



ES	(11) NUMERO	A 1
	(21) 453.837	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	1-12-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.572  
HOE 74/F 118  
CK Div. II

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 24 19 970.0	25-4-74	R.F.A.

(47) 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

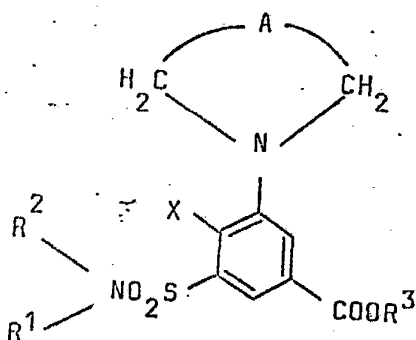
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Dieter Bormann, Dr. Wulf Merkel, Dr. Roman Muschaweck y Dr. Dieter Mania

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

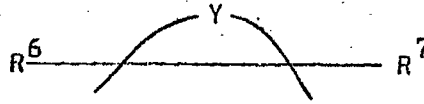
Objeto del invento es un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales heterocíclicos, de la fórmula general

I

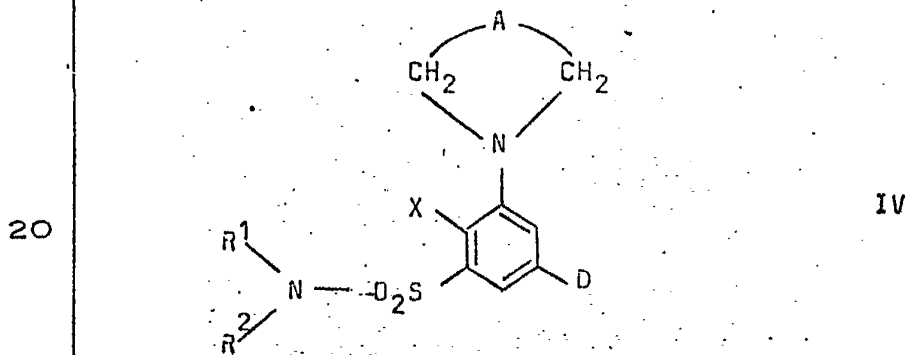


en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^3$  significa hidrógeno o alcoholo de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un bencilo sustituido eventualmente en el núcleo fenilo con halógeno, 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, OH,  $NH_2$ , alcohol- o dialcoholamino, 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, 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

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  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes  
 y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbo-  
 — ne, — así como de sus sales farmacéuticamente compatibles con  
 bases o con ácidos, que se caracteriza porque se transfor-  
 15 man compuestos sulfamílicos de la fórmula general IV



25 en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$ , A y X tienen los significa-  
 dos indicados y D representa un radical susceptible de ser

30

1 transformado en un ácido carboxílico, por hidrólisis o por  
reacciones de oxidación suaves, en los ácidos 5-sulfamil-ben-  
zoicos sustituidos en posición 3 con radicales heterocíclic-  
cos, de la fórmula I ( $R^3 = H$ ); y eventualmente en compuestos  
5 de la fórmula I se hidrogenan dobles enlaces o se introdu-  
cen 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  
10 de eliminación, en los ácidos carboxílicos ( $R^3 = H$ ), y/o  
por separación de un grupo protector se ponen en libertad  
grupos hidroxí, amino o mercapto, se oxidan grupos mercapto  
o sulfinilo o se alcohilan grupos amino, y/o se transfieren  
ácidos carboxílicos de la fórmula I ( $R^3 = H$ ), por tratamien-  
15 to con bases o con ácidos, en sus sales farmacéuticamente  
compatibles.

Los compuestos de la fórmula general IV empleados  
de acuerdo con el procedimiento pueden obtenerse de diferen-  
tes maneras.

20 Por ejemplo, los compuestos en los que D represen-  
ta en la fórmula IV un grupo  $CH_2OH$ , se obtienen a partir de  
los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula I por me-  
dio de agente reductor en exceso.

La transformación de los productos de la fórmula  
25 general IV en los productos finales de la fórmula I se efec-

1 túa, dependiendo del tipo del sustituyente D. Si D represen  
ta un grupo  $\text{CH}_2$ -halógeno, un grupo  $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  o  $\text{CH} = \text{O}$ , los  
productos finales se obtienen por oxidación. Si D represen-  
ta un grupo nitrilo, en la hidrólisis alcalina se forman  
5 las amidas, que a continuación pueden ser transformadas en  
los ácidos carboxílicos libres, por ejemplo por hidrólisis  
adicional. O bien, por reacción con ácido clorhídrico alco-  
hólico se obtienen a partir de los nitrilos los iminoésteres,  
que pueden ser transformados en caso deseado, por hidrólisis,  
10 en los compuestos de éster, y en caso deseado también en los  
correspondientes ácidos carboxílicos.

A continuación del procedimiento de acuerdo con  
el invento, en los compuestos de la fórmula I se pueden hi-  
drogenar eventualmente de modo usual dobles enlaces existen-  
15 tes en los mismos, haciéndose uso de la hidrogenación cata-  
lítica. A la inversa, también se pueden introducir posterior-  
mente dobles enlaces mediante reacciones de eliminación,  
por ejemplo mediante separación de halogenuro de hidrógeno  
a partir de compuestos halogenados, mediante separación de  
20 agua desde compuestos hidroxílicos y otras reacciones 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 fór-  
25

1 mula  $R^3OH$  o sus derivados capaces de reaccionar, o la este-  
rificación 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  
5 pueden ser transformados en los correspondientes ácidos car-  
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  
10 por hidrólisis alcalina, o los ésteres butílicos terciarios  
pueden ser desdoblados por separación de isobutileno en el  
tratamiento con ácido trifluoroacético.

Los ácidos carboxílicos libres pueden ser transfor-  
mados en sus sales farmacéuticamente compatibles por reac-  
15 ción con bases adecuadas, tales como hidróxidos o carbonatos  
de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o de amo-  
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 protectores  
20 usuales para los grupos mercapto, hidroxilo o amino, hidroli-  
zándose de un modo usual por ejemplo grupos hidroxilo acilados.

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

1 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;

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

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

Acido 3-N-pirrolidino-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;

Acido 3-N-pirrolidino-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;

10

Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;

Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;

15 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;

Acido 3-N-pirrolidino-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico;

20 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;

Acido 3-N-pirrolidino-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbenzoico;

25 Acido 3-N-pirrolidino-4-triclorometil-5-sulfamilbenzoico;

30

- 1 Acido 3-N-pirrolidino-4-trifluorometil-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(N-metil-N-fenil)-amino-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metoxibencil)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-cloro-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-para-clorofenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 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;
- Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 25

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

- 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- $\Delta$ 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- $\int$ 1-(3-fenilpirrolidinil) $\int$ -4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3- $\int$ 1-(3-fenilpirrolidinil) $\int$ -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;
- 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-fenilsulfoxi-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;

1 Acido 3-N-piperidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;

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 también las siguientes porciones de palabra:

5-N-metilsulfamil; y

5-N-etilsulfamil.

La precedente enumeración contiene los ácidos benzoicos sustituidos de la fórmula general I. Por ejemplo, en tran 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.

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.

Los compuestos de acuerdo con el invento son administrados en dosificaciones de 0,5 a 100 mg en cápsulas, gra 25 geas, 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-  
2cular, 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 com-  
10 puestos 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 me-  
dicamentos, por separado, de manera alternada o en combina-  
ción entre ellos. Especialmente se han de mencionar ECPIRO-  
15 NOLACTONA, TRIAMTEREN, AMILORID y otros compuestos que re-  
tienen  $K^+$ , 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-sulfamoilben-  
zoico

25 A una solución de 38,7 g de éster metílico de áci-  
do 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-sulfamoilbenzoico en 500

30

1 ml de diglima se añaden a 20°C 35,2 g de eterato de trifluo-  
ruro de boro y a continuación 10 g de borohidruro de sodio.

La mezcla de reacción es agitada a 75°C durante  
2 horas, a continuación es enfriada y es mezclada cuidado-  
5 samente primero con 200 ml de agua.

Después del final del desprendimiento de gases se  
mezcló con 2 litros de agua y los cristales precipitados se  
aislaron, se lavaron con agua y se secaron.

Se obtienen 24,4 g de alcohol 3-(1-pirrolidinil)-  
10 -4-fenoxi-5-sulfamil-bencílico de punto de fusión 155°C.

Por oxidación con solución de permanganato alcali-  
na diluída se obtiene ácido 3-(1-pirrolidinil)-4-fenoxi-5-  
-sulfamoilbenzoico de punto de fusión 227°C.

Ejemplo 2:

15 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  
20 mezcla es bien agitada a la temperatura ambiente. Tras apr-  
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  
25 N el ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-dimetilsulfamoil-

1 -benzoico. La sustancia puede ser recristalizada en metanol/  
/agua. Fibras amarillas de punto de fusión 214-215°C.

Ejemplo 3:

5 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y son calentados a reflujo durante 4-6 horas. Al enfriar se separa por cristalización el éster.

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

Ejemplo 4:

Ácido 4-fenilsulfoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

15 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 aproximadamente 800 ml de hielo/  
20 /agua. El precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado. La recristalización en metanol/agua proporciona ácido 4-fenilsulfoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico, cristales amarillos de punto de fusión: 142-144°C con descomposición.

25 Ejemplo 5:

30

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

5 Se disuelven 18,5 g de ácido 4-(4'-nitrofenoxi)-3-  
-(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-pirrolidi-  
dinil)-5-sulfamoilbenzoico. Cristales pardos en dimetilfor-  
mamida/H<sub>2</sub>O de punto de fusión: 234-240°C con descomposición.  
10 El compuesto cristaliza con 1/2 mol de dimetilformamida,  
que no se volatilizan ni siquiera mediante un secado perma-  
nente en vacío a 120-150°C.

Ejemplo 6:

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

20 Se disuelven 9,5 g de ácido 4-(4'-benciloxifeno-  
xi)-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico en agua mediante  
la adición de la cantidad equivalente de KOH y se hidrogen-  
nan con níquel Raney a 50°C y 100 atmósferas en un autocla-  
ve 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 recristaliza-  
ción 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.

25 Datos de RMN: (D<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz, TMS)  $\delta$  = 1,73 (quasi-s; 4H).

1  $\delta = 3,24$  (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 7:

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

Se disuelve el ácido 4-fenoxi-3-(3-cloro-1-pirro-  
lidinil)-5-sulfamoil-benzoico en dimetilsulfóxido y se aña-  
de una cantidad 5 veces mayor que la equimolar de butilato  
10 terciario de potasio. Se calienta la mezcla durante 2-3 ho-  
ras a 120°C, se acidifica seguidamente a la temperatura am-  
biente con HCl 2 N y se precipita el producto con agua. Re-  
cristalización en poca acetona o CH<sub>3</sub>OH. Cristales de color  
blanco amarillento de punto de fusión: 275-277°C.

15 Ejemplo 8:

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  
20 ácido 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoi-  
co en 130 ml de ácido acético glacial y 20 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al  
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  
25 gota en hielo/agua, se filtra con succión el precipitado

30

1 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°C  
con descomposición.

5

- REIVINDICACIONES -

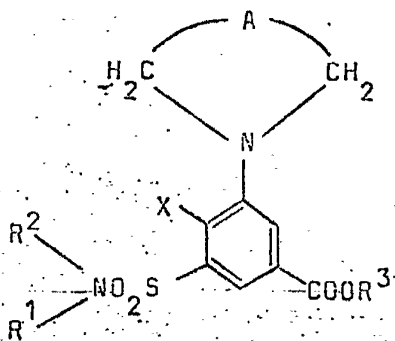
10

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:

15

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

20



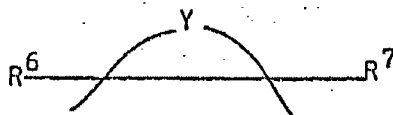
I

25 en la que los radicales  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son iguales o diferentes y

30

1 significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^3$  significa hidrógeno o alcoholo de cadena recta o ramifi-  
cada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un  
bencilo eventualmente sustituido en el núcleo fenilo con ha-  
5 lógeno, hidroxí, 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,  
OH,  $NH_2$ , alcohol- ó dialcoholamino, alcoholo o alcoxi de 1  
a 4 átomos de carbono, alcoholo de cadena recta o ramifica-  
10 da 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-  
terrupto por átomos de O, N ó S; A significa una cadena  
alcoholeno eventualmente insaturada de 2 a 3 átomos de car-  
15 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,  
o A representa un radical orto-fenileno o la agrupación

20

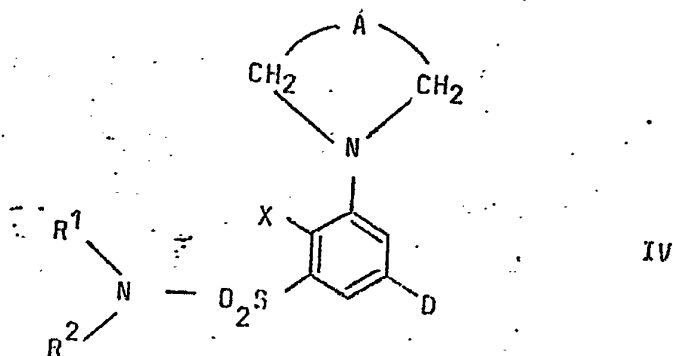


25

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 diferen-  
tes y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de  
25 carbono, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables

30

1 con bases o ácidos, caracterizado porque se transforman com-  
 puestos sulfamílicos de la fórmula general IV



15 en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$ , A y X tienen los significa-  
 dos indicados y D representa un radical susceptible de ser  
 transformado en un ácido carboxílico, por hidrólisis o por  
 reacciones de oxidación suaves, en los ácidos 5-sulfamí-  
 20 -benzoicos sustituidos en posición 3 con radicales heterocí-  
 clicos, de la fórmula I ( $R^3 = H$ ); y eventualmente en compues-  
 tos de la fórmula I se hidrogenan dobles enlaces o se intro-  
 ducen dobles enlaces por reacciones de eliminación y/c se  
 esterifican ácidos carboxílicos libres de la fórmula I ( $R^3 =$   
 25  $= H$ ) 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 se-  
 paración de un grupo protector se ponen en libertad grupos  
 hidroxí, amino o mercapto, se oxidan grupos mercapto o sul-  
 finilo o se alcoholan grupos amino, y/o se transforman áci-

1 dos carboxílicos de la fórmula I ( $R^3 = H$ ), por tratamiento  
con bases o con ácidos, en sus sales farmacéuticamente acep-  
tables.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-  
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.

10 Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 2 ABR 1977

P.A. Fernando de Eizaburu  
Por Poder.

15

20

DNK 25

30