suspendidos en 200 ml de diglima y se añaden 17 ml de eterato de trifluoruro de boro. A esta suspensión se añade gota a gota, enfriando con hielo, una solución de 4 g de  $\text{NaBH}_4$  en 200 ml de diglima. Tras la adición se agita ulteriormente durante 1/2 hora y luego se hidroliza cuidadosamente con un poco de agua. Se filtra y se precipita con agua el éster metílico de ácido 4-cloro-3-pirrolidino-5-sulfamil-benzoico.

10

15

A partir de metanol, punto de fusión: 189-191°C.

El éster es saponificado sobre un baño de vapor en  $\text{NaOH}$  1 N hasta que haya resultado una solución transparente. Al acidificar a pH 4 precipita el ácido libre.

20

Cristales de color amarillo claro en  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ . Punto de fusión 259-261°C.

25

Ejemplo 18:

a) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico

5,8 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico son mezclados con 5,9 g de anhídrido de ácido succínico y fundidos conjunta-

30

mente a 170°C. Tras 5 horas se agrega a esto cuidadosamente  $\text{CH}_3\text{OH}$  al enfriar. La sustancia se separa por cristalización y es recristalizada en glicolmonometiléter. Punto de fusión 250-351°C.

5

b) Ácido 3-N-pirrolidino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico

14,7 g de imida (Ejemplo 32) son suspendidos en 100 ml de diglima y se añaden 10 ml de eterato de trifluoruro de boro. Luego, enfriando con hielo, se añaden a esto lentamente 2,8 g de  $\text{NaBH}_4$  disueltos en 100 ml de diglima. Se agita ulteriormente durante 1/2 hora más a la temperatura ambiente y luego, por adición de un poco de agua, se destruye el agente reductor en exceso. Después de ello el éster metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-feniltio-5-sulfamil-benzoico es precipitado con agua y es recristalizado en metanol.

10

15

Cristales amarillos de punto de fusión 139-140°C.

20

El éster es calentado sobre un baño de vapor con  $\text{NaOH}$  1 N hasta formarse solución transparente y luego el ácido resultante es precipitado a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N.

25

A partir de metanol/agua, cristales amarillos de punto de fusión 238-239°C.

Ejemplo 19:

Ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-dimetilsulfamoil-benzoico

30

7,2 g (0,02 moles) de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico son disueltos en 100

5 ml de NaOH 1 N y son mezclados con 10 ml de sulfato de dimetilo. La mezcla es bien agitada a la temperatura ambiente. Tras aproximadamente 30 minutos precipita una sustancia flocculenta blanca. Es filtrada con suc-  
10 ción y calentada sobre un baño de vapor con NaOH 2 N. Después de que ha resultado una solución transparente se deja enfriar y se precipita con HCl 2 N el ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-dimetilsulfamoil-benzoico. La sustancia puede ser recristalizada en metanol/-  
10 agua. Fibras amarillas de punto de fusión 214-215°C.

Ejemplo 20:

Acido 2-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-metilsulfamoil-benzoico

- 15 a) Ester metílico de ácido 4-fenoxi-3-N-succinimido-5-metilsulfamoil-benzoico.

71 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (punto de fusión 188°C) son fundidos a 180-190°C con 87 g de anhídrido de ácido succínico. Tras 5 horas la masa fundida se  
20 mezcla cuidadosamente con metanol y después de ello con la misma cantidad de agua, separándose por cristalización la imida. Se obtiene el éster metílico de ácido ácido 4-fenoxi-3-N-succinimido-5-metilsulfamoil-benzoico en metanol, de punto de fusión 249-250°C.

- 25 b) Ester metílico de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-metilsulfamoil-benzoico.

67 g de éster metílico de ácido 4-fenoxi-3-N-succinimido-5-metilsulfamoil-benzoico son suspendidos en 300 ml de diglima absoluta y son mezclados  
30

5 con 40 ml de eterato de trifluoruro de boro. Luego se  
enfria a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añade a esto gota a gota lentamen-  
te con buena agitación una solución de 12,2 g de  $\text{NaBH}_4$   
en 300 g de diglima. En tal caso la temperatura no de-  
be subir por encima de  $10^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición go-  
ta a gota se sigue agitando durante 10 minutos más y  
luego la mezcla es mezclada cuidadosamente (formación  
de espuma) con agua. Al seguir añadiendo agua precipi-  
ta el producto de reacción. Por recristalización en  
10 metanol se obtiene el éster metílico de ácido 4-fenoxi-  
-3-(1-pirrolidinil)-5-metil-sulfamoil-benzoico de pun-  
to de fusión  $138-139^{\circ}\text{C}$ .

c) Acido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-metilsulfamoil-ben-  
zoico

15 54 g del éster metílico obtenido en b) son  
suspendidos en 500 ml de  $\text{NaOH}$  1 N y son calentados so-  
bre un baño de vapor con agitación. Después de que ha  
resultado una solución transparente, se deja enfriar  
y el ácido libre se precipita con  $\text{HCl}$  1 N. Por recris-  
talización en metanol/agua se obtiene el ácido 4-fenoxi-  
20 -3-(1-pirrolidinil)-5-metilsulfamoil-benzoico de punto  
de fusión  $245-248^{\circ}\text{C}$  con descomposición.

Ejemplo 21:

25 Acido 4-(4'-metilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-  
benzoico

a) Acido 3-nitro-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico

30 124 g (0,9 moles) de carbonato de potasio son  
disueltos en 800 ml de agua. A esta solución se añaden,  
en porciones, 1,6 moles de para-cresol y a continuación

112 g (0,04 moles) de 2-cloro-3-nitro-5-carboxi-bencenosulfonamida y la solución se calienta a 85°C. Se agita durante 16 horas a esta temperatura, se enfría a 25-30°C y se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El aceite que precipita de este modo es separado de la fase acuosa y es sometido a una destilación con vapor de agua. Alternativamente se puede ajustar también un pH de 8 - 9, el fenol en exceso se puede extraer por agitación con acetato de etilo y luego la fase acuosa se puede acidificar. Después de que de este modo se ha separado el para-cresol en exceso se separa por cristalización el producto al enfriar. Por recristalización en acetona/H<sub>2</sub>O se obtiene el ácido 3-nitro-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoilbenzoico de punto de fusión 234°C.

- b) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico.

El producto bruto obtenido en a) es disuelto en metanol y calentado a ebullición. Después de esto se agrega 5-10% de ácido sulfúrico concentrado (en proporción con el ácido benzoico empleado) y se pone en ebullición a reflujo durante 8 horas. Después, la solución es concentrada a un tercio del volumen y es enfriada a 5-10°C. Se separa por cristalización el éster metílico : cristales de punto de fusión: 161-162°C.

- c) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico.

45 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico son suspendidos en 150 ml de éster etílico de ácido acético y son hi-

drogenados con níquel Raney durante 5 horas a 50°C y 100 atmósferas de hidrógeno. Tras el enfriamiento, se separa la solución de níquel Raney y se concentra hasta sequedad. El éster metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico es

5

d) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico.

10

27 g (~ 0,08 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico son fundidos a 170-190°C durante 4 horas con 24 g (~ 0,24 moles) de anhídrido de ácido succínico. Al enfriar la masa fundida se añade cuidadosamente metanol y algo de agua. Precipita la imida y es recristalizada en  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ . Cristales de punto de fusión 240-241°C.

15

e) Ester metílico de ácido 4-(4'-metilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico.

20

25,6 g de éster metílico de ácido 3-N-succinimido-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico son suspendidos en 150 ml de diglima absoluta y se añaden 16 ml de eterato de trifluoruro de boro. Luego se añade gota a gota, lentamente con enfriamiento con hielo, una solución de 4,6 g de  $\text{NaBH}_4$  en 200 ml de diglima absoluta con buena agitación. En tal caso la temperatura no debe sobrepasar en lo posible de 20°C. Se agita ulteriormente durante 15 minutos más y el producto es precipitado finalmente con agua. Recristalización en  $\text{CH}_3\text{OH}$ , cristales de punto de fusión 156-157°C.

25

30

f) El éster metílico obtenido en e) es suspendido en NaOH 1 N y es calentado sobre un baño de vapor hasta obte-

nerse una solución transparente. Luego se filtra y se acidifica a pH 3. El ácido 4-(4'-metilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico precipitado es recristalizado en metanol; cristales de color amarillo claro de punto de fusión 230-233°C, con descomposición.

Ejemplo 22:

Acido 4-(4'-metoxifenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

10 a) Acido 3-nitro-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamoil-benzoico.

La reacción se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 21a con para-metoxifenol. El producto es recristalizado en acetona/agua y tiene un punto de fusión de 233-234°C.

15 b) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamoil-benzoico.

Análogamente al Ejemplo 21b. Recristalización en metanol. Punto de fusión 150-152°C.

20 c) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamoilbenzoico.

Análogamente al Ejemplo 21c. Recristalización en metanol: punto de fusión 176-177°C.

25 d) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente al Ejemplo 21d. Punto de fusión: 226-227°C.

e) Ester metílico de ácido 4-(4'-metoxifenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente al Ejemplo 21e. Punto de fusión: 190-191°C.

30 f) El ácido 4-(4'-metoxifenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico es preparado de manera análoga al

Ejemplo 21f) y es recristalizado en metanol/agua.  
Cristales de color amarillo claro de punto de fusión:  
228-229°C.

5 Ejemplo 23:

Acido 4-(3',5'-dimetilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-  
-sulfamoil-benzoico.

a) Acido 3-nitro-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamoil-ben-  
zoico.

10 La reacción se lleva a cabo análogamente al  
Ejemplo 21a con 3,5-dimetilfenol. El producto bruto  
obtenido de este modo es esterificado directamente.

b) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-  
15 -5-sulfamoilbenzoico. Análogamente a 21b, recristaliza-  
ción en metanol. Punto de fusión 197-198°C.

c) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-  
-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21c, recristali-  
zación en metanol. Punto de fusión 195-196°C.

d) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-(3',5'-di-  
20 metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21d,  
recristalización en metanol. Punto de fusión, sinteriza  
a partir de 220°C.

e) Ester metílico de ácido 4-(3',5'-dimetilfenoxi)-3-  
25 -(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a  
21e, recristalización en metanol. Punto de fusión 208-  
-209°C.

f) Análogamente al Ejemplo 21f). El ácido 4-(3',5'-dime-  
30 tilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico es  
recristalizado en metanol/agua; punto de fusión 246-  
-248°C con descomposición.

Ejemplo 24:

Acido 4-(4'-clorofenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

- 5 a) Acido 3-nitro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Preparación análogamente al Ejemplo 21a con para-clorofenol. Recristalización en acetona/agua; punto de fusión 248°C.
- 10 b) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21b; recristalización en metanol; punto de fusión 171-172°C.
- c) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamol-benzoico. Análogamente a 21c; recristalización en metanol; punto de fusión 198-199°C.
- 15 d) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21d; recristalización en metanol; punto de fusión 266-267°C.
- e) Ester metílico de ácido 4-(4'-clorofenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21e; recristalización en metanol/agua; punto de fusión 200°C.
- 20 f) Acido 4-(4'-clorofenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21f; recristalización en metanol; punto de fusión: 253-254°C.

Ejemplo 25:

25 Acido 4-(3'-trifluorometilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

- a) Acido 3-nitro-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente al Ejemplo 21a con 3-trifluorometilfenol. Recristalización en acetona/agua. Punto de fusión 210°C.
- 30

- b) Ester metílico de ácido 3-nitro-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21b; recristalización en metanol; punto de fusión 141-143°C.
- 5 c) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21c; recristalización en metanol; punto de fusión 186-187°C.
- d) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-(3'-trifluorometilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21d; recristalización en metanol; punto de fusión 227-228°C.
- 10 e) Ester metílico de ácido 4-(3'-trifluorometilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21e; recristalización en metanol; punto de fusión 170-171°C.
- 15 f) Ácido 4-(3'-trifluorometilfenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Análogamente a 21f; recristalización en ácido acético glacial; punto de fusión; 230-234°C.

Ejemplo 26:

20 Ácido 4-(4'-metilfenoxi)-3N-(3-metilpirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

- a) Ester metílico de ácido 3N-(3-metilsuccinimido)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico.

25 20 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico (véase Ejemplo 21c) son fundidos a 180°C durante 3 horas con 18 g de anhídrido de ácido metilsuccínico. Al enfriar la masa fundida cristaliza el producto al añadirse metanol. Se recristaliza en acetona/agua.

30 Punto de fusión: 229-230°C.

- b) Ester metílico de ácido 4-(4'-metilfenoxi)-3N-(3-metilpirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

5 22 g de éster metílico de ácido 3N-(3-metil-succinimido)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico son suspendidos en 200 ml de diglima absoluta y son mezclados con 13 ml de eterato de trifluoruro de boro. A -5 hasta 0°C se añade luego gota a gota lentamente con buena agitación una solución de 3,3 g de  $\text{NaBH}_4$  en 200 ml de diglima. Se sigue agitando durante 1 hora y el producto resultante es precipitado con agua. Recristalización en metanol/agua.

Punto de fusión 177-178°C.

- c) Acido 4-(4'-metilfenoxi)-3N-(3-metilpirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

15 14 g de éster metílico (b) son suspendidos en 150 ml de NaOH 1 N y son calentados sobre un baño de vapor con buena agitación. Después de que ha resultado una solución transparente se sigue agitando durante 1 hora más y luego se acidifica, enfriando con hielo con HCl 2 N hasta llegar a un pH de  $\sim 3$ . El producto precipitado es filtrado con succión, bien lavado con agua y recristalizado en metanol/agua.

Punto de fusión: 220-221°C.

25 Ejemplo 27:

Acido 4-fenilsulfonil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

30 Se agita durante aproximadamente 30 horas a la temperatura ambiente una solución de 11,8 g (0,3 moles) de ácido 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-

-benzoico en 130 ml de ácido acético glacial y 20 ml de  $H_2O_2$  al 30%. Se sigue el desarrollo de la reacción mediante cromatografía en capa delgada (tolueno/ácido acético glacial 4:1). Una vez terminada la reacción, se vierte la solución gota a gota en hielo/agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se recristaliza en  $CH_3OH/H_2O$ .

Cristales amarillos de punto de fusión: 170-172°C con descomposición.

Ejemplo 28:

Ester metílico de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

36,2 g de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico son disueltos en 200 ml de metanol y 7 ml de  $H_2SO_4$  concentrado y son calentados a reflujo durante 4-6 horas. Al enfriar se separa por cristalización el éster.

Recristalización en metanol. Punto de fusión 191°C.

Ejemplo 29:

Acido 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

Una solución de 7,8 g de ácido 4-fenilmercapto-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico en 130 ml de ácido acético glacial y 20 ml de  $H_2O_2$  al 30% es agitada a la temperatura ambiente. El progreso de la reacción es vigilado por cromatografía en capa delgada.

Después de 20 horas la solución es vertida sobre aproxi-

madamente 800 ml de hielo/agua. El precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado. La recristalización en metanol/agua proporciona ácido 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico, cristales amarillos de punto de fusión: 142-144°C con descomposición.

Ejemplo 30:

Acido 4-(4'-aminofenoxi)-3(1-pirrolidinil)-5-sulfamilbenzoico.

Se disuelven 18,5 g de ácido 4-(4'-nitrofenoxi)-3(1-pirrolidinil)-5-sulfamilbenzoico en dimetilformamida y se hidrogenan con níquel Raney a la temperatura ambiente y presión normal durante 8 horas. Después de la filtración se precipita con agua el ácido 4-(4'-aminofenoxi)-3(1-pirrolidinil)-5-sulfamilbenzoico. Cristales pardos en dimetilformamida/H<sub>2</sub>O de punto de fusión: 234-240°C con descomposición. El compuesto cristaliza con 1/2 mol de dimetilformamida, que no se volatiliza ni siquiera mediante un secado permanente en vacío a 120-150°C.

Ejemplo 31:

Acido 4-(4'-hidroxifenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico.

Se disuelven 9,5 g de ácido 4-(4'-benciloxifenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico en agua mediante la adición de la cantidad equivalente de KOH y se hidrogenan con níquel Raney a 50°C y 100 atmósferas en un autoclave durante 5 horas. Seguidamente se

filtra y se precipita con HCl 2 N el ácido 4-(4'-hidroxifenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamilbenzoico (pH ~ 3). Se obtienen por recristalización en CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 6,2 g de agujas de color amarillo claro de punto de fusión: 271-273°C.

Datos de RMN: (D<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta$  = 1,73 (cuasi-s; 4H),  $\delta$  = 3,24 (cuasi-s; 4H),  $\delta$  = 6,64 (cuasi-s; 4H),  $\delta$  = 7,24 (s; 2H),  $\delta$  = 7,58 (d; 1H),  $\delta$  = 7,88 (d; 1H),  $\delta$  = 9,0 (s(ancho); 1H)

Ejemplo 32:

Acido 4-fenoxi-3-(3-cloro-1-pirrolidinil)-5-sulfamilbenzoico.

15 a) Ester metílico de ácido 3-N-(3-clorosuccinimido)-4-fenoxi-5-sulfamoil-benzoico.

Se mezclan 51,4 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamoil-benzoico con 62,5 g de anhídrido de ácido clorosuccínico y se funden a 180°C durante 1-2 horas. La masa fundida solidifica al cao de aproximadamente 1 hora. El producto cristaliza mediante la adición de CH<sub>3</sub>OH. La masa cristalina se filtra con succión y se lava bien con CH<sub>3</sub>OH. La imida puede recristalizarse en acetona/dimetilformamida/H<sub>2</sub>O. Se obtienen cristales blancos de punto de fusión: 247-249°C con descomposición.

25 b) Ester metílico de ácido 4-fenoxi-3-(3-cloro-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

30 Se suspenden 33 g (0,075 moles de imida en 200 ml de diglima y se añaden 22,7 g de eterato de tri-

fluoruro de boro (0,16 moles). Luego se añade gota a gota, con enfriamiento con hielo, una solución de 5,9 g (0,155 moles) de  $\text{NaBH}_4$  en 250 ml de diglima. Se agita seguidamente todavía durante 1/2 horas más a la temperatura ambiente y por último se hidroliza con HCl 2 N. El producto precipita en forma oleosa por adición de  $\text{H}_2\text{O}$ . El aceite se separa y se recoge en un poco de metanol caliente. Al enfriar cristaliza el éster metílico de ácido 4-fenoxi-3-(3-cloro-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico de punto de fusión: 170-171°C.

c) Acido 4-fenoxi-3-(3-cloro-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

Se suspende el éster en NaOH 1 N y se calienta sobre un baño de vapor hasta obtener una solución transparente. El producto se precipita en frío con HCl 2 N (pH 3-4) y se recristaliza en  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ . Se puede eliminar una eventual coloración de rojo que se presente en solución de acetona mediante filtración a través de gel de sílice.

Cristales de color blanco amarillento de punto de fusión: 231-232°C.

Ejemplo 33:

Acido 4-fenoxi-3-(3-pirrolin-1-il)-5-sulfamoil-benzoico

Se disuelve el ácido 4-fenoxi-3-(3-cloro-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico en dimetilsulfóxido y se añade una cantidad 5 veces mayor que la equimolar de butilato terciario de potasio. Se calienta la mezcla durante 2-3 horas a 120°C, se acidifica seguidamente a la temperatura ambiente con HCl 2 N y se pre-

cipita el producto con agua. Recristalización en poca acetona o  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Cristales de color blanco amarillento de punto de fusión: 275-277°C.

5 Ejemplo 34:

Acido 4-fenoxi-3(3-fenil-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-  
-benzoico.

a) Ester metílico de ácido 3-N-(3-fenilsuccinimido)-4-fe-  
nóxi-5-sulfamoil-benzoico

10 Se funden 20 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamoil-benzoico con 32,3 g de anhídrido de ácido fenilsuccínico durante 3 horas a 200-210°C. La masa enfriada se disuelve después en  $\text{CH}_3\text{OH}$  y se vierte lentamente gota a gota en hielo/agua con vigorosa agitación. Se seca la imida precipitada y se recristaliza en glicolmonometiléter. Cristales blancos de punto de fusión: 187-188°C.

b) Ester metílico de ácido 4-fenoxi-3(3-fenil-1-pirrolidi-  
nil)-5-sulfamoil-benzoico

20 Se disuelven 14,4 g (0,03 moles) de imida en 150 ml de diglima absoluta y se añaden 0,1 moles de eterato de trifluoruro de boro (16 ml). Se añade luego gota a gota a 50°C una solución de 3 g ( $\sim 0,08$  moles) de  $\text{NaBH}_4$  en 150 ml de diglima absoluta y se agita seguidamente durante alrededor de 1/2 hora a 50°C. Se hidroliza luego con un poco de HCl diluido y se precipita después el producto con agua.

La recristalización en  $\text{CH}_3\text{OH}$ /acetona proporciona cristales blancos de punto de fusión: 175-176°C.

30 c) Se calienta el éster sobre un baño de vapor

con NaOH 1 N hasta obtener una solución transparente. Al acidificar con HCl 2 N a pH 3 precipita el ácido 4-fenoxi-3(3-fenil-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Este recrystaliza en  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  ó acetonitrilo. Punto de fusión: 216-217°C.

Ejemplo 35:

Acido 4-fenoxi-3-N-pirrolidino-5-sulfamoilbenzoico.

Se vierten 10 g de éster metílico de ácido 3-N-(1'-cloro-butirilamino)-4-fenoxi-5-sulfamoil-benzoico con agitación en NaOH 2 N. Al cabo de pocos minutos se forma una solución transparente a partir de la cual se precipita, por adición de HCl 2 N, el ácido 4-fenoxi-3(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico. Después de recrystalización en n-butanol se obtienen cristales blancos de punto de fusión: 285-287°C. con descomposición.

El ácido puede transformarse, por adición de la cantidad equivalente de diazometano en dimetoxietano o diglima, en el éster metílico correspondiente, el cual se transforma de la manera descrita en el Ejemplo 1d, por reducción, en el éster metílico de ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico.

Ejemplo 36:

Acido 4-bencil-3(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

a) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-bencil-5-sulfamoil-benzoico

Se funden 3,9 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-bencil-5-sulfamil-benzoico (punto de fusión

194-196°C) con 3,8 g de anhídrido de ácido succínico durante 1 hora a 180°C. Al enfriar la masa fundida se añade con cuidado  $\text{CH}_3\text{OH}$  y algo de agua. La imida precipita y se recristaliza en glicolmonometiléter. Punto de fusión: 263-265°C y descomposición.

5 b) Ester metílico de ácido 4-bencil-3(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

10 Se suspenden 2,5 g de éster metílico de ácido 3-N-succinimido-4-bencil-5-sulfamoil-benzoico en 25 ml de diglima absoluta y se añaden 1,9 ml de ete-  
rato de trifluoruro de boro. Se añade luego lentamente con buena agitación a 0-5°C una solución de 0,5 g de  $\text{NaBH}_4$  en 25 ml de diglima absoluta. Se sigue agitando todavía durante 20 minutos a la temperatura ambiente  
15 y se precipita finalmente el producto con agua.

Recristalización en  $\text{CH}_3\text{OH}$  o  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Punto de fusión: 107-109°C.

20 c) Acido 4-bencil-3(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

Se disuelven 1,7 g de éster en 20 ml de  $\text{NaOH}$  2 N y 10 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  y se calientan sobre un baño de vapor durante 2 horas. Se filtra luego y se acidifica a pH 3. El ácido precipitado se separa por filtración y se recristaliza en acetonitrilo o nitrometano.

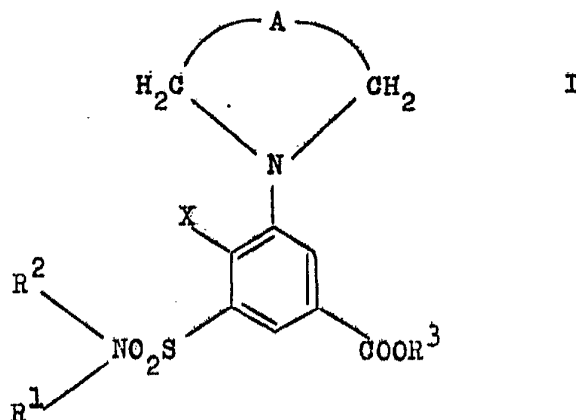
25 Agujas de color amarillo claro de punto de fusión: 236-238°C.

Datos de RMN: ( $\text{D}_6$ -DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta = 1,72$  (m; 4H),  
 $\delta = 2,92$  (m; 4H),  $\delta = 4,53$  (s; 2H),  
 $\delta = 7,1$  (m; 5H),  $\delta = 7,57$  (s; 2H),  
30  $\delta = 7,85$  (d; 1H),  $\delta = 8,3$  (d; 1H)

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales heterocíclicos, de la fórmula general I

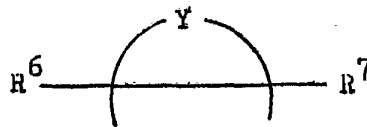


20 en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^3$  significa hidrógeno o alcohol de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un bencilo eventualmente sustituido en el núcleo fe-

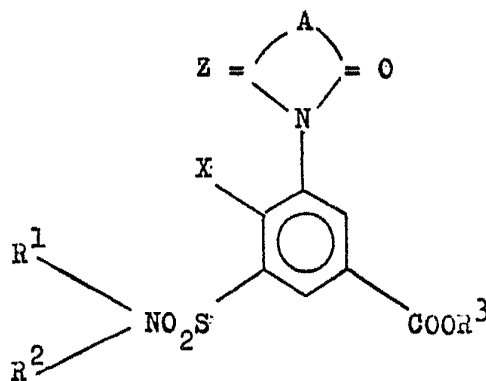
25 nilo con halógeno, hidroxilo, amino, alcohol inferior o alcoxi inferior, o uno de los grupos  $O-R^4$ ,  $S-R^4$ ,  $SO-R^4$ ,  $SO_2-R^4$  y  $NR^4R^5$ , en donde  $R^4$  representa fenilo eventualmente sustituido con Hal, OH,  $NH_2$ , alcohol- ó dialcohol-

30 cohilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcohol de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de

carbono, y  $R^5$  significa hidrógeno, pudiendo significar el grupo  $NR^4R^5$  también un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que eventualmente está interrumpido por átomos de O, N ó S; A significa una cadena alcohileno eventualmente insaturada de 2 a 3 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por átomos de O ó S, o puede estar sustituida con átomos de halógeno y/o con radicales alcohilo inferior eventualmente ramificados o arilo, o A representa un radical orto-fenileno o la agrupación



en donde Y significa un enlace simple o un grupo alcohileno de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables con bases o ácidos, caracterizado porque se reducen derivados de ácido sulfamoilbenzoico sustituidos en posición 3, de la fórmula general II



II

30

en la que los radicales  $R^1$  hasta  $R^3$ , A y X tienen los significados arriba indicados, estando bloqueados grupos hidroxilo, amino o mercapto eventualmente por grupos protectores usuales, y Z representa dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, en presencia de ácidos de Lewis mediante boranos o mediante borohidruros complejos; y eventualmente en compuestos de la fórmula I se hidrogenan dobles enlaces o se introducen dobles enlaces por reacciones de eliminación y/o se esterifican ácidos carboxílicos libres de la fórmula I ( $R^3=H$ ) y/o se transforman ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general I, por hidrólisis o por reacciones de eliminación, en los ácidos carboxílicos ( $R^3=H$ ), y/o por separación de un grupo protector se ponen en libertad grupos hidroxilo, amino, mercapto, se oxidan grupos mercapto o sulfinilo o se alcoholan grupos amino, y/o se transforman ácidos carboxílicos de la fórmula I ( $R^3=H$ ), por tratamiento con bases o con ácidos, en sus sales farmacéuticamente aceptables.

2º.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales heterocíclicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01. DIC. 1973

P.A.

Fernando de Lizaburu  
Por Poderes.

