



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.04 75 (P.196601)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04 76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1980

Int. Cl.⁸

C07C 147/12

C07C 147/107

C07D 211/30

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku:

Uprawniony z patentu: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoesowego 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, prostolaniczowy albo rozgałęziony alkil o 1—4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup $O-R^4$, $S-R^4$, $SO-R^4$, gdzie R^4 oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH , NH_2 , alki-
lo- albo dwualkilo-aminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksyłową o 1—3 atomach węgla, A oznacza ewentualnie nienasycony łańcuch alkilenowy o 2—3 atomach węgla, który może być podstawiony przez atomy chlorowca i/albo przez ewentualnie rozgałęziony niższy alkil, 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 wydzielanie jonów sodu i chloru w produktach otrzymanych sposobem według wynalazku są wyraźnie korzystniejsze niż w przypadku wcześniej znanego związku, który znany jest jako „Bumetanide” (kas 3-n-butyloamino-4-
-ienoksy-5-sulfamylobenzoesowy) i stanowi pro-

2

dukt handlowy. Niepożądane wydzielanie jonów potasu, podobnie jak w znanym wcześniej związku, jest również stosunkowo bardzo niewielkie.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku są dlatego cennymi środkami salidiuretycznymi.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 2, w którym rodniki R^1 , R^2 , R^3 , A i X mają wyżej podane znaczenie i L oznacza chlorowiec, poddaje się cyklizacji, ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i ewentualnie wolne kwasy karboksylowe poddaje się estryfikacji albo estry przez hydrolizę przeprowadza się w wolne kwasy i ewentualnie kwasy karboksylowe o wzorze 1, w którym $R^3 = H$, przez traktowanie zasadami albo kwasami przeprowadza się w ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę $CH=CH$, otrzymuje się, jeśli związki o wzorze 2, w którym A oznacza grupę $-CH_2-CH Cl-$, poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i wprowadza się wiązania podwójne przez reakcję eliminacji.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , X i A mają wyżej podane znaczenie, można otrzymać, jeśli związki o wzorze 2, w których grupy OH są blokowane grupami ochronnymi, a L oznacza chlorowiec, poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i uwal-

nia się grupy hydroksylowe, przez odszczepienie grupy ochronnej.

Związki o wzorze 1, w którym X oznacza grupę SO-R^4 , otrzymuje się, jeśli związki o wzorze 2, w którym X oznacza grupę SR^4 , poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i utlenia się grupy femylotio do **fenylosulfinylo**.

Stosowane w sposobie według wynalazku pochodne kwasu sulfamylobenzoowego o wzorze 2 można otrzymać różnymi sposobami, np. według załączonego schematu z pochodnych kwasu sulfamylobenzoowego o wzorze 3, w którym R^1 i R^2 razem mogą oznaczać grupę ochronną, przez redukcję grupy amidowej za pomocą boroetanu samego albo za pomocą borowodorów lub kompleksowych borowodorów w obecności kwasów Lewis'a. Związki o wzorze 3 otrzymuje się przez acylowanie amin o wzorze 5 z pochodnymi kwasu karboksylowego o wzorze 4, w którym $\text{Z} = 2\text{H}$, według Schotten-Baumann'a.

Środki redukcyjne można wprowadzać do mieszaniny reakcyjnej z zastosowaniem odpowiednich środków ochronnych, np. przez zastosowanie azotu jako gazu obojętnego. Przy zastosowaniu boroetanu dla przeprowadzenia reakcji prostsze jest pobranie go w rozpuszczalniku i stosowanie tego roztworu do redukcji. Jako rozpuszczalniki nadają się szczególnie etery, np. czterowodorofuran albo eter dwuetylenoglikolodwumetylowy.

Jako kompleksowe borowodoroki boru stosuje się np. boroniany metali alkalicznych takie jak borowodorek litu, borowodorek sodu albo borowodorek potasu albo boroniany metali ziem alkalicznych, jak borowodorek wapnia, lecz także borowodorek cynku albo borowodorek glinu. Te borowodoroki redukują przy dodaniu kwasów Lewis'a obecną w zastosowanych cząsteczkach grupę amidową nieoczekiwanie bez istotnego zaatakowania funkcji estru kwasu karboksylowego.

Jak kwasy Lewis'a według wynalazku stosuje się szczególnie chlorek glinu, czterochlorek tytanu, czterochlorek cyny, chlorek kobaltawy, chlorek żelazowy, chlorek rtęciawy, chlorek cynku i trójfluorek boru i jego addukty, jak np. eterat trójfluorku boru. Istnieje przy tym możliwość, że przy reakcji eteratu trójfluorku boru np. z borowodorkiem sodu może powstać boroetan in situ (por. Fieser, Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., Nowy Jork, tom 1, str. 199).

W celu uzyskania szczególnie wysokiej przemiany i szczególnie czystych produktów końcowych korzystne jest umieszczenie kwasu Lewis'a razem ze związkami x o wzorze 3 i wprowadzenie kompleksowego borowodoroku.

Szczególnie korzystne jest zastosowanie kwasu Lewis'a w nadmiarze i kompleksowego borowodoroku w ilości co najmniej stechiometrycznej, w odniesieniu do redukowanej grupy amidowej.

Osiąga się tak korzystne wyniki, jeśli np. w przypadku czterochloru tytanu dodaje się trzykrotną ilość stechiometryczną NaBH_4 , podczas gdy przy zastosowaniu eteratu trójfluorku boru można stosować kompleksowy borowodorek w ilości

stechiometrycznej w odniesieniu do każdorazowo redukowanej liczby grup amidowych,

Redukcję można przeprowadzać w szerokim zakresie temperatur. Redukcję można przeprowadzić w temperaturze pokojowej albo w temperaturze nieco podwyższonej. Podczas gdy drugorzędowe aminy reagują z boroetanem, korzystnie w temperaturze lekko podwyższonej ($40-60^\circ\text{C}$), to redukcja za pomocą kompleksowych borowodorów i kwasów Lewis'a przebiega często już bardzo korzystnie w temperaturze $0^\circ-20^\circ\text{C}$. Biorąc pod uwagę nieco dłuższe czasy reakcji, można przeprowadzić redukcję również w obniżonej temperaturze. Czas trwania redukcji zależy od użytych składników reakcji i wybranej temperatury.

Korzystna postać przeprowadzenia redukcji polega na tym, że pochodne kwasu 5-sulfamylobenzoowego o wzorze 3 umieszcza się w obojętnym rozpuszczalniku razem z kwasem Lewis'a i dodaje się roztwór kompleksowego borowodoroku, ewentualnie zawiesinę kompleksowego borowodoroku, w tym samym albo innym rozpuszczalniku w temperaturze pokojowej i miesza się dodatkowo w ciągu krótkiego czasu. Kompleksowy borowodorek można również dodać bezpośrednio w postaci stałej. W celu przyspieszenia wymiany można przeprowadzić reakcję ewentualnie w podwyższonej temperaturze albo po zakończeniu dodawania środka redukującego ogrzewać w ciągu około 1 godziny w temperaturze $40-70^\circ\text{C}$.

Inna forma przeprowadzenia redukcji polega na tym, że redukowaną substancję umieszcza się razem z kompleksowym borowodorkiem i w temperaturze pokojowej dodaje się kwas Lewis'a. Jako kompleksowy borowodorek stosuje się w szczególności borowodorek sodu. Również tutaj może być korzystne w celu osiągnięcia szybszej wymiany po zakończeniu dodawania kwasu Lewis'a ogrzewanie w ciągu około 1 godziny w temperaturze $40-70^\circ\text{C}$. Przebieg reakcji można śledzić za pomocą chromatografii cienkowarstwowej przy występowaniu ciemnoniebieskiej fluorescencji (w zakresie 366 nm) powstałych związków o wzorze 2. Podczas redukcji mogą ewentualnie razem zostać zredukowane wiązania podwójne obecne w grupie A.

Cyklizację związków o wzorze 2 z odszczepieniem HL można przeprowadzić w warunkach zasadowych albo kwaśnych. Jeśli L oznacza np. atom chlorowca, korzystnie chlor albo brom, to cyklizację przeprowadza się np. przez traktowanie alkaliom. W kwaśnym środowisku można przeprowadzić według Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3427, 1907 (Überblick Chem. Rev. 63, 55, 1963). Powstają przy tym sole kwasów karboksylowych o wzorze 1, w którym $\text{R}^3 = \text{H}$. Jako zasady, które można stosować przy odszczepianiu, należy wymienić trójetyloaminę, wodorotlenki metali alkalicznych, N,N-dwumetyloanilinę albo również atom metalu alkalicznego.

Wytwarzanie związków o wzorze 2 można również przeprowadzić, stosując jako substancje wyjściowe 3-aminozwiązki o wzorze 5, w którym R^1 , R^2 , R^3 i X mają wyżej podane znaczenie, przez

f

5

10

15

20

30

35

65

następująca część wyrazu: 5-N-metylosulfamilo, 5-N-etylosulfamilo.

Powyższe zestawienie zawiera podstawowe 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 kwasu benzoesowego, ester etylowy kwasu benzoesowego, ester III-rzęd. butylowy kwasu benzoesowego.

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 umieszczenia 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 kombinacji z innymi substancjami działającymi leczniczo-moczopędnie również o innym rodzaju działania, albo z różnymi innymi lekarstwami, oddzielnie, alternatywnie albo w kombinacji. W szczególności należy wymienić SPIRONOLACTON, TRIAMTEREN, AMILORID i inne zatrzymujące K^+ związki alternatywnie z długo działającymi środkami leczniczo-moczopędnymi typu CHLORTHALIDON lub innymi razem albo oddzielnie ze związkami zawierającymi potas substytuującymi stratę K^+ , obserwowaną przy leczeniu środkami leczniczymi moczopędnymi (sole lub tp.).

Przykład I. a) ester metylowy kwasu 3-N- ω -chloro-butyryloamino/-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego. 24 g estru metylowego kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego i 7,5 ml pirydyny w 100 ml absolutnego dioksanu i 21,2 g chlorku kwasu ω -chloromastłowego w 100 ml absolutnego acetonu wkrapla się powoli i możliwie równomiernie do odbieralnika ze 100 ml wrzącego absolutnego dioksanu w ciągu około 2 godzin. Miesza się jeszcze dodatkowo w ciągu 1 godziny i potem zateża roztwór. Pozostający olej pobiera się w niewielkiej ilości acetonu i silnie mieszając wkrapla do wody z lodem.

Ester metylowy kwasu 3-N- ω -chloro-butyryloamino/-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego wytrąca się i przekrystalizowuje się go z metanolu. Temperatura topnienia 151–153°C.

b) Ester metylowy kwasu 3-N- ω -chloro-butyloamino/-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego. 12 g estru metylowego kwasu 3-N- ω -chloro-butyryloamino/-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego przeprowadza się w zawiesinę w 150 ml diglymu. Do tego dodaje się 7 ml eteratu trójtfluorku boru. Roztwór 2,2 g $NaBH_4$ w 150 ml diglymu wkrapla

się powoli w temperaturze pokojowej. Miesza się dodatkowo w ciągu kilku minut i potem produkt wytrąca się ostrożnie za pomocą wody. Przekrystalizowanie z CH_3CH . Temperatura topnienia 125°C.

c) Kwas 3-N-pirolidyno-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy.

Ester metylowy kwasu 3-N- ω -chloro-butyloamino/-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego przeprowadza się w zawiesinę 1n NaOH i ogrzewa na łaźni parowej do utworzenia klarownego roztworu.

Z zimnego roztworu wytrąca się kwas 3-N-pirolidyno-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy za pomocą 1n HCl. Przekrystalizowane z CH_3OH/H_2O . Temperatura topnienia 225–227°C.

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

10 g estru metylowego kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego ogrzewa się razem z 25 g 1,4-dwubromobutanu i 10 g NaJ w mieszaninie acetonu i dwumetyloformamidu w ciągu kilku dni pod chłodnicą zwrotną. Reakcję śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji zateża się do sucha, ekstrahuje nadmiar dwubromobutanu za pomocą eteru, dekantuje i poddaje zmydleniu pozostałość za pomocą 1n NaOH. Z klarownego roztworu wytrąca się kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylbenzoesowy za pomocą 2n HCl.

Przykład III. Kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylbenzoesowy.

10 g estru metylowego kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-N,N-dwumetyloaminometylenoaminosulfenylbenzoesowego ogrzewa się razem z 25 g 1,4-dwubromobutanu w dwumetyloformamidzie w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem zateża się do sucha, ekstrahuje nadmiar dwubromobutanu eterem, dekantuje i pobiera pozostały czerwony olej w niewielkiej ilości metanolu. Po odstaniu wykrystalizowuje ester metylowy kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-N,N-dwumetyloaminometylenoaminosulfenylbenzoesowego. Zmydla się w sposób wyżej opisany za pomocą ługu sodowego i wytrąca kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylbenzoesowy za pomocą HCl.

Przykład IV. Kwas 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-dwumetylosulfamylbenzoesowy.

7,2 g (0,02 mola) kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 10 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. Odsąca 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-dwumetylosulfamylbenzoesowy za pomocą 2n HCl. Substancję można przekrystalizować z metanolu/wody. Żółte włókna o temperaturze topnienia 214–215°C.

Przykład V. Ester metylowy kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylbenzoesowego. 36,2 g kwasu 4-fenoksy-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 200 ml

metanolu i 7 ml stężonego H_2SO_4 i ogrzewa w ciągu 4–6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Przy oziębianiu wykryszalizowuje ester. Przekryszalizowuje się z metanolu, temperatura topnienia 101°C.

Przykład VI. 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_2O_2 miesza się w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji śledzi się metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po upływie 20 godzin roztwór przenosi się na około 200 ml wody z lodem. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Przekryszalizowuje się z metanolu/wody, otrzymując kwas 4-fenylosulfinylo-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowy, żółte kryształy o temperaturze topnienia 142–144°C z rozkładem.

Przykład VII. Kwas 4-/4'-hydroksyfenoksy/-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylobenzoosowy. 9,5 g kwasu 4-/4'-benzyloksyfenoksy/-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylobenzoosowego rozpuszcza się w wodzie przez dodanie równoważnej ilości KOH i poddaje uwodornieniu za pomocą nitku Raney'a w temperaturze 50°C i pod ciśnieniem 100 at w autoklawie w ciągu 5 godzin. Następnie sączy się i wytrąca kwas 4-/4'-hydroksyfenoksy/-3-/1-pirolidynylo/-5-sulfamylobenzoosowy za pomocą 2n HCl przy wartości pH około 3. Otrzymuje się przez przekryszalizowanie z CH_3HO/H_2O 6,2 g jasno-żółtych igieł o temperaturze topnienia 271–273°C.

Dane magnetycznego rezonansu jądrowego: (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS), $\delta = 1,73$ (quasi-s; 4H), $\delta = 3,24$ (quasi-s; 4H), $\delta = 6,64$ (quasi-s; 4H), $\delta = 7,24$ (s; 2H), $\delta = 7,58$ (d; 1H), $\delta = 7,88$ (d; 1H), $\delta = 9,0$ (s/szerokie; 1H).

Przykład VIII. Kwas 4-fenoksy-3-/3-pirolidynylo/-5-sulfamylo-benzoosowy. Kwas 4-fenoksy-4-/3-chloro-1-pirolidynylo/-5-sulfamylobenzoosowy rozpuszcza się w dwumetylosulfotlenku i dodaje 5-krotną molową ilość t-butyłanu potasu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2–3 godzin w temperaturze 120°C, zakwasza potem w temperaturze pokojowej za pomocą 2n HCl i wytrąca produkt za pomocą wody. Po przekryszalizowaniu w niewielkiej ilości acetonu albo CH_3OH otrzymuje się białozółte kryształy o temperaturze topnienia 275–277°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego 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, prostolancuchowy albo rozgałęziony alkil o 1–4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup $O-R^4$, $S-R^4$, $SO-R^4$, przy czym R^4 oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH NH_2 , alkilo- albo dwualkilo-aminową, alkil o 1–4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, A oznacza ewentualnie nienasycony łańcuch alkilenowy o 2–3 atomach

węgla, który może być podstawiony przez atomy chlorowca i/albo przez ewentualnie rozgałęziony niższy alkil, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo z kwasami, **znamienny** tym, że związki o wzorze 2, w którym rodniki R^1 , R^2 , R^3 , A i X mają wyżej podane znaczenie i L oznacza chlorowiec, poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i ewentualnie wolne kwasy karboksylowe poddaje się estryfikacji albo estry przez hydrolizę przeprowadza się w wolne kwasy i ewentualnie kwasy karboksylowe o wzorze 1, w którym $R^3 = H$, przez traktowanie zasadami albo kwasami przeprowadza się w ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

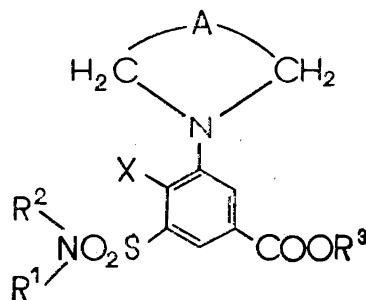
2. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki R^1 i R^2 są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1–4 atomach węgla, R^3 oznacza wodór, prostolancuchowy albo rozgałęziony alkil o 1–4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup $O-R^4$, $S-R^4$, $SO-R^4$, przy czym R^4 oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH, NH_2 , alkilo- albo dwualkilo-aminową, alkil o 1–4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, A oznacza grupę $CH=CH$, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo z kwasami, **znamienny** tym, że związki o wzorze 2, w którym rodniki R^1 , R^2 , R^3 i X mają wyżej podane znaczenie, L oznacza chlorowiec, a A oznacza grupę $-CH_2-CHCl-$, poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i wprowadza się wiązania podwójne przez reakcje eliminacji.

3. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego 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, prostolancuchowy albo rozgałęziony alkil o 1–4 atomach węgla, X oznacza jedną z grup $O-R^4$, $S-R^4$, $SO-R^4$, przy czym R^4 oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH, NH_2 , alkilo- albo dwualkilo-aminową, alkil o 1–4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, A oznacza ewentualnie nienasycony łańcuch alkilenowy o 2–3 atomach węgla, który może być podstawiony przez atomy chlorowca i/albo przez ewentualnie rozgałęziony niższy alkil, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo z kwasami, **znamienny** tym, że związki o wzorze 2, w którym rodniki R^1 , R^2 , R^3 , A i X mają wyżej podane znaczenie, przy czym grupy OH są blokowane grupami ochronnymi a L oznacza chlorowiec, poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i uwalnia się grupy hydroksylowe przez odszczepienie grupy ochronnej.

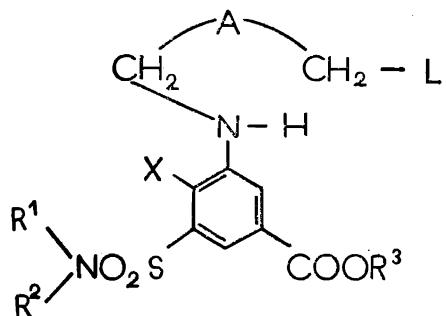
4. Sposób wytwarzania heterocyklicznie podstawionych pochodnych kwasu 5-sulfamylobenzoosowego o ogólnym wzorze 1, w którym rodniki R^1 i R^2 są jednakowe albo różne i oznaczają wodór albo alkil o 1–4 atomach węgla, R^3 oznacza wodór, prostolancuchowy albo rozgałęziony

alkil o 1—4 atomach węgla, X oznacza grupę SO-R^4 , przy czym R^4 oznacza fenyl ewentualnie podstawiony przez chlorowiec, grupę OH , NH_2 , alkilo- albo dwualkilo-aminową, alkil o 1—4 atomach węgla albo przez grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, A oznacza ewentualnie nienasycony łańcuch alkilenowy o 2—3 atomach węgla, który może być podstawiony przez atomy chlorowca i/albo przez ewentualnie rozgałęziony

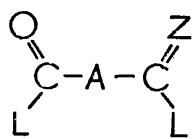
niższy alkil, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami albo z kwasami, **znamienny** tym, że związki o wzorze 2, w którym rodniki R^1 , R^2 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, L oznacza chlorowiec, a X oznacza grupę SR^4 , w której R^4 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji ewentualnie przez traktowanie kwasami albo zasadami i utlenia się grupy fenylotio do fenylosulfinylo.



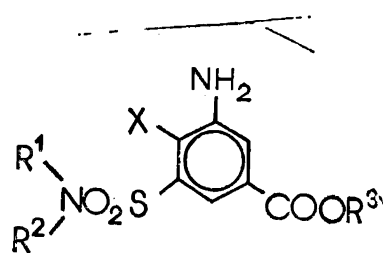
WZÓR 1



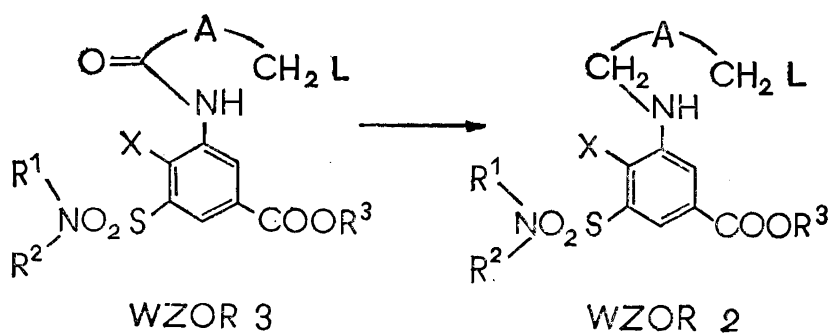
WZÓR 2



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 3

WZOR 2

Schemat 5