



ESPAÑA

18	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	472528		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			11-Agosto-1.978		

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.

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO	18-8-77		R. F. A.
		P 27 37 195.5			

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 BENZOSULFONAMIDA"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 166)

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

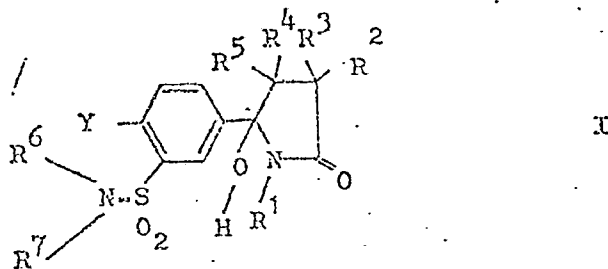
72	INVENTOR (ES)
	Dr. Hans-Jochen Lang, Dr. Roman Muschaweck y Dr. Max Hropot

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DCN OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-69.533)

MCS/.

1 Objeto de la invención son derivados de benzosulfonamida de la fórmula general I



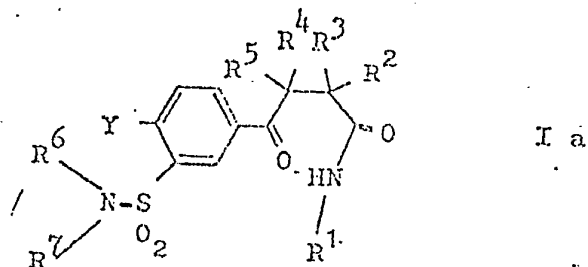
10 en la que R¹ significa hidrógeno, alcoholo o alquenoilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo el radical alcoholo también llevar un grupo metoxi, significa cicloalcoholo con 3 a 5 miembros en el anillo, bencilo, R² a R⁶ significan hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,

15 R⁷ significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono, pudiendo el radical alcoholo también llevar uno o dos grupos metoxi o etoxi o un grupo etilendioxi o propilendioxi, alquenoilo con 3 a 5 átomos de carbono, cicloalcoholo con 3 a 12 miembros en el anillo eventualmente sustituido con un grupo metilo, cicloalcoholalcoholo con 5 ó 6

20 miembros en el anillo y con 1 ó 2 átomos de carbono en la porción alcoholo, fenilalcoholo con 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcoholo, pudiendo estar el radical fenilo sustituido una o dos veces y pudiendo llevar como sustituyentes metilo, metoxi o cloro, R⁶ y R⁷ significan también

1 conjuntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros, Y significa halógeno, hidrógeno, trifluorometilo o metilo, así como las formas tautoméricas de cadena abierta, correspondientes a I, de la fórmula I a

5



10

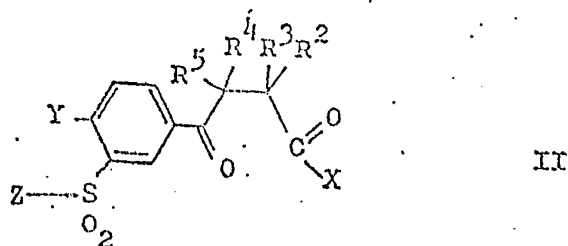
en la que R¹ a R⁷ e Y tienen los significados indicados.

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, que está caracterizado porque

15

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

20

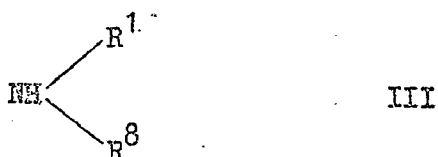


25

01028

1 en la que Z significa un átomo de halógeno o el grupo
 NR⁶R⁷, y X significa un grupo sobrante activo, y R² a R⁷
 así como Y poseen los significados indicados en la reivin-
 dicación 1^a, con una amina de la fórmula III

5

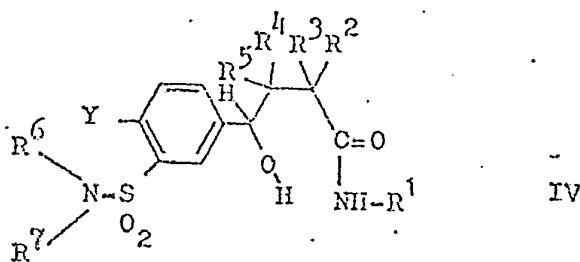


10 en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindi-
 cación 1^a, y R⁸ significa hidrógeno o un radical bencilo o
 difenilmetilo, que eventualmente pueden estar sustituidos
 por grupos metoxi, y, en el caso de que R⁸ no signifique
 hidrógeno, los compuestos obtenidos se someten a hidrogenó-
 lisis o hidrólisis, o

15

b) se tratan con un agente oxidante compuestos de la fórmu-
 la general IV

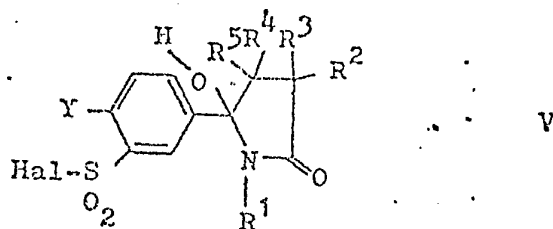
20



25

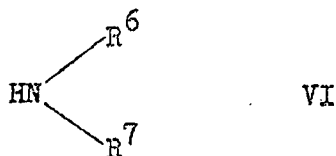
1 en la que R^1 a R^7 e Y poseen el significado indicado, o
 c) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general V

5



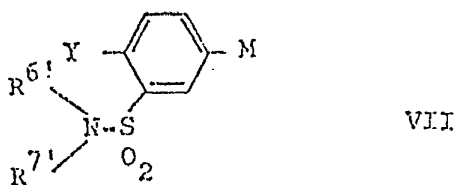
10 en la que Y y R^1 a R^5 poseen los significados anteriores,
 y Hal representa halógeno, con amoníaco o con una amina
 de la fórmula general VI

15



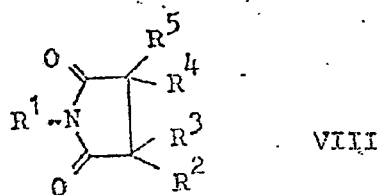
20

en la que R^6 y R^7 poseen los significados indicados, o
 d) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general
 VII



25

1 en la que M representa Li o MgHal, Y tiene el significado
 anterior, pero no representa bromo o yodo, y R^{6'} y R^{7'} po-
 5 seen los significados de R⁶ y R⁷ con la excepción de hi-
 drógeno o representan un catión metálico, con derivados
 de succinimida de la fórmula general VIII

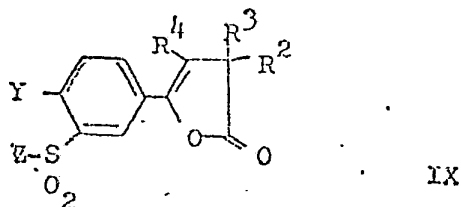


10

en la que R¹ a R⁵ poseen los significados indicados, y
 los compuestos obtenidos se tratan seguidamente con un
 ácido, o

15

e) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general
 IX



20

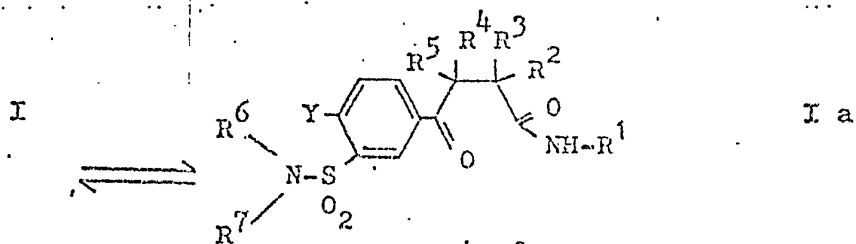
con una amina de la fórmula III, poseyendo R¹ a R⁴, Z e Y
 los significados indicados,

25

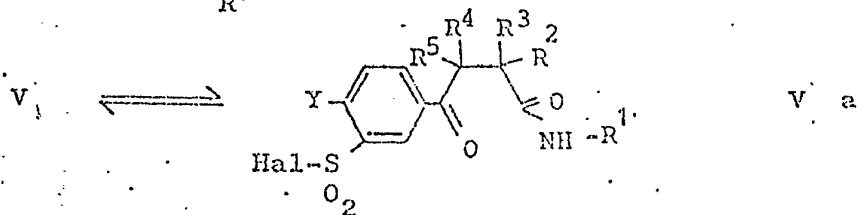
y eventualmente se alcoholan los compuestos obtenidos por
 los modos a) hasta e), de la fórmula general I, en que R⁶
 y/o R⁷ significan hidrógeno.

1 Los compuestos de las fórmulas I y V pueden presentarse también en sus formas tautómeras de cadena abierta I a) y V a):

5



10



15

En los ejemplos de realización se indican ambas formas tautómeras posibles.

Los compuestos de la fórmula I según la invención pueden presentarse, además de ello, en sus estructuras isómeras geométricas.

20

Los radicales alcohilo o alquenilo en los sustituyentes R^1 a R^7 pueden ser de cadena tanto recta como ramificada.

25

En los compuestos de la fórmula II, utilizados como sustancias de partida para el modo de procedimiento a), X como grupo sobrante activo significa por ejemplo halógeno.

01028

1 en especial cloro, un radical alcoxi o un radical fenoxi
eventualmente sustituido, un grupo nitrilo, un grupo azido,
o un radical éster activado, tal como el radical cianometo-
xi $-OCH_2CN$. Sin embargo, es especialmente ventajoso el radi-
5 cal de un anhídrido mixto.

La preparación de estos compuestos II se realiza
de modo habitual a partir de los ácidos carboxílicos corres-
pondientes de la fórmula II ($X = OH$). Los anhídridos mixtos
se obtienen por reacción de correspondientes sales de ácidos
10 carboxílicos (X en la fórmula II, es por ejemplo ONa , OK ,
O-trialcohilamonio) con un derivado de ácido activado. Para
ello se emplea por ejemplo un cloroformiato de alcohol, de
preferencia cloroformiato de etilo o cloroformiato de meti-
lo, un cloruro de ácido carbamídico, tal como por ejemplo
15 cloruro de ácido N,N-dimetilcarbamídico o cloruro de ácido
N,N-dietilcarbamídico, o el cloruro de ácido de un ácido
sulfónico aromático o alifático, tal como por ejemplo los
cloruros de los ácidos metansulfónico, etansulfónico, ben-
cenosulfónico o para-toluenosulfónico. La reacción para for-
20 mar el anhídrido mixto se lleva a cabo ventajosamente a
aproximadamente -30° a $+30^\circ C$, en un disolvente orgánico po-
lar anhidro, tal como por ejemplo acetona, metiletilcetona,
acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dime-
tilsulfóxido, acetonitrilo, un alcohol alifático inferior,
25 o preferentemente en tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetil

1 -lico de etilenglicol o correspondientes éteres glicólicos.

Aunque los anhídridos mixtos pueden ser aislados, por ejemplo evaporando el disolvente a temperaturas entre -5° y +10°C y extrayéndolos a partir del residuo con acetato de etilo, es ventajoso añadir la amina de la fórmula general III a la mezcla de reacción sin aislamiento del anhídrido mixto. La amina puede ser añadida tanto sin diluir como en uno de los disolventes citados, y pueden emplearse también soluciones acuosas de la amina o de amoníaco. En tal caso se emplea al menos 1 mol, pero ventajosamente un exceso (10 veces o más) de amina. La reacción se realiza en un margen de temperaturas entre -30° y +100°C, de preferencia entre +5°C y +40°C. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 5 días, la reacción se vigila convenientemente por cromatografía en capa delgada, ventajosamente sobre gel de sílice.

Los cloruros de ácidos de la fórmula II, en que X representa cloro, obtenibles a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula II (X = OH) con COCl_2 , cloruro de oxalilo, POCl_3 , SOCl_2 , PCl_3 o PCl_5 , se hacen reaccionar principalmente, como los anhídridos mixtos, con una amina de la fórmula III.

Si en los compuestos de la fórmula general II, X significa un grupo alcoxi inferior con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia 1 - 4 átomos de carbono, o un radical

1 fenoxi eventualmente sustituido con halógeno, la reacción
con una amina de la fórmula III se lleva a cabo en agua o
en un disolvente orgánico polar, inerte frente a aminas,
por ejemplo en una amida de un ácido alcanoico inferior,
5 tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, en dimetilsul-
fóxido, dimetilsulfona, en un éter o poliéter cíclico o de
cadena abierta, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxo-
xano, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de
etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dietí-
10 lico de dietilenglicol, pero de preferencia en un alcohol
inferior, tal como por ejemplo en metanol, etanol, propanol,
isopropanol, o en amina en exceso. Se trabaja dentro de un
margen de temperaturas de 0°C a 120°C, de preferencia entre
10°C y 60°C, en especial entre 15°C y 30°C. El curso de la
15 reacción se controla por el cromatograma en capa delgada,
por ejemplo en gel de sílice, con metanol, acetato de etilo,
tolueno o mezclas de estos disolventes, como agente eluyen-
te. La duración de la reacción está entre 1 hora y 14 días,
por ejemplo a la temperatura ambiente entre 5 y 72 horas.
20 El éster de ácido carboxílico de la fórmula II y las aminas
de la fórmula III se hacen reaccionar preferentemente en
una proporción molar de 1:1 a 1:3; la amina puede ser em-
pleada también en un exceso de hasta 10 veces sobre la can-
tidad equimolar.

25

Los compuestos de la fórmula II, en que X repre-

1 senta un radical alcoxi, se obtienen de modo habitual por
reacción de los ácidos carboxílicos II ($X = OH$) con un alca
nol inferior con 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo en
presencia de un cloruro de ácido orgánico o inorgánico.

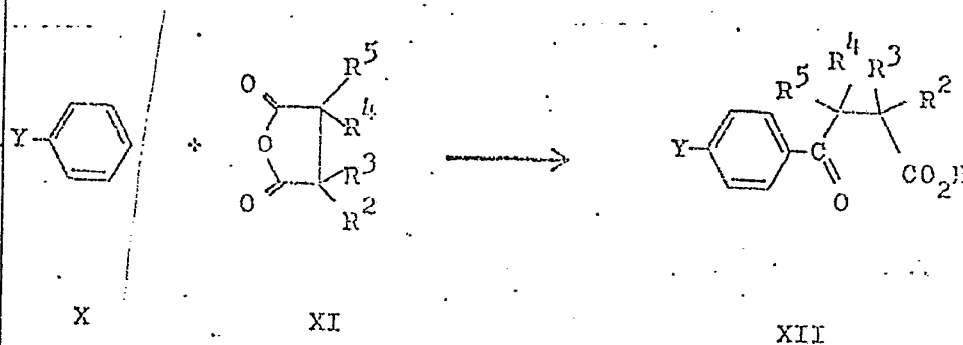
5 De igual modo que los ésteres, se pueden hacer
reaccionar con una amina de la fórmula III igualmente los
correspondientes cianuros de ácidos, azidas de ácidos, o és
teres activados de la fórmula II con $X = CN, N_3$ o $-O-CN_2CN$.

10 En el caso del tratamiento por aminólisis se pro-
cede ventajosamente eliminando total o parcialmente bajo
presión reducida disolvente y amina en exceso, eventualmen-
te añadiendo de nuevo agua, y llevando a un pH entre 0 y
12, de preferencia entre 5 y 10, con un ácido orgánico o
inorgánico, tal como HCl, ácido acético, cloruro amónico.
15 El precipitado se separa por filtración, eventualmente te-
niéndose que hacer cristalizar previamente mediante opera-
ciones habituales, o se extrae con un disolvente adecuado,
tal como acetato de etilo, se seca la solución, y se hace
cristalizar después de la concentración.

20 Las aminas de la fórmula III son conocidas en la
bibliografía. Los ácidos carboxílicos de la fórmula II con
 $X = OH$, en que Z significa un átomo de halógeno (véase la
fórmula XIII), se obtienen, por ejemplo, por reacción de
Friedel-Crafts de un compuesto aromático X con un anhídrido
25 de ácido succínico XI, para formar el compuesto XII

1

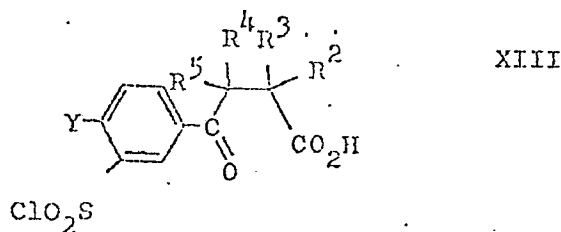
5



10

y por subsiguiente nitración, reducción, diazotación y reacción de Meerwein se obtiene el compuesto XIII

15



20

La transformación del compuesto XIII en el correspondiente compuesto sulfamóilico de la fórmula II ($Z = \text{NR}^6\text{R}^7$, $X = \text{OH}$) se logra de modo habitual por reacción de XIII con amoníaco o una amina de las fórmulas III o NHR^6R^7 .

25

Si la reacción se realiza con una amina de la fórmula III, en la que R^8 no significa hidrógeno, los compuestos obtenidos se someten a continuación a la hidrólisis o a

1 la hidrogenólisis. La hidrogenólisis se emplea si R^8 signi-
fica el radical bencilo. Luego se hidrogena catalíticamente
de modo habitual. Se trabaja a una temperatura entre 0°C y
5 60°C, de preferencia entre 10°C y 30°C, con hidrógeno gaseo-
so a la presión atmosférica o ligeramente superior, y venta-
josamente con paladio, o de preferencia con paladio sobre
carbón animal como catalizador, interrumpiéndose la reac-
ción después de alcanzarse la absorción teórica de H_2 .

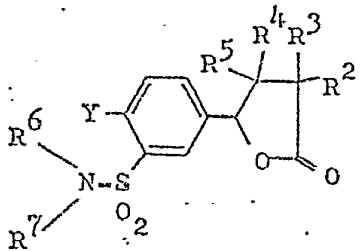
Si R^8 significa el radical difenilmetilo o un ra-
10 dical bencilmetilo o difenilmetilo sustituidos, que contie-
ne en el núcleo uno o varios grupos metoxi, este radical se
separa por hidrólisis, de preferencia por acidólisis en un
medio ácido. Para reprimir una formación de polímeros u
otras reacciones secundarias se añade un "captador de cati-
15 nes", de preferencia la cantidad equimolar de anisol, a la
mezcla de reacción. Como ácido se emplea preferentemente
ácido trifluoroacético o fluoruro de hidrógeno líquido anhi-
dro. Se trabaja entre 0 y 70°C, de preferencia entre 10 y
40°C; estando la duración de la reacción entre 1 hora y 5
20 días. (Houben-Weyl-"Methoden der Organischen Chemie, Synthe-
se von Peptiden, Parte I", 1974, páginas 265 y 461 - 463).
Se trabaja como anteriormente.

Como agente oxidante según el modo de procedimien-
to b) entran en consideración de preferencia óxido de manga-
25 neso tetravalente activo, sales de hierro trivalente, com-

1 puestas de cromo hexavalente o sales de cerio tetravalente.
 Como disolvente se emplean hidrocarburos halogenados, tales
 como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetraclo-
 roetano, derivados halogenados del benceno, tales como clo-
 5 robenceno, fluorobenceno, benzotrifluoruro, pero de prefe-
 rencia acetonitrilo, llevándose a cabo la reacción a tempe-
 raturas entre 0°C y 40°C, de preferencia entre 20°C y 30°C,
 por una duración de 1 a 60 horas, de preferencia por una du-
 ración de 6 a 36 horas.

10 Las sustancias de partida de la fórmula IV se ob-
 tienen por ejemplo desdoblando lactonas de la fórmula XIV

15



XIV

20 de modo habitual con aminas de la fórmula III. En tal caso
 se hace reaccionar 1 mol de la lactona con amoníaco o amina
 III en exceso, eventualmente diluidos en un disolvente po-
 lar, de preferencia en un alcohol inferior, a una temperatu-
 ra entre 20 y 200°C.

25 Las lactonas de la fórmula XIV se obtienen, por
 ejemplo, a partir de ácidos carboxílicos de la fórmula II

1 (X = OH y Z = NR⁶R⁷) por reducción con NaBH₄.

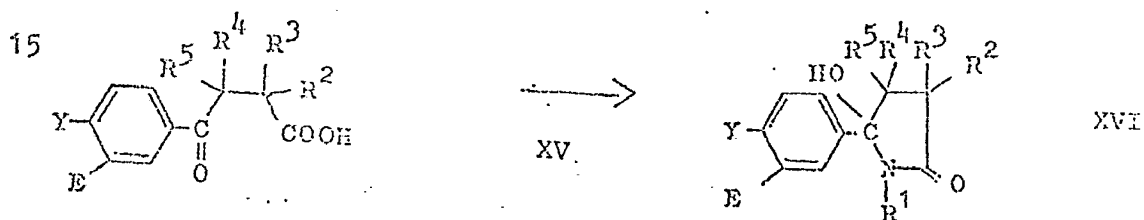
Según el modo de procedimiento c) se hacen reaccionar cloruros de ácidos sulfónicos de la fórmula general V con amoníaco o con una amina de la fórmula VI. En tal caso se pueden emplear tanto soluciones acuosas de amoníaco y de las aminas VI como también amoníaco líquido o aminas puras en exceso, actuando el amoníaco o la amina en exceso simultáneamente como disolvente. La reacción se lleva a cabo también ventajosamente en disolventes orgánicos polares, tales como por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de dietilenglicol, pero de preferencia en alcoholes inferiores con 1 - 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo en metanol, etanol, isopropanol. Por mol de sulfocloruro V pasan a emplearse al menos 2 moles de amoníaco o amina, pero ventajosamente un exceso mayor. Se puede también trabajar con un mol de amoníaco o de amina VI, si la reacción se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar, empleándose aproximadamente 1 - 6 equivalentes molares de base auxiliar. Como bases auxiliares son adecuados hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos, orgánicos o inorgánicos, así como soluciones de sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles. Aminas terciarias tales como por ejemplo trietilamina, tri-n-butilamina o etildiciclohexilamina son especialmente ventajosas, y eventualmente se trabaja en presencia de uno de los disolven

01028

tes citados e de sus mezclas.

Se trabaja a temperaturas entre -30 y $+80^{\circ}\text{C}$, de preferencia entre $+10^{\circ}$ y $+35^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción está entre 6 y 20 horas. El tratamiento se realiza como anteriormente.

Los compuestos de la fórmula V, en los que Hal representa preferentemente cloro, se preparan a partir de compuestos de la fórmula XV, en los que E significa un grupo nitro o amino. Se hacen reaccionar correspondientes derivados reactivos de ácidos carboxílicos, en los que OH esté reemplazado por X, con aminas de la fórmula III, para formar los compuestos de la fórmula XVI



20

en que E significa un grupo NO_2 o NH_2 . En el caso de que E signifique un radical NO_2 , se reduce para formar el grupo amino. A partir de los compuestos amínicos de la fórmula XVI, por diazotación y reacción de Meerwein subsiguiente, se obtienen los sulfocloruros de la fórmula V.

25

1

Según el modo de procedimiento d), se hacen reaccionar compuestos de la fórmula VII, en que R⁶ y R⁷ convenientemente no representan hidrógeno, con succinimidas de la fórmula general VIII. Los compuestos VII y VIII se hacen reaccionar ventajosamente en la proporción molar de 1:1 a 1:1,5, en un disolvente anhidro inerte, habitual para reacciones organometálicas. De preferencia se emplean como disolventes éteres o poliéteres cíclicos o de cadena abierta, tales como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico de etilenglicol o éter dimetílico de dietilenglicol. Se trabaja en un margen de temperaturas entre 0 y 100°C, de preferencia entre 15 y 50°C, la duración de la reacción está entre 1 y 30 horas. Ventajosamente la solución o suspensión de 1 mol del compuesto organometálico VII se añade en porciones pequeñas a una solución de 1 a 1,5 moles de los compuestos VIII en uno de los disolventes mencionados.

5

10

15

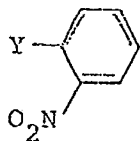
20

25

Al término de la reacción, los productos de reacción se hidrolizan de un modo habitual para reacciones organometálicas, por ejemplo la mezcla de reacción se incorpora, a temperaturas entre -5° y +20°C con mantenimiento de un margen de pH de 6 a 9, en una solución acuosa saturada de cloruro amónico. El tratamiento posterior de los compuestos de la fórmula I así obtenidos se realiza como se ha descrito.

1 Los compuestos de la fórmula general VII se obtie-
nen de un modo habitual para la preparación de reactivos or-
ganometálicos, por ejemplo por reacción de compuestos de la
fórmula VII, en que M significa, por ejemplo, bromo o yodo,
5 con litio o magnesio, o con un compuesto organometálico de
los metales citados (Houben-Weyl, Methoden der Organischen
Chemie, 13/1 (1970), páginas 134 - 159; tomo 13/2a (1973),
páginas 54-162).

10 El compuesto de la fórmula VII con M = Br se ob-
tiene, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula ge-
neral XVIII



XVIII

15 por bromación y posterior reducción del grupo nitro. El gru-
po amino obtenido se diazota, se sulfocloro según Meerwein,
y finalmente se hace reaccionar con una amina de la fórmula
VI. Los compuestos de la fórmula VII, en la que R^{6'} y/o R^{7'}
20 significan un catión metálico, se obtienen a partir de los
correspondientes compuestos VII con R^{6'} y/o R^{7'} = hidrógeno
y M = Br o I, por reacción con una base metálica, por ejem-
plo un hidróxido metálico o un compuesto organometálico, y
25 metalización subsiguiente de bromo o yodo del modo antes
descrito.

1 Según el modo de procedimiento e), se procede ven-
tajosamente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula ge-
neral IX con aminas de la fórmula III para formar compues-
tos de la fórmula I. Las condiciones de reacción, es decir
5 temperatura de reacción, duración de la reacción, reactivos
y disolventes empleados, corresponden a las reacciones ante-
riores de las aminas. Los compuestos de la fórmula general
IX se obtienen a partir de los ácidos carboxílicos de la
fórmula II (X = OH) por acción de un agente separador de
10 agua, de preferencia cloruro de tionilo o anhídrido de áci-
do acético. En el caso de emplearse anhídrido de ácido acé-
tico se prefieren los compuestos de la fórmula IX, en los
que R⁶ y R⁷ no representan hidrógeno, para evitar una acila-
ción indeseada.

15 La alcoholación del grupo sulfonamido en compues-
tos de la fórmula general I, en que R⁶ y/o R⁷ significan hi-
drógeno, se realiza de modo habitual, por ejemplo mediante
formaldehído/ácido fórmico, halogenuros de alcohol, sulfa-
to de dialcohol, tosilatos de alcohol o mesilatos de alco-
20 hilo, de modo habitual.

Compuestos de la fórmula I, en que R¹ no signifi-
ca metilo, han de considerarse como preferidos si R⁶ y R⁷
representan hidrógeno, especialmente si R² a R⁵ significan
hidrógeno.

25 Como compuestos especialmente preferidos entran

1 - en consideración compuestos de la fórmula I, en que R¹ significa metilo e Y significa cloro o bromo, entre los que a su vez son especialmente preferidos los compuestos en los que R² a R⁵ representan hidrógeno.

5 Los productos del procedimiento son valiosos medicamentos, y se distinguen por una actividad diurética y salurética muy buena.

10 Es sabido que el ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoiifenil)-4-oxobutanoico y su éster metílico muestran una moderada actividad salidiurética en ratas (Arzneimittel-Forsch. 13, 269 (1963)).

15 Además es sabido que las 1-alcohol-5-hidroxi-5--aril-2-oxopirrolidinas que no llevan ningún grupo sulfonamido en el radical arilo, muestran efectos estimulantes del sistema nervioso central (DOS 24 53 356, patente de los Estados Unidos 3 947 460).

20 Fue sorprendente pues que los derivados amídicos I ó I a según la invención posean un efecto salidiurético muy intenso, y que sean claramente superiores, en los aspectos cuantitativos y cualitativos, a los productos conocidos mencionados. Además de ^(algunos de) ellos, los compuestos según la invención manifiestan en las ratas tratadas con oxonato, en una dosis unitaria de 50 mg/kg, al contrario que la mayoría de los medicamentos activos como salidiuréticos, un claro aumento de la segregación de ácido úrico y del aclaramiento de

25

1 ácido úrico, considerado ventajoso en la aplicación terapéu-
tica.

5 El efecto salidiurético de los nuevos productos
del procedimiento se determinó en ratas, en una dosis unita-
ria de 50 mg/kg, por vía oral. En este caso sobrepasan la
actividad salidiurética de preparados comerciales conocidos
del grupo de las tiazidas, como por ejemplo de la Hidroclor-
rotiazida y el de la Clorotalidona. Además de ello, los nue-
vos productos del procedimiento se distinguen por una dura-
10 ción del efecto largamente duradera. Por ello los nuevos
productos del procedimiento son especialmente adecuados pa-
ra el tratamiento de estados hipertónicos en hombres, combi-
nándolos eventualmente, como por lo general es hoy día habi-
tual, con un antihipertónico.

15 Como preparados terapéuticos de los nuevos com-
puestos entran en consideración, sobre todo, tabletas, gra-
geas, cápsulas, supositorios, así como también ampollas pa-
ra la administración parenteral (intravenosa, subcutánea e
intramuscular). La dosis unitaria terapéutica está entre
20 0,5 y 500 mg, de preferencia 10 a 100 mg por tableta. Como
dosis diaria se administra diariamente, en general, una ta-
bleta.

25 Estos preparados, especialmente en el caso del
tratamiento de la hipertensión sanguínea, pueden contener

1 también, además de los excipientes y materiales de carga ha-
bituales, un agente antihipertensor, tal como por ejemplo
Reserpina, Hidralazina, Guanetidina, α -Metildopa, Clonidi-
na, o una sustancia activa β -simpaticolítica, como por
5 ejemplo Propanolol.


Además son de interés preparados terapéuticos en
combinación con compuestos retenedores de potasio, tales co-
mo antagonistas de aldosterona, por ejemplo Espironolactona
o antagonistas de pseudoaldosterona, tales como Triamterea
10 o Amilorid. Además entra en consideración la sustitución de
ion potasio en diferentes formas de administración, por
ejemplo grageas, tabletas, tabletas efervescentes, zumos, y
otros.

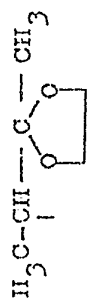
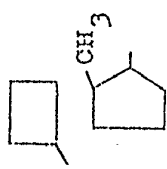
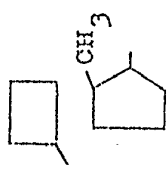

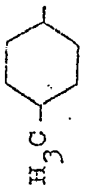

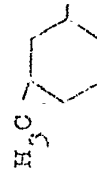
De interés terapéutico pueden ser asimismo combi-
15 naciones de los compuestos según la invención con otro agen-
te activo como antihiperuricémico, que especialmente a tra-
vés de una inhibición de la xantinoxidasa, conduce a un re-
forzamiento del efecto antiúricopático.


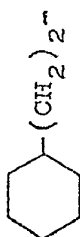
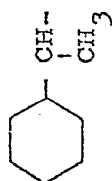
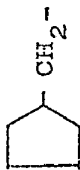
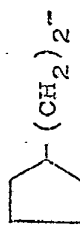
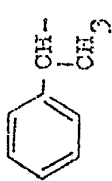
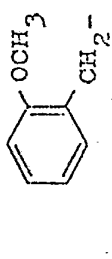
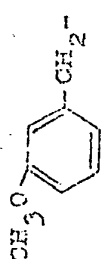
En los ejemplos siguientes, los puntos de fusión
20 y de descomposición de los ejemplos de realización no están
corregidos.

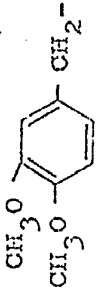
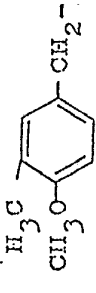
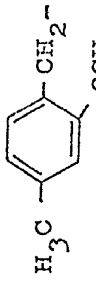
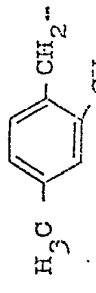
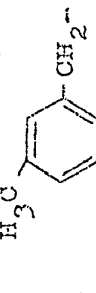
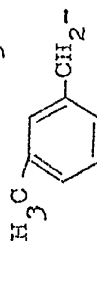

Además de los derivados de benzosulfonamida des-
critos en los ejemplos de realización, se pueden preparar
también según la invención, por ejemplo, los compuestos de
25 la fórmula general I ó I a reunidos en la tabla siguiente.

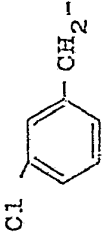
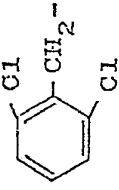
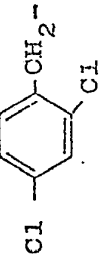
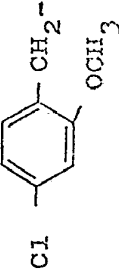
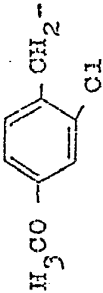

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H	-C ₂ H ₅	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-C(CH ₃) ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃ CH-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₆ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₉ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -CCF ₃	Cl




R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OCH}_3 \quad \text{OCH}_3 \end{array}$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3) \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array}$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	Cl

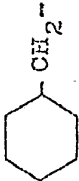
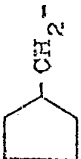
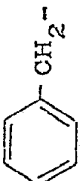
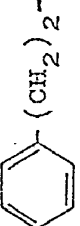
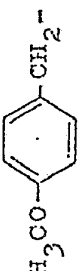
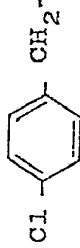
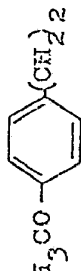
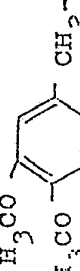
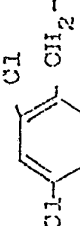
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 	Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl

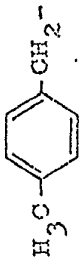
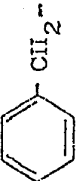

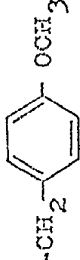
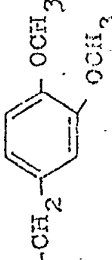
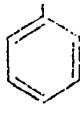
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl

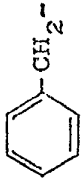

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H		Cl
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	Br
CH ₃	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Br
C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	Br
	H	H	H	H	H	H	Br


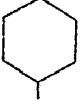
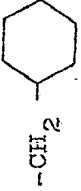
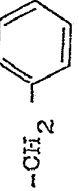
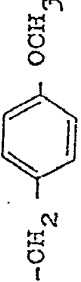
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_3$	H	H	H	H	H	H	Br
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	H	H	H	H	H	H	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	Br
H	H	H	H	H	H	H	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	Br
CH_3	H	H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	Br
CH_3	H	H	H	H	H		Br
CH_3	H	H	H	H	H		Br
CH_3	H	H	H	H	H		Br
CH_3	H	H	H	H	H	H	Br






R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	H		Br

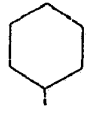
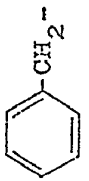
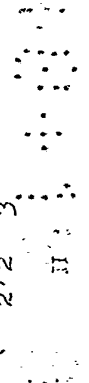
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H		Br
CH ₃	H	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl
CH ₃	H	H	H	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃		Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃		Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃		Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃		Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃		Cl





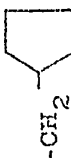
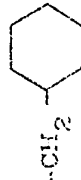
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Br
CH ₃	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ - CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Br
CH ₃	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Br
H	H	H	H	H	H	H	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	H	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ - CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	CF ₃

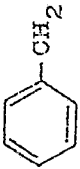
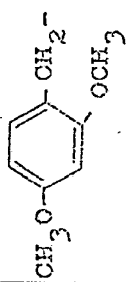
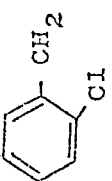
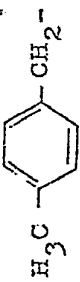
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ -CH=CH ₂	CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H		CF ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂	CF ₃
	H	H	H	H	H	H	CF ₃
CH ₂ -CH-CH ₃ OCH ₃	H	H	H	H	H	H	CF ₃
H	H	H	H	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃	H
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	H


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H		H
CH ₃	H	H	H	H	H		H
CH ₃	H	H	H	H	H	 -CH ₂	H
CH ₃	H	H	H	H	H	 -CH ₂	H
CH ₃	H	H	H	H	H	 -CH ₂ -OCH ₃	H
H	H	H	H	H	H	H	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	H ₃ C-CH-CH ₂ -CH ₃	CH ₃




R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H		CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H		CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-CH ₂ - 	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	-CH ₂ -CH(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ - 	CH ₃
CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃ O-  -CH ₂ -	CH ₃
H	CH ₃	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl

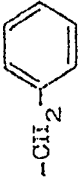
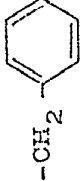
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H		Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	H		Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂ - CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	Cl
H	H	H	CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃ CH-CH ₂ CH ₃	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₇ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-OCH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-CH ₂ (OC ₂ H ₅) ₂	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H		Cl
H	H	H	CH ₃	H	H	H	Br
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	Br
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	Br
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Br
CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	Br
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	Cl
CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
-C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
-CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	-CH ₂ - 	Cl
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Br
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H		Cl
H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	Cl
H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H		Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H		Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H		Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	γ
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl

1 Ejemplo 1:

5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirro-
lidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-
-4-oxo-butanoico (Método I)

5 7,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico
se suspenden en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, la mez
cla, después de adición de 3,8 ml de trietilamina, se en
fría a -5°C, y luego se mezcla con 2,6 ml de cloroformiato
de etilo. Se agita aproximadamente durante 5 a 10 minutos
10 a 0°, se mezcla con 30 ml de solución acuosa (al 40%) de
metilamina, y se deja llegar lentamente a la temperatura am
biente. La mezcla de reacción se concentra hasta aproxima
damente la mitad a presión reducida, con enfriamiento se
ajusta a pH 6 - 7 con HCl 2 n, y se hace cristalizar el pre
cipitado amorfo.
15

Cristales incoloros, p.f. 147 - 149°C.

Ejemplo 2:

5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirroli
dina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-
20 -oxobutanoico (Método II)

a) 27 g de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoí
co se disuelven en 200 ml de metanol, se mezclan con 1 g
de cloruro de acetilo, y se agitan a la temperatura am
biente. Al cabo de 24 horas, en el cromatograma en capa
25 delgada sólo eran aún detectables pequeñas cantidades de

1 material de partida. Se elimina el disolvente, el resi-
duo se trata con 200 ml de acetato de etilo/200 ml de
agua, y se agita vigorosamente durante 30 minutos des-
pués de que el pH se había ajustado a 8 con solución sa-
5 turada de bicarbonato sódico. Después de separación y se-
cado de la fase orgánica sobre sulfato sódico, se separa
el disolvente por destilación, y se obtiene el éster me-
tílico de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobuta-
noico.

10 Cristales incoloros, p.f. 113 - 115°C.

Análogamente se obtiene, por ejemplo, a partir de ácido
4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y cloruro de
acetilo en

α) etanol el éster etílico de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoil-
15 fenil)-4-oxobutanoico (p.f. 94 - 95°C)

β) isopropanol el éster isopropílico de ácido 4-(4-cloro-3-
-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico (p.f. 128 - 130°C).

b) En una solución de 6 g de metilamina gaseosa en 80 ml de
metanol se introducen con agitación 8 g de éster metíli-
20 co de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico
y se deja en reposo a la temperatura ambiente. El progre-
so de la reacción se vigila por el cromatograma en capa
delgada (gel de sílice, acetato de etilo). Cuando ya no
es reconocible nada de material de partida (unas 48 ho-
25 ras), se elimina el disolvente bajo presión reducida, el

1 residuo se mezcla con agua, se ajusta a pH 6 hasta 5
con HCl 2 n, y el precipitado amorfo se amasa bien bajo
la fase acuosa. Después de dejar en reposo durante la
noche, los cristales se separan por filtración. P.f.
5 145 - 148°C.

Análogamente se obtiene 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina, por ejemplo tam
bién por reacción de metilamina con éster etílico de ácido
4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico o con éster
10 isopropílico de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobu
tanoico.

Ejemplo 3:

Etilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobuta-
noico o 1-etil-5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-hidroxi-2-
15 -oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la receta da
da en el ejemplo 2 b), por reacción de 6 g de éster metíli
co de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico
con una solución de 9 g de etilamina en 90 ml de metanol.
Cristales incoloros, p.f. 164 - 166°C, con descomposición
20 a partir de 182°C.

Ejemplo 4:

Amida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico
o 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidina,
se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo
25 1, con empleo de 100 ml de amoníaco acuoso (al 25 por cien

1 to) en lugar de la solución de metilamina.

Cristales incoloros, descomposición a partir de 173°C.

Ejemplo 5:

5 Isopropilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxo-
butanoico o 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-iso-
propil-2-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la
receta dada en el ejemplo 1, con empleo de una solución de
1,7 g de isopropilamina (en lugar de metilamina) en 20 ml
de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita duran-
10 te 20 horas a la temperatura ambiente, se elimina el disol-
vente, se mezcla con 100 ml de agua y se extrae con 100 ml
de acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato sódico,
se separa el disolvente por destilación a presión redu-
cida, el residuo se agita 2 horas bajo éter diisopropili-
15 co, y los cristales incoloros se separan por filtración.
P.f. 164°C.

Ejemplo 6:

20 Isobutilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxo-
butanoico o 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-isobu-
til-2-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la rece-
ta dada en el ejemplo 1, con empleo de una solución de 2,2
g de isobutilamina (en lugar de metilamina) en 20 ml de te-
trahidrofurano. El tratamiento se realiza de modo análogo
a la receta dada en el ejemplo 5.
25 Cristales incoloros, p.f. 129°C (en cloroformo).

01028

1 Ejemplo 7:

2 2-Metoxi-propilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)
3 -4-oxobutanoico o 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-
4 -1-(2-metoxipropil)-2-oxopirrolidina, se obtiene de modo
5 análogo a la receta dada en el ejemplo 1, con empleo de
una solución de 2,6 g de 2-metoxipropilamina (en lugar de
metilamina) en 20 ml de tetrahidrofurano. El tratamiento
se realiza de modo análogo a la receta dada en el ejemplo
5.

10 Cristales incoloros recristalizados en isopropanol, p.f.
127°C.

Ejemplo 8:

15 Alilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobuta-
noico o 1-alil-5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-2-
-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la receta da-
da en el ejemplo 1, con empleo de una solución de 1,6 g de
alilamina (en lugar de metilamina) en 20 ml de tetrahidro-
furano, y se trata de modo análogo a la receta dada en el
ejemplo 5.

20 Sólido amorfo incoloro, p.f. 86°C con descomposición.

Ejemplo 9:

25 Ciclopropilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-
-oxobutanoico o 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1-ciclopropil
-5-hidroxi-2-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a
la receta dada en el ejemplo 2 b), a partir de 6 g de éster

1 metílico de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 6 g de ciclopropilamina, y reposo a la temperatura ambiente durante 3 semanas.

Cristales incoloros, punto de descomposición 128°C.

5 Ejemplo 10:

Ciclopentilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico o 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1-ciclopentil-5-hidroxi-2-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 2 b), a partir de 6 g de éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 6 g de ciclopentilamina, y con una duración de la reacción de unas 2 semanas a la temperatura ambiente. Cristales incoloros, p.f. 153°C (con descomposición).

Ejemplo 11:

15 5-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o metilamida de ácido 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico

20 a) 10 g de ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoico se introducen a -15°C en 100 ml de ácido nítrico ($\rho = 1,52$), la mezcla de reacción se continúa agitando durante 1½ horas a -10°C, y acto seguido se vierte en hielo con agitación. Se separa por filtración el ácido 4-(4-bromo-3-nitrofenil)-4-oxobutanoico cristalino y se lava después con agua.

25 Cristales de incoloros a amarillo pálido, p.f. 165°C.

- 1 b) A una mezcla de 10 g de ácido 4-(4-bromo-3-nitrofenil)-
-4-oxobutanoico y 6,5 g de hierro en polvo se le añaden
gota a gota 3,6 ml de HCl concentrado, después se hier-
ve durante 4 horas con refrigerante de reflujo, y se
5 filtra en caliente de la porción no disuelta. El filtra-
do se concentra por evaporación, el residuo oleoso, des-
pués de adición de agua y de 5 ml de HCl 2 n, se extrae
con acetato de etilo, y después del secado de la fase
orgánica sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente
10 por destilación. Se obtiene ácido 4-(3-amino-4-bromofe-
nil)-4-oxobutanoico cristalino incoloro, de p.f. 169 -
171°C (en agua/ácido acético glacial).
- 15 c) A una suspensión de 5 g de ácido 4-(3-amino-4-bromofe-
nil)-4-oxobutanoico en 50 ml de ácido clorhídrico al 20
por ciento, se le añade gota a gota y a 0 hasta -5°C,
una solución de 1,3 g de nitrito sódico en 10 ml de
agua. La mezcla de reacción se vierte sobre una suspen-
sión de 3,1 g de $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ en 100 ml de solución de
20 ácido acético glacial saturada con SO_2 , se agita duran-
te unos 30 minutos y después se diluye con un volumen
igual de agua. Se obtiene ácido 4-(4-bromo-3-cloro-sul-
fonilfenil)-4-oxobutanoico cristalino incoloro, de p.f.
183 - 185°C.
- 25 d) 4 g de ácido 4-(4-bromo-3-cloro-sulfonilfenil)-4-oxobu-
tanoico se introducen en 70 ml de solución acuosa de

1 amoníaco (al 25 por ciento) y se agitan durante 6 horas
a la temperatura ambiente. Después se separa por desti-
lación aproximadamente 1/4 del volumen, la mezcla se
ajusta a pH 1 a 0 con ácido clorhídrico, y se separa
5 por filtración el ácido 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-4-
-oxobutanoico cristalino, p.f. 176 - 178°C (en agua).

e) 1,5 g de ácido 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-4-oxobuta-
noico, en una mezcla de 0,2 g de cloruro de acetilo en
30 ml de metanol, se transforman de un modo análogo a
10 la receta dada en el ejemplo 2 a), en éster metílico de
ácido 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, de
p.f. 110 - 112°C.

f) La 5-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxo-
pirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada
15 en el ejemplo 2 b), a partir de 8 g de éster metílico
de ácido 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y
8 g de metilamina.

Cristales incoloros, p.f. 148°C.

Ejemplo 12:

20 Bencilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-oxobu-
tanoico e 1-bencil-5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-
-2-oxopirrolidina, se prepara de modo análogo a la receta
dada en el ejemplo 1, con empleo de una solución de 3,2 g
de bencilamina (en lugar de metilamina) en 20 ml de tetra-
25 hidrofurano. El tratamiento se realiza de modo análogo a

1 la receta dada en el ejemplo 5.

Cristales incoloros, p.f. 114 - 116°C.

Ejemplo 13:

5 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirro-
lidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-
-4-oxobutanoico, se obtiene de modo análogo a la receta da
da en el ejemplo 1, con empleo de 3,1 g de cloruro de áci-
do metansulfónico en lugar de cloroformiato de etilo.

10 Cristales incoloros, p.f. 146 - 148°C. El punto de fusión
mixto con el producto del ejemplo 1 no mostró ninguna de-
presión.

Ejemplo 14:

15 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirro-
lidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-
-4-oxobutanoico,

20 a) A una mezcla de 7,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfe-
nil)-4-oxobutanoico, 100 ml de etanol y 2,5 g de trietil-
amina se le añaden a 10°C, en porciones y con agitación.
3,8 g de boranato sódico, se agita otras 2,5 horas más
a la temperatura ambiente, y se elimina el disolvente.
El residuo se recoge con un poco de agua y se acidifica
con HCl (concentrado). Después de dejar en reposo duran-
te 2 días, se separa por filtración la 5-(4-cloro-3-sul-
famoilfenil)-butirolactona cristalina.

25 P.f. 156 - 157°C (en éter diisopropílico).

- 1 b) 2,4 g de 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-butirolactona se
agitan en 60 ml de metanol con 1 g de metilamina duran-
te 15 horas a la temperatura ambiente, después se ca-
lientan a 100°C durante 1 hora en autoclave, y el disol-
5 vente se separa por destilación a presión reducida. El
residuo oleoso, consistente en metilamida de ácido 4-(4-
-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-hidroxi-butanoico, se disuel-
ve en 100 ml de acetonitrilo, y después de adición de
20 g de óxido de manganeso (IV) activo, se agita duran-
10 te 3 horas a la temperatura ambiente y se filtra. El re-
siduo inorgánico se lava una vez con acetona, las fases
reunidas se concentran.

Cristales incoloros, p.f. 146 - 148°C.

Ejemplo 15:

- 15 5-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxo-
pirrolidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfa-
moilfenil)-4-oxobutanoico

- 20 a) 15,5 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfamoilfenil)-4-oxo-
butanoico se introducen en porciones, con agitación y
enfriamiento con hielo, en una solución de 10 g de metil-
amina gaseosa en 100 ml de metanol, y se agitan durante
18 horas a la temperatura ambiente. Se elimina el disol-
vente, el residuo se mezcla con 300 ml de agua, se aci-
difica con HCl concentrado, y se separa por filtración
25 el ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoí

- 1 co cristalino, de p.f. 144°C.
- b) Una mezcla de 12 g de ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 1,2 g de cloruro de acetilo en 120 ml de metanol se hace reaccionar durante 48 horas y se trata de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 2 a). Se obtiene el éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, de p.f. 112 - 114°C (en etanol).
- 5
- c) 7,9 g de éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se hacen reaccionar con 6,9 g de metilamina en 100 ml de metanol, y se tratan de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 2 b). Se obtiene 5-(4-cloro-3-metil-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina, de p.f. 147 - 150°C.
- 10

15 Ejemplo 16:

5-(4-cloro-3-propilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-propilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico

- a) El ácido 4-(4-cloro-3-propilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 15 a), con empleo de 9 g de n-propilamina en lugar de la metilamina.
- 20

Cristales incoloros, p.f. 106°C.

- b) El éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-propilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la
- 25

1

receta dada en el ejemplo 2 a). P.f. 93 - 94°C.

5

c) La 5-(4-cloro-3-propilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 2 b), a partir de 10,1 g de éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-propilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 7 g de metilamina. P.f. 167 - 169°C.

Ejemplo 17:

10

Amida de ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico o 5-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, con empleo de 7,5 g de ácido 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, 3,8 ml de trietilamina, 2,6 ml de cloroformiato de etilo y 150 ml de solución acuosa al 25 por ciento de amoníaco, en tetrahidrofurano como disolvente.

15

P.f. 108-110°C.

Ejemplo 18:

20

5-(4-cloro-3-sec-butilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sec-butilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico

25

a) El ácido 4-(4-cloro-3-sec-butilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 15 a), con empleo de 13 g de sec-butilamina en lugar de metilamina.

P.f. 133°C.

1 b) La 5-(4-cloro-3-sec-butilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-me
til-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la re
ceta dada en el ejemplo 1, con empleo de 4,2 g de ácido
4-(4-cloro-3-sec-butilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,
5 1,7 ml de trietilamina, 1,2 ml de cloroformiato de etilo
y 20 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metil
amina, en tetrahidrofurano como disolvente.

Cristales incoloros, p.f. 138°C.

Ejemplo 19:

10 5-(4-cloro-3-n-hexilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-
-oxopirrolidina, se obtiene de modo análogo a la receta da
da en el ejemplo 1, a partir de 7,5 g de ácido 4-(4-cloro-
-3-n-hexilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 100 ml de solu
ción acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de
15 3,2 g de trietilamina y 2,2 ml de cloroformiato de etilo.
Cristales incoloros, p.f. 114 - 117°C.

El ácido 4-(4-cloro-3-n-hexilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico
necesario se obtiene de modo análogo a la receta dada
en el ejemplo 15 a), con empleo de 7,5 g de n-hexilamina.
20 Cristales incoloros, p.f. 115 - 118°C.

Ejemplo 20:

5-(4-cloro-3-isobutilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-
-oxopirrolidina

25 a) El ácido 4-(4-cloro-3-isobutilsulfamoilfenil)-4-oxobuta
noico se obtiene de modo análogo al de la receta dada en

1 el ejemplo 15 a), a partir de 8 g de isobutilamina y
9,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobu-
tanoico.

Cristales incoloros, p.f. 128 - 130°C.

5 b) La 5-(4-cloro-3-isobutilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-me-
til-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la re-
ceta dada en el ejemplo 1, a partir de ácido 4-(4-cloro-
3-isobutilsulfamoilfenil)-4-oxo-butanoico y 100 ml de
10 solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con em-
pleo de 3,2 ml de trietilamina y 2,2 ml de cloroformio
to de etilo.

Cristales incoloros, p.f. 144 - 147°C.

Ejemplo 21:

15 5-(3-alilsulfamoil-4-clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopi-
rrolidina

a) El ácido 4-(3-alilsulfamoil-4-clorofenil)-4-oxobutanoico
se obtiene de modo análogo a la receta dada en el
ejemplo 15 a), a partir de 9,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-
-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 6 g de alilamina.
20 Cristales incoloros, p.f. 107 - 109°C.

b) La 5-(3-alilsulfamoil-4-clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-
-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la rece-
ta dada en el ejemplo 1, a partir de 6,6 g de ácido
4-(3-alilsulfamoil-4-clorofenil)-4-oxobutanoico y 100
25 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina,

1 con empleo de 3,2 g de trietilamina y 2,2 ml de cloroformiato de etilo.

Cristales incoloros, p.f. 133 - 135°C.

Ejemplo 22:

5 5-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

10 a) El ácido 4-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 15 a), a partir de 10 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 10,9 g de ciclopentilamina.

Cristales incoloros, p.f. 144 - 146°C.

15 b) La 5-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 6,5 g de ácido 4-(4-cloro-3-ciclopentilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 40 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 2,6 ml de trietilamina y 1,8 ml de cloroformiato de etilo.

20 Cristales incoloros, p.f. 136 - 139°C.

Ejemplo 23:

5-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

25 a) El ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en

1 el ejemplo 15 a), a partir de 9,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 9 g de ciclohexilamina.

P.f. 133 - 134°C.

5 b) La 5-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo al de la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 6 g de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 40 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 1,8 ml de cloroformiato de etilo y 2,5 ml de trietilamina, y se trata según la receta dada en el ejemplo 5.

10

Cristales incoloros, p.f. 148 - 150°C.

Ejemplo 24:

15 5-(4-cloro-3-dipropilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

20

a) El ácido 4-(4-cloro-3-dipropilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 15 a), a partir de 9,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 10 g de dipropilamina.

Cristales incoloros, p.f. 100 - 102°C.

25

b) La 5-(4-cloro-3-dipropilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 7,5 g de ácido

01028

1 4-(4-cloro-3-dipropilsulfamoilfenil)-oxobutanoico y 100 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de trietilamina y de cloroformiato de etilo. P.f. 110 - 114°C.

5 Ejemplo 25:

5-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

10 a) El ácido 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 15 a), a partir de 15,5 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y una solución de 10 g de dimetilamina en 150 ml de metanol.

Cristales incoloros, p.f. 114 - 116°C.

15 b) El éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta descrita en el ejemplo 2 a), a partir de ácido 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y metanol, en presencia de cloruro de acetilo.

Cristales incoloros, p.f. 55 - 56°C.

20 c) La 5-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 2 b), a partir de éster metílico de ácido 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y una solución de 6 g de metilamina en 100 ml de metanol.

25

1 Cristales incoloros, p.f. 128 - 131°C.

Ejemplo 26:

5-(4-cloro-3-(2-feniletilsulfamoil)-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

5 a) El ácido 4-(4-cloro-3-(2-feniletilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico se obtiene por adición de 10 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico a una solución de 5,45 g de 2-feniletilamina y 8,11 g de trietilamina, con enfriamiento con hielo y agitación a la temperatura ambiente durante 12 horas, acidificación con HCl y cristalización del precipitado amorfo bajo agua de nueva aportación durante 30 a 40 horas. Se separa por decantación, el residuo se mezcla con un poco de metanol, y después de una hora de agitación, los cristales se separan por filtración.

15 P.f. 147 - 149°C.

b) La 5-(4-cloro-3-(2-feniletilsulfamoil)-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 4,6 g de ácido 4-(4-cloro-3-(2-feniletilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico, 1,6 ml de trietilamina y 1,2 ml de cloroformato de etilo.

20 P.f. 149 - 153°C.

Ejemplo 27:

25 5-(4-cloro-3-N-bencil-N-metilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-

1 -metil-2-oxopirrolidina

a) El ácido 4-(4-cloro-3-N-bencil-N-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de 10 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, 5,4 g

5 de N-metil-N-bencilamina y 8,1 g de trietilamina en metanol.

P.f. 73°C.

10 b) La 5-(4-cloro-3-N-bencil-N-metilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 7 g de ácido 4-(4-cloro-3-N-bencil-N-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico y 60 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 2,4 ml de trietilamina y 1,8 ml de cloroformiato de etilo.

15 Cristales incoloros, p.f. 116 - 119°C.

Ejemplo 28:5-[4-cloro-3-(2,4-dimetoxibencil sulfamoil)-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

20 a) El ácido 4-[4-cloro-3-(2,4-dimetoxibencil sulfamoil)-fenil]-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 26 a) a partir de 9,4 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, 5,4 g de 2,4-dimetoxibencilamina y 8,5 g de trietilamina. P.f. 167°C.

25 b) La 5-[4-cloro-3-(2,4-dimetoxibencil sulfamoil)-fenil]-5-

1 -hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo aná-
logo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 6,6 g
de ácido 4-4-cloro-3-(2,4-dimetoxibencilsulfamoil)-fe-
nil-7-4-oxobutanoico y 80 ml de solución acuosa al 40 por
5 ciento de metilamina, con empleo de 1,7 ml de cloroformio
de etilo y 2,4 ml de trietilamina.
Cristales incoloros, p.f. 164 - 166°C.

Ejemplo 29:

10 5-4-cloro-3-(2-metoxi-1-propilsulfamoil)-fenil-7-5-hidroxi-
-1-metil-2-oxopirrolidina

15 a) El ácido 4-4-cloro-3-(2-metoxi-1-propilsulfamoil)-fenil-7-
-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta
dada en el ejemplo 15 a), a partir de 10 g de ácido 4-(4-
-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 9,7 g de
2-metoxi-1-propilamina.

P.f. 121°C.

20 b) La 5-4-cloro-3-(2-metoxi-1-propilsulfamoil)-fenil-7-5-hi-
droxi-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análo-
go a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 8 g de
ácido 4-4-cloro-3-(2-metoxi-1-propilsulfamoil)-fenil-7-4-
-oxobutanoico, 3 ml de trietilamina y 2,2 ml de cloroformio
de etilo.

P.f. 124 - 126°C.

Ejemplo 30:

25 5-3-(2,2-dietoxietilsulfamoil)-4-clorofenil-7-5-hidroxi-1-

1 1-metil-2-oxopirrolidina

5 a) El ácido 4- $\overline{3}$ -(2,2-dietoxietilsulfamoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 15 a), a partir de 13,4 g del acetal dietílico de aminoacetaldehído y 9,4 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonil-fenil)-4-oxobutanoico.

P.f. 142°C.

10 b) La 5- $\overline{3}$ -(2,2-dietoxietilsulfamoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -5-hidroxil-1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 8,1 g de ácido 4- $\overline{3}$ -(2,2-dietoxietilsulfamoil)-4-clorofenil $\overline{7}$ -4-oxobutanoico y 100 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 3,2 ml de trietilamina y 2,2 ml de cloroformiato de etilo.

15 Cristales incoloros, p.f. 135 - 138°C.

Ejemplo 31:

5- $\overline{4}$ -cloro-3-(2-clorobencilsulfamoil)-fenil $\overline{7}$ -5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina

20 a) El ácido 4- $\overline{4}$ -cloro-3-(2-clorobencilsulfamoil)-fenil $\overline{7}$ -4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de 9,4 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, 5 g de 2-clorobencilamina y 8,5 g de trietilamina.

P.f. 158°C.

25 b) La 5- $\overline{4}$ -cloro-3-(2-clorobencilsulfamoil)-fenil $\overline{7}$ -5-hidroxi-

1 -1-metil-2-oxopirrolidina se obtiene de modo análogo a
la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 6,3 g de áci
do 4-4-cloro-3-(2-clorobencilsulfamoil)-fenil-4-oxobu-
tanoico y 75 ml de solución acuosa al 40 por ciento de
5 metilamina, con el empleo de 2,4 ml de trietilamina y
1,7 ml de cloroformiato de etilo.

P.f. 144 - 145°C.

Ejemplo 32:

10 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirroli
dina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-
-oxobutanoico

15 a) La N-bencil-N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoil
fenil)-4-oxobutanoico se obtiene de modo análogo a la re
ceta dada en el ejemplo 1, a partir de 7,3 g de ácido
4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-oxobutanoico y 3,2 g de
N-bencil-N-metilamina, con empleo de 3,8 ml de trietil-
amina y 2,6 ml de cloroformiato de etilo.

Cristales incoloros recristalizados en acetato de etilo,
p.f. 162°C.

20 b) 2 g de N-bencil-N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-sulfa
moilfenil)-4-oxobutanoico se hidrogenan en presencia de
0,5 g de negro de paladio en 40 ml de metanol en un ma-
traz con agitación, hasta la absorción de la cantidad
teórica de hidrógeno, se separan del catalizador por fil-
25 tración, se concentra y el residuo se trata de modo aná-

1 logo a la receta 1, para formar la 5-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina.
P.f. 147 - 149°C.

Ejemplo 33:

5 5-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico

A una solución intensamente agitada de 0,05 moles de butil-litio en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto, se le añaden
10 gota a gota y lentamente, con exclusión del oxígeno y de la humedad del aire, a -45°C, 14,9 g de dimetilamida de ácido 5-bromo-2-clorobenzosulfónico en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, y se agita durante otros 20 a 30 minutos más a la temperatura de -40°C. A la solución de 4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil-litio así obtenida se le añade gota a gota en
15 el curso de unos 45 minutos una solución de 5 g de N-metilsuccinimida en unos 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación la mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente, y se hierve durante 1 a 2 ho-
20 ras con el refrigerante de reflujo. Después del enfriamiento, se descompone con enfriamiento por adición de 25 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico, el precipitado se separa por filtración, y el filtrado se seca brevemente sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente, y el resi-
25 duo se hace cristalizar bajo 70 a 100 ml de agua.

1 Cristales incoloros, p.f. 145 - 147°C.

Ejemplo 34:

5 5- $\sqrt{4}$ -cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fenil $\sqrt{7}$ -5-hidroxi-1-me
til-2-oxopirrolidina o N-metilamida de ácido 4- $\sqrt{4}$ -cloro-3-
10 - (1-pirrolidinilsulfonil)-fenil $\sqrt{7}$ -4-oxobutanoico, se obtiene
de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir
de 7 g de ácido 4- $\sqrt{4}$ -cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fe-
nil $\sqrt{7}$ -4-oxobutanoico y 40 ml de solución acuosa al 40 por
ciento de metilamina, con empleo de 70 ml de tetrahidrofura
no, 2,7 ml de trietilamina y 2,1 ml de cloroformiato de etil
lo.

Cristales incoloros, p.f. 182°C (en isopropanol).

15 El ácido 4- $\sqrt{4}$ -cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fenil $\sqrt{7}$ -4-oxo
butanoico empleado se obtiene de modo análogo a la receta
dada en el ejemplo 26 a), a partir de 15,5 g de ácido 4-(4-
cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 10,8 g de pi-
rrolidina.

Cristales incoloros, p.f. 142 - 145°C.

Ejemplo 35:

20 5- $\sqrt{4}$ -cloro-3-(4-clorobencilsulfamoil)-fenil $\sqrt{7}$ -5-hidroxi-1-me
til-2-oxopirrolidina o N-metilamida de ácido 4- $\sqrt{4}$ -cloro-3-
-(4-clorobencilsulfamoil)-fenil $\sqrt{7}$ -4-oxobutanoico, se obtiene
de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir
de 8,4 g de ácido 4- $\sqrt{4}$ -cloro-3-(4-clorobencil-sulfamoil)-fe
25 nil $\sqrt{7}$ -4-oxobutanoico y 100 ml de solución acuosa al 40 por

1 ciento de metilamina, con empleo de 100 ml de tetrahidrofurano, 3,2 ml de trietilamina y 2,2 ml de cloroformiato de etilo.

Cristales incoloros recristalizados en isopropanol, p.f.

5 179°C.

El ácido 4-(4-cloro-3-(4-clorobencilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico empleado se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de 9,4 g de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, 5 g de 4-clorobencilamina y 8,5 g de trietilamina en 150 ml de metanol.

10 Cristales incoloros, p.f. 158°C.

Ejemplo 36:

5-(4-cloro-3-ciclopropilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-

15 -2-oxopirrolidina o N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-ciclopropilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 8 g de ácido 4-(4-cloro-3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-4-oxobutanoico y 50 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 3,3 ml de trietilamina y 2,4 ml de cloroformiato de etilo en 80 ml de tetrahidrofurano.

20 Cristales incoloros recristalizados en isopropanol, p.f.

184 - 185°C.

25 El ácido 4-(4-cloro-3-ciclopropilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico empleado se obtiene análogamente a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de 10 g de ácido 4-(4-cloro-3-

1 -clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, 2,5 g de ciclopropilamina, 8 g de trietilamina y 150 ml de metanol.
Cristales incoloros, p.f. 135°C.

Ejemplo 37:

5 5-(4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-ciclooctil-sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 4,8 g de ácido 4-(4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, 40 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 1,2 ml de cloroformiato de etilo y 1,6 ml de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto.
10 Sólido incoloro, p.f. 112°C.

15 El ácido 4-(4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico empleado se obtiene análogamente a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, ciclooctilamina y trietilamina.
Cristales incoloros, p.f. 127°C.

Ejemplo 38:

20 5-(4-cloro-3-ciclododecilsulfamoilfenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-ciclododecilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 6,4 g de ácido 4-(4-cloro-3-ciclododecilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico, 1,9 ml de trietilamina, 1,61 ml de cloroform-

1 miato de etilo y 50 ml de una solución acuosa al 40 por ciento de metilamina.

Cristales incoloros recristalizados en isopropanol, p.f. 192°C.

5 El ácido 4-(4-cloro-3-ciclododecilsulfamoil-fenil)-4-oxobutanoico empleado se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de ácido 4-(4-cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, ciclododecilamina y trietilamina.

10 Cristales incoloros, recristalizados en agua/ácido acético glacial, p.f. 140°C.

Ejemplo 39:

15 5-(4-cloro-3-(4-metilbencilsulfamoil)-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina o N-metilemida de ácido 4-(4-cloro-3-(4-metilbencilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico, se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 4,3 g de ácido 4-(4-cloro-3-(4-metilbencilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico y 50 ml de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con empleo de 50 ml de tetrahidrofurano, 1,6 g de trietilamina y 1,1 ml de cloroformiato de etilo.

Cristales incoloros.

20 El ácido 4-(4-cloro-3-(4-metilbencilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico empleado se obtiene de modo análogo a la receta dada en el ejemplo 26 a), a partir de 9,4 g de ácido 4-(4-

25

1 --cloro-3-clorosulfonilfenil)-4-oxobutanoico, 4,3 g de 4-me-
tilbencilamina y 8,5 g de trietilamina en 150 ml de metanol.
P.f. 129 - 131°C.

5 Ejemplo 40:

5-(3-bencil sulfamoil-4-clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-2-oxo-
pirrolidina o N-metilamida de ácido 4-(3-bencil sulfamoil-4-
-clorofenil)-4-oxobutanoico, se obtiene de modo análogo a
la receta dada en el ejemplo 1, a partir de 9,5 g de ácido
4-(3-bencil sulfamoil-4-clorofenil)-4-oxobutanoico y 100 ml
10 de solución acuosa al 40 por ciento de metilamina, con em-
pleo de 100 ml de tetrahidrofurano, 4 ml de trietilamina y
2,75 ml de cloroformiato de etilo.

Cristales incoloros, p.f. 134 - 136°C (en isopropanol).

15 El ácido 4-(3-bencil sulfamoil-4-clorofenil)-4-oxobutanoico
empleado se obtiene de modo análogo a la receta dada en el
ejemplo 26 a), a partir de 15,5 g de ácido 4-(4-cloro-3-clo-
rosulfonilfenil)-4-oxobutanoico y 15 g de bencilamina en me-
tanol.

Cristales incoloros, p.f. 153°C.

20 Ejemplo 41:

5-4-cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fenil-5-hidroxi-1-me-
til-2-oxopirrolidina o N-metilamida de ácido 4-4-cloro-3-
-(1-pirrolidinilsulfonil)-fenil-4-oxobutanoico

25 a) 3,9 g de ácido 4-4-cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fe-

1 nil-4-oxobutanoico se hierven en el refrigerante a re-
flujo durante 1 hora en 50 ml de anhídrido de ácido acé-
tico, se elimina el disolvente bajo presión reducida, y
el residuo se hace cristalizar bajo éter diisopropíli-
5 co. El 5-(4-cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fenil)-
-2,3-dihidro-2-oxofurano se obtiene en forma de crista-
les de color rojo claro, de p.f. 108 - 111°C.

b) 2,8 g de ácido 5-(4-cloro-3-(1-pirrolidinilsulfonil)-fe-
nil)-4-oxobutanoico se agitan durante 16 horas a la tem-
10 peratura ambiente en 40 ml de solución acuosa al 40 por
ciento de metilamina, el disolvente se separa por desti-
lación bajo presión reducida, y el residuo se mezcla con
15 - 20 ml de agua. Se ajusta a pH 7 con HCl 2 n, y los
cristales se separan por filtración.

15 Cristales incoloros, p.f. 184°C.

Las formas tautómeras de cadena abierta de los siguientes
ejemplos experimentales son en el

Ejemplo 19: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-n-hexil-
sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,

20 Ejemplo 20: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-isobutil-
sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,

Ejemplo 21: la N-metilamida de ácido 4-(3-alilsulfamoil-4-
-clorofenil)-4-oxobutanoico,

25 Ejemplo 22: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-ciclopentil-
sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,

- 1 Ejemplo 23: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-ciclohexil
sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,
- Ejemplo 24: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-dipropil-
sulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,
- 5 Ejemplo 25: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-dimetilsul-
famoilfenil)-4-oxobutanoico,
- Ejemplo 26: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-(2-fenil-
etilsulfamoil)fenil)-4-oxobutanoico,
- Ejemplo 27: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-N-bencil-
-N-metilsulfamoilfenil)-4-oxobutanoico,
- 10 Ejemplo 28: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-(2,4-dime-
toxibencilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico,
- Ejemplo 29: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-(2-metoxi-
-1-propilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico,
- 15 Ejemplo 30: la N-metilamida de ácido 4-(3-(2,2-dietoxietil-
sulfamoil)-4-clorofenil)-4-oxobutanoico,
- Ejemplo 31: la N-metilamida de ácido 4-(4-cloro-3-(2-cloro-
bencilsulfamoil)-fenil)-4-oxobutanoico.

20

25

01C28

1

REIVINDICACIONES

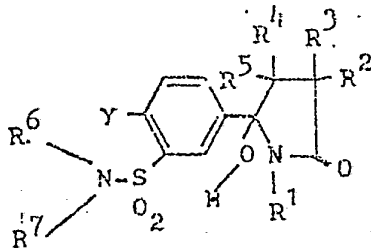
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzosulfonamida de la fórmula general I

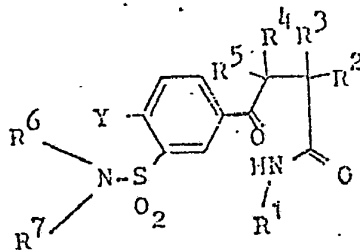
15



I

o sus formas tautómeras I a

20

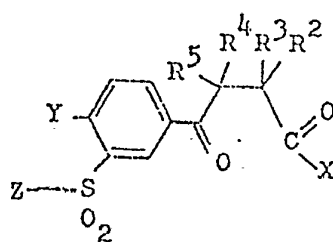


I a

25

18128

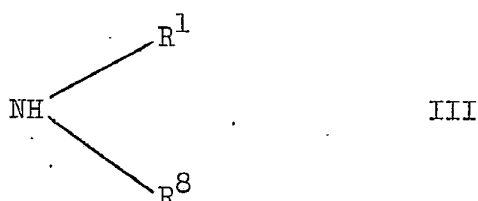
1 en la que R¹ significa hidrógeno, alcoholo o alquenilo con
 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo también llevar el radical
 alcoholo un grupo metoxi, significa cicloalcoholo con 3 a 5
 5 miembros en el anillo, bencilo, R² a R⁶ significan hidróge-
 no o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, R⁷
 significa hidrógeno, alcoholo con 1-10 átomos de carbono,
 pudiendo el radical alcoholo también llevar 1 a 2 grupos me-
 toxi o etoxi, o un grupo etilendioxi o propilendioxi, alque-
 nilo con 3 a 5 átomos de carbono, cicloalcoholo con 3 a 12
 10 miembros en el anillo eventualmente sustituido con un grupo
 metilo, cicloalcoholalcoholo con 5 ó 6 miembros en el ani-
 llo y con 1 ó 2 átomos de carbono en la porción alcoholo,
 fenilalcoholo con 1 a 2 átomos de carbono en la porción al-
 15 coholo, pudiendo estar el radical fenilo sustituido una vez
 o dos veces y pudiendo llevar como sustituyente metilo, me-
 toxi o cloro, R⁶ y R⁷ significan también conjuntamente con
 el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado, con
 5 a 6 miembros, Y significa halógeno, hidrógeno, trifluoro-
 metilo o metilo, caracterizado porque a) se hacen reaccio-
 20 nar compuestos de la fórmula general II



II

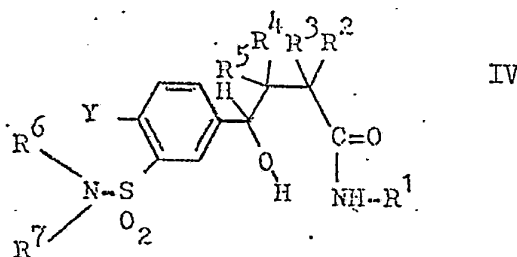
1 en la que Z significa un átomo de halógeno o el grupo
 NR⁶R⁷, y X significa un grupo sobrante activo, y R² a R⁷,
 así como Y, poseen el significado arriba indicado, con una
 amina de la fórmula III

5



10 en la que R¹ tiene el significado arriba indicado, y R⁸
 significa hidrógeno o un radical bencilo o difenilmetilo,
 que eventualmente pueden estar sustituidos con grupos me-
 toxi, y en el caso de que R⁸ no signifique hidrógeno, los
 compuestos obtenidos se someten a hidrólisis o a hidrogenó-
 15 lisis, o b) se tratan con un agente oxidante compuestos
 de la fórmula general IV

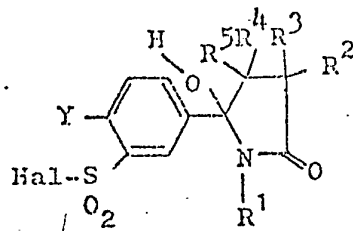
20



25

en la que R¹ a R⁷ e Y poseen el significado dado, o c) se
 hacen reaccionar compuestos de la fórmula general V

1

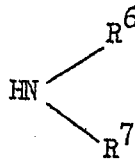


V

5

en la que Y y R¹ a R⁵ poseen los significados anteriores y Hal representa halógeno, con amoniaco o con una amina de la fórmula general VI

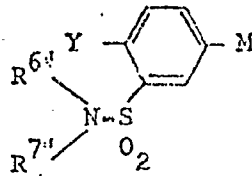
10



VI

teniendo R⁶ y R⁷ los significados indicados, o d) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general VII

15



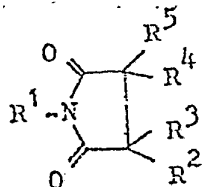
VII

20

en la que M representa Li o MgHal, Y tiene el significado anterior, pero no puede representar bromo o yodo, y R^{6'} y R^{7'} poseen los significados de R⁶ y R⁷ con la excepción de hidrógeno, o representan un catión metálico, con derivados de succinimida de la fórmula general VIII

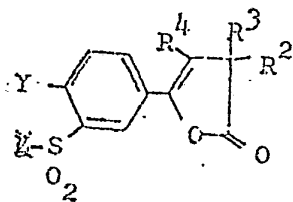
25

18128



VIII

en la que R^1 a R^5 poseen los significados indicados, y los compuestos obtenidos se tratan a continuación con un ácido, o e) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general IX



IX

con una amina de la fórmula III, teniendo R^1 a R^4 , Z e Y los significados indicados, y eventualmente se alcoholan los compuestos de la fórmula general I, en que R^6 y/o R^7 significan hidrógeno, obtenidos por los modos a) hasta e).

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOSULFONAMIDA.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

1

Esta Memoria consta de SETENTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 05.ENE.1979

P.A.

5

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

18128

VAL