

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

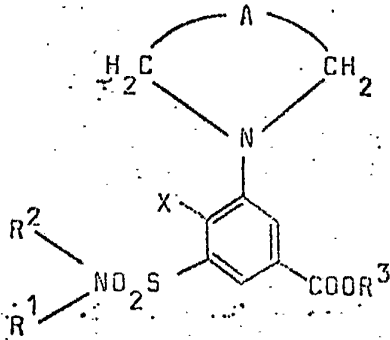
(19) ES	(11) NUMERO	(18) A 1
	(21) 453.836	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	1-12-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.571
HOE 74/F
118 BR Div. I

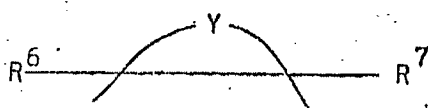
(33) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 24 19 970.0	25-4-74	R.F.A.
(34) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	436.773
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO 5-SULFAMILBENZOICO SUSTITUIDOS CON RADICALES HETEROCICLI COS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Dieter Bormann, Dr. Wulf Merkel, Dr. Roman Muschaweck y Dr. Dieter Mania		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

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

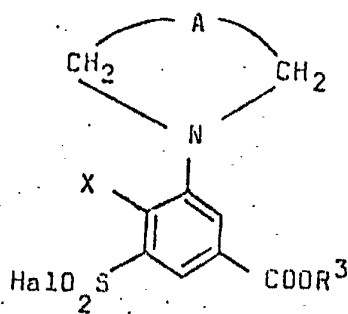


en la que los radicales R^1 y R^2 son iguales o diferentes y
significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;
 R^3 significa hidrógeno o alcoholo de cadena recta o ramifi-
15 cada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un
bencilo sustituido eventualmente en el núcleo fenilo con ha-
lógeno, hidroxilo, amino, alcoholo 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,
20 OH, NH_2 , alcohol- o dialcoholilamino, alcoholo o alcoxi de 1 a
4 átomos de carbono, alcoholo de cadena recta o ramificada
de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 significa hidrógeno, pu-
diendo significar el grupo NR^4R^5 también un anillo heterocí-
clico saturado de 5 a 6 miembros, que eventualmente está in-
25 terrumpido por átomos de O, N ó S; A significa una cadena

1 alcoholeno eventualmente insaturada de 2 a 3 átomos de car-
 bono, que puede estar interrumpida por átomos de O ó S, o
 puede estar sustituida con átomos de halógeno y/o con radi-
 cales alcoholo inferior eventualmente ramificados o arilo,
 5 o A representa un radical orto-fenileno o la agrupación



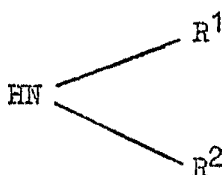
10 en donde Y significa un enlace simple o grupo alcoholeno de
 1 a 4 átomos de carbono, y R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes
 y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbo-
 no, así como de sus sales farmacéuticamente compatibles con
 bases o con ácidos, que se caracteriza porque se hacen reac-
 15 cionar derivados de ácidos 5-halogenosulfonilbenzoicos de
 la fórmula general III



III

20 en la que R³, A y X tienen los significados indicados y Hal
 25 representa un átomo de halógeno, con aminas de la fórmula

30

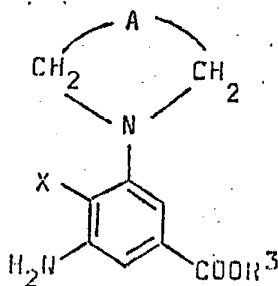


5 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados; y eventualmente en compuestos de la fórmula I se hidrogenan dobles enlaces o se introducen dobles enlaces mediante reacciones de eliminación y/o se esterifican ácidos carboxílicos libres de la fórmula I ($R^3 = H$) y/o se transforman ésteres de 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 sulfinilo o se alcohilan grupos amino, y/o
10 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
20
25

1 vez o varias veces, por ejemplo con los grupos Cl, OH, CF₃,
 alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta o rami-
 ficada, alcoholamino, dialcoholamino o alcoxi de 1 a 2 áto-
 5 mos de carbono; y A significa una cadena alcoholeno de 1 a
 2 átomos de carbono eventualmente insaturada, que puede es-
 tar sustituida una o varias veces con átomos de halógeno,
 fenilo o alcoholo inferior.

Los derivados de ácidos 5-halogenosulfonilbenzoí-
 cos de la fórmula III necesarios para el procedimiento se
 10 obtienen de diferentes maneras, por ejemplo a partir de los
 derivados de ácido aminobenzoico de la fórmula XX



XX

de modo correspondiente a la conocida sucesión de reaccio-
 20 nes de acuerdo con Meerwein, del modo descrito en J. pr.
 /2/ 152, 251 (1939) o en la memoria de patente alemana
 859.461, por diazotación y tratamiento del compuesto de dia-
 zonio con SO₂ y ácido clorhídrico (véase Ejemplo 1d).

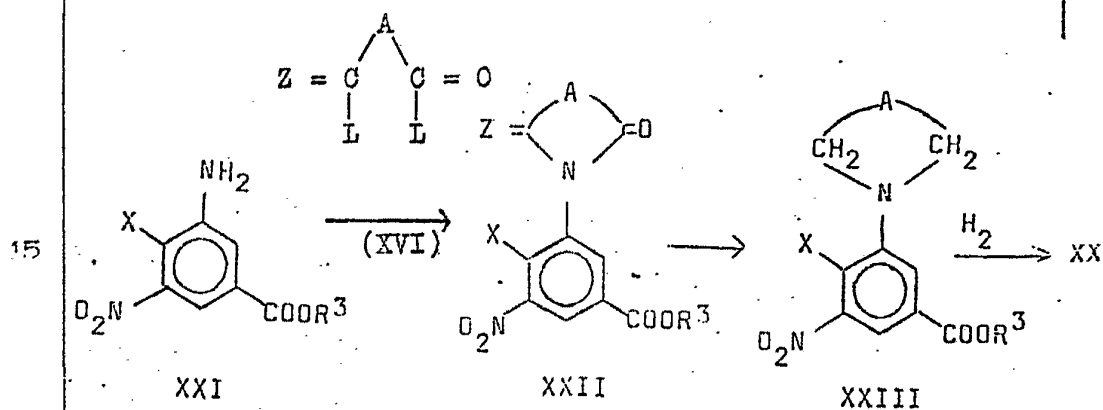
Los derivados de ácidos halogenosulfonilbenzoicos
 25 son hechos reaccionar, de manera en sí conocida, con aminas

1 de la fórmula
$$\begin{array}{c} \text{HNR}^1 \\ \backslash \\ \text{R}^2 \end{array}$$

para formar los productos finales de la fórmula I.

5 La reacción se lleva a cabo en presencia de un di
solvente con exceso de amina, o con amoníaco líquido.

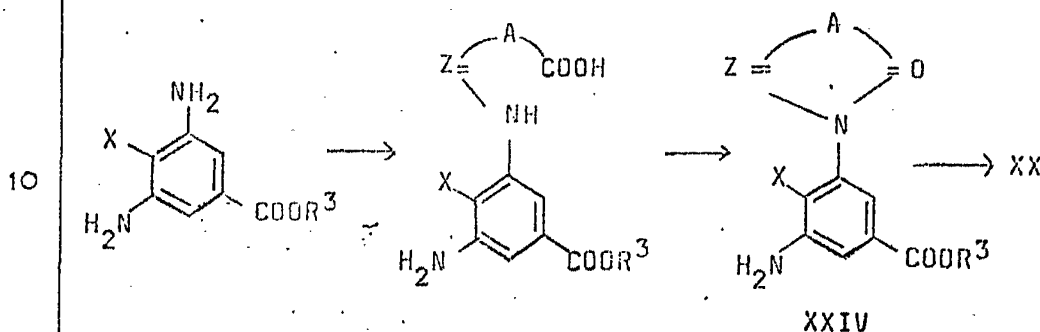
Los derivados de ácido aminobenzoico de la fórmu-
la XX que sirven como sustancias de partida se obtienen de
diferentes maneras, por ejemplo a partir de los derivados
de ácido aminonitrobenzoico de la fórmula XXI conocidos de
10 la bibliografía, de acuerdo con el esquema de reacciones



20 haciendo reaccionar los compuestos con derivados de ácidos
carboxílicos de la fórmula XVI en los que Z significa oxígeno o 2 átomos de hidrógeno y L significa un "grupo sobrante
activo", y reduciendo a continuación los compuestos resul-
tantes de la fórmula XXII con boranos o borohidruros comple-
25 jos en presencia de ácidos de Lewis para formar los ésteres

de ácido nitrobenzoico XXIII. A continuación, el grupo nitro es reducido, ventajosamente por hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney, o por otros métodos de reducción usuales.

De manera especialmente ventajosa, el compuesto de fórmula XX puede prepararse del siguiente modo:



15 En la reducción de los compuestos 3-amídicos ($Z = \text{COOH}$) o 3-imídicos ($Z = 2\text{H}$) de la fórmula XXIV entran en consideración como agentes reductores borohidruros complejos o diborano en presencia de ácidos de Lewis. Las condiciones de reducción corresponden a las de la patente principal 436.773.

20 En la reducción de lactamas de la fórmula XXIV ($Z = 2\text{H}$) se puede trabajar con diborano en presencia de ácidos de Lewis. Por el contrario, las imidas ($Z = \text{O}$) exigen, para obtener buenos rendimientos, la utilización de borohidruros complejos en presencia de ácidos de Lewis. Los agentes reductores pueden ser introducidos en la mezcla de reac

25

1 ción con medidas protectoras adecuadas, tales como, por ejem
plo, mediante la utilización de nitrógeno como gas inerte.
En el caso de utilizarse diborano es más sencillo para la
realización de la reacción, recogerlo en disolventes y uti-
5 lizar esta solución para la reducción. Como disolventes son
apropiados de modo especial éteres, por ejemplo tetrahidro-
furano o dietilenglicoldimetiléter.

Como borohidruros complejos del boro se utilizan,
por ejemplo, boranatos de metales alcalinos tales como boro
10 hidruro de litio, borohidruro de sodio o borohidruro de po-
tasio, o los boranatos de metales alcalino-térreos, tales
como borohidruro de calcio, pero también borohidruro de zinc
o borohidruro de aluminio. Estos borohidruros, al añadirse
ácidos de Lewis, reducen, sorprendentemente, los grupos ami-
15 do o imido existentes en las moléculas empleadas, sin ata-
car esencialmente la función de éster de ácido carboxílico.

Como ácidos de Lewis en el sentido del invento
sirven especialmente cloruro de aluminio, tetracloruro de
titanio, tetracloruro de estaño, cloruro de cobalto divalen-
20 te, cloruro de hierro trivalente, cloruro de mercurio mono-
valente, cloruro de zinc y trifluoruro de boro y sus aductos,
tales como por ejemplo eterato de trifluoruro de boro. En
este caso existe la posibilidad de que en la reacción del
eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo con borohidruro
25 de sodio, puede formarse "in situ" diborano (véase Fieser,

1 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 ventaja
5 so disponer previamente el ácido de Lewis juntamente con
los compuestos de la fórmula II e incorporar allí el boro-
hidruro complejo.

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

Así, se logran resultados favorables si, por ejem-
plo, en el caso de tetracloruro de titanio se agrega una
cantidad tres veces mayor que la estequiométrica de NaBH_4 ,
15 mientras que en el caso de utilizarse eterato de trifluoru-
ro de boro se puede emplear el borohidruro complejo en can-
tidad estequiométrica referido al número de grupos amido que
en cada caso han de ser reducidos.

Para la realización de la reducción carece de
20 importancia que las sustancias a reducir se empleen como
compuestos imídicos de la fórmula II ($Z = O$) o como compues-
tos amídicos ($Z = 2H$). Sorprendentemente, los compuestos
imídicos se transforman en una reacción sin aislamiento de
los productos intermedios, directamente, en los derivados
25 de ácido benzoico de la fórmula XX. La reducción se lleva a

1 cabo en un disolvente. Como disolvente entran en considera-
ción, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano o die-
tilenglicoldimetiléter (diglima). El disolvente, en el que
se lleva a cabo la reducción, puede ser el mismo en el que
5 está disuelto el agente reductor, pero también puede dife-
renciarse de éste.

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 eleva-
10 da. Mientras que las amidas secundarias reaccionan con dibo-
rano, 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,
15 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 cabo también en
frío. La duración de la reducción depende de los componen-
tes de reacción empleados y de la temperatura seleccionada.

20 A continuación del procedimiento según el invento,
es decir, la reacción de los compuestos de la fórmula III
con aminas, se pueden hidrogenar eventualmente de modo usual
dobles enlaces existentes en los compuestos de la fórmula I
de acuerdo con el invento, haciéndose uso de la hidrogena-
25 ción catalítica. A la inversa, también se pueden introducir

1 posteriormente dobles enlaces mediante reacciones de elimi-
nación, por ejemplo mediante separación de halogenuro de hi-
drógeno a partir de compuestos halogenados, mediante separa-
ción de agua desde compuestos hidroxílicos y otras reaccio-
5 nes de desdoblamiento usuales.

Si en primer término se han obtenido ácidos carbo-
xílicos libres de la fórmula I empleando compuestos de par-
tida adecuados, éstos pueden ser transformados en los éste-
res de modo usual. Para ello se utilizan alcoholes de la
10 fórmula R^3OH o sus derivados capaces de reaccionar, o la es-
terificación se lleva a cabo de otro modo conocido en la bi-
bliografía. 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 car-
15 boxílicos libres. Para ello entra en consideración especial-
mente la hidrólisis o en casos apropiados también la hidro-
genólisis u otros tipos de reacciones de eliminación. Así,
por ejemplo, los ésteres alcohólicos pueden ser desdoblados
por hidrólisis alcalina; o los ésteres butílicos terciarios
20 pueden ser desdoblados por separación de isobutileno en el
tratamiento con ácido trifluoroacético.

Los ácidos carboxílicos libres pueden ser trans-
formados en sus sales farmacéuticamente compatibles por reac-
ción con bases adecuadas, tales como hidróxidos o carbonatos
25 de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o de amo-

1 nio. Finalmente, es posible obtener los compuestos de la
fórmula I de acuerdo con el invento, poniendo en libertad
en una última etapa de reacción uno de los grupos protecto-
res usuales para los grupos mercapto, hidroxilo o amino, hi-
5 drolizándose de un modo usual por ejemplo grupos hidroxilo aci-
lados. Los grupos protectores de grupos hidroxilo, amino o
mercapto son necesarios especialmente en el caso de la pre-
paración de las sustancias de partida de las fórmulas XXII
o XXIV, con el fin de evitar una acilación con derivados de
10 ácidos carboxílicos de la fórmula XII en los lugares en que
ésta no se desea. En este caso, la reducción 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
15 del grupo protector.

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
20 algunos:

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
Acido 3-N-pirrolidino-4-(3'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico
25 Acido 3-N-pirrolidino-4-(2'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico

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

- 1 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metoxibencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico;
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;
- 10 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-
- 15 -sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-trifluorometil-fenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-
- 25 -5-sulfamilbenzoico;

- 1 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;
- 10 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-dimetilaminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 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;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 25

- 1 Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
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- Δ 3-pirrolino-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N- Δ 3-pirrolino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N- Δ 3-pirrolino-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N- Δ 3-pirrolino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3- $\left[\begin{array}{c} 1 \\ \text{---} \\ 3 \end{array} \right]$ -(3-fenilpirrolidinil)- $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \text{---} \\ 4 \end{array} \right]$ -4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3- $\left[\begin{array}{c} 1 \\ \text{---} \\ 3 \end{array} \right]$ -(3-fenilpirrolidinil)- $\left[\begin{array}{c} 7 \\ \text{---} \\ 4 \end{array} \right]$ -4-(4'-metilfenoxi)-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;

- 1 Acido 3-N-piperidino-4-para-clorofenoxi-5-sulfamilbenzoico;
Acido 3-N-piperidino-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
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;
Acido 3-N-piperidino-4-n-butoxi-5-sulfamilbenzoico;
15 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;
Acido 3-N-piperidino-4-(4'-aminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
20 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;
Acido 3-N-piperidino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
25 Acido 3-N-piperidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;

1 En la enumeración precedente de los compuestos de acuerdo con el invento, por ejemplo en cualquiera de los compuestos, en lugar de la porción de palabra "5-sulfamil" se pueden emplear las siguientes porciones de palabra:

- 5 5-N-metilsulfamil;
5-N-etilsulfamil;
5-N-metoximetilsulfamil; y
5-N-butoximetilsulfamil.

10 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:

- 15 éster metílico de ácido ... benzoico;
éster etílico de ácido ... benzoico;
éster butílico terciario de ácido ... benzoico.

20 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.

25 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

1 vía enteral, por ejemplo por vía oral con sonda o modos si-
milares, o por vía parenteral (inyección en el sistema vas-
2 cular, por ejemplo por vía intravenosa o también inyección
en la musculatura o también por debajo de la piel y modos
5 similares). Dichos compuestos son apropiados para el trata-
miento de enfermedades edematosas tales como edemas debidos
a causas cardiológicas, renales o hepáticas y a otros de ta-
les fenómenos que han de ser atribuidos a perturbaciones
del equilibrio de agua y del equilibrio de electrolito. Los
10 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 combi-
nación entre ellos. Especialmente se han de mencionar ESPI-
15 RONOLACTONA, 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 si-
milares) que contienen potasio que reponen las pérdidas de
20 K^+ que se observan en la salidiuresis.

Ejemplo 1:

Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamil-ben-
zoico.

a) Ester metílico de ácido 3-N-succinimido-4-fe-
25 noxi-5-nitro-benzoico.

1 105 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-
-5-nitro-benzoico fueron mezclados con 210 g de anhídrido
de ácido succínico y calentados a 180°C con agitación duran-
te 2 horas, la mezcla de reacción fue incorporada con agi-
5 tación en 3 litros de agua y tras algún tiempo fue extraída
con cloruro de metileno. La fase orgánica fue aislada, seca
da y concentrada. El residuo, tras recristalización en metanol,
proporcionó el compuesto deseado de punto de fusión
152-154°C con muy buen rendimiento.

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

 Una solución de 44,4 g del éster obtenido en a)
en 300 ml de diglima bajo nitrógeno fue hecha reaccionar
con agitación a 0°C con 34 g de eterato de trifluoruro de
15 boro y a continuación con una solución de 9,2 g de NaBH₄ en
200 ml de diglima, manteniéndose la temperatura por debajo
de + 15°C. Después de una hora más se agregó agua gota a go-
ta. Después de terminarse la reacción exotérmica que apare-
ció en este caso se agregaron 500 ml de agua. De este modo
20 se separó el compuesto deseado en forma de agujas de color
naranja de punto de fusión 118-120°C con muy buen rendimien-
to.

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

25 Una solución de 30 g del éster metílico de ácido

1 nitrobenzoico obtenido en b) en 500 ml de dioxano fue hidrogenada catalíticamente con adición de níquel Raney. Tras terminarse la absorción de hidrógeno se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo, después de recristalización en metanol, proporcionó el compuesto deseado en forma de cristales incoloros de punto de fusión 153-156°C con muy buen rendimiento.

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

10 Una solución de 24,3 g del aminoéster obtenido en c) en 150 ml de ácido clorhídrico concentrado fue enfriada a -5°C y fue diazotada con una solución de 5,46 g de NaNO_2 en 40 ml de agua, siendo mantenida la temperatura por debajo de +5°C.

15 Tras 15 minutos la solución de sal de diazonio de color pardo claro fue incorporada a 0°C en una mezcla de 7,8 g de cloruro de cobre divalente dihidratado, 24 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de una solución saturada de SO_2 en ácido acético glacial. Una vez terminado el desprendimiento de gases se agitó ulteriormente durante breve tiempo, a continuación la mezcla de reacción fue mezclada con agua y el sulfocloruro precipitado fue extraído con cloruro de metileno. La fase orgánica fue lavada dos veces con agua, secada y concentrada. El aceite remanente proporcionó, al mezclar con diisopropil-éter, el compuesto deseado de

20

25

1 punto de fusión 108-112°C con buen rendimiento.

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

5 25,0 g del éster metílico de ácido 5-clorosulfonilbenzoico preparado de acuerdo con d) fueron incorporados a la temperatura ambiente, en porciones, agitando, en una mezcla de 150 ml de cloruro de metileno y 75 ml de amoníaco acuoso al 25%, la mezcla fue agitada ulteriormente durante una hora, la fase orgánica fue separada, lavada ulteriormente
10 te con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El aceite remanente fue recristalizado en metanol y proporcionó el éster de ácido 5-sulfamilbenzoico de punto de fusión 186-188°C con muy buen rendimiento.

15 La saponificación del éster para formar ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico se realiza de modo usual con lejía de sosa diluída. Punto de fusión del ácido: 227-228°C.

Ejemplo 2:

20 Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico

a) Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-nitrobenzoico.

25 50 g de éster metílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-nitrobenzoico (para su preparación véase Ejemplo 1 etapa b) se saponificaron en caliente con lejía de sosa

1 diluída.

La solución de color rojo naranja fue extraída dos veces con CH_2Cl_2 , y a continuación la fase acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado. Se aisló el
5 ácido deseado en forma de cristales de color amarillo claro de punto de fusión 228-230°C.

b) Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-aminobenzoico.

32,8 g del ácido nitrobenzoico preparado en a) fueron disueltos en una solución de 8 g de NaOH en 200 ml de
10 agua, enfriados a 0°C y mezclados con una solución de 90 g de ditionito de sodio en 380 ml de agua, siendo mantenida la temperatura por debajo de 10°C. La solución, primero de color naranja rojo, vira hacia amarillo claro. La solución
15 fue agitada ulteriormente durante 1 hora sin enfriamiento, a continuación fue acidificada a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y fue concentrada hasta la cristalización incipiente. Se obtiene el clorhidrato del ácido aminobenzoico deseado en forma de cristales incoloros de punto de fusión
20 245-247°C.

Si el ditionito contiene sulfato, se obtiene ya antes de la concentración de la solución acuosa el correspondiente sulfato en forma de cristales incoloros de punto de fusión 175-176°C.

25 A partir de ambos se puede obtener la amina libre

1 de punto de fusión 100-103°C por neutralización de la solución acuosa a pH 4-4,5.

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

5 Una solución de 8,35 g del clorhidrato de ácido aminobenzoico preparado en b) en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado fue diazotada a 0°C con una solución de 1,75 g de nitrito de sodio en 15 ml de agua, siendo mantenida la temperatura por debajo de + 5°C. Después de 15 minutos la
10 solución de sal de diazonio fue incorporada con agitación en una mezcla enfriada a 0°C de 2 g de dicloruro de cobre divalente dihidratado, 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 15 ml de una solución saturada de SO₂ en ácido acético glacial. Tras terminarse la formación de espuma se agitó
15 ulteriormente durante 30 minutos más, a continuación la mezcla de reacción fue mezclada con 150 ml de agua y extraída varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua, secada y concentrada, y al añadirse éter y hexano proporcionó el sulfocloruro cristalino de punto de
20 fusión 163-165°C.

Si se emplea el sulfato de ácido aminobenzoico, se obtiene el mismo sulfocloruro con un rendimiento algo menor.

d) Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamil-
25 -benzoico.

1 7,6 g del derivado clorosulfonílico preparado se-
gún el modo c) son incorporados en 15 ml de amoníaco líqui-
do. El amoníaco es evaporado a la temperatura ambiente y el
residuo es recogido en un poco de agua. La solución es fil-
5 trada y llevada a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado.
En este caso el ácido sulfamilbenzoico deseado precipita en
forma de cristales coloreados de parduzco, que, recristali-
zados en metanol/agua, son aislados en forma de cristales
de color amarillo pálido de punto de fusión 225°C.

10 Ejemplo 3:

Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamoylben-
zoico.

a) Ester metílico de ácido 3,5-dinitro-4-fenoxi-
-benzoico.

15 30 g de ácido 3,5-dinitro-4-fenoxibenzoico son
mezclados en 200 ml de metanol con 3 ml de ácido sulfúrico
concentrado y son puestos en ebullición a reflujo durante 3
horas. Tras evaporar el disolvente, el residuo es recogido
en acetato de etilo, y con solución diluída de bicarbonato
20 de sodio se eliminan vestigios de ácido que no haya reaccio-
nado. Tras secar la solución en acetato de etilo, el disol-
vente es evaporado, el residuo es recristalizado en acetato
de etilo/metanol. Se obtiene el éster deseado de punto de
fusión 171-173°C con muy buen rendimiento.

25 b) Ester metílico de ácido 3,5-diamino-4-fenoxi-

1 -benzoico.

25 g de éster metílico de ácido 3,5-dinitro-4-fenoxi-benzoico son disueltos en 250 ml de éster etílico de ácido acético, son mezclados con 10 g de níquel Raney e hidrogenados. Tras absorberse la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es separado por filtración, el disolvente es eliminado, con lo que cristaliza el aceite remanente. El producto bruto puede ser hecho reaccionar ulteriormente de modo directo o puede ser recristalizado en metanol/agua, obteniéndose con rendimiento excelente el diaminoéster en forma de cristales incoloros de punto de fusión 140-142°C. Alternativamente la hidrogenación se puede llevar a cabo en un autoclave a 50°C y 100 atmósferas. El tiempo de reacción es entonces de 3 a 5 horas, dependiendo de la actividad del níquel Raney.

c) Ester metílico de ácido 3-succinilamino-4-fenoxi-5-amino-benzoico.

30 g de éster metílico de ácido 3,5-diamino-4-fenoxi-benzoico fueron agitados durante 8 horas a la temperatura ambiente, con agitación, en 300 ml de cloroformo o cloruro de metileno, con 12,8 g de anhídrido de ácido succínico, precipitando el éster metílico de ácido benzoico deseado en forma de precipitado incoloro. Los cristales separados son aislados, lavados ulteriormente con cloroformo y recristalizados en metanol. Se obtiene el éster metílico de

1 ácido 3-succinilamino-4-fenoxi-5-amino-benzoico en forma de cristales incoloros de punto de fusión 190-192°C.

d) Ester metílico de ácido 3-(1-succinimido)-4-fenoxi-5-amino-benzoico.

5 30 g de éster metílico de ácido 3-succinilamino-4-fenoxi-5-amino-benzoico son incorporados en una mezcla de 260 ml de ácido ortofosfórico y 60 g de P_2O_5 , son calentados a 50°C durante 2 horas, a continuación son enfriados e incorporados en 750 ml de agua. Se aísla el éster metílico de ácido 3-(1-succinimido)-4-fenoxi-5-amino-benzoico precipitado en forma de cristales incoloros de punto de fusión 200-201°C con rendimiento casi cuantitativo.

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

15 Una solución de 24 g de éster metílico de ácido 3-(1-succinimido)-4-fenoxi-5-amino-benzoico en 180 ml de diglima es mezclada con 20 g de esterato de trifluoruro de boro y enfriada a 10°C. A la mezcla de reacción se añade gota a gota, con enfriamiento, una solución de 5,7 g de $NaBH_4$ en 125 ml de diglima, de modo que la temperatura no sube por encima de 15°C. Tras terminarse la adición se sigue agitando durante 1 hora y a continuación se descompone la mezcla de reacción cuidadosamente con 300 ml de agua. La sustancia sólida precipitada es aislada y recristalizada en metanol.

20 Se aísla el éster metílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fe

1 noxi-5-amino-benzoico de punto de fusión 154-156°C con exce-
lente rendimiento.

f) Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamil-
benzoico.

5 El compuesto 5-amínico obtenido según e) se trans-
forma con arreglo a la sucesión de reacciones indicada en
el Ejemplo 1d en el éster metílico de ácido 3-(1-pirrolidi-
nil)-4-fenoxi-5-clorosulfonil-benzoico.

10 g) Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamil-
benzoico.

El éster obtenido según f) se transforma por reac-
ción con amoníaco concentrado en el éster metílico de ácido
3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico de punto de
fusión 186-188°C, que por calentamiento con lejía de sosa y
15 subsiguiente acidificación puede ser transformado en el de-
seado ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico
de punto de fusión 226-228°C.

Ejemplo 4:

20 Acido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamilben-
zoico.

La sucesión de reacciones (a - c) indicada en el
Ejemplo 3 es repetida hasta llegar al ácido 3-succinilamino-
-4-fenoxi-aminobenzoico. A continuación, 10 g del éster de
ácido 3-succinilamino-4-fenoxi-5-aminobenzoico se agitan a
25 200°C durante 2 horas. La mezcla de reacción, tras el en-

1 friamiento, es recristalizada en metanol y proporciona el éster metílico de ácido 3-succinimido-4-fenoxi-5-amino-benzoico de punto de fusión 199-200°C con un buen rendimiento.

5 El producto obtenido es transformado, del modo descrito en el Ejemplo 3 e)-g), en el deseado ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico de punto de fusión 227-228°C.

Ejemplo 5

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

La sucesión de reacciones indicada en el Ejemplo 3 es repetida hasta llegar a la etapa e).

15 -51 g de éster metílico de ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-amino-benzoico son calentados a ebullición durante 2 horas en 780 ml de lejía de sosa 1N, formándose una solución transparente. A continuación se enfrió, la mezcla de reacción fue ajustada a pH 4 y el producto precipitado fue disuelto en 60 ml de HCl 2 N. Después de breve reposo, el clorhidrato del ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-amino-benzoico cristaliza en forma de magníficos cristales de punto de fusión 254-257°C. Punto de fusión mezclado con el producto del preparado del Ejemplo 2 (etapa b): 252-254°C.

20 El clorhidrato del ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-aminobenzoico es transformado del modo ya descrito en el Ejemplo 2c), pasando por el ácido 3-(1-pirrolidinil)-

25

1 -4-fenoxi-5-clorosulfonil-benzoico y según el Ejemplo 2d),
en el deseado ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamil-
benzoico de punto de fusión: 225-226°C.

Ejemplo 6:

5 Acido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-dimetilsulfa-
moil-benzoico.

7,2 g (0,02 moles) de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirroli-
dinil)-5-sulfamoil-benzoico son disueltos en 100 ml de NaOH
1 N y son mezclados con 10 ml de sulfato de dimetilo. La
10 mezcla es bien agitada a la temperatura ambiente. Tras apro-
ximadamente 30 minutos precipita una sustancia floculenta
blanca. Es filtrada con succión y calentada sobre un baño
de vapor con NaOH 2 N. Después de que ha resultado una solu-
ción transparente se deja enfriar y se precipita con HCl 2 N
15 el ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-dimetilsulfamoil-ben-
zoico. La sustancia puede ser recristalizada en metanol/agua.
Fibras amarillas de punto de fusión 214-215°C.

Ejemplo 7

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

36,2 g de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sul-
famoil-benzoico son disueltos en 200 ml de metanol y 7 ml
de H₂SO₄ concentrado y son calentados a reflujo durante 4-6
horas. Al enfriar se separa por cristalización el éster.

25 Recristalización en metanol. Punto de fusión 191°C.

Ejemplo 8:Acido 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

Una solución de 7,8 g de ácido 4-fenilmercapto-3-
5 --(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico es agitada a la temperatura ambiente en 130 ml de ácido acético glacial y 20 ml de H₂O₂ al 30%. El progreso de la reacción es vigilado por cromatografía en capa delgada. Después de 20 horas la solución es vertida sobre alrededor de 800 ml de hielo/agua. El
10 precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado. La recristalización en metanol/agua proporciona ácido 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico, cristales amarillos de punto de fusión 142-144°C con descomposición.

Ejemplo 9:Acido 4-(4'-aminofenoxi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico.

Se disuelven 18,5 g de ácido 4-(4'-nitrofenoxi)-3-
20 --(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico 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-sulfamoilbenzoico. Cristales pardos en dimetilformamida/H₂O de punto de fusión: 234-240°C con descomposición.
25 El compuesto cristaliza con 1/2 mol de dimetilformamida, que

1 no se volatilizan ni siquiera mediante un secado permanente en vacío a 120-150°C.

Ejemplo 10:

5 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-sulfamoilbenzoico (pH ≈ 3). Se obtienen por recristalización en CH₃OH/H₂O 6,2 g de agujas de color amarillo claro de punto de fusión: 271-273°C.

15 Datos de RMN: (D₆-DMSO, 60 MHz, TMS) $\delta = 1,73$ (quasi-s; 4H),
 $\delta = 3,24$ (quasi-s; 4H), $\delta = 6,64$ (quasi-s; 4H),
 $\delta = 7,24$ (s; 2H), $\delta = 7,58$ (d; 1H), $\delta = 7,88$ (d;
1H), $\delta = 9,0$ (s(ancho); 1H).

Ejemplo 11:

20 Acido 4-fenilsulfonil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfa-
moil-benzoico

Se agita durante aproximadamente 30 horas a la temperatura ambiente una solución de 11,8 g (0,3 moles) de ácido 4-fenilsulfonil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico en 130 ml de ácido acético glacial y 20 ml de H₂O₂ al

1 30%. Se sigue el desarrollo de la reacción mediante cromato
grafía 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
5 formado, se lava con agua y se recristaliza en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$.

Cristales amarillos de punto de fusión: $170-172^\circ\text{C}$
con descomposición.

10

- REIVINDICACIONES -

15

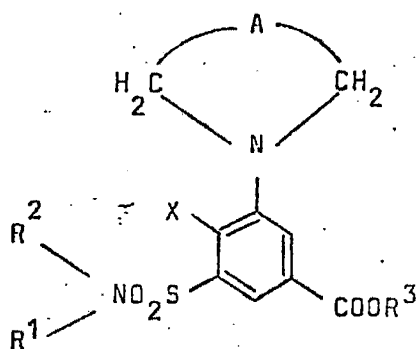
Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
cogen en las reivindicaciones siguientes:

20

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

25

30



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 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 NR^4R^5 , en donde R^4 representa fenilo eventualmente sustituido con Hal, OH, NH_2 , alcohol- ó dialcoholamino, alcohol 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 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 halógeno y/o con radicales alcohol inferior eventualmente ramificados o arilo,

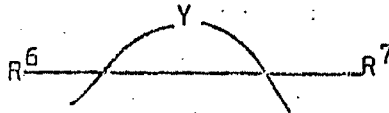
10

15

20

25

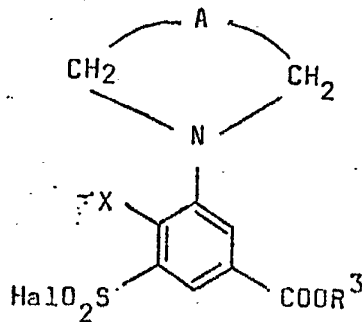
1 o A representa un radical orto-fenileno o la agrupación



5

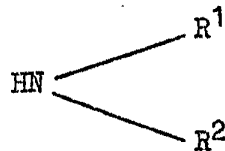
en donde Y significa un enlace simple o un grupo alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono, y R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables con bases o ácidos, caracterizado porque se hacen reaccionar
10 derivados de ácidos 5-halogenosulfonilbenzoicos de la fórmula general III

15



III

20 en la que R^3 , A y X tienen los significados arriba indicados y Hal representa un átomo de halógeno, con aminas de la fórmula



25

30

1 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados; y eventual-
tualmente 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
5 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 o mercapto, se oxidan grupos
10 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 farma-
céuticamente aceptables.

2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
15 dos de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales
heterocíclicos.

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

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escri-
20 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.11.1977

P.A. Fernando de Eizaburo
Por Poder.

DNM 25

30