

ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	465207	10 AI
	21	V.L.		
	22	FECHA DE PRESENTACION	19.12.77	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 OCT. 1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 58 766.6	24.12.76	Rep. Fed. Al.
P 27 18 494.7	26.4.77	"

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS PIRROLO-BENZOICOS"

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 76/F 32/E)

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

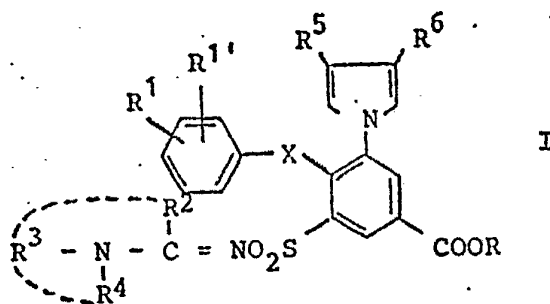
72 INVENTOR (ES)
Dr. Wulf Merkel, Dr. Dieter Bormann, Dr. Dieter Mania y Dr. Roman Muschaweck

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P/- 67.661)

HOE 76/F 321-K

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrolo-benzoicos de la fórmula general I

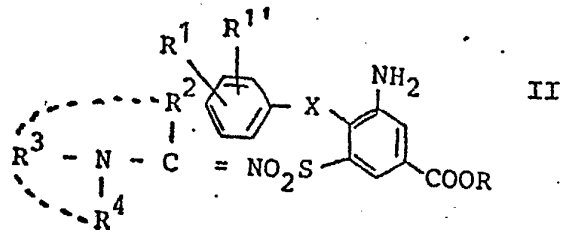


10 en la que R significa hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; R^1 y $R^{1'}$ significan hidrógeno, halógeno, CF_3 , grupos alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo o amino, eventualmente protegidos, en las diferentes posiciones del anillo o, en común, el grupo

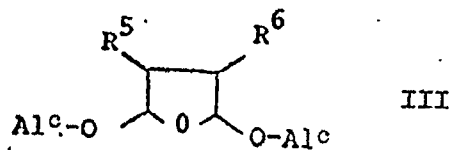
15 3,4-metilendioxi; R^2 , R^3 y R^4 significan grupos alcoholo inferiores, pudiendo R^2 ser también hidrógeno, y/o en cada caso dos de los sustituyentes R^2 , R^3 o R^4 también pueden estar unidos cíclicamente entre sí; R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 2 áto

20 mos de carbono y X representa O, S, NH ó CH_2 , así como sus sales farmacéuticamente compatibles con bases y ácidos, ca racterizado porque se hacen reaccionar derivados de ácido benzoico sustituidos con amino en posición 3 de la fórmu la general II

25



5 en que R hasta R⁴ y X tienen los significados arriba indi-
cados, con 2,5-dialcoxitetrahidrofuranos de la fórmula III



10' en la que los radicales R⁵ y R⁶ tienen los significados
arriba indicados y Alc representa un grupo alcohol con 1
a 4 átomos de carbono (preferiblemente metilo), y eventual-
mente a continuación se hidrolizan los compuestos obteni-
15 dos.

Los compuestos de partida de la fórmula ge-
neral II son conocidos en parte de la DOS 2.461.601 o son
preparados de modo análogo a ésta. La reacción de las ami-
nas II se lleva a cabo la mayor parte de las veces en áci-
20 dos orgánicos débiles, preferiblemente en ácido acético
glacial, a la temperatura de ebullición.

Mediante la utilización del grupo protector
junto a la función sulfamoilo se aumenta el rendimiento
considerablemente, de modo sorprendente, en comparación con
25 la reacción análoga en el caso de presencia de una función

sulfamólo libre, tal como es conocido por ejemplo de la patente belga 828.441, y se puede lograr un rendimiento casi cuantitativo.

Los compuestos de la fórmula I son valiosos productos intermedios para la preparación de medicamentos, especialmente para agentes diuréticos, tal como están descritos en la patente belga 828.441. Se llega a los compuestos que en posición 3 llevan un anillo pirrolidino correspondientemente sustituido con R_5 , R_6 , mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo mediante catalizadores de metales nobles tales como Pd/carbón activo, PtO_2 , Rh/carbón o Pt/carbón activo. La reducción se puede llevar a cabo también con otros agentes reductores conocidos para pirroles, tales como por ejemplo zinc/ácido acético glacial o ácido yodhídrico y fósforo rojo.

A continuación de la reducción, mediante hidrólisis ácida o alcalina se separa luego el grupo protector sulfonamido así como eventualmente el radical éster R.

La posibilidad de utilización de los compuestos de la fórmula I para la preparación de los compuestos pirrolidínicos, además de ello, era imprevisible, ya que era de temer que el grupo protector del radical sulfonamido también pudiera ser atacado en las condiciones de hidrogenación, que son necesarias para el radical pirrol.

Si R^1 y $R^{1'}$ significan grupos OH y/o NH_2 ,

éstos pueden ser protegidos, en compuestos de la fórmula II, por ejemplo por el radical bencilo.

Según el procedimiento de acuerdo con el invento se pueden preparar un gran número de valiosos productos intermedios de la fórmula I. Aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos se pueden preparar los mencionados a continuación.

Acido 4-fenoxi-3(1-pirrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilenamino-sulfonil-benzoico.

10 Ester etílico de ácido 4-(4'-metilfenoxi)-3(1-pirrolo)-5-N,N-dimetilaminometilen-amino-sulfonil-benzoico.

Ester metílico de ácido 4-(3'-metilfenoxi)-3-(1-pirrolo)-5-N,N-dimetilaminometilen-amino-sulfonilbenzoico;

15 Ester butílico de ácido 4-(3'-metoxifenoxi)-3-(1-pirrolo)-5-N,N-dimetilaminometilen-amino-sulfonilbenzoico

Ester metílico de ácido 4-(3'-hidroxifenoxi)-3-(1-pirrolo)-5-N,N-dimetilaminometilen-aminosulfonilbenzoico.

Ester metílico de ácido 4-(4'-metilfenoxi)-3-(3'-metil-1-pirrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.
20 co.

Ester etílico de ácido 4-fenoxi-3-(3'-metil-1-pirrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

Acido 4-bencil-3(1-pirrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

25 Ester metílico de ácido 4-(4'-metilbencil)-3(1-pirrolo)-5-

-N,N-dimetilaminometilen-amino-sulfonilbenzoico.

Ester metílico de ácido 4-bencil-3(3'-metil-1-pirrolo)-5-

-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Ester metílico de ácido 4-(4'-metilbencil)-3(3'-metil-1-pi

5 rrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

Ester metílico de ácido 4-(4'-clorobencil)-3(1-pirrolo)-5

-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

Ester metílico de ácido 4-(4'-metilanilino)-3(1-pirrolo)-5

-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

10 Ester metílico de ácido 4-(4'-metoxianilino)-3(1-pirrolo)-

-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Ester etílico de ácido 4-(3'-metoxianilino)-3(1-pirrolo)-

-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Ester butílico de ácido 4-(4'-cloroanilino)-3(1-pirrolo)-5

15 -N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Ester metílico de ácido 4-(4'-fluoranilino)-3(1-pirrolo)-5

-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Ester metílico de ácido 4-(4'-metilanilino)-3(3'-metil-1-

-pirrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoi

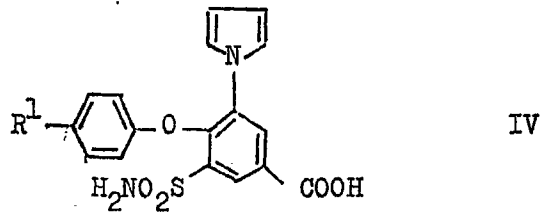
20 co

Ester metílico de ácido 4-(4'-cloroanilino)-3-(3'-metil-1-

-pirrolo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoi

co

25 Son objeto del invento, además, compuestos
de la fórmula general IV



5

10

15

así como sus ésteres alcohólicos inferiores, en donde R^1 significa metilo o cloro. Estos compuestos son obtenidos por hidrólisis ácida o alcalina de los compuestos de la fórmula I, en donde B significa el grupo sulfonamido protector. Eventualmente los ácidos carboxílicos libres de la fórmula general IV, obtenidos, pueden ser esterificados a continuación de modo usual. Los compuestos de la fórmula IV se han manifestado, de modo sorprendente, como agentes diuréticos y saluréticos altamente eficaces; esto no era previsible, toda vez que el correspondiente compuesto no sustituido de la fórmula IV ($R^1 = H$) manifiesta sólo un débil efecto diurético y es superado en un múltiplo por los compuestos sustituidos con cloro o con metilo en posición 4.

20

25

Los derivados de ácido sulfamoilbenzoico de la fórmula IV, así como sus sales farmacéuticamente compatibles, pueden ser empleados, como agentes farmacéuticos en la medicina humana y veterinaria. Son administrados en dosis 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 similar, o por vía paren-

teral (inyección en el sistema vascular, por ejemplo por vía intravenosa, o también por inyección en la musculatura o bajo la piel y métodos similares). Son apropiados para el tratamiento de enfermedades edematosas, tales como edemas debido a causas cardiológicas, renales o hepáticas y otros de tales fenómenos atribuibles a perturbaciones del equilibrio de agua y de electrolito. Los compuestos pueden ser utilizados sólo o en combinación con otras sustancias activas como salidiuréticas, incluso de otro tipo de efecto, o con otros distintos medicamentos, alternadamente o en combinación. Especialmente pueden mencionarse ESPIRONOLACTONA, TRIAMTEREN, AMILORID y otros compuestos retentores de K^+ , alternadamente con salidiuréticos de efecto largo del tipo de la CLORTALIDONA u otros compuestos que contienen potasio, que reponen las pérdidas de K^+ (sales o similares).

Ejemplo 1.

Ester metílico de ácido 3-N-pirrol-4-fenoxi-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

100 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-fenoxi-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y 53 g de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano son calentados a reflujo durante 15 minutos en 100 g de ácido acético glacial. Se enfría a $10^{\circ}C$, se filtran con succión los cristales separados, se lava con 20 ml de ácido acético glacial frío

y se seca en vacío. Se obtienen 96 g de cristales desde in-
coloros hasta parduzcos de punto de fusión: 173-175°C.

Para la purificación adicional, caso de que
sea necesario, puede recristalizarse en isopropanol o en
5 acetato de etilo.

Ejemplo 2:

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

10 a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metilfenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Una solución de 235 g (0,67 moles) de éster
metílico de ácido 3-nitro-4-cloro-N,N-dimetilamino-metilen
amino-sulfonil-benzoico y 140 g (0,96 moles) de 4-metilfeno-
lato potásico en 1 litro de dimetilformamida absoluta es
15 agitada durante 2 horas a 90-100°C. Después de ello se añe
de gota a gota la solución fría, lentamente, con agitación
vigorosa, en 4-5 litros de hielo/agua. El producto precipi-
tado es filtrado con succión, lavado con H₂O y recristali-
zado en CH₃OH.

20 Cristales de color amarillo claro de punto
de fusión: 200-201°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

25 171 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-
-(4'-metilfenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfoni

-benzoico son hidrogenados en un autoclave durante 8 horas a 50°C y 50 atmósferas con níquel Raney, en calidad de catalizador, en dimetilformamida. Después de ello se filtra, el producto filtrado se concentra y el residuo se recristaliza en CH₃OH.

Cristales incoloros de punto de fusión: 172

-173°C.

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

19,5 g (0,05 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y 7 ml (≈ 0,075 moles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano son calentados a reflujo en 150 ml de ácido acético glacial.

Después de un tiempo de reacción de una hora la mezcla se añade gota a gota a hielo/agua. El producto de color pardo claro precipitado es filtrado con succión y recristalizado en CH₃OH/ poco de acetona. Se obtienen 17,5 - 18 g de punto de fusión 178-179°C.

Ejemplo 3.

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metoxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metoxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

0,4 moles (126 g) de éster metílico de ácido

3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-
-benzoico y 72,5 g (0,5 moles) de 4-metoxifenolato sódico son calentados a reflujo durante 2 horas en 600 ml de dimetilformamida absoluta. Después de ello se incorpora la
5 mezcla de reacción, con agitación, en 4 litros de hielo/agua y se filtra con succión el producto precipitado.

Cristales de color amarillo claro en CH_3OH de punto de fusión: 199-201°C.

10 b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-N,N-dimetilaminometilenamino-sulfonil-benzoico

La reacción se lleva a cabo análogamente al ejemplo 2b. Recristalización en CH_3OH ; cristales incoloros de punto de fusión 141-143°C.

15 c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metoxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

20 20,37 g (0,05 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metoxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y 7 ml de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano son calentados a reflujo durante aproximadamente 1 hora en 150 ml de ácido acético glacial. Después de ello, la mezcla fría es incorporada con agitación en hielo/agua, el producto precipitado es filtrado con succión y lavado con agua. Producto bruto: 20,8 g. (El producto bruto puede ser utilizado sin purificación adicional como producto in-
25 termedio, es decir puede ser hidrogenado catalíticamente e

hidrolizado, véase página 2)

Ejemplo 4

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(3'-metoxifenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

- 5 a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(3'-metoxifenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

Análogamente al Ejemplo 3a, pero con 3-metoxifenolato sódico y con un tiempo de reacción de 3 horas.

- 10 Cristales de color amarillo claro en glicol monometiléter de punto de fusión 201°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(3'-metoxifenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

- 15 Análogamente al Ejemplo 2b. Recristalización en glicolmonometiléter, cristales incoloros de punto de fusión: 176-178°C.

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(3'-metoxifenoxi)-
-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

- 20 12,7 g (0,03 moles) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(3'-metoxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y 4,6 ml de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano son calentados a reflujo durante 30 minutos en 150 ml de ácido acético glacial. Después de ello se precipita el producto mediante incorporación por agitación en 1,5 litros de hielo/agua y se le recristaliza en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$.
- 25 Cristales de color beige de punto de fusión 165-166°C.

Ejemplo 5

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-clorofenoxi)-5-
-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

5 a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-clorofenoxi)-5-N,N
-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

10 Una solución de 164 g de éster metílico de
ácido 3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sul-
fonil-benzoico y 117 g de para-clorofenolato potásico en
800 ml de dimetilformamida recientemente destilada es calen-
tada a reflujo durante 2-3 horas. La mezcla de reacción es
añadida gota a gota con vigorosa agitación a una cantidad
4 veces mayor de hielo/agua. El producto precipitado en tal
caso es separado y extraído por ebullición con CH₃OH/aceto-
na.

15 Punto de fusión: 227-228°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-clorofenoxi)-5-N,N
-dimetilamino-metilen-amino sulfonil-benzoico

20 130 g del compuesto nitrado (5a) son hidro-
genados durante 9 horas a 50 atmósferas y 50°C en 1 litro
de dimetilformamida con níquel Raney. La solución, después
de filtrar con succión el níquel Raney, es concentrado, y
el residuo es extraído por ebullición con CH₃OH.

Sustancia incolora de punto de fusión:

207-208°C.

25 c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-clorofenoxi)-

-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

20,6 g del compuesto amínico (5b) son calentados a reflujo durante 1 hora con 7 ml de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano en 150 ml de ácido acético glacial. Después de ello la sustancia es precipitada vertiendo la mezcla de reacción en 1,5 litros de hielo/agua, se filtra con succión y se recristaliza en CH_3OH .

Cristales de color pardo claro de punto de fusión: 165°C.

10

Ejemplo 6

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-fluorofenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-fluorofenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

15

Una solución de 210 g (0,6 moles) de éster metílico de ácido 3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y 120 g de 4-fluorofenolato sódico en 800 ml de dimetilformamida absoluta es agitada a 120-130°C durante 3-4 horas. Después de ello se añade gota a gota la solución fría, lentamente, con vigorosa agitación, a 4-5 litros de hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, bien lavado con agua, digerido con acetona en caliente, y después de ello recristalizado en glicolmonometiléter.

25

Cristales de color amarillo claro de punto

de fusión: 224-225°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-fluorofenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

140 g del compuesto nitrado (6a) son disueltos en dimetilformamida e hidrogenados durante 8 horas a 50°C y 50 atmósferas con níquel Raney. Después de ello se filtra con succión del níquel Raney, y la solución es añadida gota a gota a hielo/agua. La sustancia precipitada es separada y lavada con CH₃OH y a continuación con éter. La sustancia prácticamente pura puede ser recristalizada en glicolmonometiléter.

Cristales incoloros de punto de fusión 234-236°C.

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-fluorofenoxi)-5-N,N-dimetilaminometilenamino-sulfonil-benzoico

17,5 g de "aminoéster" (6b) y 6,5 ml de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano son calentados a reflujo durante aproximadamente 1 hora en 150 ml de ácido acético glacial. Luego la mezcla es incorporada gota a gota en 1,5 litros de hielo/agua y el producto precipitado es filtrado y recristalizado en CH₃OH.

Cristales de color pardo claro de punto de fusión: 180°C.

Ejemplo 7.

25 Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-feniltio-5-N,N-dime-

tilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

15,8 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-feniltio-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y 9,2 g de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano son calentados a reflujo durante 1/2 hora en 150 ml de ácido acético glacial. Vertiendo en hielo/agua precipita el producto y, todavía húmedo según sale del embudo Buchner, puede ser digerido con CH₂OH caliente. El residuo es recristalizado en glicolmonometiléter.

10 Cristales de color amarillo claro de punto de fusión: 210-211°C

Ejemplo 8

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfeniltio)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

15 a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metilfeniltio)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

70 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico son suspendidos en 450 ml de dimetilformamida absoluta y calentados a 80°C. A esto se añade gota a gota, lentamente, una solución de 40 g de para-tiocresolato potásico en 400 ml de dimetilformamida absoluta y se agita posteriormente durante 2 horas a 80°C. Finalmente, la mezcla es incorporada con agitación en 4 litros de hielo/agua, el producto precipitado es filtrado con succión, bien lavado con agua y re-

25

cristalizado en ácido acético glacial.

Cristales amarillos de punto de fusión:

163-164°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilfeniltio)-5-

5 -N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

67,7 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metilfeniltio)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico son disueltos en 800 ml de dimetilformamida absoluta, se añade níquel Raney y se introduce hidrógeno durante 8 horas a 50°C y 50 atmósferas. Tras separar el catalizador, la solución es incorporada con agitación en 2 litros de hielo/agua y el producto precipitado es aislado.

10 Rescristalización en CH₃OH (adición de carbón activo). Cristales incoloros de punto de fusión: 179°C.

15 c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfeniltio)

-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

18,3 g de "aminoéster" (8b) son disueltos en 150 ml de ácido acético glacial y calentados a ebullición. Luego se añaden a esto 7 ml de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano. Tras aproximadamente 10 minutos el producto se separa repentinamente por cristalización. Luego se agita a reflujo durante 15 minutos más, se filtran con succión los cristales precipitados en frío, y se lava con ácido acético glacial.

20 Cristales de color amarillo claro de punto de fusión: 242-

25 243°C.

Ejemplo 9.

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-benciloxifenoxi)-
-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-benciloxifenoxi)-
5 -5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

87,5 g (0,25 moles) de éster metílico de áci
do 3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfo
nil-benzoico son disueltos en 500 ml de dimetilformamida
anhidra y se añaden 77,5 g (0,35 moles) de 4-benciloxifeno
10 lato sódico. Con buena agitación se calienta la mezcla de
reacción a reflujo durante 3-4 horas. Después del enfria
miento se añade gota a gota la solución turbia a 3 litros
de hielo/agua. El precipitado amarillo que se separa es fil
trado con succión, bien lavado con agua y recristalizado
15 en metanol. Se obtienen 4 g de éster metílico de ácido 3-ni
tro-4-(4'-benciloxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-ami
no-sulfonil-benzoico en forma de cristales amarillos de pun
to de fusión: 132°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-benciloxifenoxi)-
20 -5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

94 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-
-(4'-benciloxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sul
fonil-benzoico son disueltos en 1,5 litros de dimetilforma
mida e hidrogenados durante 6-7 horas con níquel Raney a
25 la temperatura ambiente y a presión normal. Después de ello

se separa por filtración y la solución transparente se añade gota a gota a hielo/agua. El éster metílico de ácido 3-amino-4-(4'-benciloxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico, precipitado, es recristalizado en metanol. Se obtienen aproximadamente 70 g en forma de cristales blancos de punto de fusión: 170°C.

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrólo-4-(4'-benciloxifenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

43,5 g de "aminoéster" (9b) y 13 ml de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano son calentados a reflujo durante 1 hora en 250 ml de ácido acético glacial. Después de ello el producto es precipitado vertiendo la mezcla de reacción en hielo/agua, es filtrado con succión, lavado con H₂O y recristalizado en CH₃OH (adición de carbón activo).

Punto de fusión: sinteriza a partir de 80°C, se convierte en aceite altamente viscoso que se vuelve fluido a 105-110°C.

Ejemplo 10.

Ester metílico de ácido 3-N-pirrólo-4-anilino-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-anilino-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

52,5 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico son disueltos en 360 ml de dimetilformamida absoluta y ca-

lentados a 100°C. A continuación se añaden gota a gota con agitación 18 ml de anilina y se mantiene la mezcla de reacción durante 3 horas a 100°C. El producto es precipitado vertiendo la solución en 2 litros de hielo/agua, es aislado y bien lavado con H₂O. Para la purificación, el producto es extraído por ebullición con 250 ml de CH₃OH y un poco de acetona. Cristales de punto de fusión: 182-183°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-anilino-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

10 40,7 g de "nitroéster" (10a) son disueltos en 600 ml de dimetilformamida e hidrogenados a 50°C y 50 atmósferas durante 8 horas, con níquel Raney en calidad de catalizador. La solución filtrada es incorporada con agitación en 2 litros de hielo/agua, el producto precipitado es aislado y re-cristalizado en glicolmonometiléter.

15 Cristales incoloros de punto de fusión: 227-228°C.

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-anilino-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

20 11,3 g de "aminoéster" (10b) son disueltos en 130 ml de ácido acético glacial y se añaden 4,5 ml de 1,2-dimetoxitetrahydrofurano. Después de 15 minutos a reflujo se incorpora la mezcla con agitación en 500 ml de hielo/agua, se aísla el producto precipitado y se le lava
25 varias veces con agua.

Recristalización en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Punto de fusión: 185°C.

Ejemplo 11.

5 Ester metílico de ácido 3-N-pirroló-4-(3',4'-metilendioxi-
fenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(3',4'-metilendioxi-
fenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

96 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-
-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico y
10 58 g de 3,4-metilendioxi-fenolato sódico son mezclados con
500 ml de dimetilformamida absoluta y agitados a 120°C duran-
te 2 horas. La mezcla es incorporada con agitación en 4 li-
tros de hielo/agua. El producto de color amarillo claro pre-
cipitado es separado y recristalizado en n-butenol o en
15 CH_3OH / acetona. Punto de fusión: 216-217°C.

b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(3',4'-metilendioxi-
fenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

76 g del compuesto nitrado del ejemplo 11a
son disueltos en aproximadamente 500 ml de dimetilformamida
20 absoluta e hidrogenados con níquel Raney, en calidad de ca-
talizador, durante 8 horas a la temperatura ambiente y 50
atmósferas. La solución filtrada es después de ello incorpo-
rada gota a gota en hielo/agua y el producto precipitado es
recristalizado en CH_3OH después de la separación.

25 Cristales incoloros de punto de fusión: 190-

191°C.

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(3', 4'-metilendioxi-fenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

5 11,5 g de "aminoéster" (ejemplo 11b) son calentados a reflujo durante 1 hora junto con 4 ml de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en 150 ml de ácido acético glacial. El producto es precipitado incorporando gota a gota en 1,5 litros de hielo/agua. Recristalización en glicolmonometil-
10 éter, punto de fusión: 206°C.

Ejemplo 12.

Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilanilino)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

15 a) Ester metílico de ácido 3-nitro-4-(4'-metilanilino)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

 0,2 moles de éster metílico de ácido 3-nitro-4-cloro-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico son disueltos a 100°C en 500 ml de dimetilformamida y a continuación se añade gota a gota una solución de 0,33 moles
20 de para-toluidina en 200 ml de dimetilformamida absoluta. Después de 4 horas se incorpora la mezcla con agitación en hielo/agua y se separa el producto precipitado.

 Recristalización en CH₃OH, cristales amarillos de punto de fusión 210°C.

25 b) Ester metílico de ácido 3-amino-4-(4'-metilanilino)-5-

-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico.

62,4 g de éster metílico de ácido 3-nitro-
-4-(4'-metilanilino)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sul
fonil-benzoico son disueltos en 1,5 litros de dimetilfor-
5 mamida e hidrogenados en presencia de níquel Raney duran-
te 8 horas a 50°C y 50 atmósferas. Después de ello el ca-
talizador es separado y el producto filtrado es incorpora-
do con agitación en hielo/agua. Punto de fusión: 186-188°C

c) Ester metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilanilino)

10 -5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico

0,1 moles de éster metílico de ácido 3-ami-
no-4-(4'-metilanilino)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-
sulfonil-benzoico son disueltos en 400 ml de ácido acético
glacial y calentados a reflujo. Después de añadir 15 ml de
15 2,5-dimetoxitetrahidrofurano se calienta durante 30 minu-
tos más y luego se incorpora la mezcla con agitación en 3
litros de hielo/agua. El producto precipitado puede ser re-
cristalizado en CH₃OH. Punto de fusión: 169-173°C.

Por saponificación con NaOH 2 n hasta la so-
lución transparente, el producto puede ser transformado en
20 el ácido 3-pirrolo-4-(4'-metilanilino)-5-sulfamoil-benzoi-
co. Cristales de color amarillo claro en CH₃OH/H₂O de pun-
to de fusión: 226-228°C.

25 d) Hidrogenación para formar ácido 4-(4'-metilanilino)-3-
(1-pirrolidinil)-5-sulfamoil-benzoico

El éster metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfenilo)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico obtenido según c) es suspendido como producto bruto en metanol y es hidrogenado en presencia de Pd/C en
5 calidad de catalizador a 100°C y 150 atmósferas durante 16 horas. El producto filtrado es concentrado hasta sequedad y calentado con NaOH 2 n hasta la solución transparente. Luego se ajusta a pH 4 con NaOH 2 n y se recristaliza el producto precipitado en CH₃OH/H₂O. Cristales amarillos de
10 punto de fusión 188-191°C.

Ejemplo 13.

Acido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico

17 g de éster metílico de ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfenoxi)-5-N,N-dimetilamino-metilen-amino-sulfonil-benzoico (véase Ejemplo 2c) son suspendidos en NaOH 2
15 n y algo de CH₃OH, y son calentados a reflujo hasta la solución transparente. Después de ello se precipita desde la solución fría por adición de HCl 4 n, hasta un valor de pH de 3-4, el ácido 3-N-pirrolo-4-(4'-metilfenoxi)-5-sulfamoil-benzoico. El producto es filtrado con succión, lavado
20 con H₂O y recristalizado en CH₃OH/H₂O.

Se obtienen 12,7 g de punto de fusión:

205-208°C.

Ejemplo 14.

25 Acido 3-N-pirrolo-4-(4'-clorofenoxi)-5-sulfamoil-benzoico

El éster del Ejemplo 5c es suspendido en NaOH 2n y calentado a reflujo hasta la solución transparente. Se agita posteriormente durante media hora y se acidifica a pH 3-4 con ácido clorhídrico 2 n. El producto precipitado es aislado, recristalizado en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ + carbón activo y después de ello en diisopropiléter, por adición de n-hexano a la solución caliente filtrada, o se reprecipita.

Pólvo de color beige de punto de fusión

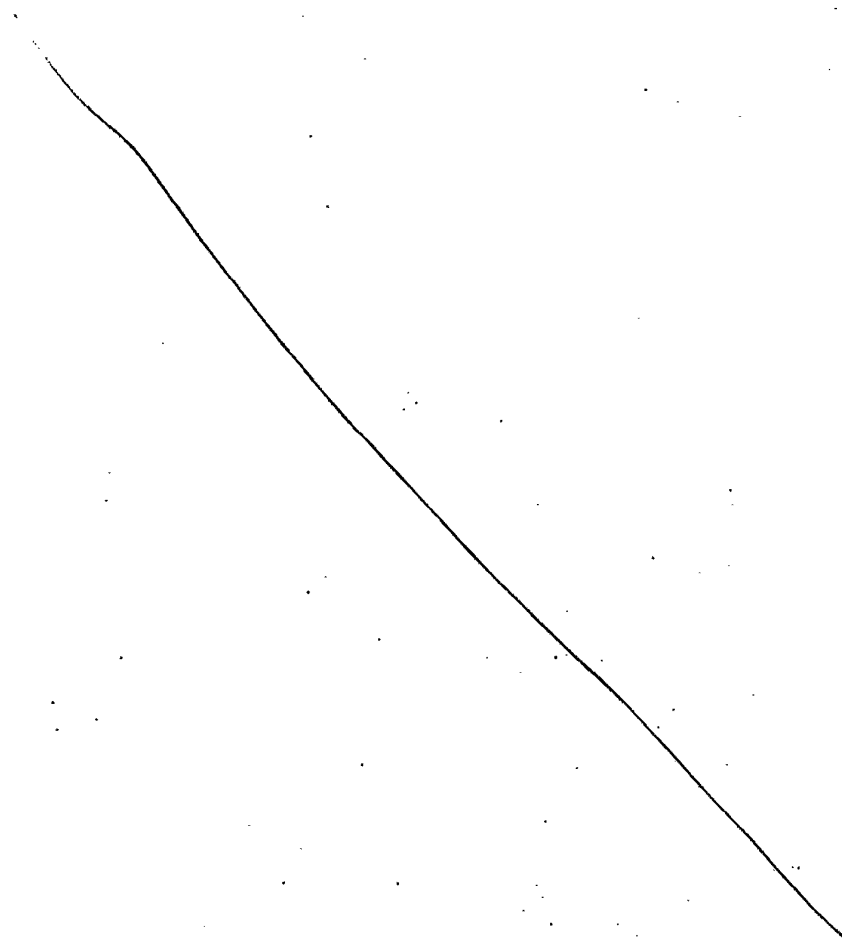
209-214°C.

10

15

20

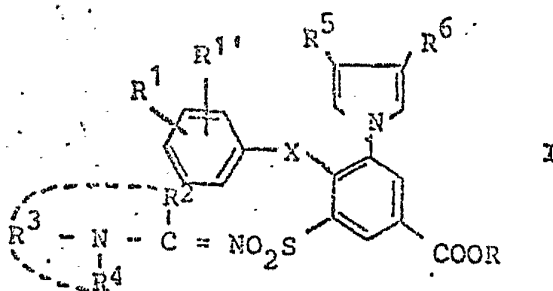
25



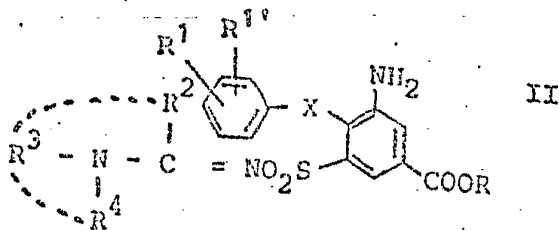
REIVINDICACIONES

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

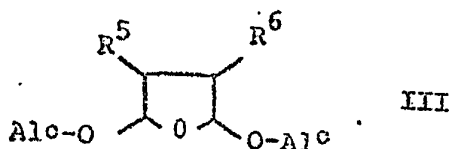
1.ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrolo-benzoicos de la fórmula general I



en la que R significa hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono; R^{II} y $R^{I'}$ significan hidrógeno, halógeno, CF_3 , grupos alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo o amino eventualmente protegidos en las distintas posiciones del anillo o, en común, el grupo 3,4-metilendioxi; R^2 , R^3 y R^4 significan grupos alcoholo inferiores, pudiendo R^2 ser también hidrógeno y/o en cada caso dos de los sustituyentes R^2 , R^3 o R^4 pueden estar unidos también cíclicamente entre sí; R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 2 átomos de carbono; y X representa O, S, NH ó CH_2 , caracterizado porque se hacen reaccionar derivados de ácido benzoico sustituidos con amino en posición 3, de la fórmula general II



5 en la que R hasta R⁶ y X tienen los significados arriba
indicados, con 2,5-dialcoxitetrahidrofuranos de la fórmula
III



15 en la que los radicales R⁵ y R⁶ tienen los significados
arriba indicados y Alc representa un grupo alcoholilo con 1
a 4 átomos de carbono (preferiblemente metilo), y eventual-
mente a continuación se hidrolizan los compuestos obtenidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de ácidos pirrolo-benzoicos.

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

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

Madrid, 29. MAR 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

25

30

160378

VAL