

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 453.838	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 1-12-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.573

HOE 74/F 118  
DK Div. III

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

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

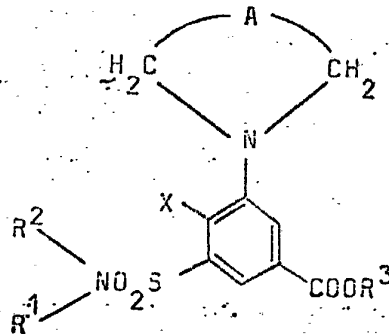
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana
--

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

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

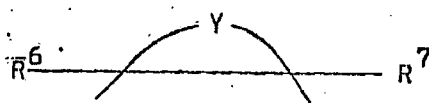
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
--

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

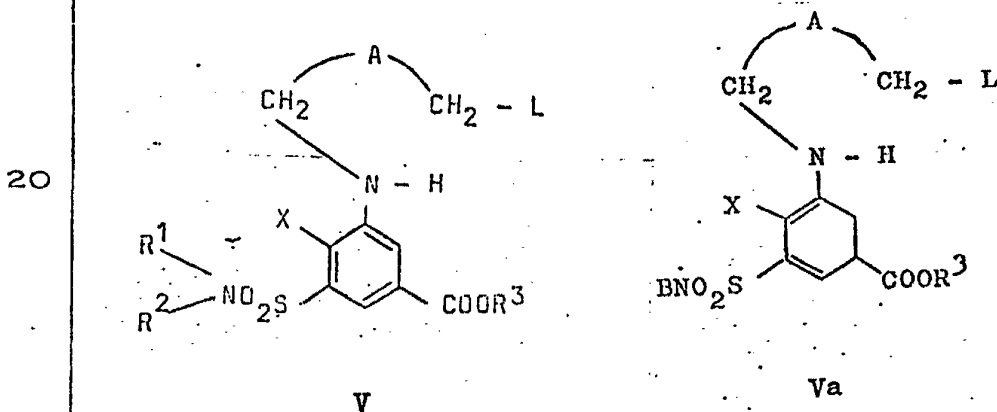


en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y  
significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $R^3$  significa hidrógeno o alcoholo de cadena recta o ramifi-  
15 cada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un  
bencilo sustituido eventualmente en el 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 dialcoholamino, alcoholo o alcoxi de 1  
a 4 átomos de carbono, alcoholo de cadena recta o ramifica-  
da de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R^5$  significa hidrógeno, pu-  
diendo significar el grupo  $NR^4R^5$  también un anillo hetero-  
cíclico saturado de 5 a 6 miembros, que eventualmente está  
25 interrumpido por átomos de O, N ó S; A significa una cadena

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

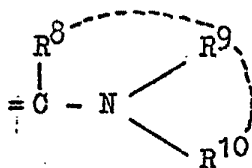


10 en donde Y significa un enlace simple o grupo alcoholeno de  
 11 1 a 4 átomos de carbono, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes  
 12 y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbo-  
 13 no, así como de sus sales farmacéuticamente compatibles con  
 14 bases o con ácidos, que se caracteriza porque se ciclizan  
 15 derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula general  
 V o Va



25 en donde B significa un grupo protector de la fórmula gene-

1 ral



5

en la que  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  significan grupos alcoholo inferior iguales o diferentes, pudiendo representar  $R^8$  también hidrógeno, y/o en cada caso dos de los sustituyentes  $R^8$ ,  $R^9$  ó  $R^{10}$  pueden estar unidos también cíclicamente entre sí, y los radicales  $R^1$  a  $R^3$ , A y X tienen los significados indicados y L representa un "grupo sobrante activo", eventualmente por tratamiento con ácidos o bases; 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 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.

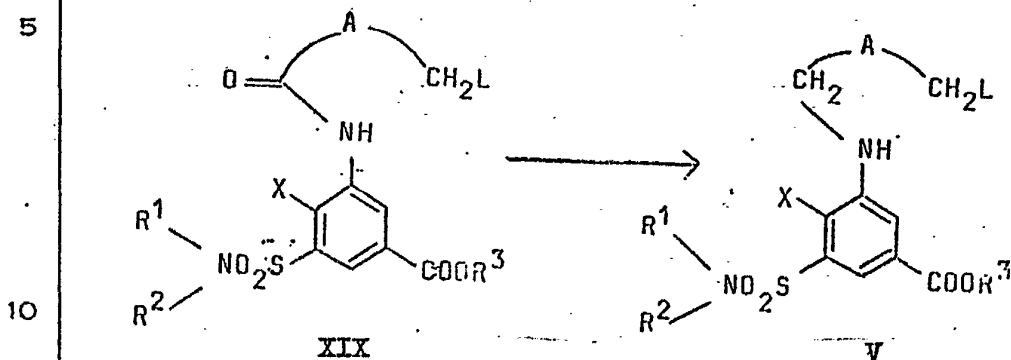
20

25

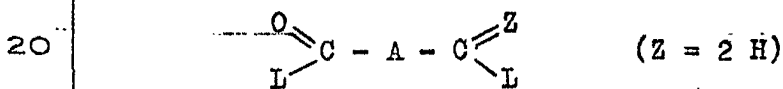
Los derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula

30

1 mula V empleados de acuerdo con el procedimiento del inven-  
to pueden obtenerse de diferentes maneras, por ejemplo a  
partir de los derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fó-  
mula XIX



15 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden significar también conjuntamente el  
grupo protector B, por reducción del grupo amido con dibo-  
rano sólo o con boranos o borchidruros complejos en presen-  
cia de ácidos de Lewis. Los compuestos de la fórmula XIX se  
obtienen según Schotten-Baumann por acilación de las aminas  
de la fórmula XV (véase la página 9) con derivados de áci-  
do carboxílico de la fórmula XII



25 Los agentes reductores pueden ser introducidos en  
la mezcla de reacción con medidas protectoras adecuadas, ta-  
les como, por ejemplo, mediante la utilización de nitrógeno  
como gas inerte. En el caso de utilizarse diborano es más

1 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.

5 Como borohidruros complejos del boro se utilizan, por ejemplo, boranatos de metales alcalinos tales como 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  
10 o borohidruro de aluminio. Estos borohidruros, al añadirse ácidos de Lewis, reducen, sorprendentemente, los grupos amido existentes en las moléculas empleadas, sin atacar esencialmente la función de éster de ácido carboxílico.

15 Como ácidos de Lewis en el sentido del invento sirven especialmente cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, cloruro de cobalto divalente, 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 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  
20 Wiley and Sons, Inc. Nueva York, volumen 1, página 199).

25 Para lograr un grado de conversión especialmente

1 elevado y productos finales especialmente puros, es ventajoso disponer previamente el ácido de Lewis juntamente con los compuestos de la fórmula XIX e incorporar allí el borohidruro complejo.

5 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.

10 Así, se logran resultados favorables si, por ejemplo, en el caso de 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  
15 que en cada caso han de ser reducidos.

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, preferiblemente a temperatura ligeramente elevada  
20 (40 a 60°C), la reducción con borohidruros complejos y ácidos de Lewis transcurre 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  
25 llevarse a cabo también en frío. La duración de la reducción

1 depende de los componentes de reacción empleados y de la temperatura seleccionada.

Una forma de realización preferida de la reducción consiste en disponer previamente los derivados de ácido 5-  
5 -sulfamilbenzoico de la fórmula XIX en un disolvente inerte juntamente con el ácido de Lewis, y añadir una solución del borohidruro complejo, eventualmente una suspensión del borohidruro complejo, en el mismo disolvente o en otro disolvente diferente a la temperatura ambiente, y agitar posteriormente durante corto tiempo. El borohidruro complejo puede  
10 ser agregado también directamente en forma sólida. Para la aceleración de la reacción, se puede llevar a cabo dicha reacción eventualmente también a temperatura elevada, o tras haberse terminado la adición del agente reductor, se puede  
15 calentar a 40 hasta 70°C durante aproximadamente 1 hora.

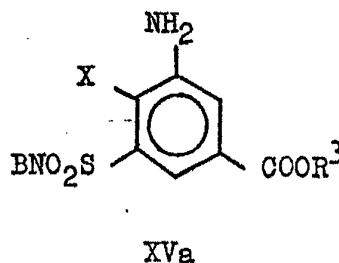
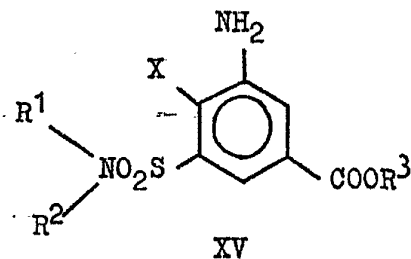
Otra forma de realización de la reducción consiste en disponer previamente la sustancia a reducir juntamente con el borohidruro complejo, y añadir el ácido de Lewis a la temperatura ambiente. Como borohidruro complejo entra  
20 en utilización especialmente el borohidruro de sodio. También en este caso puede ser ventajoso, para lograr una reacción más rápida, calentar a 40 hasta 70°C durante aproximadamente 1 hora tras haberse terminado la adición del ácido de Lewis. El transcurso de la reacción puede ser controlado  
25 con ayuda de la cromatografía en capa delgada al aparecer

1 la fluorescencia de color azul claro (en el margen de 366  
nm) de los compuestos de la fórmula I resultantes. En la re-  
ducción de acuerdo con el invento se pueden reducir conjun-  
tamente dobles enlaces eventualmente presentes en el grupo

5 A.

La ciclización de los compuestos de la fórmula V  
con separación de HL puede realizarse en condiciones bási-  
cas o en condiciones ácidas. Si L representa, por ejemplo,  
un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, la ci-  
10 ciclización se efectúa por ejemplo por tratamiento con un ál-  
cali. (En medio ácido la ciclización se puede llevar a cabo  
de acuerdo con Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3427 (1907) (Über-  
blick Chem. Rev. 63, 55 (1963))). En este caso resultan las  
sales de los ácidos carboxílicos de la fórmula I ( $R^3 = H$ ).  
15 Como bases, que pueden ser utilizadas en la separación, se  
mencionarán trietilamina, hidróxidos de metales alcalinos,  
N,N-dimetilanilina o también acetato de metal alcalino.

La preparación de los compuestos de la fórmula V  
se puede realizar también partiendo de los compuestos 3-amí-  
20 nicos de las fórmulas XV ó XVa



1 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , B y X tienen los significados indica-  
dos, por reacción con compuestos de la fórmula  $L-CH_2-A-CH_2-$   
-L, reaccionando uno de los dos "grupos sobrantes activos"  
L con el grupo 3-amino de XV, con separación de 1 mol de HL,  
5 para formar compuestos de la fórmula V.

Sin embargo, los compuestos V no necesitan aislar  
se primero, sino que pueden aparecer también como compuestos  
intermedios y ciclizarse directamente, especialmente con un  
lentamiento prolongado, para dar los compuestos de la fórmula  
10 la I. Para ello se hacen reaccionar los compuestos XV en di-  
solventes orgánicos, tales como por ejemplo acetona, dime-  
tilformamida, etanol o mezclas de dichos disolventes, con  
un exceso de compuestos de la fórmula  $L-CH_2-A-CH_2-L$ , calen-  
tándose a reflujo convenientemente durante desde varias ho-  
15 ras hasta varios días. Es ventajoso, cuando los L signifi-  
can átomos de bromo o cloro, agregar a la mezcla de reac-  
ción un yoduro de metal alcalino en exceso. En algunos ca-  
sos también acelera la reacción una base auxiliar tal como,  
por ejemplo, piridina, trietilamina,  $NaHCO_3$  o acetato de  
20 sodio.

Si se utiliza un compuesto de la fórmula XVa como  
sustancia de partida, se separa el grupo protector B a con-  
tinuación por hidrólisis, por ejemplo con NaOH diluido, even-  
tualmente al mismo tiempo que el radical éster  $R^3$ .

25 Si en primer término se han obtenido ácidos carbo

1 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  
fórmula  $R^3OH$  o sus derivados capaces de reaccionar, o la es-  
5 terificación 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 tér-  
mino pueden ser transformados en los correspondientes áci-  
dos carboxílicos libres. Para ello entra en consideración  
10 especialmente la hidrólisis o en casos apropiados también  
la hidrogenólisis u otros tipos de reacciones de elimina-  
ción. Así, por ejemplo, los ésteres alcohólicos pueden ser  
desdoblados por hidrólisis alcalina, o los ésteres butíli-  
cos terciarios pueden ser desdoblados por separación de iso-  
15 butileno 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 carbona-  
tos de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o de  
20 amonio. 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 amino, hi-  
drolizándose de un modo usual por ejemplo grupos hidroxilo  
25 acilados. Los grupos protectores de grupos hidroxilo, amino o

1 mercapto son necesarios especialmente en el caso de la pre-  
paración de las sustancias de partida de la fórmula XIX,  
con el fin de evitar una acilación con derivados de ácidos  
carboxílicos de la fórmula XII en los lugares en que ésta  
5 no se desea. En este caso, la reducción de acuerdo con el  
procedimiento del invento se lleva a cabo con frecuencia  
con los compuestos hidroxílicos, amínicos o mercápticos pro-  
tegidos, y sólo a continuación de la reducción se lleva a  
cabo la separación del grupo protector.

10 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:

- 15 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;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(2'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
20 Acido 3-N-pirrolidino-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilben-  
zoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilben-  
zoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoi-  
25 co;

- 1 Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-trifluorometil-fenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-pirrolidino-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-propilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-n-butoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 10 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;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-(4'-aminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 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;  
Acido 3-N-pirrolidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- 20 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;
- 25 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-para-clorofenoxi-5-sulfa-

- 1 milbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfa-  
milbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3'-metilfenoxi)-5-sulfamil-  
5 benzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(2'-metilfenoxi)-5-sulfa-  
milbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-  
-sulfamilbenzoico;  
10 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-  
-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfa  
milbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metoxifenoxi)-5-sulfa-  
15 milbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-trifluorometil-fenoxi)-  
-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-  
-5-sulfamilbenzoico;  
20 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-propilfenoxi)-5-sulfa-  
milbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-n-butoxi-5-sulfamilbenzoi-  
co;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-n-pentoxi-5-sulfamilbenzoi-  
25 co;

- 1 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-feniltio-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-dimetilaminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-aminofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-fenilsulfonil-5-sulfamilbenzoico;
- 10 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(N-metil-N-fenil)-amino-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metilbencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-metoxibencil)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-metilpirrolidino)-4-(4'-clorobencil)-5-sulfamilbenzoico;
- 20 Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3,3-dimetilpirrolidino)-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;
- 25

- 1 Acido 3-N-(3,4-dimetilpirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3,4-dimetilpirrolidino)-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 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;
- 10 Acido 3-N- $\Delta$ 3-pirrolino-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N- $\Delta$ 3-pirrolino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3- $\left[1-(3\text{-fenilpirrolidinil})\right]$ -4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 15 Acido 3- $\left[1-(3\text{-fenilpirrolidinil})\right]$ -4-(4'-metilfenoxi)-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-cloropirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-(3-bromopirrolidino)-4-fenoxi-5-sulfamilbenzoico;  
Acido 3-N-piperidino-4-cloro-5-sulfamilbenzoico;
- 20 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;  
Acido 3-N-piperidino-4-(2',4'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 25

- 1 Acido 3-N-piperidino-4-(3',5'-dimetilfenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- Acido 3-N-piperidino-4-(4'-hidroxifenoxi)-5-sulfamilbenzoico;
- 5 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;
- Acido 3-N-piperidino-4-n-pentoxi-5-sulfamilbenzoico;
- 10 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;
- Acido 3-N-piperidino-4-fenilsulfinil-5-sulfamilbenzoico;
- 15 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;
- Acido 3-N-piperidino-4-bencil-5-sulfamilbenzoico.

20 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:

25 5-N-metilsulfamil; y

## 1 5-N-etilsulfamil.

La precedente enumeración contiene los ácidos benzoicos sustituidos de la fórmula general I. Por ejemplo, en  
5 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:

éster metílico de ácido ... benzoico;

éster etílico de ácido ... benzoico;

10 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.  
15

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  
20 similares, o por vía parenteral (inyección en el sistema vascular, por ejemplo por vía intravenosa o también 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  
25

1 de tales fenómenos que han de ser atribuidos a perturbacio-  
nes del equilibrio de agua y del equilibrio de electrolito.  
Los compuestos pueden ser administrados por sí solos o tam-  
bién en combinación con otras sustancias con efecto salidiu-  
5 rético, incluso de otros modos de efecto, o con otros dife-  
rentes 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 salidiuréti-  
10 cos con efecto prolongado del tipo de la CLORTALIDONA u  
otros, conjuntamente o por separado con los compuestos (sa-  
les o similares) que contienen potasio que reponen las pér-  
didas de  $K^+$  que se observan en la salidiuresis.

Ejemplo 1:

15 a) Ester metílico de ácido 3-N-( $\omega$ -cloro-butiri-  
lamino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

20 24 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-  
-5-sulfamil-benzoico y 7,5 ml de piridina en 100 ml de dioxano  
absoluto así como 21,2 g de cloruro de ácido  $\omega$ -cloro-  
butírico en 100 ml de acetona absoluta son añadidos gota a  
gota con lentitud en el espacio de aproximadamente 2 horas  
y del modo más homogéneo que sea posible en una carga pre-  
viamente dispuesta de 100 ml de dioxano absoluto hirviendo.  
Se agita ulteriormente durante 1 hora más y luego se concen-  
25 tra la solución. El aceite remanente es recogido con un po-

1 co de acetona y se añade gota a gota en hielo/agua con intensa agitación.

El éster metílico de ácido 3-N-(*W*-clorobutirilamino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico precipita y es recrista-  
5 lizado en metanol.

Punto de fusión 151-153°C.

b) Ester metílico de ácido 3-N-(*W*-cloro-butirila-  
mino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico

10 12 g de éster metílico de ácido 3-N-(*W*-cloro-butirilamino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico son suspendidos en 150 ml de diglima. A esto se añaden gota a gota 7 ml de ete-  
rato de trifluoruro de boro. Una solución de 2,2 g de  $\text{NaBH}_4$  en 150 ml de diglima es añadida gota a gota lentamente a la  
temperatura ambiente. Se agita ulteriormente durante algu-  
15 nos minutos y luego el producto se precipita cuidadosamente con agua.

Recristalización en  $\text{CH}_3\text{OH}$ , punto de fusión 125°C.

c) Acido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-ben-  
zoico

20 El éster metílico de ácido 3-N-(*W*-cloro-butirila-  
mino)-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico es suspendido en NaOH 1  
N y es calentado sobre un baño de vapor hasta la formación  
de solución transparente.

25 A partir de la solución fría se precipita con HCl  
1 N el ácido 3-N-pirrolidino-4-fenoxi-5-sulfamil-benzoico.

1 Recristalización en  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ , punto de fusión  
225-227°C.

Ejemplo 2:

Acido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilben-  
5 zoico

10 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-  
-sulfamoil-benzoico son calentados a reflujo durante varios  
días juntamente con 25 g de 1,4-dibromobutano y 10 g de yoduro de sodio en una mezcla de acetona/dimetilformamida. La  
10 reacción es vigilada mediante cromatografía en capa delgada.  
Una vez terminada la reacción se concentra hasta sequedad,  
se extrae con éter el dibromobutano en exceso, se decanta y  
se saponifica el residuo con NaOH 1 N. A partir de la solución  
transparente precipita el ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico con HCl 2 N.  
15

Ejemplo 3:

Acido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoilben-  
zoico

10 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-  
20 -5-N,N-dimetilaminometilaminosulfonil-benzoico son calentados a reflujo durante 5 horas juntamente con 25 g de 1,4-dibromobutano en dimetilformamida. Después de ello se concentra hasta sequedad, el dibromobutano en exceso se extrae con éter, se decanta y el aceite rojo remanente se recoge  
25 con un poco de metanol. Al reposar se separa por cristaliza

1 ción el éster metílico de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-  
-5-N,N-dimetilaminometilensulfonil-benzoico. Este es  
saponificado con lejía de sosa del modo arriba descrito y  
el ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico  
5 es precipitado con HCl.

Ejemplo 4:

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

7,2 g (0,02 moles) de ácido 4-fenoxi-3-(1-pirrolidi-  
10 dinil)-5-sulfamoil-benzoico son disueltos en 100 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 apro-  
ximadamente 30 minutos precipita una sustancia floculenta  
blanca. Es filtrada con succión y calentada sobre un baño  
15 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  
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 5:

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  
25 de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y son calentados a reflujo durante 4-6

1 horas. Al enfriar se separa por cristalización el éster.

Recristalización en metanol. Punto de fusión 191°C.

Ejemplo 6:

5 Acido 4-fenilsulfoxi-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<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/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, 15 cristales amarillos de punto de fusión: 142-144°C con descomposición.

Ejemplo 7:

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

20 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-pirrolidinil)-5-sulfamoilbenzoico. Cristales pardos en dimetil-

25

1 formamida/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 volatilizan ni siquiera mediante un secado permanente en vacío a 120-150°C.

5 Ejemplo 8:

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 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)  $\delta = 1,73$  (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).

20 Ejemplo 9:

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

Se agita durante aproximadamente 30 horas a la temperatura ambiente una solución de 11,8 g (0,3 moles) de áci

30

1 do 4-fenilsulfinil-3-(1-pirrolidinil)-5-sulfamóil-benzoico  
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 cromatogra-  
fía en capa delgada (tolueno/ácido acético glacial 4:1).

5 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<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O.

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

10

15 - 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 re-  
cogen en las reivindicaciones siguientes:

20

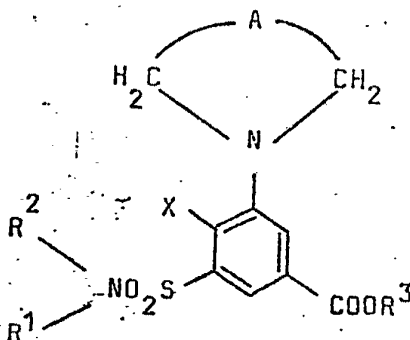
1ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-  
dos de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales  
heterocíclicos, de la fórmula general I

25

30

1

5



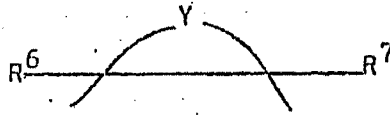
en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^3$  significa hidrógeno o alcoholilo de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono; X significa halógeno, un bencilo eventualmente sustituido en el núcleo fenilo con halógeno, hidroxilo, amino, alcoholilo 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,  $NH_2$ , alcoholil- ó dialcoholilamino, alcoholilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoholilo 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 alcoholileno 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 alcoholilo inferior eventualmente ramificados o arilo,

20

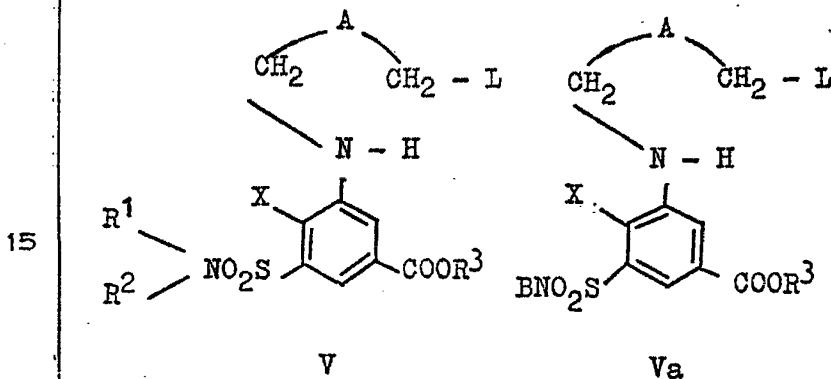
25

30

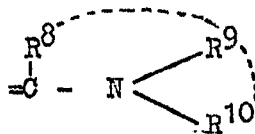
1 o A representa un radical orto-fenileno o la agrupación



5 en donde Y significa un enlace simple o un grupo alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables con bases o ácidos, caracterizado porque se ciclizan derivados de ácido sulfamilbenzoico de la fórmula general V o Va



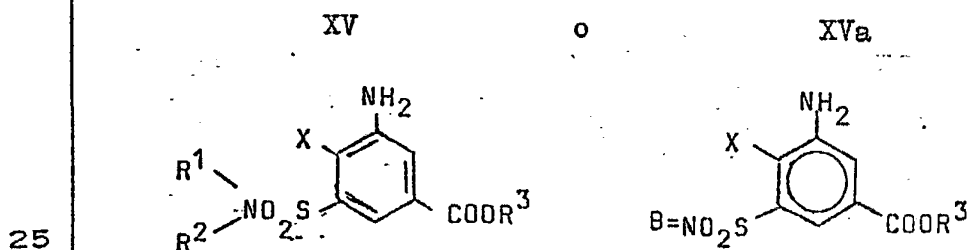
20 en donde B significa un grupo protector de la fórmula general



25 en la que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan grupos alcoholo inferior iguales o diferentes, pudiendo significar R<sup>8</sup> también hidró-

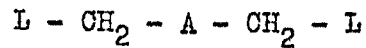
1 geno, y/o en cada caso dos de los sustituyentes R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>  
 pueden estar unidos también cíclicamente entre sí, y los ra-  
 5 dicales R<sup>1</sup> hasta R<sup>3</sup>, A y X tienen los significados arriba  
 indicados y L representa un "grupo sobrante activo", even-  
 tualmente por tratamiento con ácidos o con bases; y even-  
 tualmente en compuestos de la fórmula I se hidrogenan do-  
 bles enlaces o se introducen dobles enlaces por reacciones  
 de eliminación y/o se esterifican ácidos carboxílicos libres  
 de la fórmula I (R<sup>3</sup> = H) y/o se transforman ésteres de áci-  
 10 dos carboxílicos de la fórmula general I, por hidrólisis o  
 por reacciones de eliminación, en los ácidos carboxílicos  
 (R<sup>3</sup> = H) y/o por separación de un grupo protector se ponen  
 en libertad grupos hidroxil, amino o mercapto, se oxidan gru-  
 pos mercapto o sulfinilo o se alcohilan grupos amino, y/o  
 15 se transforman ácidos carboxílicos de la fórmula I (R<sup>3</sup> = H),  
 por tratamiento con bases o con ácidos, en sus sales farma-  
 céuticamente aceptables.

20 2ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos  
 sulfamil-benzoicos según la reivindicación 1ª, caracteriza-  
 do porque compuestos de las fórmulas



30

1 se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



5 en donde L, A, R<sup>1</sup> hasta R<sup>3</sup>, X y B tienen los significados  
anteditos, y eventualmente el grupo protector B se separa  
por hidrólisis según la reivindicación 1ª.

3ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-  
dos de ácido 5-sulfamilbenzoico sustituidos con radicales  
heterocíclicos.

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

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

Madrid, 02. ABR. 1977

15 P. A. Fernando de Ezaburu  
Per Poder.

20

D R M 25

30