

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
199116 B

(22) A bejelentés napja: 88.04.22. (21) 2050/88

(33) DE
(32) 1987.04.24.
(31) P 37 13 757.3

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 207/267
A 61 K 31/40

(41)(42) A közzététel napja: 1988.12.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.



(72) Feltalálók:

dr. LANG Hans-Jochen, Hofheim/Taunus,
dr. HROPOT Max, Flörsheim/Main,
dr. GRANZER Erhold, Kelkheim/Taunus,
dr. KEREKJARTO Béla, Hofheim/Taunus, DE

(71) Bejelentő:

Hoechst AG, Frankfurt/Main, DE

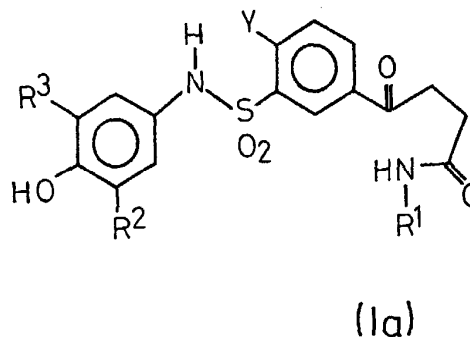
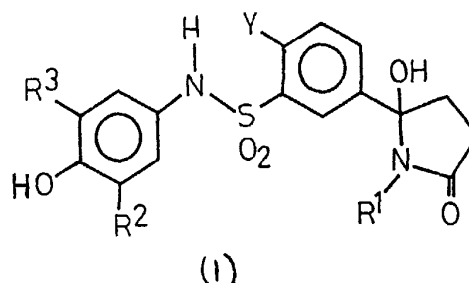
(54) ELJÁRÁS BENZOLSZULFONAMID-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány eljárás az új (I) általános képletű benzolszulfonamid-származékok — ebben a képletben

R¹ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport;
R² jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport;
R³ jelentése 3—5 szénatomos alkilcsoport;
Y jelentése halogénatom —
és a megfelelő (Ia) általános képletű nyíltlángú tautomerjeik ebben a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és Y a fent megadott jelentésűek — előállítására.

Az új vegyületek diuretikus és szaluretikus hatásúak, emellett ateroszklerózis-ellenes hatásuk is van, minthogy csökkentik a vérszérum aterogén lipidfrakció-tartalmát és így különösen az idősebb emberek hipertóniájának gyógykezelésére alkalmasak.



A találmány eljárás új benzolszulfonamid-származékok előállítására.

Ismeretes, hogy a (XII) általános képletű benzolszulfonamid-származékok erős diuretikus és szaluretikus hatással rendelkeznek (4 235 918 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). A (XII) általános képletben az R^1 - R^7 szubsztituensek különféle jelentésűek lehetnek, R^7 azonban nem jelent adott esetben helyettesített fenilcsoportot.

Ezek az ismert vegyületek számos célra nem mutatnak teljesen kielégítő tulajdonságokat, így elsősorban az idősebb emberek hipertóniájának kezelésére kevésbé alkalmasak.

Fennállott ezért a feladat, olyan új benzolszulfonamid-származékok előállítására, amelyek hatásosság szempontjából előnyösebbek az ismert (XII) általános képletű vegyületeknél.

Ezt a célt a jelen találmány értelmében az (I) általános képletnek megfelelő új benzolszulfonamid-származékok előállításával sikerült elérni; a képletben

R^1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport;
 R^2 jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport;
 R^3 jelentése 3—5 szénatomos alkilcsoport;
 Y jelentése halogénatom.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületekkel tautomer nyíltláncú (Ia) általános képletű vegyületek — ahol R^1 - R^5 és Y jelentése egyezik a fent megadottal — előállítására is.

Előnyösek elsősorban azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek Y helyén klóratomot tartalmaznak.

Különösen előnyösek az Y helyén klóratomot, R^2 és R^3 helyén metil-, izopropil- és/vagy terc-butilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, amelyekben azonban R^3 elágazó szénláncú és legalább 3 szénatomot tartalmaz.

Elsősorban azok a vegyületek kiemelkedő jelentőségűek a fentiek közül, amelyek R^1 helyén metilcsoportot tartalmaznak.

Különösen kiemelkedő jelentőségűek az alábbi vegyületek:

5-[4-klór-3-[(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon,

5-[4-klór-3-[(3,5-di-(terc-butil)-4-hidroxi-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon.

A fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítása a találmány értelmében úgy történik, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol R^2 , R^3 és Y jelentése egyezik a fent megadottal, X valamely, a karbonsav ($X=OH$) hidroxilcsoportja helyén álló reakcióképes szervetlen vagy szerves maradékot képvisel — a szokásos módon valamely (III) általános képletű primer aminnal — ahol R^1 a fenti jelentésű — reagáltatunk;

b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és Y jelentése egyezik a fent

megadottal — valamely (V) általános képletű aminnal — ahol R^2 és R^3 jelentése egyezik a fent megadottal — reagáltatunk.

A fenti eljárásban kiindulási vegyületeként alkalmazható (IV) általános képletű vegyületek a fentebb említett I=Ia egyensúllyal analóg módon előfordulnak a (IVa) általános képletnek megfelelő nyíltláncú tautomer alakjában is.

Az, hogy a tautomer (I) és (Ia) alakok közül a találmány szerinti eljárással kapott termékben melyik van a fent említett tautomer egyensúly keretében túlsúlyban, a reakció során alkalmazott oldószertől, a hőmérséklettől, különösen pedig az R^1 szubsztituens milyenségétől függ.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek a fenti tautomerián túlmenően a lehetséges különböző geometriai izomer szerkezetekben is előfordulhatnak.

Az (I) általános képletben R^1 — R^3 szubsztituensként szereplő alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek.

A fent ismertetett a) előállítási eljárás előnyösen oly módon vitelezhető ki, hogy például valamely, R^2 — R^3 és Y helyén a fenti meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket X helyén pedig valamely vegyes anhidrid -O-(C_1 - C_4)-acilgyökét tartalmazó (II) általános képletű vegyületet valamely a fenti meghatározásnak megfelelő (III) általános képletű aminnal reagáltatunk. Az említett vegyes anhidridet előnyösen in situ állítjuk elő oly módon, hogy valamely (VI) általános képletű vegyületet — ahol M jelentése hidrogénatom, R^2 , R^3 és X , Y jelentése pedig egyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely alkalmas bázis, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, mint kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy valamely alkálifém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát, mint nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát, vagy pedig valamely (előnyösen tercier) amin, mint trimetil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, tributil-amin vagy diciklohexil-etil-amin egy ekvivalensével való reagáltatás útján a megfelelő, M helyén előnyösen nátrium-, kálium-, kalcium- vagy trialkil-ammónium-, például $[HN(C_2H_5)_3]^+$ kationt tartalmazó (VI) általános képletű karbonsavsóvá alakítunk át, majd ez utóbbit 1—2,5 mól, előnyösen 1—1,5 mól aktivált savszármazékkal való reagáltatás útján a megfelelő vegyes anhidridé alakítjuk át.

Aktivált származékként előnyösen például valamely klór-hangyasav-alkilésztert, különösen klór-hangyasav-etilésztert vagy klór-hangyasav-metilésztert, valamely karbamidsav-kloridot, mint N,N -dimetil-karbamidsav-kloridot vagy N,N -dietil-karbamidsav-kloridot, vagy pedig valamely alifás vagy aromás szulfonsavkloridot, mint metán-, etán-, benzol- vagy p -toluolszulfonsavkloridot alkalmazunk.

A reakciót előnyösen valamely vízmentes, poláris, szerves oldószerben, például acetonban, metil-etil-keetonban, valamely alkánsav- (C_1-C_6) -alkilészterben, mint ecetsav-metil- vagy -etilészterben, valamely alkánsavamidban, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, vagy dimetil-szulfoxidban, acetonitrilben, rövidszénláncú alifás alkoholban, mint metanolban, etanolban vagy izopropanolban, vagy előnyösen valamely gyűrűs vagy nyíltláncú éterben vagy poliéterben, mint etilén-glikol-dimetil-éterben, dietilén-glikol-dimetil-éterben, tetrahidrofuranban vagy dioxánban folytatjuk le. A reakcióidő 0,1 másodperctől 5 óráig terjedhet; előnyösen 5–60 perces keveréssel folytatjuk le a reakciót. A reakcióhőmérséklet -50°C és $+100^\circ\text{C}$ között lehet, előnyösen -30°C és $+30^\circ\text{C}$, különösen -10°C és $+15^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten dolgozunk.

Az előállított vegyes anhidrid elkülönítése történhet úgy is, hogy az oldószert például -5°C és $+10^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten elpárologtatjuk és a maradékot valamely alkalmas oldószerezrel, például ecetsav-etilészterrel extraháljuk, előnyösen azonban úgy járunk el, hogy eltekintünk a vegyes anhidrid elkülönítésétől, és a (III) általános képletű amint közvetlenül a reakcióelegyhez adjuk. Az amin hozzáadása történhet hígítatlan állapotban vagy oldat alakjában, az utóbbi esetben oldószerként előnyösen a reakcióelegyben is alkalmazott oldószert, vagy a fentebb említett oldószerek valamelyikét alkalmazzuk, alkalmazhatjuk azonban az amin vagy ammónia vizes oldatát is. A (VI) általános képletű vegyület 1 móljára számítva legalább 1 mól amint alkalmazunk, gyakran azonban előnyös az amint számottevő (akár tízszeres vagy ennél nagyobb) moláris feleslegben alkalmazni. A reakciót -30°C és $+100^\circ\text{C}$ közötti, előnyösen $+5^\circ\text{C}$ és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten folytatjuk le. A reakcióidő 10 perc és 5 nap között lehet; a reakció előrehaladása vékonyréteg-kromatográfiai módszerrel — előnyösen szilikagélén — követhető.

A (VI) általános képletű vegyületekből oxalil-kloriddal, karbonil-kloriddal, foszfor-oxi-kloriddal, szulfuril-kloriddal, foszfor-trikloriddal vagy foszfor-pentakloriddal előállítható, X helyén klóratomot tartalmazó (II) általános képletű savkloridok elvileg ugyanolyan módon reagáltathatók, mint a fentebb említett vegyes anhidridek.

A találmány szerinti a) eljárás egyik ugyancsak előnyös változata értelmében a (VI) általános képletű karbonsavakat 1 mól karbonil-diimidazollal reagáltatjuk, amikor is a fentebb megadott enyhe reakciókörülmények között, a reakció szempontjából közömbös poláris oldószerben az X helyén 1-imidazolil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű karbonsav-imidazolidot kapunk, amely a vegyes anhidridek esetében fentebb leírt reakciókörülményekhez hasonló módon reagáltatható

(III) általános képletű aminokkal, és így szintén a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A találmány szerinti a) eljárás egy további előnyös változata esetében az X helyén 1–6 szénatomos alkoxicsoprotot, előnyösen metoxi- vagy etoxicsoprotot, vagy pedig adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal helyettesített fenoxicsoprotot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket — ahol R_2 , R_3 és Y a fent megadott jelentésűek — reagáltatunk (III) általános képletű aminokkal. Ezt a reakciót előnyösen vízben vagy valamely poláris, aminokkal szemben közömbös szerves oldószerben, például rövidszénláncú alkánsavamidban, mint dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban, valamely gyűrűs vagy nyíltláncú éterben vagy poliéterben, mint tetrahidrofuranban, dioxánban, etilén-glikol-dimetil-éterben, különösen előnyösen azonban valamely rövidszénláncú alkoholban, mint metanolban; etanolban, propanolban, izopropanolban, vagy pedig külön oldószer alkalmazása nélkül a hígítatlan (III) általános képletű aminban folytathatjuk le. Előnyösen 10°C és 60°C közötti, különösen előnyösen $15-30^\circ\text{C}$ hőmérsékleten dolgozunk. A reakció befejeződését célszerűen szilikagélén lefolytatott vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálattal ellenőrizzük. A reakcióidő az alkalmazott reakcióhőmérséklettől és az amin-reakciókomponenstől függően 1 órától 14 napig terjedhet, így például szobahőmérsékleten 5 óra és 72 óra közötti idő alatt fejeződik be a reakció. A (II) általános képletű karbonsavésztert és a (III) általános képletű amint előnyösen 1:1 és 1:3 közötti molarányban reagáltathatjuk egymással, az amin azonban tízszeresig terjedő moláris feleslegben is alkalmazható.

Az X helyén $-O-(C_1-C_6)$ -alkil- csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek — ahol R_2 , R_3 és Y a fent megadott jelentésűek — önmagában ismert módon állíthatók elő valamely 1–6 szénatomos alkanolnak, különösen metanolnak, etanolnak, propanolnak, izopropanolnak vagy butanolnak valamely szerves vagy szervetlen savklorid jelenlétében történő alkalmazásával, proton-katalízis stb. útján.

Hasonló módon reagáltathatók az X helyén ciano-, azido- vagy $-O-CH_2-CN$ csoportot tartalmazó (II) általános képletű aktivált észterek (III) általános képletű aminokkal.

A (III) általános képletű aminok az irodalomból már ismert vegyületek.

Az M helyén hidrogénatomot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületek például oly módon állíthatók elő, hogy valamely (VII) általános képletű aromás vegyületet — ahol Y a fent megadott jelentésű — borostyánkő-savanhidriddel történő Friedel-Crafts-reakció útján a megfelelő (VIII) általános képletű vegyületté alakítunk át, majd ezt nitrálás, redukció, diazotálás és Meerwein-reakció útján a megfelelő (IX) általános képletű vegyü-

letté — ahol Y a fent megadott jelentésű és E egy ClO_2S -csoportot képvisel — alakítjuk. Az így kapott (IX) általános képletű vegyületet azután önmagában ismert módon egy (V) általános képletű amino-fenollal — ahol R_2 és R_3 a fent megadott jelentésűek — reagáltatjuk, amikor is a megfelelő (VI) általános képletű vegyületet kapjuk. Ezt a reakciót célszerűen oly módon folytatjuk le, hogy a két reaktánst 1:1 molarányban, vízben vagy valamely, a reakció szempontjából közömbös poláris szerves oldószerben — például az a) eljárás esetében fentebb említettek valamelyikében — vagy valamely ilyen oldószer és víz elegyében reagáltatjuk egymással és a reakció lefolyását szilikagélen történő vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálattal ellenőrizzük. Előnyösnek mutatkozik, ha a reakciót valamely alkalmas proton-befogó segéd-bázis legalább 1 mól, előnyösebben 2 vagy több mól mennyiségének jelenlétében folytatjuk le; ilyen segéd-bázisként különösen piridin vagy trietil-amin alkalmas; mimellett a reakciót -15°C és $+100^\circ\text{C}$, előnyösen $+20^\circ\text{C}$ és $+80^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

A találmány szerinti b) eljárás során valamely (IV) általános képletű szulfokloridot — ahol Y és R^1 a fent megadott jelentésűek — egy (V) általános képletű amino-fenollal — ahol R^2 és R^3 a fent megadott jelentésűek — reagáltatunk. Ezt a reakciót — amint ezt már a (IX) általános képletű vegyületek előállításának ismertetése során említettük — a két reakciópartner 1:1 molarányban való alkalmazásával, vízben vagy valamely inert poláris szerves oldószerben, mint dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, dioxánban, tetrahidrofuranban, dietilén-glikol-dimetil-éterben, 1—4 szénatomos alkoholban, mint metanolban, etanolban vagy izopropanolban, vagy pedig valamely rövidszénláncú alkánsav-alkil-észterben, mint ecetsav-metilészterben vagy -etilészterben, valamely szerves vagy szervetlen segéd-bázis jelenlétében folytatjuk le. Segéd-bázisként a fentebb már említett bázisok alkalmasak; különösen a trialkil-aminok, mint trimetil-amin, trietil-amin vagy etil-biciklohexil-amin, N,N-dimetil-anilin, továbbá piridin, alkáli-fém- vagy alkáli-földfém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, mint nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonátok, gyenge szerves alkánkarbonsavak alkáli-fém- vagy alkáli-földfém-sói, mint nátrium-acetát előnyösek. Az említett aminok, például a piridin, feleslegben alkalmazva egyúttal oldószerül is szolgálhatnak. A reakciót -30°C és $+100^\circ\text{C}$ közötti, előnyösen $+10^\circ\text{C}$ és $+80^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten folytatjuk le; a reakcióidő általában legalább 30 perc, legfeljebb azonban 2 nap lehet. A (IV) általános képletű szulfon-savhalogenidek — ahol Hal előnyösen klór-atomot képvisel — célszerűen oly módon állíthatók elő, hogy valamely (X) általános képletű 4-(3-amino-fenil)-4-oxo-vajsavat például a fentebb leírt módon, az ismert vegyes anhidrid-

des módszer alkalmazásával, klór-hangyasav-etilészterrel, trietil-amin jelenlétében aktiválunk, majd valamely (III) általános képletű aminnal való reagáltatás útján a megfelelő (XI) általános képletű 5-(3-amino-fenil)-2-pirrolidon-származékká alakítjuk át. Az így kapott (XI) általános képletű vegyületeket azután — előnyösen vizes sósavban nátrium-nitrittel — diazotáljuk és in situ, azonnal, kén-dioxiddal telített jégecetoldat és réz(II)-klorid alkalmazásával, a Meerwein-reakció módszere szerint a megfelelő (IV) általános képletű szulfokloriddá alakítjuk át az (A) reakcióvázlat szerint.

A találmány szerinti eljárással a jelen leírás példáiban leírt benzolszulfonamid-származékok mellett az alább felsorolt (I), illetőleg (Ia) általános képletű vegyületek is előállíthatók (az alábbi felsorolásban mindenkor csak az (I) általános képletnek megfelelő ciklotautomert nevezzük meg).

5-4-bróm-3-[3,5-diizopropil-4-(hidroxifenil-szulfamoil)]-fenil-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon,
5-4-bróm-3-[3,5-di(terc-butyl)-4-(hidroxifenil-szulfamoil)]-fenil-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon,
5-4-klór-3-[3,5-di(terc-butyl)-4-(hidroxifenil-szulfamoil)]-fenil-1-etil-5-hidroxi-2-pirrolidon.

A találmány szerinti eljárással előállítható új vegyületek értékes gyógyszerek; számos terápiás szempontból előnyös tulajdonságot mutatnak, amelyek közül elsősorban az említendő, hogy igen jó diuretikus és szaluretikus hatásuk határozott antiateroszklerotikus tulajdonságokkal párosul.

A hatások ilyen kombinációja terápiás szempontból főleg azért előnyös, mert az eddig forgalomban levő diuretikus és szaluretikus hatású gyógyszerek vagy nem csökkentik, vagy még inkább növelik azoknak a lipid-részeknek (VLDL- és LDL-frakciók) a mennyiségét a vérben, amelyek az ateroszklerózis okozásáért vagy előrehaladásának fokozásáért felelőssé tehetők, így az említett ismert szerek bizonyos mértékű aterogén hatást is mutathatnak.

A diuretikumok számos előnyös tulajdonságuk és viszonylag jó elviselhetőségük folytán ma is alapvető fontosságúak a magas vérnyomás gyógykezelésében.

Minthogy az öregkori magas vérnyomás lényeges részarányban tekinthető az ateroszklerotikus véredény-elváltozások kezdeményezőjének és egyben következményének is, különleges terápiás jelentőségük van az olyan diuretikus hatóanyagoknak, amelyek a vér-koleszterin aterogén LDL-frakciójának csökkentése folytán csökkentik az ateroszklerózis veszélyét.

Meglepő volt, hogy az új (I) általános képletű vegyületek, amelyek egy helyettesített fenilcsoportnak a szulfonamidcsoportra történő kapcsolásában különböznek az ismert (XII) általános képletű vegyületektől, a diure-

tikus és szaluretikus hatás mellett az ateroszklerotikus szérumszintjét csökkentő hatással is rendelkeznek. Az ilyen hatásprofil igen jelentős terápiai haladást képvisel az idősebb emberek magas vérnyomásának kezelésében.

Az utóbbi évek számos közleményéből kitűnik, hogy az ateroszklerotikus plak keletkezését a véredény-endotéliumok sérülései előzik meg. Az ilyen endotélium-sérüléseket zsírsav-peroxidok okozhatják; így tehát az ilyen, lényegében az LDL-frakció által szállított lipid-peroxidok mennyiségének csökkentése szükségszerűen együtt jár az ateroszklerotikus veszély csökkenésével. Kimutatható volt, hogy a találmány szerinti új vegyületek a lipid-peroxidáció mértékének tekinthető malondialdehid képződését gátolni tudják ($IC_{50} = 5 \times 10^{-6}$ mol/liter). Az új vegyületeknek ez az antioxidatív hatás-komponense a szulfonil-csoport hidroxifenil-amino-szubsztituensének tulajdonítható.

Meglepően erősen mutatkozik a találmány szerinti vegyületek antihipertenzív hatása in vitro a véredény-izommal (izolált aorta-csikkal) végzett kísérletben. Az izolált aorta-csikkon a noraarenalinnal kiváltott kontrakciót az új vegyületek erősen gátolják: $IC_{50} = 10^{-4}$ mol/liter. Az e modellen mutatott hatás alapján az új vegyületek a legerősebb véredény-relaxáló diuretikumok közé sorolhatók.

A fentiek szerint tehát a találmány szerinti új vegyületek nemcsak az ateroszklerózis kifejlődését csökkentik az ateroszklerotikus frakció mennyiségének csökkentése és a magas vérnyomás csökkentése útján, hanem a lipid-peroxidok elbontása útján preventív módon gátolják is az ateroszklerotikus plak újbóli kialakulását.

A találmány szerinti új vegyületek patkányon és majmon a jelenleg alkalmazott diuretikumokhoz, mint a hidroklórtiazidhoz és klórtalidonhoz hasonló szaluretikus és diuretikus hatást mutatnak. Ezen túlmenően huzamos ideig tartó hatásukkal is kitűnnek. Így tehát ezek az új vegyületek igen alkalmasak diuretikus és szaluretikus hatásuk folytán a hipertóniás állapotok gyógykezelésére; az ismert diuretikumokhoz hasonló módon ezek az új vegyületek is kombinálhatók adott esetben más antihipertóniás hatóanyagokkal.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább 0,5 mg/kg, előnyösen 1 mg/kg és legfeljebb 10 mg/kg napi adagban alkalmazhatók; 75 kg átlagos testsúlyú felnőtt emberek esetében az előnyös napi adag 5 mg/kg-ig mehet.

Az új vegyületek elsősorban tabletták, drázsék, kapszulák és végbélkúpok alakjában elkészített gyógyszerkészítményekben alkalmazhatók; parenterális (i. v., szubkután és intramuszkuláris) beadás céljaira ampullákba kiszerelt oldatok is készíthetők. A terápiás adagolási egységek hatóanyagtartalma 0,5 mg és 500 mg, előnyösen 10 mg és 300 mg között lehet tablettánként.

Az említett gyógyszerkészítmények a magas vérnyomás gyógykezelésére szolgáló készítményekben a szokásos töltő- és vívőanyagok mellett tartalmazhatnak valamely további antihipertenzív hatású szert is; az ilyen szerek példáulként a rezerpin, hidralazin, guanetidin, alfa-metil-dopa, klonidin említhetők. Tartalmazhatnak az ilyen készítmények valamely béta-szimpatolitikus hatóanyagot, például propanololt, vagy ACE-inhibitor hatású szert, például kaptopril, enalapril vagy ramipril is.

Ezen kívül készíthetők kálium-visszatartó hatású vegyületeket, mint aldosteron-antagonistákat, pl. spironolaktont vagy pseudoaldosteron-antagonistákat, pl. triamterént vagy amiloridot tartalmazó kombinációs készítmények is. Tekintetbe jöhet egyidejű kálium-szubsztitúció is, különféle alkalmazási formák, mint drázsék, tabletták, pezsgőtabletták, kanalas orvosságok és hasonló alkalmazásával.

Terápiás szempontból előnyös lehet a találmány szerinti új vegyületek kombinálása antihiperurikémiás és/vagy urikoszurikus hatású vegyületekkel is; az ilyen kombinációk a xantin-oxidáz gátlása vagy a renális húgysavkiválasztás fokozása útján elkerülik a vér húgysavtartalmának erősebb növekedését. A találmány szerinti eljárás gyakorlati kiviteli módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik; ezekben a példákban az olvadáspont, illetőleg bomlási pont értékek korrigáltak.

1. példa

5-{4-Klór-[(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-szulfamoi]-fenil}-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

40 a) 5-(3-Amino-4-klór-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

60 g 4-(3-amino-4-klór-fenil)-4-oxo-vajsav és 27,8 g trietil-amin 500 ml tetrahidrofuránal készített oldatához 42,8 g klór-hangyasav-etilésztert adunk olyan ütemben, hogy eközben az elegy hőmérséklete ne emelkedjék 10°C fölé. Az elegyet jégfürdőben további 10 percig keverjük, majd a hűtés fenntartása közben 35 g gázalakú metil-amin 250 ml tetrahidrofuránal készített oldatát adjuk a reakcióelegyhez, ügyelve, hogy eközben az elegy hőmérséklete ne emelkedjék 25°C fölé. A reakcióelegyet a jégfürdőben további 45 percig keverjük, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk és a kapott kristályos csapadékot szűréssel elkülönítjük. Etanolból átkristályosítva 154°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Hozam: 62%.

60 b) 5-(4-Klór-3-klór-szulfonil-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

30,5 g 5-(3-amino-4-klór-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon 300 ml 1:1 hígítású sósavval készített oldatához 0–5°C hőmérsékleten 9,9 g nátrium-nitrit 60 ml vízzel készült oldatát adjuk a sósavas oldat felülete

alá adagolva. Az elegyet további hűtés alatt 10 percig keverjük, majd 15,2 g réz (II)-klorid-dihidrát és 450 ml kén-dioxiddal telített jég-acetoldat elegyét adjuk kisebb adagokban hozzá. Az elegyet további 30 percig keverjük, majd a szulfokloridot víz hozzáadása útján leválasztjuk és a kapott kristályokat szűréssel elkülönítjük. Az így kapott cím szerinti vegyület 137—139°C-on olvad. Hozam: 68%.

c) 5-[4-Klór-3-[(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

17,5 g 5-(4-klór-3-klór-szulfonil-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon és 22,7 g trietil-amin 200 ml etil-acetáttal készített oldathoz 29,1 g 4-amino-2,6-diizopropil-fenol 450 ml etil-acetáttal készített szuszpenzióját adjuk kisebb részekben. Az elegyet 50°C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd lehűtjük, vizet adunk hozzá, a szerves oldószeres fázist elkülönítjük, és a vizes fázist etil-acetáttal többször kirázzuk. Az egyesített szerves oldószeres fázisokat vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és az oldószer ledesztilláljuk. A kapott vörös színű amorf maradékhoz 250 ml diklór-metánt adunk, az elegyet felmelegítjük és dörzsöléssel megindítjuk a kristályosodást. A kristályosodó elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd a kristályos csapadékot szűréssel elkülönítjük és — anélkül, hogy huzamosabb ideig állni hagynánk — acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így módon 198—200°C-on olvadó szintelen kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Hozam: 76%.

2. példa

5-[4-klór-3-[(3,5-di(terc-butil)-4-hidroxi-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

Ezt a vegyületet az 1. példa c) szakaszában leírthoz hasonló módon állítjuk elő 5-(4-klór-3-klór-szulfonil-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidonból, 4-amino-2,6-di-terc-butil-fenollal trietil-amin jelenlétében történő reagáltatás útján. A szintelen szilárd termék 120—130°C-on olvad. Hozam: 42%.

3. példa

5-[4-Klór-3-[(3-terc-butil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

Ezt a vegyületet is az 1. példa c) szakaszában leírthoz hasonló módon állítjuk elő 5-(4-klór-3-klór-szulfonil-fenil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidonból, 4-amino-2-terc-butil-6-metil-fenollal trietil-amin jelenlétében történő reagáltatás útján. A kapott szintelen szilárd termék 120°C-on olvad. Hozam: 72%.

4. példa

5-[4-Klór-3-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-szulfamoil)-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

a) 4-[4-Klór-3-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-szulfamoil)-fenil]-4-oxo-vajsav

6

17,2 g 3,5-diizopropil-4-hidroxi-anilint 150 ml dioxánban oldunk, majd 9,8 g trietil-amin és ezt követően 4-(4-klór-3-klór-szulfonil-fenil)-4-oxo-vajsav 150 ml dioxánnal készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 50°C hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük, majd az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A vörös olajszerű maradékot vízben szuszpendáljuk, a szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldószeres fázist aktivszénnel kezeljük, majd az oldószer ledesztilláljuk és a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Toluol és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálunk, az eluátumból az oldószer elpárologtatjuk és a maradékot n-hexán hozzáadásával kristályosítjuk. Az így kapott cím szerinti vegyület 184—187°C-on olvad. Hozam: 87%.

b) 5-[4-Klór-3-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-szulfamoil)-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

4,6 g 4-[4-Klór-3-(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-szulfamoil)-fenil]-4-oxo-vajsavat 50 ml tetrahidrofuranban az 1. példában leírthoz hasonló módon 1,06 g trietil-ammal és 1,6 g klór-hangyasav-etilészterrel reagáltatunk, majd 4 g gázalakú metil-amin 50 ml tetrahidrofuranal készített oldatában szobahőmérsékleten 2 óra hosszat reagáltatjuk. Ezután az oldószer elpárologtatjuk, a maradékot szilikagél-oszlopon történő kromatografálással tisztítjuk, és diklór-metán és metanol 10:1 arányú elegyével eluálunk. Az eluátum bepárlása útján maradékként kapott terméket n-hexánból kristályosítjuk. Az így kapott cím szerinti vegyület 195—199°C-on olvad. Hozam: 76%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

40

1. Eljárás az (I) általános képletű benzol-szulfonamid-származékok — ebben a képletben

45 R^1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,
 R^2 jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport;
 R^3 jelentése 3—5 szénatomos alkilcsoport;
Y jelentése halogénatom,

50 és a megfelelő (Ia) általános képletű nyíltláncú tautomerjeik — ebben a képletben R^1 , R^2 , R^3 és Y a fent megadott jelentésűek — előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet — ahol R^2 , R^3 és Y jelentése egyezik a fent megadottal, X valamely, a karbonsav ($X=OH$) hidroxilcsoportja helyén álló reakcióképes szervetlen vagy szerves maradékot képvisel — a szokásos módon valamely (III) általános képletű primer aminnal — ahol R^1 a fenti jelentésű — reagáltatunk;

60 b) valamely (IV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és Y jelentése egyezik a fent megadottal — valamely (V) általános képletű aminnal — ahol R^2 és R^3 jelentése egyezik a fent megadottal — reagáltatunk.

65

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy (Ia) általános képletű nyíltlancú tautomerjeik előállítására, amelyek képletében az alább felsorolt szubsztituensek legalább egyike az alább megadott szűkebbkörű jelentésű:

R¹ 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R² 1—6 szénatomos alkilcsoport;

R³ 3—5 szénatomos alkilcsoport;

Y klóratom;

azzal jellemezve, hogy a fenti szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásban.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy (Ia) általános képletű nyíltlancú tautomerjeik előállítására, amelyek képletében az alább felsorolt szubsztituensek legalább egyike az alább megadott szűkebbkörű jelentésű:

R¹ 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R² metil-, izopropil- vagy terc-butilcsoport;

R³ izopropil- vagy terc-butilcsoport;

Y klóratom;

azzal jellemezve, hogy a fenti szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásban.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy (Ia) általános képletű nyíltlancú tautomerjeik előállítására, amelyek képletében az alább felsorolt szubsztituensek legalább egyike az alább megadott szűkebbkörű jelentésű

R¹ metilcsoport;

R² metil-, izopropil- vagy terc-butilcsoport;

R³ izopropil- vagy terc-butilcsoport;

Y klóratom;

azzal jellemezve, hogy a fenti szűkebbkörű meghatározásnak megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásban.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás

5-[4-klór-3-[(3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon vagy

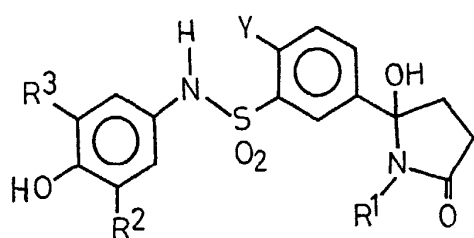
10 5-[4-klór-3-[(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-szulfamoil]-fenil]-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidon

előállítására, azzal jellemezve, hogy a fenti vegyületeknek megfelelő szubsztituenseket tartalmazó kiindulási vegyületeket alkalmazunk az 1. igénypont szerinti eljárásban.

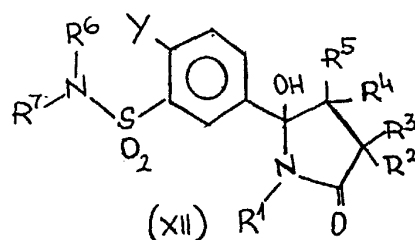
15 6. Eljárás az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R¹, R², R³ és Y jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — gyógyszerészeti célra alkalmas vívőanyaggal és/vagy egyéb gyógyászati segédanyaggal keverünk össze.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás lipidszint-csökkentő hatással is rendelkező diuretikus és antihipertenzív gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely,

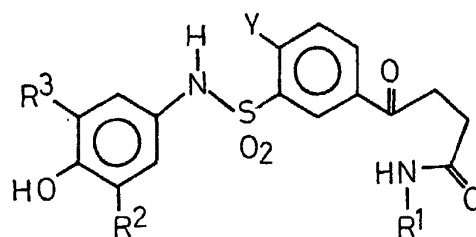
30 az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű benzolszulfonamid-származékot — ahol R¹, R², R³ és Y jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal — gyógyszerészeti célra alkalmas vívőanyaggal és/vagy egyéb gyógyászati segédanyaggal összekeverve, orális, rektális vagy parenterális beadásra alkalmas készítménnyé alakítunk.

Int.Cl₅ C 07 D 207/267; A 61 K 31/40.

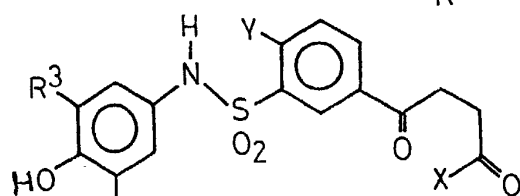
(I)



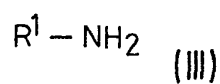
(xii)



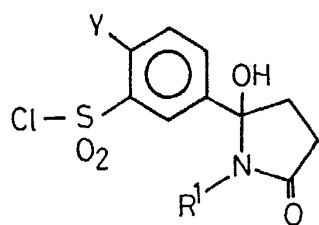
(Ia)



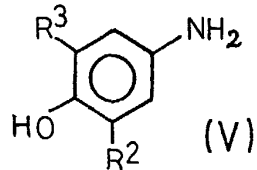
(II)



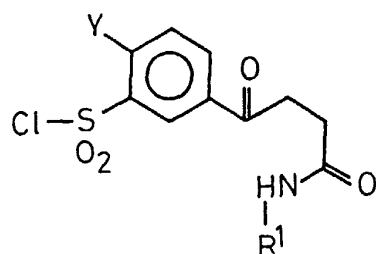
(III)



(IV)

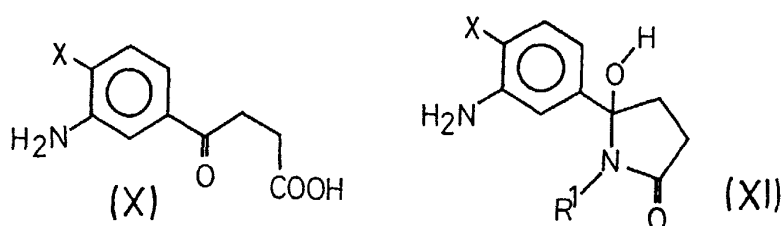
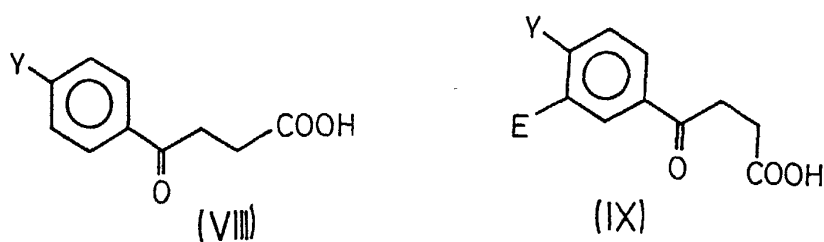
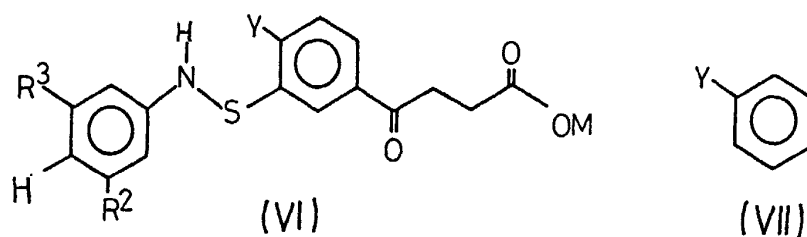


(V)

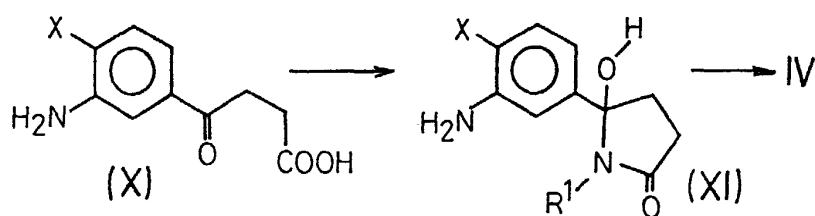


(IVa)

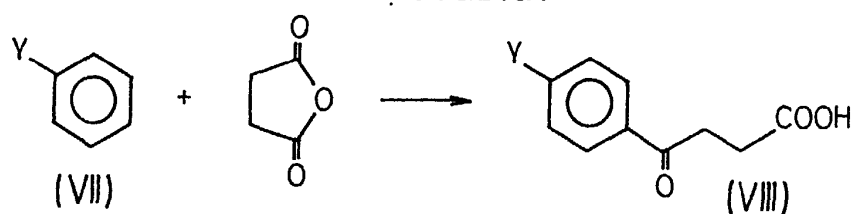
Int.Cl. C 07 D 207/267; A 61 K 31/40.



A. reakcióvázlat



B. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Hímer Zoltán osztályvezető

№ 607. Nyomdaipari vállalat, Ungvár