



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 24.04.75 (P. 196602)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.76

Opis patentowy opublikowano: 20.02.1981

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07C 147/107  
C07C 147/12  
C07C 143/80

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt n/Me-  
mem (Republika Federalna Niemiec)

### Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylbenzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylbenzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki  $R^1$  i  $R^2$  są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1—4 atomach węgla,  $R^3$  oznacza wodór, prostoańcuchowy albo rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup  $O-R^4$ ,  $SO-R^4$ , gdzie  $R^4$  oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH, alkilo- albo dwualkilo-aminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksyłową o 1—3 atomach węgla,  $R^6$  i  $R^7$  oznaczają wodór, alkil o 1—4 atomach węgla albo chlorowiec, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo kwasami.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku przewyższają wyraźnie podobne znane wcześniej związki, np. z polskiego opisu patentowego nr 84 447, w ich działaniu salidiuretycznym. Z przeprowadzonych badań wynika, że z jednej strony tak zwana wartość Lipschitz'a dla diurezy, z drugiej strony wydzielenie jonów sodu i chloru w produktach otrzymanych sposobem według wynalazku są wyraźnie korzystniejsze niż w przypadku wcześniej znanego związku, który znany jest jako „Bumetanide” (kwas 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy) i stanowi produkt handlowy. Niepożądane wydzielenie jonów potasu, podobnie jak w znanym wcześniej związku, jest również stosunkowo bardzo niewielkie.

2

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku są dlatego cennymi środkami salidiuretycznymi.

Sposób według wynalazku polega na tym, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  i  $R^7$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i ewentualnie kwasy karboksylowe o wzorze 1, w którym  $R^5 = H$ , poddaje się estryfikacji lub przez traktowanie zasadami albo kwasami przeprowadza się w ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Związki o wzorze 1, w którym  $R^3$  oznacza wodór, otrzymuje się w ten sposób, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o wzorze 2, w którym  $R^3$  oznacza prostoańcuchowy lub rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i estry kwasu karboksylowego przeprowadza się na drodze hydrolizy w kwasy karboksylowe.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę  $SO-R^4$ , wytwarza się w ten sposób, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę  $SR^4$ , poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i utlenia się grupą fenylotio do grupy fenylsulfinyłowej.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki  $R^1$  i  $R^2$  są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1—4 atomach węgla, przy

czym co najmniej jeden z podstawników R<sup>1</sup> lub R<sup>2</sup> oznacza rodnik alkilowy, wytwarza się w ten sposób, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> oznaczają atomy wodoru lub najwyższy jeden z podstawników oznacza rodnik alkilowy, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i alkiluje się grupę —SO<sub>2</sub> NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

Stosowane w procesie związki o wzorze 2 otrzymuje się z pochodnych kwasu 3-amino-5-sulfamylbenzoesowego o wzorze 3, poddając je reakcji w znany sposób z 2,5-dwumetoksy-czterowodorofuranami o wzorze 4, w których R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> mają wyżej podane znaczenie. Redukcję utworzonych związków pirolowych o wzorze 2 przeprowadza się korzystnie przez katalityczne uwodornienie za pomocą znanych do tego celu katalizatorów.

Jeżeli otrzymano najpierw wolne kwasy karboksylowe o wzorze 1 przez zastosowanie odpowiednich związków wyjściowych, to można je przeprowadzić w znany sposób w estry. Do tego celu stosuje się alkohole o wzorze R<sup>3</sup>OH lub ich funkcjonalne pochodne albo przeprowadza się estryfikację w inny, znany z literatury sposób. Odwrotnie można najpierw otrzymane estry kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 1 przeprowadzić w odpowiednie wolne kwasy karboksylowe. Do tego celu stosuje się w szczególności hydrolizę albo w odpowiednich przypadkach również hydrogenolizę albo inne reakcje eliminacji. Tak np. można estry alkilowe rozszczepiać przez alkaliczną hydrolizę, estry aralkilowe, w szczególności ester p-nitrobenzylowy przez hydrogenolizę albo estry III-rzęd. butylowe przez odszczepienie izobutylenu przy traktowaniu kwasem trójfluorooctowym.

Wolne kwasy karboksylowe można przeprowadzić przez reakcję z odpowiednimi zasadami jak wodorotlenki albo węglany metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych albo amonu w ich farmaceutycznie tolerowane sole. Możliwe jest wreszcie otrzymanie związków według wynalazku o wzorze 1 w ten sposób, że w ostatnim stopniu reakcji uwalnia się jedną ze znanych grup ochronnych dla grup hydroksylowych, aminowych albo merkapto, przy czym np. acylowane grupy hydroksylowe hydrolizuje się w znany sposób.

Sposobem według wynalazku można wytwarzać wiele wysokoskutecznych środków farmaceutycznych, w szczególności moczopędnych i leczniczych, z których niektóre wymieniono poniżej.

Kwas 3-N-pirolidyno-4-p-chlorofenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/4'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-1-/3'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/2'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/2', 4'-dwumetylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/3',5'-dwumetylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/4'-hydroksyfenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/4'-metoksyfenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/4'-propylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-/4'-dwumetyloaminofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-pirolidyno-4-fenylosulfinylo-5-

-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-p-chlorofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/4'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/3'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/2'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/2',4'-dwumetylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/3',5'-dwumetylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/4'-hydroksyfenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/4'-metoksyfenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/4'-propylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/4'-dwumetyloaminofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-/4'-aminofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3-metylopirolidyno-4-fenylosulfinylo-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3,3-dwu-metylopirolidyno-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3,3-dwu-metylopirolidyno-4-/4'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3,4-dwu-metylopirolidyno-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, kwas 3-N-/3,4-dwu-metylopirolidyno-4-/4'-metylofenoksy/-5-sulfamylbenzoesowy.

W wyliczonych powyżej związkach według wynalazku może być np. w każdym związku również w miejsce części wyrazu „5-sulfamyl-” wstawiona następująca część wyrazu: 5-N-metylosulfamyl-, 5-N-etylosulfamyl-.

Powyższe zestawienie zawiera podstawione kwasy benzoesowe o ogólnym wzorze 1. Aktualne są np. również wszystkie wyżej wymienione produkty procesu, w których zamiast końcówki „kwas benzoesowy” zawarte są następujące części wyrazu: ester metylowy, ester etylowy, ester III-rzęd. butylowy.

Pochodne kwasu sulfamylbenzoesowego według wynalazku o wzorze 1 oraz ich farmaceutycznie tolerowane sole stanowią cenne środki moczopędne i lecznicze, które jako środki farmaceutyczne można stosować w leczeniu ludzi i w weterynarii.

Związki według wynalazku podaje się w dawkach 0,5 — 100 mg w kapsułkach, drażetkach, tabletkach albo w roztworach z różnymi dodatkami dojelitowo np. doustnie za pomocą sondy lub tp. albo pozajelitowo (iniekcja do układu naczyniowego, np. dożylnie lub też iniekcja do umięśnienia albo pod skórę itp). Nadają się one do leczenia chorób obrzękowych, jak obrzęków wywołanych chorobą serca, nerek albo wątroby i innych tego rodzaju zjawisk przypisywanych zakłóceniom układu wodnego i elektrolitycznego. Związki można stosować same albo w kombinacjach z innymi substancjami działającymi leczniczo-moczopędnie również o innym rodzaju działania, albo z różnymi innymi lekami, oddzielnie, alternatywnie albo w kombinacji. W szczególności należy wymienić SPIRONOLACTON, TRIAMTEREN, AMILORID i inne zatrzymujące K<sup>+</sup> związki alternatywnie z długo działającymi środkami leczniczo-moczopędnymi typu CHLORTHALIDON'u lub innymi razem albo oddzielnie ze związkami zawierającymi potas substytuującymi stratę K<sup>+</sup>, obser-

wowaną przy leczeniu środkami leczniczymi moczopędnymi (sole lub tp.).

Przykład I. Kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylobenzoosowy.

a) Kwas 3-N-pirololo-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoosowy. 8 g estru metylowego kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoosowego ogrzewa się razem z 5 g 2,5-dwumetoksyczterowodorofuranu w 100 ml kwasu octowego lodowatego pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 1,5—2 godzin mieszaninę wprowadza się, mieszając, do wody z lodem. Wytrącający się przy tym surowy produkt ogrzewa się na łaźni parowej z 1n NaOH do utworzenia klarownego roztworu. Przy zakwaszeniu 2n HCl wytrąca się kwas 3-N-pirololo-4-fenoksy-5-sulfamylo-benzoosowy. Można go przekrystalizować z metanolu albo z kwasu octowego lodowatego/wody. Otrzymuje się jasnoszare kryształy o temperaturze topnienia 214°C.

b) 8,8 g estru metylowego kwasu 3-N-pirololo-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoosowego (produkt surowy) rozpuszcza się w kwasie octowym lodowatym i poddaje uwodornieniu za pomocą 1 g palladu na węglu pod normalnym ciśnieniem. Po upływie około 30 godzin reakcja jest zakończona. Jeśli uwodornienie przeprowadza się w autoklawie w temperaturze 40—50°C i pod ciśnieniem 100 atmosfer, to reakcja jest zakończona już po upływie 5 godzin.

Roztwór sączy się, zateża i stałą pozostałość poddaje zmydleniu za pomocą 1n NaOH za łaźni parowej. Klarowny roztwór oziębia się i zakwasza 2n HCl. Wytrącony kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowy przekrystalizowuje się z CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O. Temperatura topnienia 226—227°C.

Przykład II. Kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-dwumetylosulfamylo-benzoosowy.

7,2 g (0,02 mola) kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowego rozpuszcza się w 100 ml 1n NaOH i zadaje 10 ml siarczanu dwumetylowego. Mieszaninę dokładnie miesza się w temperaturze pokojowej. Po upływie około 30 minut wytrąca się biała kłaczkowata substancja. Odsącza się ją na nuczyci i ogrzewa na łaźni parowej z 2n NaOH. Po powstaniu klarownego roztworu oziębia się i wytrąca kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-dwumetylo-sulfamylo-benzoosowy za pomocą 2n HCl. Substancję można przekrystalizować z metanolu/wody. Żółte włókna o temperaturze topnienia 214—215°C.

Przykład III. Ester metylowy kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowego. 36,2 g kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowego rozpuszcza się w 200 ml metanolu i 7 ml stężonego H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i ogrzewa w ciągu 4—6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przy oziębianiu wykrystalizowuje ester. Przekrystalizowuje się z metanolu, temperatura topnienia 191°C.

Przykład IV. Kwas 4-fenylosulfinylo-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowy. Roztwór 7,8 g kwasu 4-fenylo-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowego w 130 ml kwasu octowego lodowatego i 20 ml 30% -go H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miesza się w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji śledzi się metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po upły-

wie 20 godzin roztwór przenosi się do około 800 ml wody z lodem. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Przekrystalizowuje się z metanolu/wody, otrzymując kwas 4-fenylosulfinylo-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowy, żółte kryształy o temperaturze topnienia 142—144°C z rozkładem.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1—4 atomach węgla, R<sup>3</sup> oznacza wodór, prostołańcuchowy albo rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup O-R<sup>4</sup>, SO-R<sup>4</sup>, gdzie R<sup>4</sup> oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH, alkilo- albo dwualkiloaminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> oznaczają wodór, alkil o 1—4 atomach węgla albo chlorowiec, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo kwasami, **znamienny tym**, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalitycznie i ewentualnie kwasy karboksylowe o wzorze 1, w którym R<sup>3</sup> = H, poddaje się estryfikacji lub przez traktowanie zasadami albo kwasami przeprowadza się w ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

2. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego o ogólnym wzorze 1 w którym rodniki R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1—4 atomach węgla, R<sup>3</sup> oznacza wodór, X oznacza jedną z grup O-R<sup>4</sup>, SO-R<sup>4</sup>, gdzie R<sup>4</sup> oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec grupę OH, alkilo- albo dwualkiloaminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> oznaczają wodór, alkil o 1—4 atomach węgla albo chlorowiec, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo kwasami, **znamienny tym**, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> mają wyżej podane znaczenie, a R<sup>3</sup> oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i estry kwasu karboksylowego przeprowadza się na drodze hydrolizy w kwasy karboksylowe.

3. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1—4 atomach węgla, R<sup>3</sup> oznacza wodór, prostołańcuchowy albo rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, X oznacza grupę SO-R<sup>4</sup>, gdzie R<sup>4</sup> oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH, alkilo- albo dwualkiloaminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> oznaczają wodór, alkil o 1—4 atomach węgla albo

7

chlorowiec, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo kwasami, **znamienny tym**, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  i  $R^6$  mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę  $SR^4$ , gdzie  $R^4$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i utlenia się grupę fenylotio do grupy fenylosulfinylowej.

4. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoowego o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki  $R^1$  i  $R^2$  są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1—4 atomach węgla, przy czym co najmniej jeden z podstawników  $R^1$  lub  $R^2$  oznacza rodnik alkilowy,  $R^3$  oznacza wodór, prost-

8

łańcuchowy albo rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup  $O-R^4$ ,  $SO-R^4$ , gdzie  $R^4$  oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH, alkilo- albo dwualkiloaminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksyłową o 1—3 atomach węgla,  $R^6$  i  $R^7$  oznaczają wodór, alkil o 1—4 atomach węgla albo chlorowiec, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo kwasami, **znamienny tym**, że odpowiednie związki 3-N-pirolowe o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^3$ ,  $R^6$  i  $R^7$  mają wyżej podane znaczenie, a  $R^1$  i  $R^2$  oznaczają atomy wodoru lub najwyżej jeden z podstawników oznacza rodnik alkilowy, poddaje się redukcji przez uwodornienie katalityczne i alkiluje się grupę  $-SO_2NR^1R^2$ .

