

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



| | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|-------------|----|----|
| 19 | ES | 11 | NUMERO | 4-65390 | 10 | A1 |
| | | 21 | | | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 23 DIC 1977 | | |

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

PATENTE DE INVENCION

20 JUL. 1978

| | | | | | |
|----|--------------|----|--------------------------|----|--------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | 16309/76 | | 24 de diciembre de 1.976 | | Suiza. |

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

| | |
|----|---|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION |
| | PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS 3-SULFAMOIL-5-PIRROLILAL- QUILBENZOICOS SUSTITUIDOS. |

| | |
|----|------------------|
| 71 | SOLICITANTE (ES) |
| | CIBA-GEIGY, AG. |

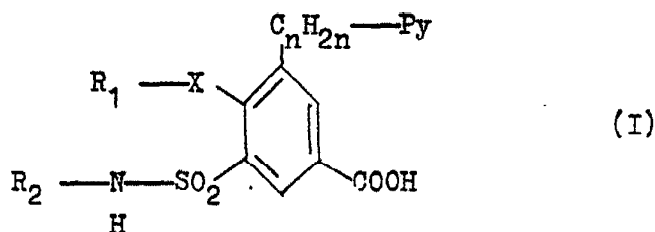
| | |
|--|---------------------------|
| | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| | Basilea, Suiza. |

| | |
|----|--------------------|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | Dr. Ernst Habicht. |

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

| | |
|----|---------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| | GOMEZ ACEBO. |

La invención se refiere a ácidos sulfamoilbenzóicos, especialmente a ácidos 3-sulfamoil-5-pirrolilalquilbenzóicos, sustituidos en la posición 4, de fórmula I



5. donde R_1 significa un resto arilo, en caso dado sustituido, X significa oxígeno o azúfre, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior o oxa-alquilo inferior o un resto arilo, Py significa un resto 1-pirrolilo, en caso dado sustituido, y n números enteros de 0 a 4, y las sales de tales compuestos, así como a procedimientos para su obtención, además a preparados farmacéuticos que contienen tales compuestos y a su empleo farmacéutico.
- 10.

- El resto arilo R_1 y el resto R_2 , siempre que éste no sea hidrógeno, alquilo inferior o oxa-alquilo inferior, son preferentemente fenilo o restos fenilo sustituidos por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro y/o amino. Aquí contiene cada uno de los restos fenilo preferentemente hasta dos sustituyentes iguales o diferentes entre sí, que pueden encontrarse en cualquier posición.
- 15.

- Un resto 1-pirrolilo sustituido Py está sustituido preferentemente por restos de alquilo inferior, preferentemente en las posiciones 3 y/o 4.
- 20.

En el resto alquileno C_nH_{2n} n es preferentemente distinto a 0.

- En relación con la presente descripción contienen los restos orgánicos designados con "inferior" hasta 7, espe-
- 25.

cialmente hasta 4 átomos de carbono.

Alquilo inferior es especialmente metilo, así como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc.-butilo, además, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo o n-heptilo.

5. Alcoxi inferior es en primer lugar metoxi, así como etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, o t-butiloxi, además, n-pentiloxi, n-hexiloxi o n-heptiloxi.

Oxaalquilo inferior es preferentemente alcoxi inferior-metilo, por ejemplo metoximetilo o etoximetilo.

10. Halógeno es especialmente cloro, así como fluor ó bromo, además iodo.

Los grupos amino son grupos amino primarios, así como secundarios o terciarios; estos últimos son especialmente los grupos mono- o di-alquilo inferior-amino.

15. Las sales de los compuestos de fórmula I son las sales metálicas o amónicas, especialmente aquellas con iones alcali o alcali-térreo, con amoniaco o aminas primarias, secundarias o terciarias mono- bi- o polivalentes, o iones amonio cuaternarios, o también las sales con intercambiadores de aniones.

20. Los compuestos de la presente invención muestran valiosas propiedades farmacológicas y se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de tales.

25. Así muestran los compuestos de la presente invención, de fórmula I, una elevación dependiente de la dosis, de larga duración, de la diuresis y saliuresis en el perro en un margen de dosificación a partir de 0,1 mg/kg/p.o. Especialmente interesante es también que la expulsión de úrea y electrolito, especialmente también la kaliuresis a partir de un nivel de dosificación que corresponde aproximadamente a 10 veces la dosifi-
- 30.

cación normal, tampoco se eleva considerablemente mediante un incremento esencial de la dosis, por lo que también al emplear dosis excesivas se reduce la tendencia a un desplazamiento del equilibrio electrolítico.

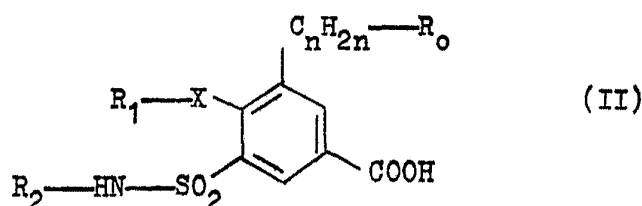
5. Los nuevos compuestos son por lo tanto valiosos diuréticos y salinúricos y se pueden emplear en administración enteral, por ejemplo, oral y parenteral para el tratamiento de la alta presión sanguínea y de perturbaciones en el equilibrio de electrolito y agua en el cuerpo, especialmente para el tratamiento de edemas cardiales, renales y otros, pudiéndose administrar, en caso dado, en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como antihipertensivos, por ejemplo, reserpina, clonidina, α -metildopa, guanetidina, oxprenolol, hidralazina o dihidralazina.

10. La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I donde Py significa 1-pirrolilo en caso dado sustituido en la posición 3 y/o 4 por alquilo inferior, por ejemplo metilo, n es un número entero de 1 a 4, R₁ significa fenilo, alquilo inferior-fenilo, tal como metilfenilo, alcoxi inferior-fenilo, tal como metoxifenilo o halogenofenilo, por ejemplo clorofenilo X significa oxígeno o azufre y R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo, metilo, así como las sales, de metal, tales como las sales de metal alcalino o alcalinotérreo, o las sales amónicas de tales compuestos, farmacéuticamente utilizables.

15. La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I donde Py significa 1-pirrolilo, n es números enteros de 1-3 en primer lugar 2 ó 3, R₁ significa fenilo, X significa oxígeno o, preferentemente, azufre, y R₂ significa hidrógeno, así como las sales especialmente las sales

metálicas, tales como las sales de metal alcalino o alcalino térreo o las sales amónicas de tales compuestos, farmacéuticamente utilizables.

5. Los compuestos de la presente invención de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, transformando en un compuesto de fórmula II



10. donde R_0 significa un grupo transformable en un resto 1-pirrolilo Py en caso dado sustituido, o en una sal del mismo, R_0 es un resto 1-pirrolilo, Py, en caso dado sustituido, y, si se desea, un compuesto de fórmula I obtenible según la presente invención se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal y/o un compuesto libre obtenido en una sal.

15. Como sales de los productos de partida de fórmula II se pueden emplear las sales metálicas o amónicas o, en caso de que R_0 sea un grupo básico, también las sales de adición de ácido, tales como las sales con ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico, además también las sales internas.

20. Compuestos de partida de fórmula II, utilizables según la presente invención, son preferentemente aquellos donde R_0 es un grupo amino primario. Estos se hacen reaccionar, por ejemplo, con un 1,4-dioxo-butano, en caso dado sustituido, o un derivado carbonilo reactivo del mismo, pudiéndose emplear un
25. 1,4-dioxo-butano o un derivado del mismo también en forma de un fenol o derivado enólico, tal como de un enól éter, por ejem

- plo, enol-alquilo inferior-éter o enol éster, por ejemplo , enol-alcanoilo inferior-éster. Bajo un derivado carbonilo reactivo de un 1,4-dioxo-butano, en caso dado sustituido, se entiende un compuesto que como tal reacciona con el producto de partida de fórmula II, donde R_0 significa amino, bajo formación del grupo 1-pirrolilo, o que bajo las condiciones de reacción se transforma en el 1,4-dioxo-butano en que se basa o en otro compuesto 1,4-dioxo-butano reactivo, y después puede reaccionar con el producto de partida de fórmula II donde R_0 es amino, bajo formación de un grupo 1-pirrolilo, en caso dado sustituido.

- Derivados carbonilos reactivos de un 1,4-dioxo-butano, en caso dado sustituido son, por ejemplo, los compuestos de adición geminales, tales como los correspondientes hidratos, halógeno- por ejemplo, cloro- o bromohidrina, cianhidrinas o compuestos metálicos, tales como los compuestos de metal alcalino o bien alcalino térreo, por ejemplo, los compuestos de bisulfito sódico.

- Los derivados carbonilo reactivos preferentes de un 1,4-dioxo-butano, en caso dado sustituido, son sus acetales y acilales, además, los correspondientes compuestos tio (tioacetales o -acilales) o compuestos amino, (aminales), así como los derivados mixtos de esta clase. Los acetales comprenden los mono- o diacetales y los correspondientes -semiacetales, además los anhídridos de los semiacetales y los acilales comprenden los correspondientes compuestos acilálicos. Los derivados mixtos de esta clase son, por ejemplo, los halogenoéter geminales, especialmente α -cloro- y α -bromo-éter. Los anhídridos de los compuestos semiacetálicos y semiacilálicos son especialmente los correspondientes compuestos de tetrahidrofurano que

- en la posición 2 y 5 llevan un grupo hidróxi eterado o esterificado. Los grupos hidroxí eterados en los compuestos acetálicos son en primer lugar los grupos alcoxi inferior, por ejemplo, los grupos metoxi o etoxi, mientras que en los compuestos acilálicos los grupos hidroxí esterificados representan en primer lugar grupos de alcanoiloxi inferior, por ejemplo, grupos acetiloxi, grupos benzoilo o halógeno, especialmente cloro o bromo. Compuestos acetálicos a emplear preferentemente como derivados reactivos de un 1,4-dioxo-butano son los 2,5-dialcoxi inferior-tetrahidrofuranos, en caso dado sustituido, por ejemplo, 2,5-dimetoxi- o 2,5-dietoxi-tetrahidrofurano.

- Otros derivados carbonilo reactivos de un 1,4-dioxo-butano, en caso dado sustituidos, son los correspondientes compuestos imino, en caso dado N-sustituidos, especialmente N-hidroxi- o N-alcoxi inferior-sustituidos, así como los ácidos 2,3,4,5-tetrahidroadípicos, en caso dado sustituidos, especialmente aquellos que bajo las condiciones de reacción bajo pérdida de dos moles de agua a través de ácidos α -cetocarboxílicos, bajo pérdida de dos moles de dióxido de carbono se transforman en los correspondientes compuestos 1,4-dioxobutano, en el caso del ácido mático, por ejemplo, en succinaldehido, que con el grupo amino R_0 del producto de partida de fórmula II forman un resto 1-pirrolilo, en caso dado sustituido.

- Los derivados de adición y de sustitución anteriormente mencionados de 1,4-dioxobutanos, en caso dado sustituidos, o de sus enol-tautómeros, se obtienen, en forma en sí conocida, en caso dado directamente antes o durante el desarrollo del procedimiento de la presente invención, pudiéndose ser tales derivados tan reactivos y/o inestables que no sea necesario o conveniente su aislamiento previo.

- Como ejemplos de los 1,4-dioxobutanos utilizables según la presente invención se han mencionados los succinaldehidos, en caso dado sustituidos, especialmente succinaldehido, 2-metil- y 2,3-dimetil-succinaldehido o levunil-aldehido,
5. como ejemplos de los derivados de adición y/o sustitución aislables según la presente invención de los 1,4-dioxobutanos, en caso dado sustituidos, los 1,1,4,4-tetraalcoxi inferior-butanos, por ejemplo, succinaldehido-bis-dimetilacetal (es decir 1,1,4,4-tetrametoxibutano), succinaldehido-mono-dietilacetal;
10. anhidro-(succinaldehido-bis-monoalquilo inferior-acetales), por ejemplo, 2,5-dimetoxitetrahidrofurano; el producto de adición de bis-bisulfito del succinaldehido; la butan-1,4-dioxima y sus compuestos O-metílicos; succinaldehido-cianhidrina; succinaldehido-bis-aminales, por ejemplo, 1,2-bis-(1,3-difenil-2-
15. imidazolidinil)-etano; los acilales, tales como succinaldehido-monohidrato-diacetato (es decir 4,4-diacetoxobutiraldehido), 2,5-diacetoxitetrahidrofurano o 2,5-dibromotetrahidrofurano; los fenoléteres tales como 1,4-difenoxibutadieno y enolésteres tales como 1,4-diacetoxibutadieno y, como derivado mixto de esta clase, por ejemplo, el 2-cloro-5-aliloxi-tetrahidrofurano.
20. La reacción de la presente invención se efectua en forma en sí conocida en presencia o bajo ausencia de un disolvente y/o de un reactivo adicional, que, por ejemplo, pueda transformar un derivado de un 1,4-dioxo-butano en la forma reac-
25. tiva, tal como de un ácido y, en caso necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, tal como atmósfera de nitrógeno. Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, un material de partida de fórmula II con un succinaldehido en caso dado sustituido,
30. o un acetal del mismo, especialmente con un tetrahidrofurano

- 2,5-disustituido que en la posición 2 y 5 contenga un grupo hidroxil eterado, tal como 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, por ejemplo, por calentamiento en ácido acético glacial en analogía al procedimiento elaborado por N. Clauson-Kaas y Z. Tyle, Acta Chem. Scand. 6, 667 (1952) y 6,867 (1952).
5. Los 1,4-dioxobutanos en caso dado sustituidos y derivados, necesarios para el procedimiento de la presente invención son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida.
10. Los productos de partida de fórmula II, donde n representa 2-4, se pueden obtener, por ejemplo, transformando los compuestos de fórmula II, donde R₀ significa un grupo amino y n es 0, obtenibles según P.W. Feit, J. Med. Chem. 14 432 (1971), en los cloruros diazónicos y estos con un derivado de ácido carboxílico olefínico adecuado, preferentemente una amida o nitrilo correspondiente, por ejemplo, acrilamida, acrilonitrilo o metacrilamida, a temperaturas, preferentemente inferiores a 50°C y en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, cloruro de cobre II. De los compuestos de 2-cloro-2-carbamoil alquilo o -2-cianalquilo así formados se elimina el cloro en forma conocida, por ejemplo, por reducción con cinc y ácido acético glacial. Los compuestos de 2-cianalquilo o bien 2-carbamoilalquilo que así se forman se pueden someter entonces a un acortamiento de la cadena alquilo en un átomo a la disociación de amida de ácido, por ejemplo, según Hoffmann o Schmidt,
15. o también transformar por reducción del grupo nitrilo o amida, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de óxido de platino, en ácido acético glacial o con níquel Raney, en aminas de fórmula II. De esta manera se obtienen bien las
20. aminas de fórmula II donde n es 2, 3 ó 4.
25. aminas de fórmula II donde n es 2, 3 ó 4.
30. aminas de fórmula II donde n es 2, 3 ó 4.

- Las aminas de fórmula II, donde n es 1, se pueden obtener preferentemente por reacción de las sales diazónicas arriba mencionadas con un cianuro de metal alcalino según Sandmeyer y a continuación reducción del nitrilo formado, o
5. bien haciendo reaccionar las sales diazónicas con formaldoxima según W.P. Beech, J. Chem. Soc., 1954, 1297, con lo que la aldoxima formada se transforma aún bajo las condiciones de reacción y bajo disociación de agua en el nitrilo arriba mencionado que se puede reducir como arriba indicado.
10. Una variante del procedimiento de arriba consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, donde R₀ significa un grupo sulfinilo, con un butadieno, en caso dado sustituido, por ejemplo, el mismo butadieno o un butadieno sustituido por alquilo inferior, tal como 2,3-dimetilbutadieno.
15. Esta reacción se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, en presencia de una base, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, preferentemente en presencia de un disolvente inerte, tal como de un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, o de un
20. éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno. Aquí se forma bajo las condiciones de reacción un producto intermedio de fórmula II donde R₀ significa un resto 1-oxido-3,6-
25. dihidro-1,2-tiazin-1-ilo, en caso dado sustituido. Un producto intermedio de éstos se transforma bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, al calentar en presencia de bases, preferentemente de hidróxidos de metal alcalino, bajo disociación de dióxido de azufre e hidrógeno sulfurado en el compuesto de
30. fórmula I de la presente invención.

Los productos de partida se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos de fórmula II, donde R_0 significa amino, con cloruro tionílico.

5. Según otro procedimiento se obtienen los compuestos de fórmula I de la presente invención, donde n es distinto a 0, también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, donde R_0 significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, con una sal de un pirrol, en caso dado sustituido.

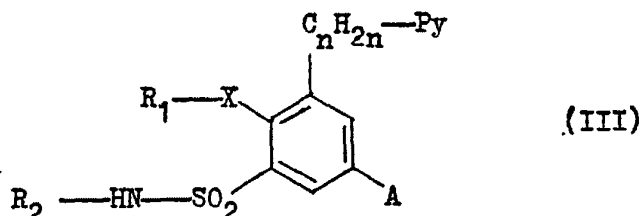
10. Un grupo hidroxí R_0 esterificado, capaz de reacción, es un grupo hidróxi esterificado con un ácido fuerte, por ejemplo, con un ácido inorgánico, tal como un ácido mineral fuerte, por ejemplo, un hidrácido halogenado, o un ácido orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico orgánico correspondiente, por ejemplo, un ácido alcano inferior-sulfónico o un ácido bencenosulfónico, preferentemente sustituido. R_0 representa en este caso en primer lugar halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, o alquilo inferior-sulfoniloxi, por ejemplo, metilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, 4-metilfenilsulfoniloxi, 4-bromofenilsulfoniloxi o 3-nitro-
15. fenilsulfoniloxi. Una sal de un pirrol, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, una sal metálica, especialmente una sal potásica.

25. La reacción se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, bajo ausencia o en presencia de un disolvente, tal como un disolvente anhidro, polar, no ácido, preferentemente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida o triamida del ácido hexametilfosfórico, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

30. Los productos de partida de fórmula II, donde R_0

5. significa un grupo hidroxí esterificado, se pueden obtener, por ejemplo, transformando en los compuestos de fórmula II, donde R_0 significa amino, el grupo amino, por ejemplo, a tres del grupo diazónico en el grupo hidróxi y éste por esterificación, por ejemplo, por tratamiento con un agente de halogenización, por ejemplo, cloruro tionílico, o en un cloruro de ácido sulfónico orgánico, en el grupo hidróxi esterificado R_0 .

10. Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I consiste en transformar en un compuesto de fórmula



donde A significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, el grupo A en el grupo carboxilo libre y, si se desea, efectuando las etapas adicionales arriba indicadas.

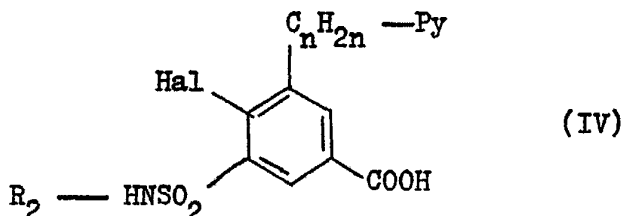
15. El grupo A representa especialmente un grupo carboxilo esterificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo o un α -fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o difeniletotoxicarbonilo, además, un grupo carboxi amidado, tal como carbamoilo en caso dado N-sustituido o ciano.

20. La transformación de arriba de un grupo A en el grupo carboxi libre se efectua en forma conocida, por ejemplo, por solvolisis, especialmente hidrólisis en medio ácido o, preferentemente debilmente alcalino, o, en caso de emplear un producto de partida de fórmula III donde A significa un grupo α -aril -
 25. alquilo inferior, por reducción, en primer lugar por tratamien-

to con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, preferentemente paladio, paladio-carbón o paladio sobre sulfato de bario.

5. Los productos de partida de fórmula III se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, según el procedimiento de arriba partiendo de los compuestos de fórmula II donde R_0 significa en primer lugar amino y donde en lugar del grupo carboxilo libre existe un grupo carboxilo funcionalmente modificado, tal como un grupo carboxilo esterificado o amidado o ciano.

10. Otro procedimiento para la obtención de los compuestos de la presente invención de fórmula I consiste en hacer reaccionar un derivado de pirrolilo de fórmula



15. donde Hal significa halógeno, con un compuesto de fórmula R_1-X-M (V) donde M significa hidrógeno o un ligador de metal, y, si se desea, se efectúan las etapas adicionales arriba indicadas.

20. Un átomo de halógeno Hal es, por ejemplo, fluor, cloro o bromo, mientras un ligador de metal M es en primer lugar un metal alcalino, especialmente sodio.

25. La reacción de arriba se efectúa en forma en sí conocida trabajándose preferentemente en presencia de un disolvente aprótico, fuertemente polar, por ejemplo, triamida de ácido hexametilfosfórico, y a temperaturas más elevadas, por ejemplo, superiores a 100°C , preferentemente a $130-160^{\circ}$, así

como en una atmósfera de gas inerte.

5. Los productos de partida de fórmula IV se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, según el procedimiento de arriba partiendo de compuestos de fórmula II donde R_0 significa especialmente amino y donde, en lugar del grupo R_1-X existe un átomo de halógeno Hal. Un producto de partida adecuado de esta clase es el ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-amino-benzóico descrito por P.W.Feit et al., J. Med. Chem. 13, 1071 (1970).

10. Los compuestos de fórmula I obtenibles según la presente invención se pueden transformar en forma en sí conocida en otros compuestos de fórmula I. Así se puede sustituir en los compuestos de fórmula I un átomo de hidrógeno R_2 que se encuentra en el átomo de nitrógeno del sulfamoilo, mediante procedimientos de alquilación en sí conocidos, por un resto alquilo inferior-o alcoxi inferior-alquilo inferior, o por tratamiento con formaldehído en presencia de un alcohol inferior por un resto alcoxi inferior-metilo, o en un compuesto de fórmula I, donde R_2 es el grupo metoximetilo, transformar el grupo metoxi por tratamiento con otro alcohol inferior en un grupo alcoxi inferior-metilo correspondiente.

15.

20.

25. Los compuestos libres obtenibles según la presente invención se pueden transformar en forma en sí conocida en sus sales, por ejemplo, por tratamiento con un reactante formador de sal metálica, tal como de un metal alcalino o un compuesto alcalino, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, amida de metal alcalino, óxido o hidróxido de metal alcalino, un carbonato o bicarbonato alcalino, o una sal de metal alcalino adecuada, de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, α -etilcapronato sódico, o con amoniado, con una amina o un intercam-

30.

biador de cationes adecuados.

Las sales obtenidas se pueden transformar en el compuesto libre en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un reactante ácido, por ejemplo, un ácido mineral.

5.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado del mismo, en caso dado de una sal.

10.

En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

15.

La presente invención se refiere asimismo a los preparados farmacéuticos que contienen los compuestos de fórmula I o las sales del mismo farmacéuticamente utilizables. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquellos que son adecuados para la administración enteral, tal como oral o rectal, así como parenteral, que contienen la sustancia activa farmacológica sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie de los seres de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

20.

25.

Los nuevos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 95%, preferentemente desde un 20 hasta un 90% aproximadamente de sustancia

30.

activa. Preparados farmacéuticos de la presente invención son, por ejemplo, las formas de unidades de dosificación tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas.

5. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos para administración oral combinando la sustancia activa con excipientes sólidos, una mezcla obtenida
10. en caso dado se granula y la mezcla o bien granulado, si se desea o si es necesario después de agregar agentes auxiliares adecuados, se elabora a tabletas o núcleos de grageas.

15. Excipientes adecuados son especialmente materiales de carga tales como azúcar, por ejemplo, láctosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato cálcico, además, aglutinantes, tales como engrudos de fécula, utilizando, por ejemplo, féculas de maiz, de trigo, de arroz
20. o de patata, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa hidroxipropilmetilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o si se desea, agentes de disgregación tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetilica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato
25. sódico. Agentes auxiliares son, en primer lugar, agentes reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de
30. las grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado

- resistentes a los jugos gástricos, empleándose entre otras soluciones de azúcar concentradas que en caso dado contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos
5. soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica o ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las tabletas o a los revestimientos de las grageas se les pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para la identificación o caracterización de distintas dosis de sustancia activa.
- 10.

- Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas duras de gelatina así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como féculas, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado con estabilizadores. En las cápsulas blandas se encuentra la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, pudiendo asimismo haberse agregado estabilizadores.
- 15.
- 20.

- Como preparados farmacéuticos de aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica de supositorios. Como masa básica de supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafínicos, los polietilenglicoles o
- 25.
- 30.

los alcoholes superiores. Además se pueden emplear también cápsulas rectales de gelatina que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica; como masa básica entran en consideración por ejemplo los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Para la administración parenteral son adecuadas, en primer lugar, las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además las suspensiones de la sustancia activa, tales como las correspondientes suspensiones inyectables oleaginosas, empleándose disolventes lipófilos adecuados o vehículos tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o éster de ácido graso sintético, por ejemplo, oleato etílico o triglicéridos o suspensiones inyectables acuosas que contengan sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica sódica, sorbita y/o dextrano, y, en caso dado, también estabilizadores. Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo no limitan ésta en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1.-

Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-[1-pirrolil]-benzónico

Una mezcla de ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-amino-benzónico (3,08 g = 10 m moles; P.W.Feit, J.Med.Chem. 14,432 (1971)), 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (1,32 g = 10 m moles) y 5 cc de ácido acético glacial se calienta en el baño de aceite durante 15 minutos bajo reflujo, se seca en vacío y se recristaliza en éster acético; el compuesto funde a 209-210°C.

EJEMPLO 2.-

Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-[1-pirrolil)-etil]-benzónico.

Una suspensión de hidrocioruro de ácido 3-sulfamoil-

4-fenoxi- 5- β -aminoetil-7-benzóico (1,86 g = 5 m moles) en 10 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico (Hexametapol) se disuelve a 90-100°, se mezcla con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (0,7 g = 5,5 m moles) y se hace reaccionar durante 20 minutos a esta temperatura. Después de enfriar, verter en agua, acidificar con ácido acético glacial, extraer con éster acético, secar la solución con sulfato sódico, filtrar a través de gel de sílice, evaporar, recoger 2 veces en benceno y evaporar se obtiene una resina marrón que se recoge en 20 cc de benceno, después de agregar 5 cc de ciclohexano se filtra y se hace cristalizar con ulterior ciclohexano. El producto en bruto (p.f. 205-209°, descomposición) se purifica por repetidas recristalizaciones en éster acético-ciclohexano: p.f. 216-218° (descomposición).

El producto de partida, el hidrocloreuro del ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -aminoetil-7-benzóico se obtiene como sigue:

Una solución preparada de ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-amino-benzóico (15,6 g = 50 m moles; P.W.Feit, J. Med. Chem. 14, 432 (1971)), ácido acético glacial (50cc) y ácido clorhídrico concentrado (12 cc) se diazota a 0-5°C mediante goteado de una solución de nitrito sódico (3,5 g) en 25 cc de agua, (15mn), se sigue agitando durante 30 minutos, se mezcla con una solución de acrilamida (3,55 g = 50 m moles) en 40 cc de acetona e inmediatamente a continuación con 2,5 g de cloruro de cobre-(II)- (CuCl₂ · 2H₂O) y la solución de color verde oliva se calienta lo más rápidamente posible a 40° iniciándose bajo reacción debilmente exotérmica un fuerte desarrollo de nitrógeno. La temperatura se mantiene mediante un baño de enfriamiento entre 40 y 45°C. Terminado el desarrollo de nitróge-

no (15 mm) se mantiene aún durante 30 mn a 40°C. A continuación se retira la acetona, el agua y el ácido acético glacial en vacío. El residuo resinoso se extrae con ácido clorhídrico 2-n y éster acético, las dos bases se separan y la fase acuosa se agita dos veces con éster acético. La fase ésteracética se seca después de lavar con agua, se filtra y se evapora: ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -carbamoil- β -cloroetil-benzóico en bruto, que se sigue elaborando sin ulterior purificación:

8,5 g del producto en bruto anterior se disuelven en 25 cc de ácido acético glacial, se agita con 4 g de polvo de cinc, primeramente a temperatura ambiente, después durante 3 horas a 80-85°, se separa por filtración el polvo de cinc en exceso, éste se lava ulteriormente con ácido acético glacial y la solución se evapora en vacío. El polvo de cinc se disuelve en ácido clorhídrico diluido y los copos residuales se reúnen, después de separar por succión y lavar ulteriormente con agua, con el restante producto en bruto.

Los residuos reunidos, secados, se recogen en poco éster acético y se cristaliza:

ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -carbamoiletil-benzóico, después de recrystalizar en metanol-éter p.f. 222-224°. Después de recrystalizar en etanol se encuentra el punto de fusión en 227-229°.

La misma amida se puede obtener también de la manera siguiente:

Una suspensión de ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-amino-benzóico (30,8 g = 0,1 moles) en 100 cc de ácido acético glacial se disuelve mediante adición de ácido clorhídrico concentrado (24 cc = 0,28 moles) a temperatura ambiente, la solución se en-

fria a 5° y bajo buena agitación y enfriamiento se mezcla a 5-10°, en el transcurso de 15 minutos, con una solución de nitrato sódico (6,9 g = 0,1 moles) en 80 cc de agua y después de agitar durante otros 15 minutos a 5°C con 7 g de acrilonitrilo (0,107 moles) en 80 cc de acetona y después con 5 g de cloruro de cobre (II). 2H₂O (0,03 moles).

La solución se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y a continuación se calienta inmediatamente en el baño maria caliente a 35°C iniciándose bajo reacción exotérmica un fuerte desarrollo de nitrógeno que, mediante esmerado enfriamiento se mantiene en límites en 35° y que ha terminado después de 15 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con acetona y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en éster acético y se lava con solución salina diluida, se seca, se filtra y se evapora. Después de volver a recoger el residuo en éter, separar las partes insolubles y evaporar se obtiene el ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -ciano- β -cloroetil]-benzóico en bruto que se sigue elaborando como sigue:

130 g del cloronitrilo anterior (0,37 moles) disueltos en 400 cc de ácido acético glacial se mezclan en el transcurso de 15 minutos con 65 g de polvo de cinc industrial con lo que la temperatura interior sube a 50°C y se calienta durante otras tres horas a 80-85°C. Después de filtrar, lavar ulteriormente con ácido acético glacial y evaporar el filtrado se reparte el residuo entre ácido clorhídrico 2-n y éster acético. La capa ésteracética se lava con agua, se seca y evapora, se recoge aún dos veces en benceno y se evapora y el residuo se recrystaliza en éster acético: ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -cianoetil]-benzóico, p.f. 212-216°. El nitrilo anterior se puede saponificar en forma ácida o alcalina:

a) Saponificación ácida:

El nitrilo (21,2 g) se disuelve en 200 cc de ácido sulfúrico concentrado (20°C) y en el baño de hielo se enfria a 5°, se mezcla con 10 g de hielo, con lo que la temperatura sube espontáneamente a 30°C, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, el producto formado se vierte sobre 2 kg de hielo, la mezcla se extrae tres veces con éster acético, la solución del extracto se evapora después de lavar con agua y secar y la resina marrón que queda, el ácido 3-sulfamoi-4-fenoxi- β -carbamoiloetil-7-benzóico en bruto se hace cristalizar frotando con etanol o se sigue elaborando directamente.

b) Saponificación alcalina:

El nitrilo (67,8 g = 0,195 moles) se suspende a temperatura ambiente en 970 cc de agua y cuidadosamente, en porciones, se mezcla con un total de 16,5 g de bicarbonato sódico, La solución que se forma se mezcla a temperatura ambiente con el primer tercio de un total de 390 cc de peróxido de hidrógeno (al 30%) y con algo de solución de sosa 2-n se ajusta a un pH de 8. Esta solución se calienta durante dos horas a 60° con lo que se desarrolla oxígeno y después se procede en forma idéntica con el segundo y finalmente con el tercer tercio del peróxido de hidrógeno (la solución se ajusta en cada caso a un pH de 8). Después de reposar durante la noche se agrega, para descomponer el peróxido de hidrógeno en exceso, una pequeña cantidad de bióxido de manganeso, en porciones, en el transcurso de dos horas, y el restante peróxido se destruye con algo de bisulfito sódico sólido. Después se acidifica debilmente todo y se extrae con éster acético, del éster acético se evapora y el residuo se recristaliza en etanol. Acido

3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -carbamoiletíl-benzóico, p.f. 227-229°.

El ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -carbamoiletíl-benzóico obtenido en una u otra forma, como descrito (32 g = 0,088 moles) se disuelve en metanol (450 cc), a 3°C se mezcla con bromo (14,8 g = 4,75 cc = 0,93 cc) y se sigue agitando aún durante 15 mm a 3-5°. Después se vierte una solución de metilato sódico, obtenida de 12,2 g de sodio y 500 cc de metanol, con lo que la temperatura sube a 15°C. La mezcla se hierve durante 30 minutos bajo reflujo, se evapora hasta sequedad, se disuelve en 500 cc de hielo/agua, se mezcla con 10 g de bisulfito sódico y con ácido clorhídrico 6-n se ajusta ácido. La suspensión que se forma se libera en el evaporador rotativo del bioxido de sulfuro y se extrae con éster acético. El residuo contiene el ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -(metoxicarbonilamino)-etil-benzóico en bruto, que se puede seguir reaccionando directamente o recrystalizar en poco éster acético, p.f. 192-196°.

El uretano anterior (4,2 g) se disuelve en 50 cc de lejía sódica 2-n, se calienta durante 6 horas a 80°, después de enfriar se acidifica con ácido clorhídrico 6-n, se extrae con éster acético y la fase acuosa se concentra a 40 cc, con lo que cristaliza el hidrocioruro del ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -aminoetil-benzóico. Los cristales se separan por succión, se lavan con poco alcanol y éter. La lejía madre se evapora hasta sequedad y se extrae con etanol y el extracto se evapora asimismo. Los productos en bruto obtenidos se pueden reunir y recrystalizar en metanol-éter. Hidrocioruro del ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -aminoetil-benzóico puro funde a 263-273° bajo descomposición y sublimación parcial.

EJEMPLO 3.-

Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- γ -(1-pirrolil)-propil-benzóico.

5. Una solución de hidrocioruro de ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- γ -aminopropil-benzóico (9,7 g = 25 m moles) en triamida de ácido hexametilfosfórico ("Hexametapol"; 50 cc) se mezcla bajo gas protector N₂ a 110° con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (4,5g) y se mantiene durante dos horas a esta temperatura. La solución negra se vierte, después de enfriar, en 500 cc de agua de hielo, se agita con éster acético (200 cc)
10. se filtra, se agita y la capa éster acética después de lavar con agua, se extrae con lejía sódica 2-n, debiéndose trabajar con rapidez, y el extracto alcalino se acidifica con ácido clorhídrico diluido.

15. El residuo resinoso precipitado se puede purificar nuevamente mediante disolución en éster acético y extracción con lejía sódica. Después de recrystalizar en cloroformo-ciclohexano se obtiene el ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- γ -(1-pirrolil)-propil-benzóico puro, p.f. 178-180°C.

20. La amina empleada como producto de partida se obtiene del ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- γ -cianetil-benzóico descrito en el ejemplo 2, por hidrogenación catalítica como sigue:

25. El nitrilo (3,46 g) se disuelve en 70 cc de metano saturado con amoníaco, se satura ulteriormente durante 30 mn con una presión de amoníaco de 5 par y, después de agregar 1 g de níquel Raney se hidrogena a 70-80 °C y una presión de hidrógeno inicial de 100 bar durante doce horas. Después se separa el catalizador por filtración, se lava ulteriormente con metanol y se evapora. Después de recoger en poca agua se acidifica,
30. se agita con éster acético y la fase acuosa ácida se vuel-

ve a evaporar, se seca y se extrae con etanol, el extracto etanólico se concentra a 30 cc y se mezcla con éter: cristaliza el hidrocioruro del ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi -5 γ -aminopropil-7-benzóico, p.f. 259-262°C.

5. EJEMPLO 4.-

Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -(1-pirrolil)-isopropil-7-benzóico.

10. Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -aminoisopropil-7-benzóico (9,7 g = 25 m moles) se recubre bajo nitrógeno con triamida de ácido hexametilfosfórico ("Hexametapol"; 50 cc) se calienta a 115°C y se mezcla con 4,5 g de 2,5-dimetoxite-trahidrofurano, se mantiene durante una hora a esta temperatura, se vierte en 200 cc de agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éster acético. La solución éster acética separada por filtración de las partes insolubles se extrae dos veces con solución saturada de bicarbonato bajo adición de solución de sal común, la fase acuosa se vuelve a acidificar con ácido clorhídrico 6-n, el precipitado se recoge nuevamente en éster acético y la solución se concentra hasta sequedad.

20. La resina resultante se purifica por disolución en éster acético, adición de éter, separación por filtración bajo adición de Hyflo y evaporación, y se recrystaliza en cloroformo-ciclohexano; hojitas de color beige del p.f. 194-199°C.

25. El producto de partida se obtiene como sigue:

30. Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-aminobenzóico (P.W. Feit, J. Med. Chem. 14. 432 (1971); 46,8 g) se recubre a temperatura ambiente con ácido acético glacial (150 cc) y se mezcla con ácido clorhídrico concentrado (36 cc), con lo que la temperatura sube a 30°. La solución rojo-amarilla se enfria

- a 0-5°C y bajo enfriamiento se diazota mediante adición de una solución de 10,5 g de nitrito sódico en 50 cc de agua (30 mn), se sigue agitando aún durante 15 minutos a 0-5°C y después se vierte en una sola vez a una solución de metacrilamida
5. 16,3 g = 195 m moles) en 120 cc de acetona, con lo que la temperatura sube a 18°C. Después de agregar dihidrato de cloruro de cobre (II) (7,5 g) en 10 cc de agua se lleva la suspensión que se forma cuidadosamente a 35°C, con lo que se inicia un fuerte desarrollo de nitrógeno, que se ha de frenar mediante enfriamiento. Después de 10 mn termina el desarrollo de gas,
10. se sigue agitando durante 15 mn y la solución se evapora en vacío. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico 2-n y éster acético, se filtra, las fases se separan y la fase éster acética se evapora, después de lavar con agua y secar. El residuo se recrystaliza en poco éster acético y se lava ulteriormente con éter de petróleo: ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -carbamoil- β -cloroisopropil- γ -benzónico, p.f. 233-237°C.
15. 20,7 g de este compuesto se suspenden en 60 cc de ácido acético glacial, se calienta a 85°C, en el transcurso de 15 mn se mezcla con 10 g de polvo de cinc, con lo que la temperatura sube como máximo a 105°C. Después de calentar ulteriormente a 90° (3 horas) se filtra en caliente se lava ulteriormente con ácido acético glacial y el filtrado se evapora en vacío. El residuo tenaz, amarillo palido, se extrae
20. con éster acético, la solución se lava con agua, se seca y se concentra a un pequeño volúmen con lo que se presenta cristalización: ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -carbamoilisopropil- γ -benzónico, p.f. 223-226°C.
25. La amida anterior (36,8 g = 0,0975 moles) se disuelve a temperatura ambiente en una mezcla de 800 cc de meta-
- 30.

5. nol y 100 cc de dioxano, después de enfriar a 0° se mezcla con bromo (23,4 g = 7,45 cc = 0,146 moles), se sigue agitando durante 15 mn a 0-5°, se agrega una solución de metilato sódico preparada de 9,2 g de sodio y 500 cc de metanol, con lo que la temperatura sube a 150C, se hierve durante 30 mn bajo reflujo y se evapora en vacío.

10. El residuo amarillo pardido, mieloso, se disuelve en 500 cc de agua de hielo, se mezcla con 20 g de bisulfito sódico, se acidifica con ácido clorhídrico 6-n, con lo que sale el dióxido sulfúrico en exceso, y el precipitado incoloro obtenido se recoge por agitación en éster acético. La fase éster se separa, se lava dos veces con agua, se filtra, se seca y evapora. El jarabe resultante, que no tiende a cristalizar, el ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -metoxi-carbonilamino)-isopropil β -benzónico se sigue elaborando sin ulterior purificación.

15. El uretano anterior (40,9 g) se disuelve en 400 cc de lejía sódica 2-n, se calienta a 80° y se mantiene durante 8 horas a esta temperatura. Se enfria, se extrae con éter y la fase acuosa se acidifica en frío con ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa ácida se libera de las impurificaciones orgánicas por agitación en éster acético, agitación con carbón activo y filtración a través de Hyflo, se evapora en vacío hasta sequedad, se agita dos veces con poco etanol y benceno y se evapora, finalmente se hierve dos veces con etanol y los extractos etanólicos reunidos se concentran a un pequeño volumen, con lo que se inicia la cristalización: hidrocloreuro del ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-(β -aminoisopropil)-benzónico, cristales que funden por encima de 275°C, (en etanol-éter).

30.

EJEMPLO 5.-

Acido 3-sulfamoil-4-feniltio-5- γ -(1-pirrolil)-propil- γ -benzói-co.

5. 1,86 g de hidrocioruro de ácido 3-sulfamoil-4-fenil-
tio-5- γ -aminopropil- γ -benzói-co se suspenden bajo protección
de nitrógeno en 10 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico
("Hexametapol"), se calienta a 110° y bajo agitación se agre-
gan 0,7 g de 2,5 -dimetoxitetrahidrofurano, con lo que se for-
ma una solución marrón. Después de una hora se enfria la so-
lución y se vierte sobre hielo, se agita con éster acético,
se separa por filtración, la fase acuosa se vuelve a extraer
con éster acético y los extractos éster acéticos reunidos se
evaporan en vacío después de lavar con agua y secar. El pro-
ducto en bruto que cristaliza espontáneamente se vuelve a reco-
ger en éster acético, se mezcla con éter de petróleo, se sepa-
ra por filtración a través de Hyflo de los copos marrones,
el filtrado se concentra y después de cuidadosa adición de
éter de petróleo se hace cristalizar. El compuesto ya bastante
puro se puede volver a recristalizar de cloroformo-ciclohexano:
p.f. 184-187° (descomposición).

El producto de partida se obtiene de la manera
siguiente:

25. Acido 3-sulfamoil-4-cloro-5-amino benzói-co (P.W.
Feit. H. Bruun, C. Kaergaard-Nielsen, J. Med. Chem. 13, 1071
(1970); 5,01 g = 20 m moles) se mezcla con 4,8 cc de ácido
clorhídrico concentrado y 20 cc de agua, la pasta que se for-
ma se enfria a +3°C y se diazota con 20 cc de solución 1-n de
nitrito sódico a 0-5°, después se mezcla la suspensión que se
ha vuelto líquida, después de un total de 30 mn, con una solu-
ción de acrilonitrilo (1,4 g = 1,74 cc = 26 m moles) en acetona,

(25 cc) y la solución amarilla formada se mezcla primero cuidadosamente, después en una sola vez con $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sólido (1 g) y lentamente, bajo fuerte agitación, se calienta a 35°C , con lo que bastante repentinamente se inicia un fuerte desarrollo de nitrógeno que ha terminado después de unos 15 mn. Después de otros 15 mn se separan los copos, se enfria a $+5^\circ$, con lo que se sedimenta en el fondo del matraz, una resina oscura, se decanta de la solución sobrenadante y se frota con 30 cc de agua. Después de recoger en 200 cc de éster acético se extrae el ácido con solución de bicarbonato sódico, el ácido se precipita por acidificación del extracto y nuevamente se recoge el éster acético. La solución éster acética secada se filtra, para su ulterior purificación, a través de una columna con 35 g de gel de sílice, el filtrado se evapora en vacío, y el residuo se sigue elaborando. El producto en bruto anterior del ácido 3-sulfamoi-4-cloro-5-(β -cloro- β -cianetil)-benzói-co) (2,7 g = 8,35 m moles) se disuelve en ácido acético glacial y a temperatura ambiente se mezcla, bajo agitación, en porciones, con un total de 1,5 g de polvo de cinc con lo que la temperatura sube lentamente.

Después de 20 mn se eleva la temperatura durante 45 mn a $90-100^\circ\text{C}$, la suspensión que se forma se filtra a continuación y el precipitado se lava ulteriormente con ácido acético glacial y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éster acético se concentra a un pequeño volumen y se hace cristalizar. El ácido 3-sulfamoi-4-cloro-5-(β -cianetil)-benzói-co) que se forma funde a $224-228^\circ\text{C}$. Este compuesto (72 g = 0,25 moles) se agrega bajo protección de nitrógeno a una solución de tiofenolato preparada de hidróxido sódico sólido (25 g = 0,625 moles),

5. agua (30 cc) y tiofenol (68,8 g = 63,7 cc = 0,625 moles) y la suspensión que se forma se disuelve mediante adición de 150 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico, con lo que la temperatura sube espontáneamente a más de 100°. La mezcla se mantiene aún durante 5 horas a 110° (reflujo) y después se vierte en 300 cc de agua, se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico 6-n (rojo al congo), se extrae tres veces con éster acético, la capa éster se separa y se lava dos veces con solución de sal común, se agita cada vez dos veces con solución de bicarbonato sódico saturada y agua (el tiofenol en exceso se queda en la fase éster), las fases bicarbonato y agua reunidas se acidifican, el precipitado obtenido se recoge nuevamente en éster acético, la capa éster se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. Al frotar con poco éster acético cristaliza el ácido 3-sulfamoil-4-feniltio-5- β -cianetil-benzóico, cristales amarillo palido en éster acético-éter, p.f. 179-181°C.
- 10.
- 15.

20. El nitrilo anterior (34,3 g = 0,0946 moles) se hidrogena en ácido acético glacial (350 cc) a través de óxido de platino previamente hidrogenado (6 g) a presión normal en el transcurso de 74 horas agrasándose el catalizador en tres partes iguales: antes de la hidrogenación, después de la recepción de un 2% y después de la recepción de un 74% de la cantidad de hidrógeno teórica. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se mezcla con ácido clorhídrico 6-n en exceso, se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge dos veces en etanol y benceno y se evapora hasta sequedad; cristales marrones que se hierven con metanol y se recristalizan en etanol bajo adición de éter: hidrocloruro del ácido 3-sulfamoil-4-feniltio-5- γ -aminopropil-benzóico. p.f. > 300°C (descomposición).
- 25.
- 30.

EJEMPLO 6.-

Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-(2,5-dimetil-1-pirrolil)-benz6ico.

5. Una mezcla de 6ste 6cido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-amino-
benz6ico (1,54 g = 5 m moles; P.W. Feit, J. Med. Chem. 14, 432
(1971)), acetnilacetona (0,57 g = 5 m moles) y 10 cc de 6cido
ac6tico glacial se calienta bajo N₂ durante 30 minutos al re-
flujo, la soluci6n de reacci6n roja se evapora en vacio, bajo
adici6n de benceno y evaporaci6n se libera azeotr6picamente
de los restos de 6cido ac6tico y agua, el residuo se disuelve
10. en acetona, se hierve con gel de s6lice, se filtra, la soluci6n
se concentra a 50 cc y despu6s de agregar 50 cc de 6ster ac6-
tico se libera el vacio de los restos de acetona con lo que
se presenta cristalizaci6n. Despu6s de repetir el proceso de
purificaci6n se obtienen cristales de color beige de p.f. 283-
15. 286^o (descomposici6n).

EJEMPLO 7.-

Acido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -(2,5-dimetil-1-pirrolil)-
etil β -benz6ico.

20. Una mezcla de 6cido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5- β -amino-
etil β -benz6ico (5,0 g = 1,35 m moles; obtenci6n ve6se el ejem-
plo 3), 1,85 g de acetnilacetona (1,85 g, unos 16,2 m moles)
y triamida del 6cido hexametilfosf6rico (hexametapol; 25 cc)
se calienta bajo N₂ en un aparato protegido contra la entrada
de luz por revestimiento con l6mina de aluminio durante 30 mn
25. a 100^o y la soluci6n de reacci6n, siempre bajo estricta ex-
clusi6n de la luz, se elabora como sigue: se vierte en agua
de hielo (50 cc), se extrae con 6ster ac6tico, se lava con
agua, se seca, se filtra y se evapora. El producto el bruto
se recristaliza bajo adici6n de carb6n activo en cloroformo-
30. ciclohexano y da cristales de color naranja claro, sensibles a

la luz, p.f.) $> 210^{\circ}$ (descomposición).

EJEMPLO 8.-

Acido 3-sulfamoil-4-Feniltio-5- β -(1-pirrolil)-etil-7-benzóico.

Acido 3-sulfamoil-4-cloro-5- β -(1-pirrolil)-etil-7-benzóico (16 g = 30 m moles) se disuelven en triamida de ácido hexametilfosfórico (hexametapol; 60 cc), se agrega a temperatura ambiente a una solución preparada de tiofenol (8,8 g = 8 cc), hidróxido sódico (4,8 g) y agua (10 cc) y se calienta durante 8 horas bajo protección con nitrógeno bajo lenta eliminación del agua y del tiofenol en exceso a 130°C , a continuación se vierte sobre agua de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. Después de extraer varias veces con éster acético, lavar la solución del extracto con agua, extraer el ácido con solución de bicarbonato, acidificar, nuevamente recogida en éster acético, secado y adición de ciclohexano se obtiene un producto en bruto que, después de recrystalizar dos veces en éster acético-cloroformo-éter de petróleo, funde a $191-193^{\circ}$.

El producto de partida, el ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5- β -(1-pirrolil)-etil-7-benzóico, se obtiene como sigue:

Acido 3-sulfamoil-4-cloro-5- β -cloro- β -cianetil)-benzóico (obtención de ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-aminobenzóico, 2,7 g, véase el ejemplo 5) se mezcla en porciones en ácido acético glacial (10 cc) con polvo de cinc (1,5 g), con lo que la temperatura sube como máximo a 40° , después de 30 mn, se calienta durante otros tres cuartos de hora bajo agitación a $90-100^{\circ}$, finalmente se filtra, se lava ulteriormente con ácido acético glacial, el filtrado se evapora y el residuo de evaporación se recoge, después de acidificar con ácido clorhídrico 2-n, en éster acético y se hace crystalizar por frotamiento:

ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-(β -cianetil)-benzónico, p.f. 224-228°C.

El nitrilo anterior (8,65 g = 30 m moles) se vierte en una mezcla enfriada a 5°C de 100 cc de ácido sulfúrico concentrado y 5 g de hielo, la solución clara que se forma se deja reposar durante ocho horas a temperatura ambiente, se vierte sobre 300 g de hielo y el precipitado que se forma se separa por succión. Después de recrystalizar en poco metanol funde el ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-(β -carbamoiletil)-benzónico a 251-254°C (descomposición).

La amida anterior (1,5 g = 5 m moles) se suspende en metanol (30 cc) y se enfria a 0-5°C, se mezcla con bromo (800mg = 2,54 cc = 10 m moles) y después con una solución de metilato sódico preparada de 690 mg de sodio y 30 cc de metanol, y la solución que se forma se calienta, después de reposar durante 15 mn en el baño de hielo, durante media hora bajo reflujo, después de agregar agua se mezcla primeramente con bisulfuro sódico sólido en exceso y después de algún tiempo se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico 2-n y, después de evaporar parcialmente en vacío, se extrae con éster acético, la solución éster acética se trata con carbón activo, se filtra y se concentra algo, con lo que cristaliza el ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-(β -metoxicarbonil-aminoetil)-benzónico en bruto; p.f. 200-210°C.

El uretano anterior (22 g = 66 m moles) se calienta en 100 cc de lejía sódica 2-n durante dos horas a 80°C, la solución se acidifica, se extrae con éster acético, la fase acuosa se evapora, el residuo se recoge en etanol y se evapora hasta sequedad y el hidrocloreuro del ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-(β -aminoetil)-benzónico en bruto obtenido se purifica por

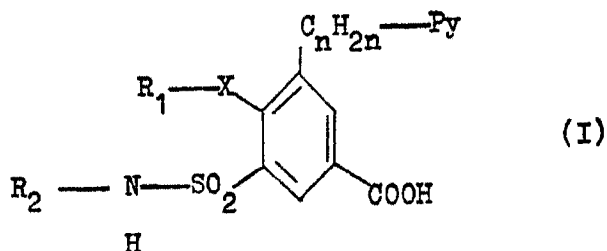
recristalización en etanol-éter: p.f. 254-255°C.

5. El hidrocloreuro anterior (3,15 g = 10 m moles) se suspende en 20 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico (hexametapol), se calienta a 90-100°C, se mezcla con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (1,4 g = 11 m moles), después de una reacción de una hora, se enfria, se vierte sobre hielo (100 g) se extrae tres veces con éster acético, la solución se lava con agua, se seca con sulfato sódico, se descolorea con gel de sílice, se filtra, se concentra a 100 cc , se trata con carbón activo, se filtra libre de fibras, se concentra a 20 cc y se hace cristalizar: ácido 3-sulfamoil-4-cloro-5-~~7~~⁶-(1-pirrolil)-etil~~7~~-benzónico, p.f. 224-225°C.
- 10.

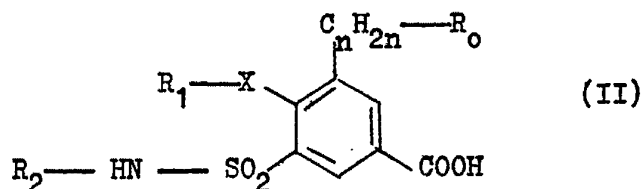
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

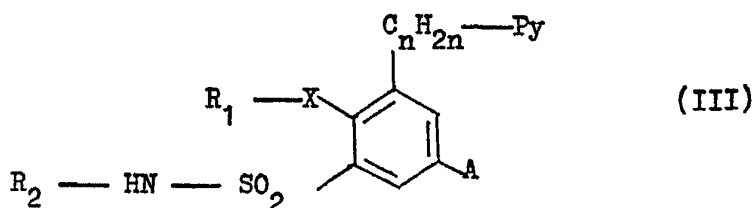
1.- Procedimiento para la obtención de ácidos 3-sulfamoyl-5-pirrolilalquilbenzóico sustituidos, en la posición 4, de fórmula I,



10. donde R_1 significa un resto arilo, en caso dado sustituido, X significa oxígeno o azufre, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior o oxaalquilo inferior o un resto arilo, Py significa un resto 1-pirrolilo, en caso dado sustituido, y n significa números enteros de 0 a 4, o las sales de los mismos, caracterizado porque en un compuesto de fórmula

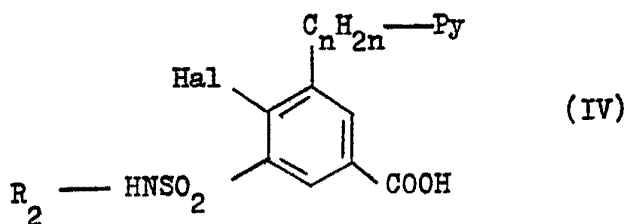


15. donde R_0 significa un grupo transformable en un resto 1-pirrolilo, en caso dado sustituido, o en una sal del mismo, R_0 se transforma en un resto 1-pirrolilo Py, en caso dado sustituido, o porque en un compuesto de fórmula



Handwritten signature

donde A significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, el grupo A se transforma en el grupo carboxilo libre, o porque un derivado de pirrolilo de fórmula



5. donde Hal significa halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $\text{R}_1\text{-X-M}$ (V), donde M significa hidrógeno o un ligador de metal, y, si se desea, un compuesto de fórmula I, obtenible según la presente invención, se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal y/o un compuesto libre obtenido en una sal.
- 10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula II R_0 significa amino.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II se hace reaccionar con un 1,4-dioxobutano, en caso dado total o parcialmente enolizado y, en caso dado sustituido, o un derivado carbonílico o enólico reactivo, o con aquellos compuestos que
20. bajo las condiciones de reacción se transforman en los mencionados 1,4-dioxobutanos o sus derivados.

25. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los derivados de carbonilo reactivos de un 1,4-dioxibutano, en caso dado sustituido, son los compuestos de adición geminales, tales como los correspondientes hidratos, halogenohidrinás, cianhidrinás o compuestos de bisulfito, me-

tálico.

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los derivados de carbonilo reactivos de un 1,4-dioxobutano, en caso dado sustituido, son los acetales o acilales o los correspondientes compuestos tio o amino, así como los derivados mixtos de esta clase.
10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como acetales se emplean los mono- o diacetales y los correspondientes semiacetales, además los anhídridos de los semiacetales y como acilales los correspondientes compuestos acilálicos.
15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque como anhídridos de los compuestos semiacetálicos y semiacilálicos se emplean los correspondientes compuestos de tetrahydrofurano que en la posición 2 y 5 llevan un grupo hidroxí eterado o esterificado.
20. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se emplean los 2,5-dialcoxi inferior-tetrahydrofuranos.
20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los derivados de carbonilo reactivos de un 1,4-dioxobutano, en caso dado sustituido, son los correspondientes compuestos imino, en caso dado N-sustituido, especialmente N-hidroxí- o N-alcoxi inferior-sustituidos.
25. 10.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los compuestos que bajo las condiciones de reacción se transforman en 1,4-dioxobutanos, en caso dado sustituidos, o en sus derivados carbonílicos o enélicos reactivos, son los ácidos 2, 3, 4, 5-tetrahydroxiadipínicos, en caso dado
30. sustituidos, especialmente el ácido múquico.

- 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II, donde R_o significa un grupo sulfinimino, se hace reaccionar con un butadieno, en caso dado sustituido.
5. 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II, donde n es distinto a 0, y R_o representa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, se hace reaccionar con una sal de un pirrol en caso dado sustituido.
10. 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, R_o , representa halógeno, alquilo inferior-sulfonilo o fenilsulfonilo, en caso dado sustituido, y porque una sal de un pirrol, en caso dado sustituido es una sal metálica especialmente una sal potásica.
15. 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula III el grupo A representa un grupo carboxilo esterificado, un grupo carboxilo amidado o ciano.
20. 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque un grupo A se transforma en el grupo carboxilo por solvolisis, especialmente hidrólisis, o por reducción en el grupo carboxilo.
25. 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un ligante de metal en un producto de partida de fórmula V es un metal alcalino.
30. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que fal-
- Ry*

18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado del mismo, en caso dado de una sal.

5. 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, y las sales de los mismos según la reivindicación 1, donde Py significa 1-pirrolilo, en caso dado sustituido en la posición 3 y/o 4 por alquilo inferior, n es un número entero de 1 a 4, R₁ significa fenilo, alquilo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, o halógeno fenilo, X significa oxígeno o azúfre y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior o oxalalquilo inferior.

10. 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 o las sales de los mismos según la reivindicación 1, donde Py significa 1-pirrolilo, n es un número entero de 1 a 3, R₁ significa fenilo, X significa oxígeno o azúfre y R₂ significa hidrógeno.

15. 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque se prepara el ácido 3-sulfamoil-4-fenoxi-5-(γ -(1-pirrolil)-propil)-benzóico o una sal del mismo.

20. 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque se prepara el ácido 3-sulfamoil-4-feniltio-5-(β -(1-pirrolil)-etil)-benzóico o una sal del mismo.

25. 23.- Procedimiento para la obtención de ácidos 3-sulfamoil-5-pirrolilalquilbenzóicos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

30. Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.



Madrid, 25 DIC. 1977
CIBA-GEIGY S.A. ~~SECRET~~
Firmado J. Suarez E.