[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 69072
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 10 1985
Patent meddelat

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 295/14

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus — Patentansökning 813708
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 20.11.81
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 23.04.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 20.11.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.08.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 25.04.74
27.12.74 Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) P 2419970.0, P 2461601.1

(71) Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt am Main 80, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Dieter Bormann, Kelkheim/Taunus, Wulf Merkel, Neuenhain/Taunus, Roman Muschaweck, Frankfurt/Main, Dieter Mania, Kelkheim/Taunus, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)

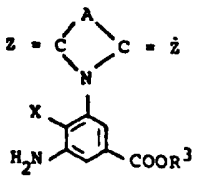
(74) Oy Kolster Ab

(54) Välituotteina heterosyklisesti substituoitujen 5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisten valmistuksessa käytettävät yhdisteet - Som mellanprodukter använda föreningar vid framställning av heterocykliskt substituerade 5-sulfamoylbensoesyraderivat

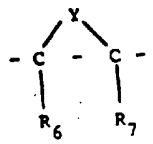
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 751213 (patentti 62075) - Avdelad från ansökan 751213 (patent 62075)

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee välituotteina heterosyklisesti substituoitujen 5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisten valmistuksessa käytettäviä yhdisteitä, joilla on kaava



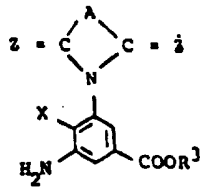
jossa A on suora sidos tai mahdollisesti substituoitu hiilivetyketju, joka voi sisältää ketjun jäsenenä S-, O- tai N-atomin, tai o-fenyleeni tai kaavan



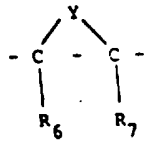
mukainen ryhmä, jossa Y on suora sidos tai alkyleeni, R_6 ja R_7 merkitsevät vetyä, halogeenia tai alkyyliä, R_3 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, johon voi sisältyä O- tai S-atomi, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, bentsyyli, halogeenibentsyyli, bentsihydryyli tai alkanoyylioksimetyyli, X on bentsyyli, fenoksi, fenyylitio, fenyylisulfoksi, fenyylisulfonyyli tai anilino, joiden fenyyli voi olla substituoitu, ja Z merkitsee kahta vetyatomia tai yhtä happiatomia.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till föreningar, vilka kan användas som mellanprodukter vid framställningen av heterocykliskt substituerade 5-sulfamoylbensoesyraderivat och har formeln



vari A är en direkt bindning eller en eventuellt substituerad kolvätekedja, vilken som kedjekomponent kan innehålla en S-, O- eller N-atom, eller är o-fenylen eller en grupp med formeln

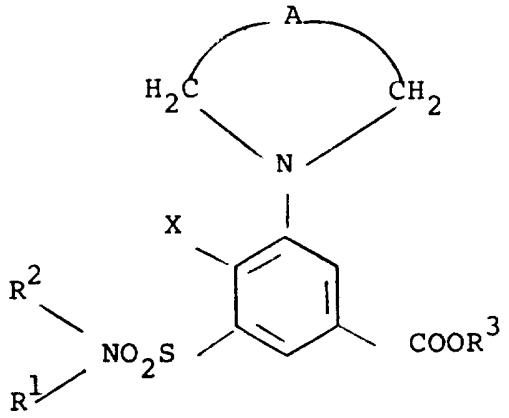


vari Y är en direkt bindning eller alkylen, R_6 och R_7 betecknar väte, halogen eller alkyl, R_3 är väte, alkyl, cykloalkyl, vilken kan innehålla en O- eller S-atom, eventuellt substituerad fenyl, bensyl, halogenbensyl, benshydryl eller alkanoyloximetyl, X är bensyl, fenoxi, fenyltio, fenylsulfoxi, fenylsulfonyl eller anilino, varvid fenyldelarna kan vara substituerade, och Z betyder två väteatomer eller en syreatom.

Välituotteina heterosyklisesti substituoitujen 5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisten valmistuksessa käytettävät yhdisteet

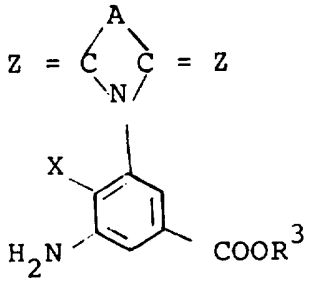
Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 751213

Keksinnön kohteena ovat kaavan I mukaisten heterosyklisesti substituoitujen 5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisten valmistuksessa käytettävät välituotteet.



I

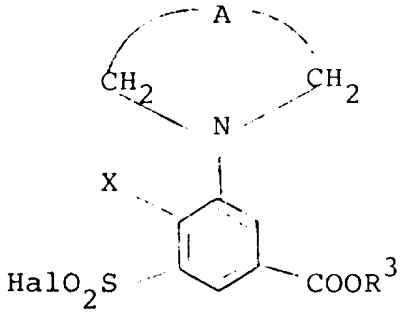
Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yleinen kaava



jossa A on C_1-C_3-hiilivetyketju, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai C_1-C_4-alkyylillä, R_3 on vety tai C_1-C_4-alkyyli, X on bentsyyli, fenoksi, fenyylitio tai anilino, jolloin fenyylirengas voi olla substituoitu halogeenilla tai C_1-C_4-alkyylillä, ja kumpikin Z merkitsee toisistaan riippumatta kahta vetyatomia tai yhtä happoatomia.

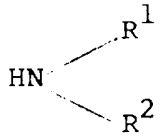
Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan seuraavasti:

yleisen kaavan III



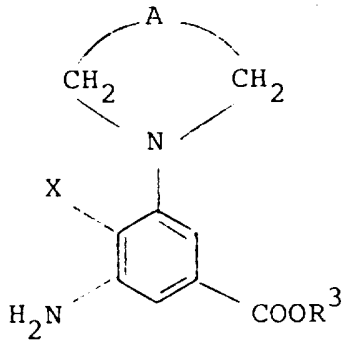
III

mukaiset 5-halogeenisulfonyylibentsoehappojohdannaiset, jossa kaavassa R^3, A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja Hal on halogeeniatomi, saatetaan reaktioon kaavan:



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä.

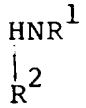
Kaavan III mukaisia halogeenisulfonyylibentsoehappojohdannaisia saadaan eri menetelmin, esim. kaavan XX



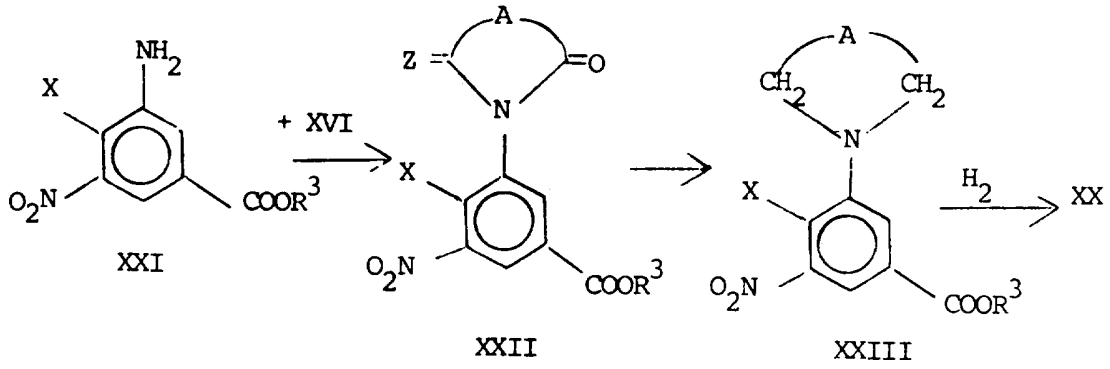
XX

mukaisista aminobentsoehappojohdannaisista Meerweinin tunnetulla reaktiosarjalla, joka on kuvattu J. pr. /2/ 152, 251 (1939) tai DBP 859 461.

Halogeenisulfonyylibentsoehappojohdannaiset saatetaan reaktioon sinänsä tunnetulla tavalla kaavan

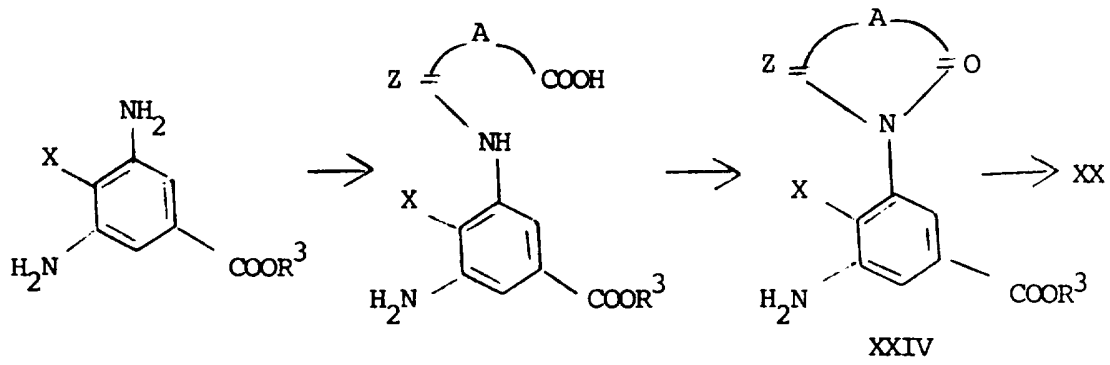


mukaisten amiinien kanssa kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi. Kaavan XX mukaisia aminobentsohappojohdannaisia saadaan eri menetelmin, esim. kirjallisuudesta tunnetuista kaavan XXI mukaisista aminonitrobentsoehappojohdannaisista reaktiokaavion



mukaan saattamalla yhdisteet reaktioon kaavan XVI mukaisten karboksyylihappojohdannaisten kanssa, kuten yllä kuvattiin, ja pelkistämällä sitten syntyneet kaavan XXII mukaiset yhdisteet boorivedyllä tai kompleksisilla borihydrideillä Lewis-hapon läsnäollessa kaavan XXIII mukaisiksi nitrobentsohappoestereiksi. Tämän jälkeen nitroryhmä pelkistetään edullisesti katalyyttisesti hydraamalla Raney-nikkelin läsnäollessa tai muilla tavallisilla pelkistysmenetelmillä.

Erityisen edullisesti voidaan yhdiste XX valmistaa seuraavasti:



Kaavojen XXIII ja XXIV mukaisten 3-amido- tai 3-imidoyhdisteiden pelkistyksessä on yllätävää, että pelkistys tapahtuu spesifisesti myös nitroryhmän läsnäollessa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

a) 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteri

105 g 3-amino-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteriä sekoitetiin meripihkahappoanhydridin (210 g) kanssa ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia kuumentaen 180°C:ssa. Reaktioseos sekoitettiin 3 litraan vettä, ja jonkin ajan kuluttua uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi eristettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksestä saatiin uudelleen kiteyttämällä metanolista erittäin hyvällä saannolla haluttu yhdiste, sp. 152-154°C.

b) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteri

Liuos, jossa on 44,4 g yllä kohdassa a) saatua esteriä 300 ml:ssa diglyymiä, saatettiin typpiatmosfäärissä sekoittaen 0°:ssa reaktioon booritrifluoridiesteraatin (34 g) kanssa ja sitten liuoksen kanssa, jossa oli 9,2 g $NaBH_4$:ää 200 ml:ssa diglyymiä, jolloin lämpötila pidettiin +15°C:n alapuolella. Tunnin kuluttua lisättiin tipoittain vettä. Tällöin esiintyvän eksotermisen reaktion päätyttyä lisättiin 500 ml vettä. Tällöin haluttu yhdiste erottui erittäin hyvällä saannolla oranssinvärisinä neulasina, sp. 118-120°C.

c) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

30 g kohdassa b) saatua nitrobentsoehappometyyliesteriä liuotettuna 500 ml:aan dioksaania hydrattiin katalyyttisesti lisäten Raney-nikkeliä. Vedyn sitoutumisen päätyttyä suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöksestä saatiin uudelleen kiteyttämällä metanolista erittäin hyvällä saannolla haluttu tuote värittöminä kiteinä, sp. 153-156°C.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonyylibentsoehappometyyliesteri

24,3 g kohdassa c) saatua amiiniesteriä liuotettuna 150 ml:aan väkevää suolahappoa jäähdytettiin -5°C:een, ja diatsotoitiin 5,46 g:lla $NaNO_2$:ta 40 ml:ssa vettä, jolloin

lämpötila pidettiin +5°C:n alapuolella. 15 minuutin kuluttua vaaleanruskea diatsonium-suolaliuos sekoitettiin Cu^{II}-kloridihydraatin (7,8 g), väkevän suolahapon (24 ml) ja SO_2:n kyllästetyn jääetikkaliuoksen (200 ml) seokseen 0°C:ssa. Kaasunkehityksen lakattua sekoitettiin vielä lyhyen aikaa, sitten reaktioseokseen lisättiin vettä ja saostunut sulfokloridi uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksenä saadusta öljystä saatiin lisäämällä di-isopropyylieetteriä hyvällä saannolla haluttu yhdiste, sp. 108-112°C.

e) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

25,0 g kohdassa d) saatua 5-kloorisulfonyylibentsoehappometyyliesteriä lisättiin huoneen lämpötilassa annoksittain sekoittaen metyleenikloridin (150 ml) ja 25 %:sen vesipitoisen ammoniakin seokseen, seosta sekoitettiin vielä tunnin ajan, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöksenä saatu öljy kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin erittäin hyvällä saannolla 5-sulfamyylibentsoehappoesteriä, sp. 186-188°C. Esterin saippuointi 3-(1-pyrrolidinyyli-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehapoksi suoritetaan esimerkin 5 mukaan. Sp. 227-228°C.

Esimerkki 2

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappo

50 g 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteriä (valmistus: esimerkki 34 vaihe b) saippuoitiin kuumentaen laimean natriumhydroksidiliuoksen kanssa. Oranssinpunainen liuos uutettiin 2 kertaa CH_2Cl:lla, sitten vesifaasi tehtiin hap-

pameksi väkevällä suolahapolla. Haluttu happo eristetään vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 228-230°C.

b) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappo

32,8 g kohdassa a) saatua nitrobentsoehappoa liuotettiin liuokseen, jossa on 8 g NaOH:ta 200 ml:ssa vettä, liuos jäähdytettiin 0°C:een, ja siihen lisättiin natriumditioniitin (90 g) liuos 380 ml:ssa vettä, jolloin lämpötila pidettiin 10°C:een alapuolella. Aluksi punaoranssinvärinen liuos muuttui vaaleankeltaiseksi. Liuosta sekoitettiin vielä tunnin ajan ilman jäähdytystä, sitten se tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla pH 1:een ja haihdutettiin, kunnes kiteytyminen alkoi. Halutun aminobentsoehapon hydrokloridi saatiin värittöminä kiteinä, sp. 245-247°C.

Jos ditioniitti sisältää sulfaattia, saadaan jo ennen vesiliuoksen haihduttamista vastaavaa sulfaattia värittöminä kiteinä, sp. 175-176°C.

Molemmista saadaan vastaava amiini, sp. 100-103°C, neutraloimalla vesiliuos pH 4-4,5:een.

c) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonyylibentsoehappo

Liuos, jossa on 8,35 g kohdassa b) valmistettua aminobentsoehappohydrokloridia 25 ml:ssa väkevää suolahappoa, diatsotoitiin 0°C:ssa liuoksella, jossa on 1,75 g natriumnitriittiä 15 ml:ssa vettä, jolloin lämpötila pidettiin +5°C:n alapuolella. 15 minuutin kuluttua vietiin diatsoniumliuos sekoittaen 0°C:een jäähdytettyyn Cu-dikloridi-dihydraatin (2 g), väkevän suolahapon (2 ml) ja kyllästetyn SO_2-jääetikkaliuoksen (15 ml) seokseen. Vaahtoamisen päätyttyä sekoitettiin vielä 30 minuuttia, sitten reaktioseokseen lisättiin 150 ml vettä ja se uutettiin useampaan kertaan etikkahappoetyyliesterillä. Orgaaninen faasi pestiin, kuivattiin, haihdutettiin, ja lisäämällä jäännökseen

eetteriä ja heksaania saatiin kiteinen sulfokloridi, sp. 163-165°C.

Jos käytetään aminobentsoehapposulfaattia, saadaan sama sulfokloridi hieman huonommalla saannolla.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

7,6 g vaiheessa c) valmistettua kloorisulfonyylijohdannaista viedään 15 ml:aan nestemäistä ammoniakkia. Ammoniakki haihdutetaan huoneen lämpötilassa, ja jäännös liuotetaan pieneen määrään vettä. Liuos suodatetaan ja sen pH saatetaan väkevällä suolahapolla pH 1:een. Tällöin haluttu sulfamyylibentsoehappo saostuu ruskehtavina kiteinä, joista kiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan eristettyä kalpeankeltaisia kiteitä, sp. 225°C.

Esimerkki 3

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo

7,2 g (0,02 moolia) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa liuotetaan 100 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja liuokseen lisätään 10 ml dimetyylisulfaattia. Seosta sekoitetaan hyvin huoneen lämpötilassa. Noin 30 minuutin kuluttua saostuu valkea höyrymäinen aine. Se suodatetaan imulla, ja sitä kuumennetaan 2-n NaOH:n kanssa höyryhauteella. Kun on syntynyt kirkas liuos, annetaan sen jäähtyä, ja 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo saostetaan 2-n HCl:llä. Substanssi voidaan kiteyttää uudelleen metanoli/vesiseoksesta. Saadaan keltaisia kuituja, sp. 214-215°C.

Esimerkki 4

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3,5-dinitro-4-fenoksibentsoehappometyyliesteri

30 g:aan 3,5-dinitro-4-fenoksibentsoehappoa 200 ml:ssa metanolia lisätään 3 ml väkevää rikkihappoa, ja seosta keitetään palauttaen 3 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan etikka-esteriin, reagoimattoman hapon jäljet poistetaan natrium-

bikarbonaattiliuoksella. Etikkaesteriliuoksen kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutetaan, ja jäännös kiteytetään etikkaesteri/metanolista. Saadaan haluttu esteri erittäin hyvällä saannolla. Sp. 171-173°C.

b) 3,5-diamino-4-fenoksibentsoehappometyyliesteri

25 g 3,5-dinitro-4-fenoksibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 250 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä, lisätään 10 g Raney-nikkeliä ja hydrataan. Kun laskettu vetymäärä on sitoutunut, katalysaattori suodatetaan pois, liuotin poistetaan, jolloin jäännöksenä saatu öljy kiteytyy. Raakatuotetta voidaan käyttää suoraan jatkoreaktioihin, tai se uudelleenkiteytetään metanoli/vesiseoksesta, jolloin saadaan erinomaisella saannolla diaminoesteri värittöminä kiteinä, sp. 140-142°C. Vaihtoehtoisesti hydraus voidaan myös suorittaa autoklaavissa 50°C:ssa 100 atm paineessa. Reaktioaika on tällöin 3-5 tuntia riippuen Raney-nikkelin aktiviteetista.

c) 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

30 g 3,5-diamino-4-fenoksibentsoehappometyyliesteriä 300 ml:ssa kloroformia tai metyleenikloridia sekoitettiin huoneen lämpötilassa meripihkahappoanhydridin (12,8 g) kanssa 8 tuntia, jolloin haluttu bentsoehappometyyliesteri saostui värittömänä saakka. Erottuneet kiteet eristetttiin ja kiteytettiin metanolista. Saatiin 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri värittöminä kiteinä, sp. 190-192°C.

d) 3-(1-sukkinimido)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

30 g 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä viedään ortofosforihapon (260 ml) ja P_2O_5:n (60 g) seokseen, seosta kuumennetaan 50°C:ssa, sitten se jäähdytetään ja kaadetaan 750 ml:aan vettä. Saostunut 3-(sukkinimido)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri eristetään värittöminä kiteinä lähes

kvantitatiivisella saannolla, sp. 200-201°C.

e) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

Liuokseen, jossa on 24 g 3-(1-sukkinimido)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä 180 ml:ssa diglyymiä, lisätään 20 g booritrifluoridieteraattia, ja liuos jäähdytetään 10°C:een. Reaktioseokseen tiputetaan jäähdyttäen liuos, jossa on 5,7 g $NaBH_4$:ää 125 ml:ssa diglyymiä, jolloin lämpötila ei saa kohota yli 15°C:n. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan vielä tunnin ajan, sitten reaktioseos hajotetaan varovasti 300 ml:lla vettä. Saostunut kiinteä aine eristetään ja kiteytetään metanolista. Saadaan erittäin hyvällä saannolla 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri, sp. 154-156°C.

f) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Toistetaan esimerkissä 34 esitetty reaktiosarja. Saadaan 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonyylibentsoehappometyyliesterin välityksellä reaktiossa väkevän ammoniakin kanssa haluttu 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehappometyyliesteri, sp. 186-188°C, josta kuumentamalla natriumhydroksidin kanssa ja sitten happameksi tekemällä saadaan haluttu 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehappo, sp. 226-228°C.

Esimerkki 5

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehappo

Esimerkissä 4 esitetty reaktiosarja toistetaan 3-sukkinyyliamino-4-fenoksiaminobentsoehappoon asti. Sitten 10 g 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappoesteriä sekoitetaan 2 tuntia 200°C:ssa. Reaktioseos jäähdytetään, erottuneet kiteet kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan hyvällä saannolla

3-sukkinimido-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä, sp. 199-200°C.

Saatu tuote muutetaan esimerkissä 4 kuvatulla tavalla halutuksi 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehapoksi, sp. 227-228°C.

Esimerkki 6

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehappo

Esimerkin 4 reaktiosarja toistetaan aina vaiheessa e) asti. 51 g 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä kuumennetaan kiehuvana 780 ml:ssa 1-n natriumhydroksidia 2 tuntia, jolloin saadaan kirkas liuos. Sitten reaktioseos jäähdytetään, sen pH säädetään 4:ään, ja saostunut tuote liuotetaan 50 ml:aan 2-n HCl:ää. Lyhyen seisotuksen jälkeen kiteytyy 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehapon hydrokloridi komeina kiteinä, sp. 254-257°C. Seossulamispiste esimerkin 2 (vaihe b) tuotteen kanssa: 252-254°C. 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehapon hydrokloridi muutetaan edellä esimerkissä 2 kuvatulla tavalla 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloori-sulfonyylibentsoehapon välityksellä halutuksi 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehapoksi, sp. 225-226°C.

Esimerkki 7

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

36,2 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa liuotetaan 200 ml:aan metanolia ja 7 ml:aan väkevää rikkihappoa ja keitetään 4-6 tuntia palauttaen. Jäähtyessä kiteytyy esteri. Uudelleenkiteytys metanolista, sp. 191°C.

Esimerkki 8

4-fenyylisulfoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Liuosta, jossa on 7,8 g 4-fenyylimerkapto-3-

(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa 130 ml:ssa jääetikkaa ja 20 ml:ssa 30 %:sta H_2O_2, sekoitetaan huoneen lämpötilassa. Reaktionkulkua seurataan ohutlevykromatografialla. 20 tunnin kuluttua liuos kaadetaan ~ 800 ml:aan jäävettä. Sakka suodatetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan. Kiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan 4-fenyylisulfoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa keltaisina kiteinä, sp. 142-144°C (hajoaa).

Esimerkki 9

4-(4'-aminofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa

4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa (18,5 g) liuotettuna dimetyyliformamidiin hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa huoneen lämpötilassa normaalipaineessa 8 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja 4-(4'-aminofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan veden avulla. Saadaan ruskeita kiteitä, sp. 234-240°C (haj.) (kiteytys DMF/H_2O-seoksesta). Yhdiste kiteytyy 1/2 moolin kanssa dimetyyliformamidia, jota ei saada poistettua pitkäaikaisellakaan kuumennuksella 120-150°C:ssa tyhjössä.

Esimerkki 10

4-(4'-hydroksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

9,5 g 4-(4'-bentsyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa liuotetaan veteen, johon on lisätty ekvivalenttinen määrä kaliumhydroksidia, ja hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa 50°C:ssa 100 atm paineessa autoklaavissa 5 tunnin ajan. Seos suodatetaan ja 4-(4'-hydroksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan 2-n kloorivetyhapolla (pH noin 3). Kiteyttämällä CH_3OH/H_2O-seoksesta saadaan tuote vaaleankeltaisina kiteinä,

sp. 271-273°C. NMR (D_6-DMSO, 60 MHz, TMS) δ: 1,73 (kvas-s, 4H), 3,24 (kvasi-s, 4H), 6,64 (kvasi-s, 4H), 7,24 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 9,0 (s, leveä 1H).

Esimerkki 11

4-fenyylisulfonyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Liuosta, jossa on 11,8 g (0,3 mol) 4-fenyylisulfinyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa jääetikkaa (130 ml) ja 30-%:isen vetyperoksidin (20 ml) seoksessa, sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 30 tuntia. Reaktionkulkua seurataan ohutkerroskromatografialla (tolueeni/jääetikka 4:1). Reaktion päätyttyä liuos tiputetaan jääveteen, muodostunut sakka imusuodatetaan, pestään vedellä ja kiteytetään CH_3OH/H_2O-seoksesta. Saadaan keltaisia kiteitä, sp. 170-172°C (haj.).

Esimerkki 12

4-fenoksi-3-N-pyrrolidino-5-sulfamoyylibentsoehappo

10 g 3-N-(ω-klooributyyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä lisätään sekoittaen 2-n natriumhydroksidiin. Joidenkin minuuttien kuluttua saadaan kirkas liuos, josa 4-fenoksi-3-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa. Kiteyttämällä n-butanolista saadaan valkeita kiteitä, sp. 285-287°C (haj.). Happo voidaan muuttaa vastaavaksi metyyliesteriksi lisäämällä ekvivalenttinen määrä diatsometaania dimetoksietaanissa tai diglyymissä, ja saatu metyyliesteri voidaan muuttaa pelkistämällä 3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriksi.

Esimerkki 13

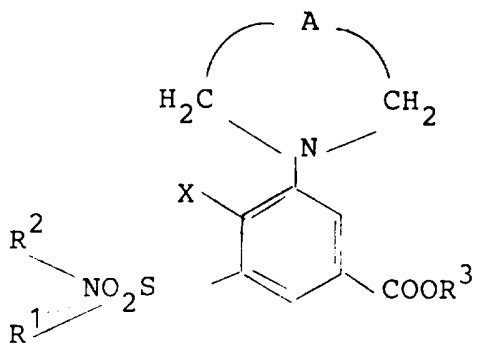
4-fenoksi-3-(1-pyrrodinyyli)-5-bentsyylioksimetyylisulfamoyylibentsoehappo

11 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa, 30 ml 40-%:sta formaldehydiliuosta

ja 100 ml bentsyylialkoholia kuumennetaan yhdessä 100°C:ssa 5 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin tyhjössä, ja jäännös liuotetaan kuumentaen vähäiseen määrään asetonitriiliä. Saadaan kiteinen tuote, sp. 148-149°C.

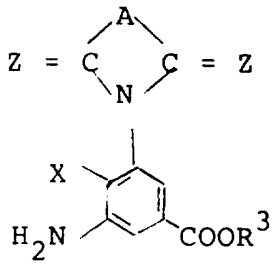
Patenttivaatimus

Kaavan I mukaisten heterosyklisesti substituoitujen 5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisten valmistuksessa



(I)

jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, ja R^1:n ollessa vety R^2 voi olla myös 1-4 hiiliatomia alkyyliryhmässä sisältävä alkoksimetyyli, fenoksimetyyli tai fenyylitiometyyli, ja R^3, X ja A merkitsevät alla määriteltyä, välituotteina käytettäviä yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että niillä on kaava

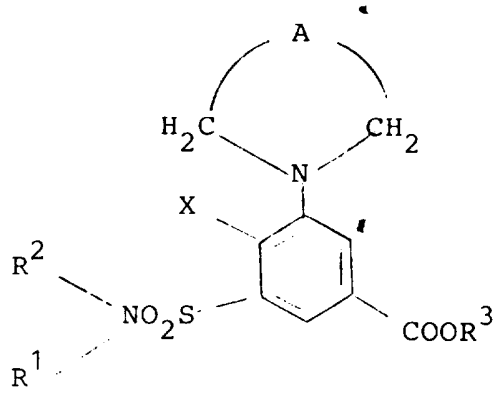


jossa A on C_1-C_3-hiilivetyketju, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai C_1-C_4-alkyylillä, R_3 on vety tai C_1-C_4-alkyyli, X on bentsyyli, fenoksi, fenyylitio tai anilino, jolloin fenyylirengas voi olla substituoitu halogeenilla tai C_1-C_4-alkyylillä ja kumpikin Z merkitsee toisistaan riippumatta kahta vetyatomia tai yhtä happiatomia.

Patentkrav

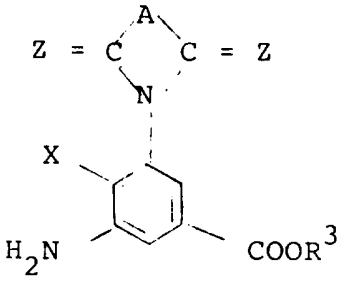
69072

Föreningar användbara som mellanprodukter vid framställningen av 5-sulfamoylbensoesyra-derivat med formeln



I

vari R^1 och R^2 är lika eller olika och betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, och då R^1 är väte, kan R^2 också vara alkoximetyl med 1-4 kolatomer i alkylgruppen, fenoximetyl eller fenyltiometyl, och R^3, X och A har den nedan definierade betydelsen, k ä n n e t e c k n a d e av formeln



vari A är en C_1-C_3-kolvätekedja, som kan vara substituerad med halogen eller C_1-C_4-alkyl, R_3 är väte eller C_1-C_4-alkyl, X är bensyl, fenoxi, fenyltio eller anilino, varvid fenylringen kan vara substituerad med halogen eller C_1-C_4-alkyl, och vardera Z betyder skilt för sig två väteatomer eller syreatom.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer -