



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5591/85

(51) Int.Cl.5

C 07 D 295/32

(22) Indleveringsdag: 03 dec 1985

C 07 D 317/66

(41) Alm. tilgængelig: 05 jun 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 13 dec 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 04 dec 1984 JP 59/256877

(73) Patenthaver: \*KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 5, Kanda Surugadai 2-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Tsutomu \*Irikura; JP, Kyuya \*Okamura; JP, Hideo \*Okubo; JP, Hidemichi \*Mizuguchi; JP, Shigeru \*Yamanaka; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang &amp; Boutard A/S

(54) Sulfamoylbenzoesyrederivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt lægemiddel indeholdende et sådant derivat

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 0485/84 (162640)

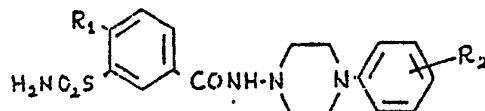
FR pat. nr. 1448711

GB pat. nr. 1561243

(57) Sammendrag:

5591-85

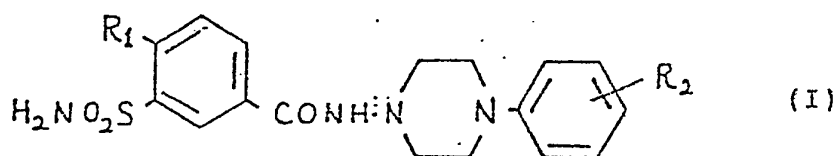
Sulfamoylbenzoesyrederivater med formlen:



hvor  $R_1$  er Cl eller phenoxy og  $R_2$  er H, halogen, alkyl, alkoxy eller methylenedioxy. Forbindelserne fremstilles ved i nærvær af et kondenseringsmiddel at omsætte den tilsvarende sulfamoylbenzoesyre eller et reaktionsdygtigt derivat deraf, fortrinsvis et syrechlorid eller syrebromid, med den tilsvarende phenylpiperazin (III). Forbindelserne er kraftigt virkende diuretika med saluretisk virkning og endvidere uricosurisk virkning og er anvendelige i lægemidler til behandling af ødemer, hypertension, hyperurikæmi etc.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte sulfamoylbenzoesyrederivater samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf. Opfindelsen angår endvidere et lægemiddel, der indeholder et sådant derivat. De omhandlede derivater er i besiddelse af kraftige saluretiske, uricosuriske og hypotensive virkninger. Herved udgør forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse værdifulde midler til medicinsk behandling af ødemer som følge af leversygdomme eller hjertesygdomme, især hjertesvigt, samt ved behandling for hypertension, hyperurikæmi etc.

Opfindelsen angår således hidtil ukendte sulfamoylbenzoesyrederivater med formlen



hvor  $\text{R}_1$  betegner et chloratom eller en phenoxygruppe, og hvor  $\text{R}_2$  betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoxygruppe eller en methylenedioxygruppe, og opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af sådanne derivater.

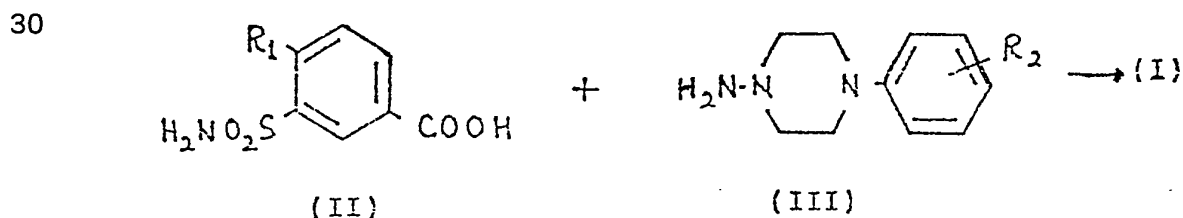
Forbindelser beslægtet med de omhandlede sulfamoylbenzoesyrederivater med formlen (I) kendes fra FR patentskrift nr. 1 448 711. De således kendte forbindelser indeholder imidlertid i deres piperaziny-rest en alkyl-substituent, hvilket ikke er muligt i de omhandlede forbindelser med formlen (I). Hertil kommer, at de kendte forbindelser kun angives at besidde diuretisk og saluretisk virkning, hvorimod forbindelserne ifølge opfindelsen udover den saluretiske virkning har både uricosurisk og hy-

potensiv virkning.

Fra GB patentskrift nr. 1 561 243 kendes en gruppe af sulfonamidobenzoesyrederivater, såsom 1-[2-(4-morpholino)-5-sulfonamidobenzoyl]-4-phenylpiperazin, der imidlertid afviger fra de omhandlede forbindelser med formlen (I) ved, at de ikke indeholder et chloratom eller en phenoxygruppe i sulfamoylbenzoesyre-delen, men derimod må indeholde en eventuelt substitueret aminogruppe som en nødvendig substituent i denne del. Desuden er de fra GB patentskriftet kendte forbindelser i besiddelse af en signifikant inhiberende virkning på tyrosin-hydroxylase, og de kendte forbindelser er i øvrigt markant forskellige fra forbindelserne ifølge opfindelsen i henseende til farmakologisk virkning.

DK patentansøgning nr. 485/84 beskriver en gruppe af N-piperazinyllalkanoylanilider med antihypertensiv virkning. Forbindelserne ifølge opfindelsen har ganske vist en hypotensiv virkning, men herudover har de en kraftig saluretisk og uricosurisk virkning.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med formlen (I) kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved, at man i nærværelse af kondenseringsmidler omsætter sulfamoylbenzoesyrederivater med formlen (II) eller reaktionsdygtige derivater deraf med piperazinderivater med formlen (III):



35

hvor  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  har de tidligere anførte betydninger.

Omsætningen mellem sulfamoylbenzoesyrederivaterne (II) og piperazinderivaterne (III) gennemføres i nærværelse af kondenseringsmidler, såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-carbonyldiimidazol etc.

5

Denne reaktion gennemføres ved, at man sætter kondenseringsmidlet til blandingen af forbindelsen (II) og forbindelsen (III). Det er ligeledes bekvemt for kondensationen, at forbindelsen (II) først omdannes til sit syreanhydrid i nærværelse af kondenseringsmidlet, og at syreanhydridet derpå omsættes med forbindelsen (III). Det andet opløsningsmiddel til brug i denne reaktion er et aprotisk opløsningsmiddel, såsom chloroform, tetrahydrofuran, dimethylformamid etc.

10

Når det drejer sig om en omsætning af reaktionsdygtige derivater af sulfamoylbenzoesyrerne (II) med piperazinderivaterne (III), anvender man som det reaktionsdygtige derivat et syrechlorid eller syrebromid. I sådanne tilfælde anvender man triethylamin, pyridin, natriumcarbonat, kaliumcarbonat eller lignende som kondenseringsmiddel, og som opløsningsmiddel anvender man benzen, toluen, chloroform, dichlormethan, tetrahydrofuran eller lignende.

15

Desuden angår opfindelsen et lægemiddel med diuretisk og uricosurisk aktivitet, og dette lægemiddel er ejendommeligt ved, at det indeholder et sulfamoylbenzoesyrederivat med formlen I.

20

Opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

25

30

35

EKSEMPEL 1: 4-chlor-N-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazi-  
nyl]-3-sulfamoylbenzamid

5 Til en opløsning af 1,8 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid i  
 5 ml tetrahydrofuran satte man under omrøring og ved  
 stuetemperatur en opløsning af 2,1 g 4-chlor-3-sulfomoyl-  
 benzoesyre i 20 ml tetrahydrofuran. Efter at tilsætningen  
 var tilendebragt, blev blandingen omrørt ved stuetempera-  
 10 tur i 20 minutter, hvorpå man tilsatte 0,83 g 1-amino-4-  
 (2-methoxyphenyl)piperazin, og reaktionsblandingen blev  
 omrørt i 5 timer. Derpå tilsatte man 5 ml 10 % saltsyre  
 og omrørte ved stuetemperatur i 10 minutter. Der tilsat-  
 tes 250 ml 2 % natriumhydroxidopløsning, og uopløselige  
 materialer blev frafiltreret. Filtratet blev gjort alka-  
 15 lisk med 2 % natriumhydroxidopløsning til dannelse af et  
 hvidt bundfald. Det således opnåede bundfald blev frafil-  
 treret, vasket med vand og omkrystalliseret i ethanol til  
 dannelse af den i overskriften nævnte forbindelse med et  
 udbytte på 0,84 g (49 %) i form af farveløse krystaller,  
 20 smp. 232-235 °C.

Elementæranalyse (%) for  $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$ : Beregnet (fun-  
 det):

25 C: 50,88 (51,06), H: 4,98 (5,02), N: 13,19 (13,19).

EKSEMPEL 2: 4-chlor-N-4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny-1-  
3-sulfamoylbenzamid

30 Til en blanding af 1 g 1-amino-4-(2-methoxyphenyl)pipera-  
 zin og 1 ml triethylamin satte man under omrøring og ved  
 stuetemperatur 1,25 g 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid.  
 Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 9  
 timer. Det derved opnåede bundfald blev frafiltreret,  
 35 vasket med vand og omkrystalliseret i ethanol til dannel-  
 se af den i overskriften nævnte forbindelse med et ud-  
 bytte på 1,20 g (60 %) i form af farveløse nåleformede

krystaller, smp. 231-233 °C.

Elementæranalyse (%) for  $C_{18}H_{21}ClN_4O_4S$ : Beregnet (fundet):

5

C: 50,00 (50,58), H: 4,98 (5,19), N: 13,19 (13,15).

Andre hidtil ukendte forbindelser, som er blevet fremstillet ved samme fremgangsmåde som i eksempel 2, er anført i den følgende tabel 1.

10

15

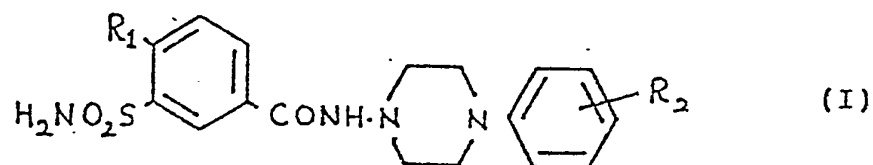
20

25

30

35

TABEL 1



| Eksempel<br>nr. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>          | Smp (°C) | Udbytte (%) | Elementæranalyse (%) |      |       |
|-----------------|----------------|-------------------------|----------|-------------|----------------------|------|-------|
|                 |                |                         |          |             | Beregnet/Fundet      |      |       |
|                 |                |                         |          |             | C                    | H    | N     |
| 3               | Cl             | 2-CH <sub>3</sub>       | 253-255  | 33,3        | 52,87                | 5,17 | 13,70 |
|                 |                |                         |          |             | 52,64                | 5,15 | 13,66 |
| 4               | Cl             | H                       | 255-257  | 30,2        | 51,71                | 4,85 | 14,19 |
|                 |                |                         |          |             | 51,78                | 4,76 | 14,15 |
| 5               | Cl             | 2-iso-Pr                | 190-192  | 22,5        | 53,39                | 5,91 | 12,46 |
|                 |                |                         |          |             | 53,22                | 5,63 | 12,34 |
| 6               | Cl             | 3-OCH <sub>3</sub>      | 267-269  | 30,0        | 50,88                | 4,98 | 13,19 |
|                 |                |                         |          |             | 50,79                | 4,97 | 13,08 |
| 7*              | Cl             | 2-Cl                    | 149-151  | 40,0        | 46,94                | 4,41 | 12,86 |
|                 |                |                         |          |             | 46,91                | 4,32 | 12,87 |
| 8**             | Cl             | 2-F                     | 245-247  | 34,1        | 49,49                | 4,02 | 13,58 |
|                 |                |                         |          |             | 49,38                | 4,46 | 13,31 |
| 9               | Cl             | 3,4-OCH <sub>2</sub> O- | 270      | 50,8        | 49,26                | 4,36 | 12,77 |
|                 |                |                         |          |             | 49,13                | 4,30 | 12,65 |
| 10***           | O-Ph           | 2-OCH <sub>3</sub>      | 211-214  | 3,6         | 58,86                | 5,51 | 11,44 |
|                 |                |                         |          |             | 59,17                | 5,39 | 11,06 |
| 11              | Cl             | 4-OCH <sub>3</sub>      | 245-247  | 62,7        | 48,82                | 5,45 | 12,65 |
|                 |                |                         |          |             | 49,10                | 5,17 | 12,66 |

\*: 1/3 H<sub>2</sub>O, \*\*: 1/9 H<sub>2</sub>O, \*\*\*: 2/5 H<sub>2</sub>O.

Eksperimentelle undersøgelser til påvisning af den nyttige virkning af de foreliggende forbindelser er beskrevet i det følgende.

5     Eksperiment 1. Diuretisk og saluretisk virkning

Der anvendtes han-rotter af stammen Wistar, som vejede ca. 300 g. Hver gruppe bestod af 5 dyr. Efter at have været afskåret fra føde og vand i 18 timer fik rotterne oralt indgivet den pågældende forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse eller et reference-lægemiddel. De opnåede resultater er vist i den efterfølgende tabel 2. Forbindelserne fra eksemplerne 1 og 6 er kraftigt virkende diuretiske midler og udviser af natur saluretiske egenskaber.

10

15

20

25

30

35



TABEL 2

Diuretisk og saluretisk virkning

|                                |                 | 0 - 5 timer   | 0 - 24 timer  |
|--------------------------------|-----------------|---------------|---------------|
| Kontrol<br>(Saltopløsning)     | Na <sup>+</sup> | 1,43 ± 0,18   | 2,89 ± 0,25   |
|                                | K <sup>+</sup>  | 1,15 ± 0,15   | 4,01 ± 0,09   |
|                                | UV              | 23,8 ± 1,78   | 41,8 ± 1,78   |
| Eksempel 1<br>(25 mg/kg, p.o.) | Na <sup>+</sup> | 3,85 ± 0,28** | 6,66 ± 0,29** |
|                                | K <sup>+</sup>  | 1,33 ± 0,07   | 4,88 ± 0,22** |
|                                | UV              | 36,1 ± 4,14*  | 63,1 ± 2,13** |
| Behyd<br>(25 mg/kg, p.o.)      | Na <sup>+</sup> | 4,48 ± 0,53** | 7,98 ± 0,87** |
|                                | K <sup>+</sup>  | 1,57 ± 0,19   | 5,62 ± 0,43*  |
|                                | UV              | 42,5 ± 4,51*  | 72,0 ± 6,71** |
| HCT<br>(25 mg/kg, p.o.)        | Na <sup>+</sup> | 5,24 ± 0,47** | 7,75 ± 0,60** |
|                                | K <sup>+</sup>  | 1,69 ± 0,20   | 5,45 ± 0,55   |
|                                | UV              | 42,9 ± 3,31** | 66,6 ± 4,31** |
| Kontrol<br>(Saltopløsning)     | Na <sup>+</sup> | 0,56 ± 0,14   | 2,67 ± 0,07   |
|                                | K <sup>+</sup>  | 0,31 ± 0,05   | 1,72 ± 0,12   |
|                                | UV              | 19,8 ± 2,03   | 28,7 ± 1,97   |
| Eksempel 6<br>(10 mg/kg, p.o.) | Na <sup>+</sup> | 1,52 ± 0,18** | 4,15 ± 0,25** |
|                                | K <sup>+</sup>  | 0,65 ± 0,06** | 2,12 ± 0,11*  |
|                                | UV              | 26,6 ± 2,74   | 38,9 ± 2,00** |

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> : Total ekskretion af natrium og kalium (mækv/kg).

UV : Urin volumen (ml/kg).

Behyd : Benzylhydrochlorthiazid.

HCT : Hydrochlorthiazid.

\*, \*\* : Forskellig fra kontrol, henholdsvis  
p < 0,05 og p < 0,01.

Eksperiment 2. Uricosurisk virkning

Man gennemførte bestemmelse af clearance på 11-14 uger gamle han-rotter af stammen Wistar. Hver gruppe bestod af fem dyr. Den uricosuriske aktivitet blev bedømt ved det såkaldte clearance-forhold (urinsyre-clearance/inulin-clearance). De opnåede resultater er vist på tegningen. Det fremgår klart, at forbindelsen fra eksempel 1 har en kraftigere uricosurisk virkning end probenecid, der er kendt som et uricosurisk middel.

Eksperiment 3. Hypourikæmisk virkning hos akut urinsyre-belastede rotter

I dette eksperiment anvendte man 10 uger gamle han-rotter af stammen Wistar. Rotterne havde intraperitonealt fået indgivet urinsyre i en dosis på 200 mg/kg 30 minutter før indgift af lægemidlet. Forbindelsen fra eksempel 1 og probenecid blev indgivet intraperitonealt. 30 minutter senere blev dyrene dræbt ved afblødning. Blodet blev opsamlet, hvorpå man målte indholdene af urinsyre i serum. Af tabel 3 fremgår, at forbindelsen fra eksempel 1 ligeledes har en hypourikæmisk aktivitet.

TABEL 3

Urinsyreindhold i serum hos akut urinsyre-belastede rotter

5

10

|               | Dosis<br>(mg/kg, i.p.) | Urinsyre i<br>serum (mg/dl) | Forhold | N |
|---------------|------------------------|-----------------------------|---------|---|
| Saltopløsning |                        | 1,27 $\pm$ 0,11             | 1       | 8 |
| Probenecid    | 10                     | 1,88 $\pm$ 0,31             | 1,45    | 5 |
|               | 100                    | 0,79 $\pm$ 0,14*            | 0,62    | 4 |
| Behyd         | 10                     | 1,15 $\pm$ 0,16             | 0,91    | 5 |
| Eksempel 1    | 10                     | 0,90 $\pm$ 0,08*            | 0,71    | 5 |

\*Forskellig fra saltopløsningen,  $p < 0,05$ .

15

#### Ekperiment 4. Hypotensiv virkning

20

En daglig oral indgivelse af forbindelsen fra eksempel 1 i en dosis på 100 mg/kg igennem 4 dage sænkede det systoliske blodtryk hos spontant hypertensive rotter. De opnåede data er vist i den efterfølgende tabel 4.

25

30

35

TABEL 4

## Hypotensiv virkning

|    |                                             |                                 |                                 |   |
|----|---------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| 5  |                                             | Systolisk blod-<br>tryk (mm Hg) | Hjertehastig-<br>hed (slag/min) | N |
|    | Saltopløsning                               | 178 $\pm$ 3,5                   | 403 $\pm$ 13                    | 3 |
| 10 | Eksempel 1<br>(100 mg/kg,<br>p.o. x 4 dage) | 158 $\pm$ 3,9*                  | 417 $\pm$ 9                     | 3 |

\* Forskellig fra saltopløsningsgruppen,  $p < 0,05$ .

Eksperiment 5. Akut toxicitet

Ingen af musene af stammen Wistar døde efter indgift per os af forbindelsen fra eksempel 1 i en dosis på 2500 mg/kg.

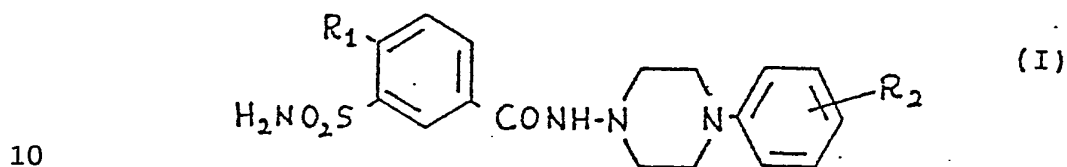
Forklaring til tegningen

På tegningen er vist den uricosuriske aktivitet af forbindelsen fra eksempel 1 og af andre lægemidler. Ordinate angiver den procentvise ændring af den uricosuriske aktivitet i forhold til en kontrolgruppe, der fik indgivet en saltopløsning. Abscissen viser tiden (i minutter) efter indgift af lægemidlet.

## P a t e n t k r a v:

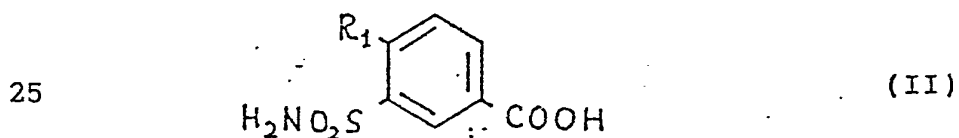
-----

1. Sulfamoylbenzoesyrederivater, k e n d e t e g n e t  
ved, at de har den almene formel:

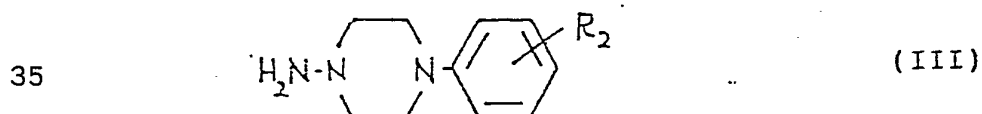


hvor  $R_1$  betegner chlor eller phenoxy, og hvor  $R_2$  betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller methylenedioxy.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af sulfamoylbenzoesyrederivater ifølge krav 1 med formlen (I), k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af kondenseringsmidler omsætter sulfamoylbenzoesyrederivater med formlen



hvor  $R_1$  har samme betydning som i krav 1, eller reaktionsdygtige derivater deraf, med piperazinderivater med formlen



hvor  $R_2$  har samme betydning som i krav 1.

3. Lægemiddel med diuretisk og uricosurisk aktivitet,  
5 k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et sulfa-  
moylbenzoesyrederivat ifølge krav 1.

10

15

20

25

30

35

