CH 621 776 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 207/04
C 07 D 207/18
C 07 D 211/06
C 07 D 227/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 621 776

(21) Gesuchsnummer: 10594/79

(62) Teilgesuch von: 5101/75

(22) Anmeldungsdatum: 22.04.1975

(30) Priorität(en): 27.12.1974 DE 2461601

(24) Patent erteilt: 27.02.1981

(45) Patentschrift veröffentlicht: 27.02.1981

(73) Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)

(72) Erfinder:
Dr. Dieter Bormann, Kelkheim/Taunus (DE)
Dr. Wulf Merkel, Neuenhain/Taunus (DE)
Dr. Roman Muschaweck, Frankfurt a.M. (DE)
Dr. Dieter Mania, Kelkheim/Taunus (DE)

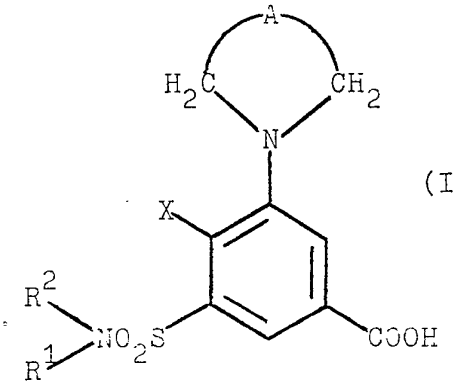
(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen heterocyclisch substituierten 5-Sulfamoylbenzoesäurederivaten.

(57) Neue heterocyclisch substituierte 5-Sulfamoylbenzoesäurederivate der nebenstehenden Formel I, worin die Symbole R^1, R^2, X und A die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man in entsprechende 3-Nitro-5-sulfamoylbenzoesäuren bzw. deren Ester, welche in 4-Stellung ein Halogenatom tragen und deren 5-Sulfamoylgruppe geschützt ist, den Rest X einführt, das Reaktionsprodukt zur entsprechenden 3-Aminoverbindung reduziert, diese mit Dicarbonsäurederivaten umsetzt, die dabei erhaltenen 3-Imido- bzw. 3-Amidoverbindungen reduziert und das dabei erhaltene Reaktionsprodukt zur Abspaltung der Schutzgruppe B und der Estergruppe R^3 hydrolysiert. Die Alkylreste R^2 können anschliessend durch Alkylierung eingeführt werden.

Durch Oxydation erhält man aus den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I, worin X eine Gruppe $-SR^4$ bedeutet, die entsprechenden Verbindungen, worin X eine Gruppe $-SOR^4$ bzw. $-SO_2R^4$ bedeutet.

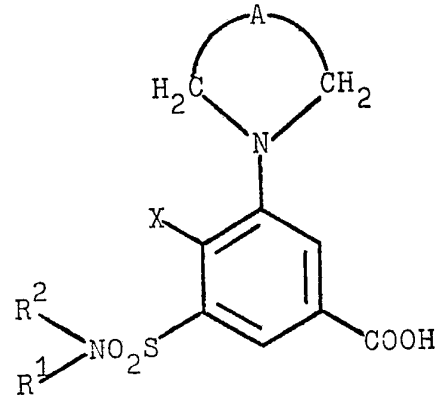
Die neuen Verbindungen stellen hochwirksame Saluretika und Diuretika dar. Sie finden hauptsächlich zur Behandlung von Ödemkrankheiten unterschiedlicher Genese Verwendung.



(I),

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen heterocyclisch substituierten 5-Sulfamoylbenzoesäurederivaten der Formel I



(I)

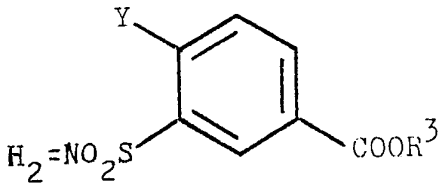
worin

R^1 und R^2 Wasserstoff;

X eine der Gruppen $-OR^4$ oder $-SR^4$, wobei R^4 unsubstituiertes oder durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Mono- oder Dialkylamino, C_1-C_4-Alkyl oder C_1-C_4-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet; und

A eine gegebenenfalls ungesättigte Alkylenkette mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die durch Halogen und/oder Niederalkyl oder Aryl substituiert sein kann,

bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen mit Basen oder Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man Sulfamoylbenzoesäurederivate der Formel VIII



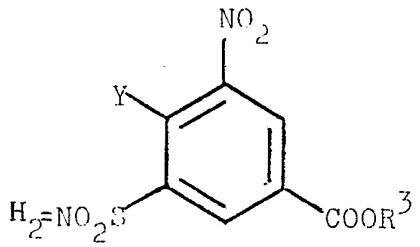
(VIII),

worin

Y ein Halogenatom; und

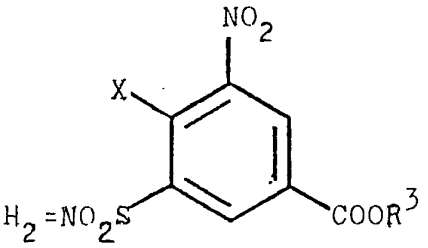
R^3 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bedeuten, nitriert und die erhaltenen Verbindungen der Formel IX



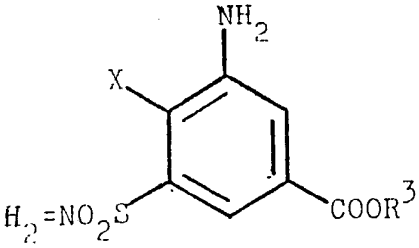
(IX),

falls man von einer Verbindung der Formel VIII, worin R^3 Wasserstoff bedeutet, ausgegangen ist, zu entsprechenden Verbindungen, worin R^3 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, verestert und mit einer Verbindung X-H, worin X die bei Formel I angegebene Bedeutung hat, zu Verbindungen der Formel X



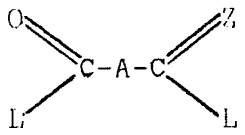
(X)

umsetzt; diese zu Verbindungen der Formel XI



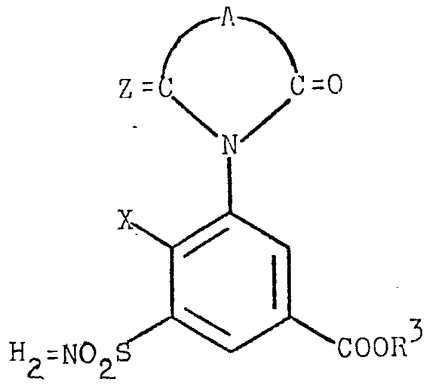
(XI)

reduziert, die so erhaltenen 3-Aminoverbindungen mit einer Verbindung der Formel XII



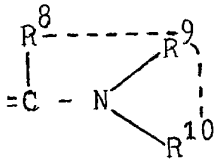
(XII),

worin Z ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome und die Symbole L je eine abspaltbare Gruppe oder zusammen ein Sauerstoffatom bedeuten, zu Verbindungen der Formel XIII



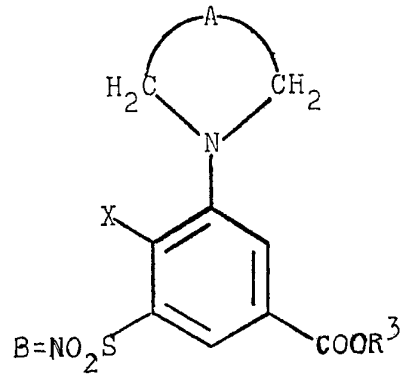
(XIII)

umsetzt, wobei man die Sulfamoylgruppe in den Verbindungen der Formeln VIII, IX, X, XI oder XIII, spätestens jedoch in Verbindungen der Formel XIII, durch Einführen einer Schutzgruppe B der Formel



wobei R^8, R^9 und R^{10} gleiche oder verschiedene Niederalkylgruppen bedeuten, wobei R^8 auch für Wasserstoff stehen kann, und/oder jeweils zwei der Substituenten R^8, R^9 und R^{10} auch cyclisch miteinander verbunden sein können, bedeuten, schützt, die so erhaltene Verbindung der Formel XIII

in Gegenwart von Lewis-Säuren mit Borwasserstoff oder mit komplexen Borhydriden zu Verbindungen der Formel XIV



(XIV)

reduziert, die Gruppe B und die Gruppe R^3 hydrolytisch abspaltet und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze mit Säuren oder Basen überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I in der Gruppe A vorhandene Doppelbindungen hydriert.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin A eine durch Halogen substituierte gesättigte Alkylenkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Eliminierung von Halogenwasserstoff eine Doppelbindung einführt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, die in 4-Stellung durch eine Gruppe $-SOR^4$ substituiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I, worin X $-SR^4$ bedeutet, herstellt und diese oxydiert.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, die in 4-Stellung durch eine Gruppe $-SO_2R^4$ substituiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I, worin X $-SR^4$ bedeutet, herstellt und diese oxydiert.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin die Symbole R^1, R^3, X und A die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und diese mit R^2-abgebenden Mitteln alkyliert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren gemäss Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

Die nach diesem Verfahren herstellbaren Verbindungen der Formel I stellen hochwirksame Pharmazeutika, insbesondere Diuretika und Saluretika, dar. Diuretika auf der Basis von 5-Sulfamylbenzoesäuren sind u.a. aus der CH-PS 390 936 bekannt. Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, bei denen die Symbole R^1, R^2, X und A die folgenden Bedeutungen haben:

R^1 und R^2 beide Wasserstoff; oder

R^1 Wasserstoff; und

R^2 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

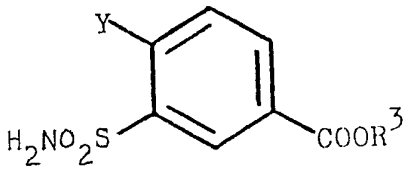
X eine der Gruppen $-OR^4$ oder $-SR^4$, wobei für R^4 die Bedeutung Phenyl oder ein- oder mehrfach durch Chlor, Hydroxy, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Monoalkylamino, Dialkylamino oder Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen ein- oder mehrfach substituiertes Phenyl bevorzugt sind; und

A eine gegebenenfalls ungesättigte Alkylenkette mit 2 Kohlenstoffatomen, die ein- oder mehrfach durch Halogen, Phenyl oder Niederalkyl substituiert sein kann.

Die Verbindungen der Formel I werden mit Hilfe des im kennzeichnenden Teil des Patentanspruchs 1 definierten Verfahrens hergestellt.

Aus den nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I, worin X eine Gruppe $-SR^4$ bedeutet, erhält man durch Oxydation entsprechende Verbindungen, worin X eine Gruppe $-SOR^4$ bzw. $-SO_2R^4$ bedeutet.

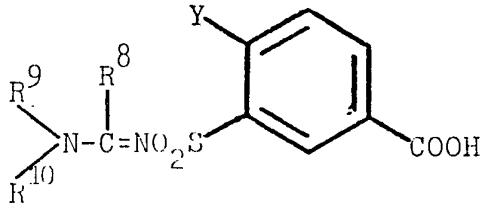
Die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der Formel VIII sind nach verschiedenen Verfahren zugänglich. Ihre Herstellung gelingt besonders einfach, wenn man von literaturbekannten, in der Sulfamoylgruppe unsubstituierten Sulfamoylbenzoesäurederivaten der Formel



ausgeht und diese mit Hilfe weitgehend literaturbekannter Kondensationsverfahren in die gewünschten Verbindungen überführt. In diesem Zusammenhang sind die folgenden Veröffentlichungen zu zitieren:

J. Org. Chem. *25* (1960) 352 bis 356;
Zh. Org. Khim. *8* (1972) 286 bis 291;
Liebigs Ann. Chem. *750* (1971) 42;
Zh. Org. Khim. *6* (1970) 9 und 1885;
B. *94* (1961) 2731 bis 2737;
Ang. Ch. *78* (1966) 147 bis 148;
Ang. Ch. *80* (1968) 281 bis 282;
B. *97* (1964) 483 bis 489;
B. *96* (1963) 802 bis 8012;
J. Org. Chem. *27* (1962) 4566 bis 4570;
Ang. Ch. *74* (1962) 781 bis 782;
Doklady Akad. SSSR *145* (1962) 584.

Als Ausgangsverbindungen der Formel VIII können die nachfolgend aufgeführten Verbindungen eingesetzt werden.



Verbindung Nr.	R^8	R^9	R^{10}	Y
1	H	CH_3	CH_3	Cl
2	CH_3	CH_3	CH_3	Cl
3	H	C_2H_5	C_2H_5	Cl
4	C_4H_9	CH_3	CH_3	Cl
5	H	CH_3	CH_3	F
6	H	CH_3	CH_3	Br
7	CH_3	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$		Cl
8	$-CH_2-CH_2-CH_2-$		CH_3	Cl

Anstelle der vorstehend aufgeführten Säuren können auch die entsprechenden Ester, beispielsweise die Methyl- oder Äthylester, eingesetzt werden.

Die Nitrierung der Benzoesäurederivate der Formel VIII kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Beispielsweise kann man die Benzoesäurederivate in eines der für die Nitrierung reaktionsträger Aromaten üblicher Nitriergemische eintragen (vgl. Lehrbuch «Organicum», Auflage 1967, Seite 288). Das Verfahren lässt sich auch so durchführen, dass man die Benzoesäure der Formel VIII in Oleum löst und die Nitrierung durch Zutropfen von Salpetersäure steuert.

Es ist überraschend, dass es gelingt, lediglich durch Einführung der Schutzgruppe B in den Sulfonamidrest der Benzoesäurederivate der Formel VIII zu nitrieren, ohne dass die anderen Gruppen im Molekül verändert werden. Die Reaktionstemperatur liegt relativ niedrig, vorzugsweise werden Temperaturen von 55 bis 70°C eingehalten.

Bei der Durchführung der Nitrierungsreaktion wird vorteilhafterweise eine Nitriersäure aus Oleum und rauchender Salpetersäure vorgelegt, die zu nitrierende Verbindung eingetragen und die Reaktionsmischung auf 55 bis 60°C erwärmt. Der Fortgang der Nitrierung lässt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen. Die Isolierung der Nitrierungsprodukte kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise derart, dass man die Reaktionsmischung auf Eis gibt und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert.

Zur Nitrierung kann man Säuren oder Ester der Formel VIII, worin Y, B und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben, einsetzen. Geht man von Estern der Formel VIII aus, so werden bei der Nitrierung neben den Estern auch die Säuren der Formel IX (R^3 = H) in geringer Menge erhalten. Das Gemisch kann in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit wässrigem Natriumcarbonat, getrennt werden. Die dabei erhaltenen Verbindungen der Formel IX, worin R^3 Wasserstoff bedeutet, können nun in üblicher Weise verestert werden. Dazu wird beispielsweise die Carbonsäure in ihr Säurechlorid übergeführt, welches nach Zusatz von Alkoholen in die entsprechenden Ester der Formel IX übergeht. Als Alkohole zur Veresterung verwendet man Niederalkanole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol, Isopropanol, Isobutanol sowie tert.-Butanol. Vorteilhafterweise setzt man den Alkohol in 5- bis 20-fachem molarem Überschuss ein oder verwendet sie gleichzeitig als Lösungsmittel. Die tert.-Butylester lassen sich auch nach anderen literaturbekannten Verfahren herstellen.

In der nächsten Stufe werden die Ester der Formel IX durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel X-H in Verbindungen der Formel X übergeführt. Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich Verbindungen der Formel IX, worin R^3 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, unter wasserfreien Bedingungen mit Verbindungen der Formel X-H mit guten Ergebnissen umsetzen lassen.

Als Verbindungen der Formel X-H kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Betracht: Phenol, 4-Methylphenol, 3-Methylphenol, 2-Methylphenol, 4-Chlorphenol, 3-Trifluormethylphenol, 3,5-Dimethylphenol, 2,4-Dimethylphenol, 4-Methoxyphenol, 3-Methoxyphenol, 4-Propylphenol, Thiophenol sowie analog dem Phenol substituierte Thiophenole sowie 4-Fluorphenol. Enthält die Verbindung der Formel X-H noch zusätzliche funktionelle Gruppen, z.B. weitere Hydroxy- oder Aminogruppen, so werden diese zweckmässigerweise durch übliche Schutzgruppen, z.B. durch Acylgruppen, blockiert.

Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel, vorteilhafter jedoch in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als besonders geeignete Lösungsmittel sind organische Lösungsmittel, wie Äther und tert.-Carboxamide, insbesondere Diäthylenglykoläther (Diglym), Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäure-tris-amid (HMPT) zu nennen.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IX mit Verbindungen der Formel X-H wird zweckmässigerweise in Gegenwart von Basen durchgeführt. Als Basen kommen insbesondere Alkoholate und Alkaliamide in Betracht. Ausserdem können die Verbindungen der Formel X-H in Form ihrer Alkali- oder Erdalkalisalze eingesetzt werden. Werden als Verbindungen der Formel X-H Thiophenol- und Phenolderivate verwendet, so werden diese zweckmässigerweise in Form ihrer Anionen eingesetzt, wobei sich besonders die Alkalisalze und hier insbesondere die Natrium- und Kalisalze bewährt haben.

Die Umsetzung kann in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Arbeitet man ohne Lösungsmittel, so werden die Komponenten zweckmässigerweise auf Temperaturen von 100 bis 200°C, vorzugsweise von 140 bis 180°C, erwärmt. Die erhaltenen Produkte lassen sich in üblicher Weise isolieren, beispielsweise durch Lösen der Schmelzprodukte in einem Lösungsmittel und anschliessende Ausfällung durch Zusatz von Wasser oder eines organischen Nichtlösungsmittels.

Besonders vorteilhaft ist es jedoch, die Umsetzung mit Phenolaten bzw. Thiophenolaten in Lösungsmitteln bei Temperaturen von 100 bis 200°C, vorzugsweise 120 bis 160°C, durchzuführen. Als Lösungsmittel kommen organische Lösungsmittel in Betracht, insbesondere tertiäre Carboxamide, Polyäther oder hochsiedende Lösungsmittel, wie HMPT oder Tetramethylensulfon. Besonders vorteilhaft ist die Umsetzung der Ester der Formel IX in tertiären Carboxamiden, beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid. Je nach Wahl der Reaktionstemperatur ist die Umsetzung nach 1 bis 6 Stunden beendet. Die Isolierung der Endprodukte der Formel X kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise in der Art, dass man zunächst die anorganischen Salze abfiltriert und anschliessend das Reaktionsprodukt durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels ausfällt oder dass man die Reaktionsmischung in Wasser oder Eis einträgt und das ausgefallene Reaktionsprodukt abtrennt.

Die Reduktion der Nitrogruppe in den Benzoesäurederivaten der Formel X kann in üblicher Weise, z.B. durch katalytische Hydrierung, erfolgen. Als Katalysator wird Raney-Nickel bevorzugt. Die katalytische Hydrierung kann jedoch auch unter Verwendung der gebräuchlichen Edelmetallkatalysatoren, z.B. Palladium/Kohle oder Platinoxyd, durchgeführt werden (vgl. Organikum S. 271 bis 277 und 507 bis 510).

Als Lösungsmittel für die Durchführung der Reduktion eignen sich bevorzugt organische Lösungsmittel, z.B. Methanol oder Äthanol, Essigester, Dioxan oder andere polare Lösungsmittel, insbesondere Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder HMPT.

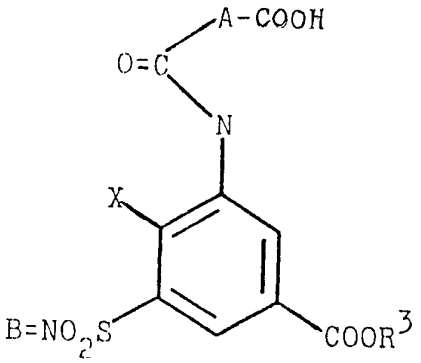
Die Hydrierung wird zweckmässigerweise bei Raumtemperatur und unter Normaldruck oder bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, z.B. 50°C und 100 atm, im Autoklaven durchgeführt.

Ausgehend von den Aminoverbindungen der Formel XI kann man auf verschiedenen Wegen zu den 3-Imidobenzoesäurederivaten der Formel XIII (Z = 0) gelangen. Diese Überführung kann beispielsweise so geschehen, dass man die Aminoverbindungen der Formel XI mit zur Imidbildung befähigten Dicarbonsäurederivaten der Formel XII, worin Z Sauerstoff und L eine abspaltbare Gruppe (leaving group), vorzugsweise Halogen, eine Trialkylammoniumgruppe oder den Rest OR' eines aktivierten Esters, bedeutet, umsetzt. Um unerwünschte Acylierungsreaktionen an anderen Stellen des Moleküls zu vermeiden, empfiehlt es sich, vorhandene Hydroxy- und/oder Aminogruppen während der Umsetzung mit

der Verbindung der Formel XII durch übliche Schutzgruppen zu blockieren.

In Dicarbonsäurehalogenide überführbare Dicarbonsäuren sind beispielsweise Bernsteinsäure, Methylbernsteinsäure, 2,3-Dimethylbernsteinsäure, Glutarsäure, 2-Methylglutarsäure, Phthalsäure, cis-Cyclopropandicarbonsäure, Cyclobutan-1,2-cis-dicarbonsäure, Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure, Brombernsteinsäure und Diglykolsäure. Die Umsetzung dieser Dicarbonsäurederivate mit den Aminoverbindungen der Formel XI erfolgt allgemein unter den Bedingungen der bekannten Schotten-Baumann-Reaktion.

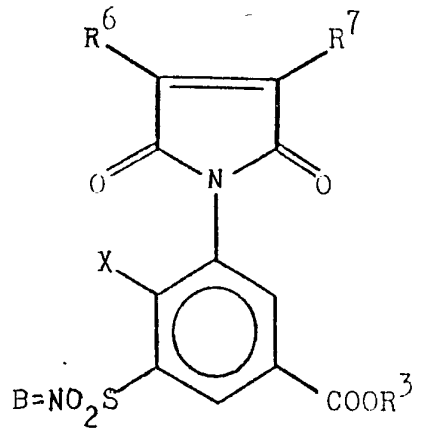
Anstelle der Dicarbonsäurehalogenide können auch die Anhydride der genannten Dicarbonsäuren eingesetzt werden. Die in vielen Fällen sich primär bildenden Carbonsäurederivate der Formel XV



(XV)

gehen unter Wasserabspaltung direkt in die Imidoverbindungen der Formel XIII über. Die Umsetzung lässt sich dünnschichtchromatographisch leicht verfolgen. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen, insbesondere beim Erhitzen des Reaktionsgemisches auf Temperaturen von 150 bis 250°C, erhält man die ringgeschlossenen Produkte in hohen Ausbeuten.

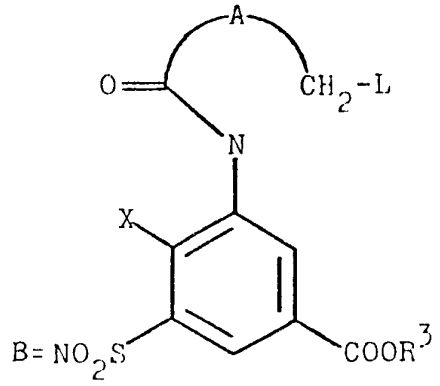
Vorteilhafterweise setzt man das Anhydrid mit einem grösseren Überschuss, etwa in 2- bis 3-fachem Überschuss, ein und führt die Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels durch. Bei Verwendung ungesättigter Dicarbonsäureanhydride, z.B. Maleinsäureanhydrid, tritt bei der Umsetzung mit Aminoverbindungen der Formel XI bei Temperaturen von 150 bis 250°C beim Zusammenschmelzen ein viskoses Öl auf, das nach einiger Zeit unter Wasserabspaltung in die ungesättigten Imidoverbindungen der Formel XVI



(XVI),

worin die Symbole R^1 bis R^3, B und X die angegebenen Bedeutungen haben und R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder einen der bei A genannten Substituenten bedeuten, übergeht. Die Doppelbindung dieser Imidoverbindung erlaubt eine Vielzahl von Reaktionen, so lässt sie sich beispielsweise hydrieren, wobei eine Imidoverbindung der Formel XIII, worin Z Sauerstoff und A eine Äthylengruppe bedeuten, entsteht.

Die Ausgangsverbindungen der Formel XIII, worin Z für zwei Wasserstoffatome steht, sind nach verschiedenen Verfahren zugänglich. So können sie beispielsweise aus den Aminoverbindungen der Formel XI durch Umsetzung mit ω-substituierten Carbonsäurederivaten der Formel XII, bei denen Z für zwei Wasserstoffatome steht, unter den Bedingungen der Schotten-Baumann-Reaktion und anschliessender Cyclisierung der entstehenden Amidoverbindung der Formel XVII



(XVII),

wobei H-L abgespalten wird, erhalten werden.

Als Beispiele für geeignete Carbonsäurederivate der Formel XII sind zu nennen: ω-Chlorpropionsäure-chlorid, ω-Chlorpropionsäurebromid, ω-Chlorbuttersäurechlorid, ω-Brombuttersäurechlorid, ω-Brombuttersäurephenylester, sowie das Chlorid des Trimethylammoniumbuttersäurechlorids.

Die zur Abspaltung der Gruppierung H-L benötigten Basen sind bevorzugt tertiäre organische Basen, wie Pyridin, Triäthylamin oder N,N-Dimethylanilin, die in stöchiometrischer Menge oder in grösserem Überschuss eingesetzt werden können, wobei die Basen im letztgenannten Fall gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Für die Reduktion der Verbindungen der Formel XIII kommen als Reduktionsmittel komplexe Borhydride oder Diboran in Gegenwart von Lewis-Säuren in Betracht. Bei der Reduktion von Lactamen der Formel XIII (Z = 2H) kann man mit Diboran in Gegenwart von Lewis-Säuren arbeiten. Geht man demgegenüber von Imiden der Formel XIII (Z = 0) aus, so ist es zweckmässig, komplexe Borhydride in Gegenwart von Lewis-Säuren zu verwenden, um gute Ausbeuten zu erhalten. Im allgemeinen führt man die Reduktionsmittel unter entsprechenden Schutzmassnahmen, z.B. unter Verwendung von Stickstoff als Inertgas, in die Reaktionsmischung ein. Bei Verwendung von Diboran als Reduktionsmittel ist es für die Reaktionsführung einfacher, es in einem Lösungsmittel aufzunehmen und diese Lösung zur Reduktion einzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Diäthylenglykoldimethyläther.

Als komplexe Borhydride kommen z.B. Alkaliboranate, wie Lithiumborhydrid, Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid, oder die Erdalkaliboranate, wie Calciumborhydrid, aber auch Zinkborhydrid und Aluminiumborhydrid in Betracht. Diese Borhydride reduzieren bei Zugabe von Lewis-Säuren die in den Ausgangsverbindungen vorhandenen Amid- bzw. Imidgruppen, überraschenderweise, ohne die Carbonsäureesterfunktion wesentlich anzugreifen.

Als Lewis-Säuren für die Durchführung des Verfahrens eignen sich insbesondere Aluminiumchlorid, Titantetrachlorid, Zinntetrachlorid, Kobalt-II-chlorid, Eisen-III-chlorid,

Quecksilber-I-chlorid, Zinkchlorid und Bortrifluorid sowie dessen Addukte, beispielsweise Bortrifluorid-ätherat. Hierbei besteht die Möglichkeit, dass bei der Umsetzung des Bortrifluorid-ätherats, z.B. mit Natriumborhydrid, Diboran in situ entstehen kann (vgl. L. Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 1, S. 199).

Zur Erzielung eines hohen Umsatzes und besonders reiner Endprodukte ist es vorteilhaft, die Lewis-Säure zusammen mit der Verbindung der Formel XIII vorzulegen und das komplexe Borhydrid einzutragen. Besonders günstig ist es, die Lewis-Säure im Überschuss und das komplexe Borhydrid in mindestens stöchiometrischer Menge, bezogen auf die zu reduzierende Amidgruppe, einzusetzen. So erzielt man besonders günstige Ergebnisse, wenn man beispielsweise als Lewis-Säure Titantetrachlorid verwendet und $NaBH_4$ in der dreifachen stöchiometrischen Menge hinzufügt, während bei Verwendung von Bortrifluorid-ätherat das komplexe Borhydrid in stöchiometrischer Menge, bezogen auf die zu reduzierenden Amidgruppen, eingesetzt werden kann.

Für die Durchführung der Reduktion ist es ohne Belang, ob die zu reduzierenden Verbindungen der Formel XIII in Form der Imidoverbindungen (Z = 0) oder als Amidoverbindungen (Z = 2H) eingesetzt werden. Die Imidoverbindungen gehen überraschenderweise in einer Eintopfreaktion direkt in die Sulfamoylbenzoesäurederivate der Formel XIV über. Die Reduktion wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, wobei als Lösungsmittel z.B. Äther, wie Tetrahydrofuran oder Diäthylenglykoldimethyläther (Diglym), in Betracht kommen. Das Lösungsmittel, in dem die Reaktion durchgeführt wird, kann das gleiche sein, wie dasjenige, in dem das Lösungsmittel gelöst ist. Es können jedoch auch unterschiedliche Lösungsmittel verwendet werden.

Die Reduktion kann innerhalb eines weiten Temperaturbereiches durchgeführt werden. So kann sie beispielsweise bei Raumtemperatur oder wenig erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Während sekundäre Amide mit Diboran und Lactame mit Diboran und Lewis-Säure, vorzugsweise bei leicht erhöhter Temperatur (40 bis 60°C), reagieren, verläuft die Reduktion mit komplexen Borhydriden und Lewis-Säuren, insbesondere bei Imiden, schon oft sehr günstig im Temperaturbereich von 0 bis 20°C. Nimmt man eine etwas längere Reaktionsdauer in Kauf, so lässt sich die Reduktion auch in der Kälte durchführen. Die Reaktionsdauer hängt im allgemeinen von den eingesetzten Reaktionskomponenten und der gewählten Temperatur ab.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens legt man die Verbindung der Formel XIII in einem inerten Lösungsmittel zusammen mit der Lewis-Säure vor und fügt eine Lösung des komplexen Borhydrids, gegebenenfalls eine Suspension des komplexen Borhydrids, im gleichen oder einem anderen Lösungsmittel bei Raumtemperatur hinzu und rührt kurze Zeit nach. Das Borhydrid kann jedoch auch in fester Form direkt der Lösung zugefügt werden. Zur Beschleunigung der Umsetzung kann man die Reaktion gegebenenfalls auch bei höherer Temperatur durchführen oder nach Beendigung der Zugabe des Reduktionsmittels etwa eine Stunde auf 40 bis 70°C erwärmen. Eine andere Ausführungsform besteht darin, die zu reduzierende Verbindung der Formel XIII zusammen mit dem komplexen Borhydrid vorzulegen und bei Raumtemperatur die Lewis-Säure zuzugeben. Als komplexes Borhydrid wird insbesondere das Natriumborhydrid verwendet. Auch hier kann es von Vorteil sein, zur Erzielung einer raschen Umsetzung, nach Beendigung der Zugabe der Lewis-Säure etwa eine Stunde lang auf 40 bis 70°C zu erwärmen. Der Reaktionsablauf kann mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie am Auftreten der intensiven hellblauen Fluoreszenz (im Bereich von 366 nm) der entstandenen Verbindung der Formel XIV verfolgt werden. Bei der erfindungsgemässen Reduktion können gleichzeitig in der Gruppe A gegebenenfalls vorhandene Doppelbindungen mitreduziert werden.

Die Reduktion der Imido- bzw. Amidoverbindungen der Formel XIII kann mit gleichem Erfolg durchgeführt werden, wenn die Alkylenkette A Substituenten trägt, welche leicht unter Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung abgespalten werden. Verwendet man beispielsweise zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel XIII 2-Brombernsteinsäure als Reaktionspartner, so erhält man Δ^3-Pyrrolinderivate der Formel XIV, worin A eine -CH=CH-Gruppe bedeutet.

Die Δ^3-Pyrrolidinderivate können in an sich bekannter Weise chemisch abgewandelt werden, so lassen sie sich katalytisch zu den in 3-Stellung heterocyclisch substituierten Sulfamoylbenzoesäurederivaten der Formel XIV, worin A für eine Äthylengruppe steht, hydrieren oder üblichen Anlagerungsreaktionen unterwerfen.

Die bei der Reduktion erhaltenen Verbindungen der Formel XIV werden anschliessend einer Hydrolyse unterworfen, wobei die Schutzgruppe B und gegebenenfalls die Estergruppe R^3 abgespalten werden. Die Hydrolyse erfolgt zweckmässigerweise unter basischen Verbindungen, beispielsweise indem man die Verbindungen der Formel XIV in Natronlauge oder Kalilauge während mehrerer Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei wird allgemein die Estergruppe R^3 gleichzeitig abgespalten.

Ausserdem kann man direkt zu den 5-Sulfamoylbenzoesäuren der Formel I, worin R^1, R^2 und R^3 Wasserstoff bedeuten, erhalten, wenn man das bei der Reduktion der Verbindungen der Formel XIII erhaltene Reaktionsgemisch nach Zerstörung des überschüssigen Reduktionsmittels teilweise einengt, Base zusetzt und längere Zeit erwärmt. Als Base kann beispielsweise Natronlauge verwendet werden. Die Sulfamoylbenzoesäuren der Formel I lassen sich in diesem Fall direkt in Form ihrer Salze isolieren. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daraus die Säuren freizusetzen, indem man die Salze ansäuert.

Die so hergestellten Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 Wasserstoff bedeuten, können anschliessend durch Alkylierung mit R^2-abgebenden Mitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, übergeführt werden.

Die Isolierung der als Endprodukte anfallenden Verbindungen der Formel I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Eine bevorzugte Ausarbeitungsmethode besteht darin, die Lösung des Reaktionsproduktes durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels auszufällen. Diese Methode eignet sich insbesondere in den Fällen, in denen Verbindungen der Formel I, worin R^3 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, erhalten werden. Bei Verwendung von Diäthylenglykoldimethyläther als Lösungsmittel, eignet sich insbesondere Wasser als Nichtlösungsmittel. Die entstandenen 5-Sulfamoylbenzoesäure der Formel I kristallisieren meist in hoher Reinheit und nahezu quantitativ aus.

Im Anschluss an das Herstellungsverfahren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I weiter umgewandelt werden. So können beispielsweise in diesen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen in üblicher Weise hydriert werden, wobei man sich allgemein der katalytischen Hydrierung bedient. Umgekehrt können Doppelbindungen mit Hilfe von Eliminierungsreaktionen nachträglich eingeführt werden, beispielsweise durch Abspaltung von Halogenwasserstoff aus halogenierten Verbindungen, durch Wasserabspaltung aus Hydroxyverbindungen sowie durch andere bekannte Spaltungsreaktionen.

Werden bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens die freien Carbonsäuren der Formel I erhalten, so können diese nachträglich durch Umsetzung mit Alkoholen der Formel R^3OH bzw. deren funktionellen Derivaten verestert werden. Umgekehrt können zunächst erhaltene Carbonsäureester der Formel I, worin R^3 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, in die entsprechenden freien Carbonsäuren übergeführt werden. Die Überführung in die freien Carbonsäuren kann beispielsweise durch Hydrolyse, insbesondere durch alkalische Hydrolyse, erfolgen. Bedeutet R^3 eine tert.-Butylgruppe, so kann diese Gruppe entfernt werden, indem man Isobutylen durch Behandeln mit Trifluoressigsäure abspaltet.

Zur Überführung der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze werden vorzugsweise Basen, z.B. Alkali-, Erdalkali- oder Ammonium-hydroxyde oder -carbonate, verwendet.

Die Abspaltung der intermediär eingeführten Hydroxy- oder Aminoschutzgruppen erfolgt, wie bereits erwähnt, vorzugsweise hydrolytisch. Die Abspaltung wird dabei vorzugsweise erst im Anschluss an die Reduktion vorgenommen.

Die Oxydation erhaltener Verbindungen der Formel I, worin X eine Gruppe $-SR^4$ bedeutet, zu entsprechenden Verbindungen, worin X eine der Gruppen $-SOR^4$ oder $-SO_2R^4$ bedeutet, kann nach literaturbekannten Methoden vorgenommen werden. So kann man beispielsweise die Verbindungen mit der Gruppe $-SOR^4$ durch Oxydation mit Peressigsäure in Dimethylformamid bei niedrigen Temperaturen erhalten, während bei höheren Temperaturen und durch Zugabe von überschüssigem Oxydationsmittel Verbindungen mit der Gruppe $-SO_2R^4$ erhalten werden.

Wie bereits erwähnt, stellen die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen hochwirksame Pharmazeutika, insbesondere Diuretika und Saluretika, dar. Im folgenden wird eine Reihe besonders wichtiger Verbindungen aufgeführt:

3-N-Pyrrolidino-4-p-chlorphenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(3'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyyrolidino-4-(2'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(2',4'-dimethylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(3',5'-dimethylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-hydroxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-methoxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-trifluormethyl-phenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(3'-trifluormethyl-phenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-propylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-n-butoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-phenylthio-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-dimethylaminophenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-(4'-aminophenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-phenylsulfinyl-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Pyrrolidino-4-phenylsulfonyl-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-p-chlorphenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(4'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(3'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(2'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(2',4'-dimethylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(3',5'-dimethylphenoxy)-5--sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(4'-hydroxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(4'-trifluormethyl-phenoxy)--5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(3'-trifluormethyl-phenoxy)--5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(4'-propylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-phenylthio-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(4'-dimethylaminophenoxy)-5--sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-(4'-aminophenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-phenylsulfinyl-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Methylpyrrolidino)-4-phenylsulfonyl-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3,3-Dimethylpyrrolidino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3,3-Dimethylpyrrolidino)-4-(4'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3,4-Dimethylpyrrolidino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3,4-Dimethylpyrrolidino)-4-(4'-methylphenoxy)-5--sulfamoylbenzoesäure
3-N-Δ^3-Pyrrolino-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Δ^3-Pyrrolidino-4-(4'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Δ^3-Pyrrolino-4-(4'-chlorphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-[1-(3-Phenylpyrrolidinyl)]-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-[1-(3-Phenylpyrrolidinyl)]-4-(4'-methylphenoxy)-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Chlorpyrrolidino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-(3-Brompyrrolidino)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-p-chlorphenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(3'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(2'-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(2',4'-dimethylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(3',5'-dimethylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4'-hydroxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4'-trifluormethyl-phenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4'-propylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-phenylthio-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4'-dimethylaminophenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4-aminophenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-phenylsulfinyl-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-phenylsulfonyl-5-sulfamoylbenzoesäure
3-N-Piperidino-4-(4'-methoxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesäure.

Zu der vorstehenden Aufstellung sei bemerkt, dass bei jeder Verbindung anstelle des Wortteiles «5-sulfamoyl-» auch

die folgenden Wortteile «5-N-methylsulfamoyl-» oder «5-N--äthylsulfamoyl-» eingesetzt werden können. Ausserdem können die vorstehend genannten Verbindungen auch in Form ihrer Ester erhalten werden, so dass anstelle des Wortendes «-benzoesäure» auch die folgenden Wortendungen «-benzoesäuremethylester, -benzoesäureäthylester und -benzoesäure--tert.-butylester» eingesetzt werden können.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Sulfamoylbenzoesäurederivate der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze stellen hochwirksame Diuretika und Saluretika dar, die als Pharmazeutika in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden können. Die Verbindungen können in Dosierungen von 0,5 bis 100 mg enteral oder parenteral verabreicht werden. Als Verabreichungsformen kommen Kapseln, Dragées, Tabletten oder Lösungen mit verschiedenen Zusätzen in Betracht. Die enterale Verabreichung kann beispielsweise oral mittels einer Sonde erfolgen. Für die parenterale Verabreichung kommen sowohl Injektionen in das Gefässsystem, z.B. intravenös, oder Injektionen in die Muskulatur oder unter die Haut in Betracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze eignen sich zur Behandlung von Oedemkrankheiten, beispielsweise kardial, renal oder hepatisch bedingter Oedeme, und anderer derartiger auf Störungen des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts zurückzuführende Erscheinungen. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen salidiuretisch wirksamen Substanzen, deren Wirksamkeit auf einer anderen Wirkungsweise beruhen kann, appliziert werden. Sie können auch zusammen mit verschiedenen anderen Arzneimitteln verabreicht werden, wobei die Applikation getrennt, alternierend oder in Kombination erfolgen kann. Als besonders zur Kombination mit den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen geeignete-Arzneimittel sind beispielsweise SPIRONOLACTON, TRIAMTEREN, AMILORID und andere K^+-retinierende Verbindungen, die alternierend mit lang wirkenden Salidiuretika vom Typ des CHLORTHALIDONS appliziert werden können. Ausserdem können die Verbindungen mit Kalium-enthaltenden Verbindungen, z.B. Salze, welche den bei der Salidiurese zu beobachtenden K^+-Verlust substituieren, verabreicht werden, wobei die Applikation zusammen oder getrennt erfolgen kann.

Beispiel 1

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure*

Zu einer Lösung von 58,9 g (0,25 Mol) 4-Chlor-5-sulfamoylbenzoesäure in 183 g (2,5 Mol) Dimethylformamid (DMF) wird bei −10°C 90 ml (1,25 Mol) Thionylchlorid zugetropft. Danach lässt man die Lösung auf Zimmertemperatur kommen, rührt 2 Stunden nach und gibt auf Eis, filtriert den Niederschlag und wäscht mit Wasser neutral. Man erhält 4--Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure (in sehr guter Ausbeute) als Kristalle vom Schmp.: 266 bis 267°C.

b) *3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure*

Zu 60 ml 20%igem Oleum werden unter Eiskühlung 42 ml rauchende Salpetersäure zugetropft, danach trägt man langsam 34,9 g (0,12 Mol) 4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure ein. Nach 24-stündigem Rühren bei 55 bis 60°C wird die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt, auf Eis gegeben und der Niederschlag mit Wasser neutral gewaschen. Man erhält 3-Nitro-4-chlor-5--N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure in Kristallen vom Schmp. 274 bis 276°C.

c) *3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

50,4 g (0,15 Mol) 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure werden in einer Lösung von 150 ml Thionylchlorid, die 5 Tropfen DMF enthält, 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Abziehen des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wird das feste Säurechlorid in 200 ml Methanol suspendiert. Die Suspension wird ½ Stunde unter Rückfluss gekocht, danach abgekühlt, filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen.

Man erhält 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester, Kristalle vom Schmp. 168 bis 169°C.

d) *3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Eine Lösung von 105 g (0,3 Mol) 3-Nitro-4-chlor-5-N,N--dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester und 47,5 g (0,36 Mol) Kaliumphenolat in 600 ml DMF wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Filtrieren des Kaliumchlorids wird die Lösung auf Eis/Wasser gegeben und 1 Stunde nachgerührt. Der Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Nach Lösen des Rohproduktes in 900 ml Aceton wird mit Kohle geklärt, auf 500 ml eingedampft und mit 1 Liter Methanol verdünnt. Der Niederschlag wird nach einstündigem Rühren bei 10°C filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen.

Man erhält 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester, als Kristalle vom Schmp.: 191 bis 193°C.

e) *3-Amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

61 g (0,15 Mol) 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden mit Raney-Nickel in Methanol bei Zimmertemperatur und Normaldruck 8 Stunden hydriert. Nach der Filtration wird der Katalysator in warmem DMF suspendiert, filtriert und das DMF-Filtrat auf Eis/Wasser gegeben.

Man erhält 3-Amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester, Kristalle vom Schmp.: 255 bis 256°C.

f) *3-N-Succinimido-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

30 g 3-Amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden mit 26 g Bernsteinsäureanhydrid bei 180°C verschmolzen. Nach etwa 2 Stunden Reaktionsdauer wird das entstandene Imid mit Methanol ausgefällt. Durch Umkristallisation aus n-Butanol erhält man das Imid in sehr guter Ausbeute vom Schmp.: 283 bis 284°C.

g) *4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

23 g (0,05 Mol) 3-N-Succinimido-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden in 200 ml Diäthylenglykoldimethyläther (Diglyme) suspendiert und 13 ml BF_3-Ätherat (0,1 Mol) zugegeben. Dann tropft man langsam unter Kühlung eine Lösung von 3,8 g (0,1 Mol) $NaBH_4$ in 200 ml Diglyme hinzu und hält dabei einen Temperaturbereich von −10 bis +5°C ein. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach 1,25 Stunden ist die Reaktion beendet. Durch Zugabe von Wasser fällt das Produkt aus. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man den 4-Phenoxy-3-(1-

-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäureester vom Schmp.: 189 bis 190°C.

h) *4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

13 g (~ 0,03 Mol) 4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden in 100 ml 2n NaOH suspendiert und unter gutem Rühren bei 80 bis 90°C verseift. Wenn eine klare Lösung entstanden ist, wird noch 1 Stunde bei der gleichen Temperatur nachgerührt. Dann kühlt man auf 0°C ab und gibt langsam unter gutem Rühren 110 ml 2n Salzsäure hinzu. Man rührt nach ½ Stunde intensiv nach und saugt dann das sehr fein ausgefallene Produkt scharf ab. Die Substanz wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Hellgelbe Plättchen vom Schmp.: 226 bis 228°C.

Beispiel 2

Man wiederholt die in Beispiel 1 angegebene Reaktionsfolge bis zur Stufe c). Anschliessend erhitzt man den erhaltenen 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester mit Kaliumphenolat 2 Stunden auf 190 bis 200°C.

Die Reaktionsmischung wird gekühlt, in Aceton aufgenommen und nach Abtrennen der anorganischen Bestandteile in der in Stufe d) beschriebenen Weise aufgearbeitet. Man erhält 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester der analog der in Beispiel 1 angegebenen Weise in das gewünschte Endprodukt überführt werden kann.

Beispiel 3

a) Man wiederholt die in Beispiel 1 angegebene Reaktionsfolge mit dem Unterschied, dass die katalytische Hydrierung des 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylesters im Autoklaven bei 50°C und 50 atm durchgeführt wird. Nach dem Abkühlen wird der gewünschte 3-Amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester in der im Beispiel 1e) beschriebenen Weise isoliert.

b) Man wiederholt die in Beispiel 1 angegebene Reaktionsfolge mit dem Unterschied, dass die katalytische Hydrierung des 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylesters in Dimethylformamid (DMF) mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck durchgeführt wird. Nach der Filtration des Katalysators wird die DMF-Lösung auf Eis gegeben. Man erhält 3-Amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester vom Schmp.: 255 bis 256°C.

Beispiel 4

Die im Beispiel 1 angegebene Reaktionsfolge wird wiederholt mit dem Unterschied, dass als Ausgangsverbindung der 4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester eingesetzt wird.

a) *4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Zu einer Lösung von 74,9 g (0,3 Mol) 4-Chlor-5-sulfamoylbenzoesäuremethylester in 183 g (2,5 Mol) Dimethylformamid wird bei −10°C 90 ml (1,25 Mol) Thionylchlorid zugetropft, und wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Man erhält so 4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester vom Schmp.: 174 bis 176°C.

b) *3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Unter den gleichen Bedingungen, wie in Beispiel 1b) angegeben, werden 36,5 g (0,12 Mol) 4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester umgesetzt. Man erhält ein Gemisch von 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure und 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester. Das Gemisch wird durch Behandeln mit 5%igem wässrigem Natriumcarbonat getrennt. Man erhält 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester vom Schmp. 168 bis 169°C und nach dem Ansäuern 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure vom Schmp. 270 bis 272°C, die in der im Beispiel 1c) beschriebenen Weise ebenfalls in den Ester überführt werden kann.

Die weitere Umsetzung erfolgt dann in der im Beispiel 1 beschriebenen Reaktionsfolge.

Beispiel 5

Die im Beispiel 1 beschriebene Nitrierung wird mit dem Unterschied durchgeführt, dass anstelle des Methylesters der Äthylester eingesetzt wird.

a) *4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäureäthylester*

Zu einer Lösung von 65 g (0,25 Mol) 4-Chlor-4-sulfamoylbenzoesäureäthylester in 183 g (2,5 Mol) DMF wird bei −10°C 90 ml (1,25 Mol) Thionylchlorid zugetropft und wie im Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäureäthylester, Kristalle vom Schmp.: 119 bis 121°C.

b) *3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäureäthylester*

Unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 4 angegeben, werden 38,3 g (0,12 Mol) 4-Chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäureäthylester umgesetzt. Die Trennung des Nitroesters und der Nitrosäure erfolgt wie in Beispiel 4 angegeben. Man erhält 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminamethylenaminosulfonylbenzoesäureäthylester, Kristalle vom Schmp. 182 bis 184°C und nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure, Kristalle vom Schmp. 270 bis 272°C, identisch nach Schmp. und Mischung mit der im Beispiel 1b) beschriebenen Carbonsäure.

Beispiel 6

3-Nitro-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure

Die im Beispiel 1 beschriebene Reaktionsfolge wird bis zur Stufe des 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäureesters wiederholt. Anschliessend werden 100 g 3-Nitro-4-phenoxy-5-N,N-dimethylamino-methylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester in 500 ml 2n NaOH unter Rückfluss 2 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Man erhält 3-Nitro-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure als Kristalle vom Schmp.: 254 bis 255°C.

Beispiel 7

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäuremethylester

36,2 g 4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure werden in 200 ml Methanol und 7 ml konz. H_2SO_4 ge-

löst und 4 bis 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert der Ester aus.

Umkristallisation aus Methanol, Schmp.: 191°C.

Beispiel 8

4-Phenylthio-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

Die in Beispiel 1 angegebene Reaktionsfolge zur Herstellung von 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester wird wiederholt:

a) *3-Nitro-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Eine Lösung von 21 g (0,06 Mol) 3-Nitro-4-chlor-5-N,N--dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester 7,7 g (0,07 Mol) Thiophenol und 8,2 g (0,077 Mol) Natriumcarbonat in 100 ml DMF wird 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Filtrieren wird die Lösung auf Eis/Wasser gegeben und 1 Stunde nachgerührt. Der Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Methanol umkristallisiert. Man erhält 3-Nitro-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester, als Kristalle vom Schmp.: 207°C.

b) *3-Amino-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

2 g (0,0047 Mol) 3-Nitro-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden mit Raney-Nickel in 30 ml DMF bei Zimmertemperatur und Normaldruck 8 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, mit warmem DMF gewaschen und das DMF-Filtrat auf Eis/Wasser gegeben.

Man erhält den 3-Amino-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester aus Aceton als Kristalle vom Schmp. 214 bis 215°C.

c) *3-N-Succinimido-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

35 g (0,089 Mol) 3-Amino-4-phenylthio-5-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester wird mit 26,6 g (0,2668 Mol) Bernsteinsäureanhydrid fein verrieben und 2 Stunden bei 175°C geschmolzen. Nach Abkühlen auf 150°C wird mit 100 ml DMF verdünnt und die Lösung langsam auf Eis/Wasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus DMF/CH_3OH umkristallisiert. Schmp.: 261 bis 263°C.

d) *4-Phenylthio-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Zu einer Lösung von 32 g 3-N-Succinimido-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester und 17,5 ml BF_3-Ätherat in 135 ml absolutem Diglyme wird unter gutem Rühren eine Lösung von 5,1 g $NaBH_4$ in 135 ml abs. Diglyme bei einer Temperatur von 0 bis 10°C zugetropft. Nach 2 Stunden wird hydrolysiert und das Produkt durch weitere Wasserzugabe ausgefällt.

e) Das ausgefällte Rohprodukt wird mit 2n NaOH am Rückfluss erhitzt bis eine klare Lösung entstanden ist. Die 4-Phenylthio-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure wird mit 2n HCl ausgefällt und aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert.

Schmp.: 237 bis 238°C.

Beispiel 9

4-Phenylthio-3-[1-(3-methylpyrrolidinyl)]-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-Amino-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Eine Lösung von 110 g 3-Nitro-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester in 400 ml DMF wird über ~ 10 g Raney-Nickel 8 Stunden bei 40°C und 100 atm hydriert. Der Katalysator wird filtriert und die Lösung auf Eis gegeben. Der Niederschlag wird filtriert, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert.

Schmp.: 214 bis 215°C.

b) *3N-(3-Methylsuccinimido)-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

40 g (— 0,1 Mol) 3-Amino-4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden mit 34 g (0,3 Mol) Methylbernsteinsäureanhydrid 2,5 Stunden bei 175°C geschmolzen. Nach dem Abkühlen auf 150°C wird mit 100 ml DMF verdünnt und die Lösung langsam auf Eis/Wasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus CH_3OH umkristallisiert.

Schmp.: 206 bis 207°C.

c) *4-Phenylthio-3-[1-(3-methylpyrrolidinyl)]-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Zu einer Lösung von 29,4 g 3-N-(3-Methylsuccinimido)--4-phenylthio-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester und 15,9 ml BF_3-Ätherat in 120 ml abs. Diglyme tropft man bei 0 bis 10°C eine Lösung von 4,65 g $NaBH_4$ in 120 ml abs. Diglyme hinzu. Nach 2 Stunden Rühren fällt man das Reaktionsprodukt vorsichtig mit Wasser aus.

Umkristallisation aus CH_3OH. Schmp.: 147 bis 148°C.

d) *4-Phenylthio-3-[1-(3-methylpyrrolidinyl)]-5-sulfamoylbenzoesäure*

4 g des Esters [Beispiel 9c)] werden in 40 ml 2n NaOH 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Es entsteht eine klare Lösung. Nach Abkühlen und Ansäuern mit 2n HCl auf pH 2 bis 3 fällt die 4-Phenylthio-3-[1-(3-methylpyrrolidinyl)]-5--sulfamoylbenzoesäure aus. Sie wird aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 216 bis 217°C.

Beispiel 10

4-Phenylsulfinyl-3-[1-(methylpyrrolidinyl)]-5-sulfamoylbenzoesäure

Eine Lösung von 6 g 4-Phenylthio-3-[1-(methylpyrrolidinyl)]-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure in 70 ml Eisessig und 15 ml 30%ige H_2O_2 wird bei 5 bis 20°C gerührt. Nach 20 Stunden wird die Lösung auf «Eiswasser» gegeben. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit 30 ml 2n NaOH 2 Stunden bei 100°C hydrolysiert. Das Hydrolysat wird filtriert und in der Kälte unter Rühren mit 2n HCl auf pH 2 bis 3 angesäuert; dabei fällt 4-Phenylsulfoxy-3-[1-(methylpyrrolidinyl)]-5--sulfamoylbenzoesäure aus. Durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser erhält man gelbe Kristalle vom Fp.: 143 bis 145°C unter Zers.

Beispiel 11

4-(4'-Nitrophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-N-Succinimido-4-(4'-nitrophenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

35 g 3-N-Succinimido-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden bei

– 20 bis – 10°C portionsweise in 200 ml rauchende Salpetersäure eingetragen. Es wird 10 Minuten gerührt und dann die Mischung auf etwa 2 Liter Eis/Wasser gegeben. Es wird 1 Stunde nachgerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Man erhält den 3-N-Succinimido-4-(4'-nitrophenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester in sehr guter Ausbeute als weisses kristallines Pulver vom Schmp. 260 bis 261°C.

b) *4-(4'-Nitrophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

30 g des Imids [Beispiel 11a)] werden in etwa 250 ml absolutem Diglyme suspendiert und 22 ml BF_3-Ätherat zugegeben. Dann tropft man bei 50 bis 60°C eine Lösung von 3,2 g $NaBH_4$ in 250 ml abs. Diglyme hinzu. Nach 1,5 Stunden hydrolysiert man das überschüssige Reduktionsmittel mit wenig Wasser und fällt den 4-(4'-Nitrophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester mit Eiswasser aus. Hellgelbe Kristalle aus Methanol vom Schmp.: 216 bis 217°C.

c) *4-(4'-Nitrophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

24 g des Esters [Beispiel 11b)] werden bis zur klaren Lösung etwa 1,5 Stunden in 200 ml 1n NaOH und etwas Methanol als Lösungsvermittler auf dem Dampfbad erhitzt. Anschliessend wird nach dem Abkühlen die freie Säure mit 2n HCl ausgefällt.

Die 4-(4'-Nitrophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure wird aus Glykolmonomethyläther/Wasser umkristallisiert. Hellbraune Kristalle vom Schmp. 235 bis 238°C unter Zersetzung.

Beispiel 12

4-(4'-Aminophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

18,5 g 4-(4'-Nitrophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure werden in Dimethylformamid gelöst und mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck 8 Stunden hydriert. Nach der Filtration wird die 4-(4'-Aminophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure mit Wasser ausgefällt. Braune Kristalle aus DMF/H_2O vom Schmp.: 234 bis 240°C unter Zersetzung. Die Verbindung kristallisiert mit ½ Mol Dimethylformamid, das auch durch andauerndes Trocknen im Vakuum bei 120 bis 150°C nicht entweicht.

Beispiel 13

4-(4'-Hydroxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-Nitro-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

87,5 g (0,25 Mol) 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden in 500 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und 77,5 g (0,35 Mol) Natrium-4-benzyl-oxyphenolat zugegeben. Unter gutem Rühren erhitzt man die Reaktionsmischung 3 bis 4 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abkühlen tropft man die trübe Lösung in 3 Liter Eis/Wasser. Der ausfallende gelbe Niederschlag wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 94 g 3-Nitro-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester in gelben Kristallen vom Schmp. 132°C.

b) *3-Amino-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

94 g 3-Nitro-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden in 1,5 Liter Dimethylformamid gelöst und mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck 6 bis 7 Stunden hydriert. Danach wird filtriert und die klare Lösung in Eis/Wasser getropft. Der ausgefallene 3-Amino-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält etwa 70 g in weissen Kristallen vom Schmp. 170°C.

c) *3-N-Succinimido-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

48,3 g (0,1 Mol) 3-Amino-4-(4'-benzyloxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden in 250 ml abs. Dioxan gelöst und zum Sieden erhitzt. Dazu tropft man langsam und gleichmässig je eine Lösung von 24,5 g (~ 0,16 Mol) Bernsteinsäuredichlorid in 100 ml abs. Aceton und eine Lösung von 16 ml Pyridin (~ 0,2 Mol) in 100 ml abs. Aceton in die siedende Lösung. Nach etwa 2 Stunden unter Rückfluss wird die Reaktionsmischung eingedampft und der Rückstand mit Methanol versetzt. Das entstandene Imid kristallisiert aus und kann aus Methanol und wenig Aceton umkristallisiert werden. Man erhält etwa 45 g weisse Kristalle vom Schmp. 228°C.

d) *4-(4'-Benzyloxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

35,5 g Imid werden in 200 ml abs. Diglyme suspendiert und 16,8 ml BF_3-Ätherat zugegeben. Dann tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 5 g $NaBH_4$ in 200 ml abs. Diglyme hinzu und rührt etwa ½ Stunde nach. Das überschüssige Reduktionsmittel wird vorsichtig durch Zugabe von Wasser und wenig verdünnter HCl zerstört (Schäumen!), und das Produkt schliesslich mit 1 Liter Wasser ausgefällt. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man 31,6 g 4-(4'-Benzyloxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester vom Schmp. 152°C.

e) *4-(4'-Benzyloxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

31 g des Esters [Beispiel 13d] werden in etwa 300 ml 2n NaOH suspendiert und auf dem Dampfbad erhitzt. Wenn eine klare Lösung entstanden ist, lässt man erkalten und fällt die 4-(4'-Benzyloxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure mit 2n HCl aus (pH ~ 3). Die Säure wird aus Methanol umkristallisiert. Weissgelbe Kristalle vom Schmp.: 226 bis 228°C.

NMR-Daten: (D_6-DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 1,73 (quasi-s; 4H), δ = 3.24 (quasi-s; 4H), δ = 5,05 (s; 2H), δ = 6,6 bis 7,9 (m; 13H).

f) *4-(4'-Hydroxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

9,5 g [4-(4'-Benzyloxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure werden in Wasser durch Zugabe der äquivalenten Menge KOH gelöst und mit Raney-Nickel bei 50°C und 100 at im Autoklaven 5 Stunden hydriert. Danach wird filtriert und die 4-(4'-Hydroxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure mit 2n HCl ausgefällt (pH ~ 3). Man erhält durch Umkristallisation aus CH_3OH/H_2O 6,2 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 271 bis 273°C.

NMR-Daten: (D_6-DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 1,73 (quasi-s; 4H), δ = 3,24 (quasi-s; 4H), δ = 6,64 (quasi-s; 4H), δ = 7,24 (s; 2H), δ = 7,58 (d; 1H), δ = 7,88 (d; 1H), δ = 9,0 [s(breit); 1H].

Beispiel 14

4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3-pyrrolin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-N-(3-Chlorsuccinimido)-4-(4'-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

25 g 3-Amino-4-(4'-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden zusammen mit 25,9 g Chlorbernsteinsäureanhydrid bei 180°C verschmolzen. Nach etwa 2,5 Stunden ist die Reaktion beendet, und das entstandene Imid wird mit CH_3OH ausgefällt. Weisse Kristalle vom Schmp.: 294 bis 295°C (bei 215 bis 216°C sintert die Substanz).

b) 20 g Imid werden in Diglyme suspendiert und 10,3 ml BF_3-Ätherat zugegeben. Dann tropft man bei Raumtemperatur eine Diglymelösung von 3,1 g $NaBH_4$ hinzu und rührt 2 bis 3 Stunden nach. Das Produkt wird als Öl mit etwas 2n HCl und viel Wasser ausgefällt, abgetrennt und sofort mit 2n NaOH auf dem Dampfbad verseift. Aus der klaren Lösung fällt man das Produkt mit 2n HCl aus. Es handelt sich um ein Gemisch aus 4-(4'-Methylphenoxy)-3-pyrrolin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoesäure und 4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3-chlor-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure. Das Gemisch wird getrocknet, in DMSO gelöst und die 5-fach molare Menge Kalium-t-butylat zugegeben. Man erwärmt die Mischung 2 bis 3 Stunden auf 120°C, säuert danach bei Raumtemperatur mit 2n HCl an und fällt das Produkt mit H_2O aus. Man erhält die 4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3-pyrrolin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoesäure durch Umkristallisation aus CH_3OH/H_2O oder Acetonitril als weissgelbe Kristalle vom Schmp. 270 bis 272°C.

Beispiel 15

4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3-phenyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-Nitro-4-(4'-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Eine Lösung von 235 g (0,67 Mol) 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester und 140 g (~ 0,96 Mol) Kalium-4-methylphenolat in 1 Liter abs. DMF wird 2 Stunden bei 90 bis 100°C gerührt. Danach tropft man die kalte Lösung langsam unter kräftigem Rühren in 4 bis 5 Liter Eiswasser. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus CH_3OH umkristallisiert.

Gelbe Kristalle vom Schmp.: 200 bis 201°C.

b) *3-Amino-4-(4'-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

171 g 3-Nitro-4-(4'-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden mit Raney-Nickel in einem Lösungsmittelgemisch von CH_3OH-Essigester/DMF bei 50°C und 100 atm 8 Stunden hydriert. Danach wird abgenutscht, mit DMF nachgewaschen und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird aus CH_3OH umkristallisiert. Weisse Kristalle vom Schmp.: 172 bis 173°C.

c) *3-N-(3-Phenylsuccinimido)-4-(4'-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

15 g der Aminoverbindung [Beispiel 15b)] werden zusammen mit 20 g Phenylbernsteinsäureanhydrid 2 Stunden bei 180 bis 190°C geschmolzen. Durch Zugabe von Methanol fällt das Imid aus. Es wird aus Äthanol umkristallisiert.

Weisse Kristalle vom Schmp.: 249 bis 250°C.

d) *4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3-phenyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

24,5 g Imid [Beispiel 15c)] werden in 225 ml abs. Diglyme suspendiert und 24 ml BF_3-Ätherat zugegeben. Dann tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 4,5 g $NaBH_4$ in 200 ml Diglyme hinzu und erwärmt unter Rühren 1 Stunde auf 60 bis 80°C. Das Produkt wird mit Eis/Wasser ausgefällt, abgetrennt und sofort mit 2n NaOH verseift. Aus der klaren Lösung fällt man in der Kälte die freie Säure mit 2n HCl. Umkristallisation aus Eisessig/H_2O oder CH_3OH/H_2O.

Schmp.: 204 bis 206°C.

Beispiel 16

4-(4'-Methoxyphenoxy)-3-(3-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-Nitro-4-(4'-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Die Reaktion wird analog zu Beispiel 15a) mit Kalium-4-methoxyphenolat durchgeführt. Das Rohprodukt wird direkt zur Hydrierung eingesetzt.

b) *3-Amino-4-(4'-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Die rohe 3-Nitroverbindung [Beispiel 16a)] wird mit Raney-Nickel in DMF 8 Stunden bei 50°C und 50 atm hydriert. Das entstandene Amin wird vom Raney-Nickel abgetrennt und aus der DMF-Lösung mit Wasser gefällt. Umkristallisation aus Methanol; weisse Kristalle vom Schmp.: 141 bis 143°C.

c) *3-N-(3-Methylsuccinimido)-4-(4'-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

16 g (0,045 Mol) der Aminoverbindung [Beispiel 16b)] werden mit 14 g Methylbernsteinsäureanhydrid bei 180°C verschmolzen. Nach etwa 2 Stunden versetzt man beim Abkühlen die noch flüssige Mischung mit CH_3OH. Das Imid kristallisiert langsam aus. Es wird aus CH_3OH/Aceton umkristallisiert. Weisse Kristalle vom Schmp.: 207 bis 208°C.

d) *4-(4'-Methoxyphenoxy)-3-(3-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

16,5 g (0,033 Mol) Imid [Beispiel 16c)] werden in 150 ml abs. Diglyme suspendiert und 9 ml Bortrifluoridätherat zugefügt. Dann tropft man unter Rühren bei 0 bis 10°C eine Lösung von 2,7 g $NaBH_4$ in 150 ml Diglyme hinzu. Man lässt 15 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und fällt das Produkt mit wenig HCl und viel Wasser aus. Das Rohprodukt wird in 2n NaOH suspendiert und bis zur klaren Lösung erwärmt. Durch Ansäuern auf pH 3 erhält man die freie Säure, die aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert werden kann.

Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 190°C.

Beispiel 17

4-(4'-Fluorphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-Nitro-4-(4'-fluorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Eine Lösung von 210 g (0,6 Mol) 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester und 120 g Natrium-4-fluorphenolat in 800 ml abs. DMF wird 3 bis 4 Stunden bei 120 bis 130°C gerührt. Danach tropft man die kalte Lösung langsam unter kräftigem Rühren in 4 bis 5 Liter Eiswasser. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen, mit Aceton in der

Hitze digeriert und danach aus Glykolmonomethyläther umkristallisiert.

Hellgelbe Kristalle vom Schmp.: 224 bis 225°C.

b) *3-Amino-4-(4'-fluorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

140 g der Nitroverbindung [Beispiel 17a)] werden in DMF gelöst und mit Raney-Nickel bei 50°C und 50 atm 8 Stunden hydriert. Danach wird vom Raney-Nickel abgenutscht und die Lösung in Eiswasser getropft. Die ausgefallene Substanz wird abgetrennt und mit CH_3OH und anschliessend mit Äther gewaschen. Die praktisch reine Substanz kann aus Glykolmonomethyläther umkristallisiert werden.

Weisse Kristalle vom Schmp.: 234 bis 236°C.

c) *3-N-Succinimido-4-(4'-fluorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

31,6 g (0,08 Mol) der Aminoverbindung [Beispiel 17b] werden zusammen mit 20 g Bernsteinsäureanhydrid bei 180 bis 200°C geschmolzen. Nach 1,5 bis 2 Stunden fällt man das Imid durch Zugabe von CH_3OH und etwas H_2O aus. Es wird aus Glykolmonomethyläther umkristallisiert.

Weisse Kristalle vom Schmp.: 291 bis 293°C.

d) *4-(4'-Fluorphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

34 g Imid [Beispiel 17c)] werden in 300 ml abs. Diglyme suspendiert und 19 ml BF_3-Ätherat zugegeben. Dann tropft man bei einer Temperatur von 0 bis 15°C eine Lösung von 5 g $NaBH_4$ in 200 ml abs. Diglyme hinzu. Danach rührt man etwa 1 Stunde bei 30 bis 40°C bis eine klare Lösung entstanden ist. Das Produkt wird mit Eiswasser ausgefällt und sofort mit 2n NaOH verseift. Aus der klaren Lösung fällt man in der Kälte die freie Säure mit 2n HCl.

Umkristallisation aus CH_3OH/H_2O. Schmp.: 250 bis 252°C, hellgelbe Kristalle.

Beispiel 18

4-(4'-Fluorphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-N-(3'-Methylsuccinimido)-4-(4'-fluorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Die Reaktion wird analog zu Beispiel 17c) mit Methylbernsteinsäureanhydrid durchgeführt. Das nach der Reaktion ausgefällte Imid wird nach dem Abnutschen mit CH_3OH und Äther gewaschen. Weisse Kristalle vom Schmp.: 228 bis 229°C.

b) *4-(4'-Fluorphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

Analog Beispiel 17d. Umkristallisation aus CH_3OH/H_2O 60 : 40 oder Acetonitril.

Schmp.: 242 bis 243°C, hellgelbe Kristalle.

Beispiel 19

4-(4'-Chlorphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-Nitro-4-(4'-chlorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

Eine Lösung von 164 g 3-Nitro-4-chlor-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester und 117 g Kalium-p-chlorphenolat in 800 ml frisch destilliertem DMF wird 2 bis 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird unter kräftigem Rühren in die 4-fache Menge Eis/H_2O getropft. Das dabei ausfallende Produkt wird abgetrennt und mit CH_3OH/Aceton ausgekocht.

Schmp.: 227 bis 228°C.

b) *3-Amino-4-(4'-chlorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

130 g der Nitroverbindung [Beispiel 19a)] werden in 1 Liter DMF mit Raney-Nickel 9 Stunden bei 50 atm und 50°C hydriert. Die Lösung wird nach dem Absaugen des Raney-Nickels eingeengt, und der Rückstand mit CH_3OH ausgekocht.

Weisse Substanz vom Schmp.: 207 bis 208°C.

c) *3-N-(3'-Methylsuccinimido)-4-(4'-chlorphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

30 g der Aminoverbindung [Beispiel 19b)] werden mit 27,4 g Methylbernsteinsäureanhydrid 2 Stunden bei 190 bis 200°C geschmolzen. Danach wird das Imid durch Zugabe von CH_3OH und wenig H_2O ausgefällt und aus CH_3OH umkristallisiert.

Weisse Kristalle vom Schmp.: 162 bis 164°C (hochviskoses Öl, das erst bei 197 bis 198°C zerläuft).

b) *4-(4'-Chlorphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

15,3 g Imid [Beispiel 19c)] werden in 150 ml absolutem Diglyme suspendiert und 8 ml BF_3-Ätherat zugegeben. Dann tropft man bei 0 bis 10°C eine Lösung von 2,35 g $NaBH_4$ in 100 ml abs. Diglyme hinzu. Es wird ½ Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, und dann das Produkt mit Wasser ausgefällt. Das so erhaltene Rohprodukt wird sofort mit 2n NaOH unter Rückfluss verseift. Aus der klaren erkalteten Lösung erhält man die Säure mit 2n HCl; Umkristallisation aus CH_3OH/H_2O oder Acetonitril.

Hellgelbe Kristalle vom Schmp.: 257 bis 258°C.

Beispiel 20

4-Phenoxy-3-(3',3'-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

a) *3-N-(3',3'-Dimethylsuccinimido)-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester*

47 g 3-Amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester werden mit 47,9 g 3,3-Dimethylbernsteinsäureanhydrid bei 180 bis 190°C etwa 1 bis 2 Stunden geschmolzen. Danach wird das Imid mit CH_3OH und wenig H_2O ausgefällt und aus CH_3OH umkristallisiert.

Weisse Kristalle vom Schmp.: 217 bis 218°C.

b) *4-Phenoxy-3-(3',3'-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure*

43 g Imid [Beispiel 20a)] werden in 500 ml abs. Diglyme suspendiert und 35 ml BF_3-Ätherat zugefügt. Dann tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 7 g $NaBH_4$ in 400 ml abs. Diglyme hinzu und rührt etwa 2 Stunden bei 50 bis 60°C. Das Produkt wird mit H_2O ausgefällt und sofort mit 2n NaOH verseift. Aus der klaren Lösung fällt man die freie Säure in der Kälte mit 2n HCl aus.

Umkristallisation aus CH_3OH/H_2O oder Acetonitril. Hellgelbe Kristalle vom Schmp.: 244 bis 246°C unter Zersetzung.

Beispiel 21

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-dimethylsulfamoylbenzoesäure

7,2 g (0,02 Mol) 4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure werden in 100 ml 1n NaOH gelöst und mit 10 ml Dimethylsulfat versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gut gerührt. Nach etwa 30 Minuten fällt eine weisse flockige Substanz aus. Sie wird abgenutscht und mit 2n NaOH auf dem Dampfbad erwärmt. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, lässt man abkühlen und fällt die 4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-dimethyl-sulfamoylbenzoesäure mit 2n HCl aus. Die Substanz kann aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden. Gelbe Fasern vom Schmp. 214 bis 215°C.

Beispiel 22

4-Phenylsulfoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

Eine Lösung von 7,8 g 4-Phenylthio-3-(1-pyrrolidinyl)--5-sulfamoylbenzoesäure in 130 ml Eisessig und 20 ml 30%-ige H_2O_2 wird bei R.T. gerührt. Der Fortgang der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 20 Stunden wird die Lösung auf ~ 800 ml Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Methanol/Wasser gibt 4-Phenylsulfoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure; gelbe Kristalle vom Fp.: 142 bis 144°C unter Zers.

Beispiel 23

4-Phenylsulfonyl-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure

Eine Lösung von 11,8 g (0,3 Mol) 4-Phenylsulfinyl-3--(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesäure in 130 ml Eisessig und 20 ml 30%ige H_2O_2 wird etwa 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortgang der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch (Toluol/Eisessig 4 : 1) verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung in Eiswasser getropft, der sich gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus CH_3OH/H_2O umkristallisiert.

Gelbe Kristalle vom Schmp.: 170 bis 172°C unter Zers.

Beispiel 24

(Einführung der Schutzgruppe B)

a) *3-Nitro-4-chlor-5-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäure-methylester (IX)*

30 g 3-Nitro-4-chlor-5-sulfamoyl-benzoesäuremethylester werden in Dimethylformamid gelöst. Danach tropft man langsam bei — 10°C 36 ml Thionylchlorid hinzu, lässt auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden nach. Durch Zugabe von Eiswasser fällt das Produkt aus. Es wird abgetrennt und wenn nötig aus Aceton/CH_3OH umkristallisiert.

Es folgen die Reaktionsschritte von Beispiel 1d) bis h). Schmp.: 168 bis 169°C.

b) *3-Nitro-4-phenoxy-5-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester (X)*

3-Nitro-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesäuremethylester (Schmp. 180 bis 181°C) wird analog voranstehendem Beispiel umgesetzt. Man erhält den 3-Nitro-4-phenoxy-5-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester vom Schmp. 193 bis 195°C (aus CH_3OH).

Es folgen die Reaktionsschritte von Beispiel 1e) bis h).

c) *3-Amino-4-phenoxy-5-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesäuremethylester (XI)*

32 g 3-Amino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesäuremethylester (Schmp. 179°C) werden in Dimethylformamid gelöst und bei 50°C mit 0,11 Mol Dimethylformamid-dimethylacetal umgesetzt. Man lässt noch 1 Stunde nachrühren und fällt das Produkt mit Eiswasser aus. Umkristall. aus CH_3OH. Schmp.: 255 bis 256°C.

Es folgen die Reaktionsschritte von Beispiel 1 f) bis h).