



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.12.69 (P. 173339)

Pierwszeństwo: 24.12.68 Wielka
Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1977

MKP C07c 143/80

Int. Cl.² C07C 143/80

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
P.R.L. (Warszawa)

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Lovens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab,
Hallerup (Dania)

Sposób wytwarzania nowego kwasu 3-butyloamino- -4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego kwasu 3-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego o wzorze 1 lub jego soli, estrów albo amidu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza jako środki moczopędne i powodujące wydalanie soli z organizmu.

Kwas o wzorze 1 lub jego sole, estry albo amid wytwarza się sposobem według wynalazku przez butylowanie kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego o wzorze 2 lub jego soli, estrów albo amidu. Proces butylowania prowadzi się metodami analogicznymi do stosowanych w znanych procesach alkilowania, a korzystnie działając związkiem o ogólnym wzorze $n-C_4H_9X$, w którym X oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu, grupę hydroksylową, grupę sulfonyloksylową, alkilosulfonyloksylową lub arylosulfonyloksylową. W niektórych przypadkach korzystnie jest stosować redukcyjne butylowanie za pomocą n-butanolu.

W zależności od tego, czy jako produkt wyjściowy stosuje się wolny kwas o wzorze 2, czy też jego sól, ester lub amid, otrzymuje się wolny kwas o wzorze 1 lub jego sól, ester albo amid. Z drugiej zaś strony, można już po otrzymaniu wolnego kwasu o wzorze 1 przeprowadzać go w sól, ester lub amid i odwrotnie, z otrzymanej soli, estru lub

2

amidu można wytwarzać wolny kwas o wzorze 1. Wszystkie te reakcje prowadzi się sposobami znanymi.

Związek o wzorze 2, stosowany jako produkt wyjściowy jest związkiem nowym i wytwarza się go na drodze reakcji, których przebieg przedstawia schemat podany na rysunku. Związki o wzorach 3 i 4 są związkami znanymi z belgijskiego opisu patentowego nr 716122. Związek o wzorze 4 stosuje się w postaci wolnego kwasu lub w postaci soli albo estru, przy czym w ostatnim przypadku otrzymuje się związek o wzorze 2 również w postaci estru, który ewentualnie poddaje się hydrolizie. Związek o wzorze 4 lub jego ester albo amid traktuje się fenolem i otrzymany związek poddaje redukcji, otrzymując związek o wzorze 2. Reakcje te prowadzi się korzystnie w środowisku takich rozpuszczalników jak woda, etanol, alkohole rozcieńczone wodą lub inne znane rozpuszczalniki, przy czym temperatura reakcji zależy od rodzaju użytych składników reakcji.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają moczopędnie i powodują wydalanie soli z organizmu, przy czym badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że stosunek w jakim są wydalone jony sodu i potasu jest bardzo korzystny. Poza tym związki te nie są inhibitorami karboanhydrazy, co w połączeniu z korzystnym wskaźnikiem leczniczym i nieznaczną toksycznością sprawia, że stanowią one

bardzo cenne leki. Właściwości tych związków w porównaniu z właściwościami związków omówionych w belgijskim opisie patentowym nr 716122 są wysoce nieoczekiwane, ponieważ nie można było przewidywać, że zastąpienie podstawnika chlorowcowego w sąsiedztwie grupy sulfonamido- 5 wej innym podstawnikiem spowoduje tak znacznie zwiększoną aktywność związku.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są skuteczne przy podawaniu doustnym, do- 10 jelitowym lub pozajelitowym i korzystnie stosuje się je w postaci tabletek, pigułek, drażetek lub kapsułek, zawierających wolny kwas o wzorze 1 lub jego sole z nietoksycznymi zasadami, estry 15 lub amid, w mieszaninie z nośnikami i/lub substancjami pomocniczymi.

Jako nośniki stosuje się znane, organiczne lub nieorganiczne, stałe lub ciekłe nośniki stosowane w farmakologii. Preparaty lecznicze mogą poza 20 tym zawierać znane substancje o właściwościach farmakologicznych, stosowane na przykład przy zwalczaniu obrzęków lub nadciśnienia. Takimi substancjami są na przykład alkaloidy ciemierzycy lub rauwolfii, takie jak rezerpina, rescynamina lub protowetratryna, albo syntetyczne preparaty 25 obniżające ciśnienie, takie jak hydralazyna lub inne znane związki moczopędne i powodujące wydalanie soli, takie jak benzotiadiazyny, na przykład hydroflumetiazyd, benzoflumetiazyd i inne. Razem z lekiem podstawowym mogą być również 30 mieszane leki moczopędne o selektywnym działaniu, nie naruszające równowagi jonów potasowych na przykład triamteren. Dla pewnych celów może być korzystne mieszanie z lekiem podstawowym małych ilości inhibitorów karboanhydrazy albo 35 preparatów przeciwdrosteronowych, na przykład spironolaktonu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a mające postać soli rozpuszczalnych w wo- 40 dzie, mogą być korzystnie stosowane w postaci zastrzyków. Preparaty zawierające związki o wzorze 1 są przydatne w leczeniu wszelkich stanów obrzękowych na tle chorób serca, wątroby, nerek, obrzęków płuc i mózgu lub w przypadkach obrzę- 45 ków podczas ciąży i we wszelkich patologicznych przypadkach objawiających się nienormalnym zatrzymywaniem elektrolitów w organizmie.

Preparaty te znajdują również zastosowanie przy 50 leczeniu nadciśnienia. Stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku najkorzystniej jest podawać w jednostkowych dawkach zawierających 0,1–25 mg, zwłaszcza 0,25–2,5 mg w przeliczeniu na czysty kwas o wzorze 1. Jako 55 dawkę jednostkową rozumie się dawkę pojedynczą w postaci gotowej do zapakowania i późniejszego podania jej pacjentowi bez dalszych operacji, czyli w postaci trwałego preparatu, zawierającego samą substancję czynną, albo także mieszaninę 60 stałych lub ciekłych nośników i wypełniaczy ze składnikiem aktywnym.

Lek w postaci zastrzyków jest szczególnie ko- 65 rzystny w przypadkach, w których chodzi o szybkie odwodnienie, na przykład przy obrzęku płuc, wymagającym natychmiastowej interwencji. Przy leczeniu długotrwałym, na przykład nadciśnienia,

odpowiedniejsze jest stosowanie tabletek lub ka- 5 psulek, ze względu na przedłużone działanie leku podanego doustnie, a szczególnie przy podawaniu tabletek o zwolnionym wchłanianiu. Przy leczeniu wad serca i nadciśnienia takie tabletki mogą ko- 10 rzystnie zawierać także inne składniki lecznicze, takie jak już uprzednio wymieniono.

Jako farmakologicznie dopuszczalne sole kwasu 15 o wzorze 1 korzystnie stosuje się na przykład sole metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych, sole amonowe lub z aminami takimi jak mono-, dwu-, lub trójalkiloaminy, mono-, dwu-, lub trój- 20 alkanoloaminy lub aminy cykliczne. Jako estry stosuje się korzystnie estry podstawionych lub niepodstawionych, niższych, alifatycznych alkoholi lub aryloalkoholi albo aralkiloalkoholi, na przykład 25 ester metylowy, cyjanometylowy, fenylowy lub benzylowy.

Poniżej podano przykłady wytwarzania kwa- 30 su 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego oraz jego amidu, stosowanych jako produkty wyjściowe w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku.

A. (a) Mieszaninę 140 g kwasu 4-chloro-3-nitro- 35 -5-sulfamylbenzoesowego, 100 g fenolu, 170 g wodorowęglanu sodowego i 1000 ml wody miesza się i ogrzewa w temperaturze 85°C w ciągu 16 godzin, po czym chłodzi do temperatury 4°C, odsącza wy- 40 dzieloną sól sodową kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, przemywa lodowatą wodą, po czym rozpuszcza w 3000 ml wrzącej wody i roztwór zakwasza 4 n kwasem solnym. Wytrą- 45 cony kwas 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy odsącza się i suszy, otrzymując produkt o tem- peraturze topnienia 255–256°C.

(b) Zawiesinę 20 g kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5- 50 -sulfamylbenzoesowego w 100 ml wody alkalizuje się 1 n wodorotlenkiem litu o wartości pH 8, i otrzymany roztwór uwodornia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1,1 atm gazowym wo- 55 dorem w obecności 0,6 g katalizatora zawierają- cego 10% palladu na węglu. Po ustaniu pochłania- nia wodoru odsącza się katalizator i przesącz za- kwasza 4 n kwasem solnym do wartości pH 2,5. Wytrącony kwas 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamilo- 60 benzoesowy odsącza się, przekrystalizowuje z u- wodnionego etanolu i suszy, otrzymując produkt topniejący w temperaturze 255–256°C.

B. (a) Mieszaninę 5 g 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfa- 55 mylobenzoesowego i 50 ml chlorku tionylu ogrze- wa się w ciągu 5 godzin na łaźni parowej, po 60 czym odparowuje do sucha, otrzymując surowy chlorek 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoilu.

(b) 4 g surowego chlorku 3-nitro-4-fenoksy-5- 55 -sulfamylbenzoilu dodaje się porcjami do 40 ml ciekłego amoniaku, po czym oddestylowuje się nadmiar amoniaku i pozostałość rozciera z 50 ml 60 wody. Wytrącony amid kwasu 3-nitro-4-fenoksy- 5-sulfamylbenzoesowego odsącza się i dwukrot- nie przekrystalizowuje z wodnego roztworu etano- 65 lu, po czym suszy otrzymując produkt topniejący w temperaturze 255–256°C.

(c) Do zawiesiny 2,4 g amidu kwasu 3-nitro-4- 65 -fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 25 ml wody dodaje się 10 ml 1 n wodorotlenku litu i otrzy-

many roztwór uwodornia w temperaturze pokojowej gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm w obecności 0,2 g katalizatora zawierającego 10% palladu na węglu. Po ustaniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator i przesącz traktuje 4 n kwasem solnym do uzyskania wartości pH 7,5. Wytrącony amid kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego odsąca się i suszy, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 291–292°C.

(d) Mieszaninę 1 g amidu kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego i 20 ml 1 n wodorotlenku sodowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi, zakwasza 4 n kwasem solnym do wartości pH 2,5 i odsąca wytrącony kwas 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy. Produkt przemity wodnym roztworem etanolu i wysuszony topnieje w temperaturze 252–253°C.

Sposób według wynalazku zilustrowano w następujących przykładach.

Przykład I. Do zawiesiny 10 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 200 ml n-butanolu dodaje się mieszając 2 ml stężonego kwasu siarkowego, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, odparowując z układu wodę powstającą podczas reakcji.

Gdy widmo magnetycznego rezonansu jądrowego próbki mieszaniny reakcyjnej, rozcieńczonej alkoholem n-butylovym, pokazuje przy dwóch dubletach protonów aromatycznych pierścienia, do którego przyłączona jest grupa sulfamylowa, że 90% pośredniego produktu, to jest estru butylowego kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, zostało przeprowadzone w odpowiedni ester 3-n-butylo-aminobenzoowy, co objawia się w widmie podwyższeniem częstotliwości na wyższy poziom, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 200 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodu i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia w ciągu 45 minut.

Po zmydleniu estru mieszaninę zobojętnia się stężonym kwasem solnym aż do uzyskania wartości pH 8. Po ostygnięciu wytrąca się osad soli sodowej kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego. Sól tę krystalizuje się z 100 ml wody. Przy krystalizacji przyłącza ona 3 mole wody. Sól tę rozpuszcza się w 200 ml wrzącej wody i roztwór zakwasza do wartości pH 2,5 za pomocą 1 n kwasu solnego. Po ochłodzeniu odsąca się wytrącony osad, krystalizuje go z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy.

Otrzymuje się kwas 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 230–231°C.

Przykład II. 1,82 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 20 ml wrzącego alkoholu etylowego i do roztworu dodaje 0,3 g etanoloaminy rozpuszczonej w 15 ml alkoholu etylowego. Po ochłodzeniu mieszaniny odsąca się wytrącony osad i krystalizuje go z alkoholu etylowego, otrzymując sól etanoloaminy i kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, topniejącą w temperaturze 194–195°C.

Przykład III. 10 g soli etanoloaminy i kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoeso-

wego rozpuszcza się w 50 ml wrzącej wody i do roztworu dodaje 5 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku potasowego. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsąca się i krystalizuje z wody, otrzymując jednowodne kryształy soli potasowej kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego.

Przykład IV. 4,25 g soli etanoloaminy i kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 150 ml wody i mieszając dodaje 2 ml 40% wodnego roztworu chlorku wapniowego. Strąca się osad, który odsąca się i suszy, otrzymując obojętną sól wapniową kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, zawierającą 3,5 cząsteczek wody krystalicznej.

Przykład V. Mieszaninę 3 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego i 60 ml alkoholu metylowego nasyca się gazowym chłorowodem, przy czym mieszanina ogrzewa się samorzutnie. Po ochłodzeniu i odstawieniu w ciągu 5 godzin mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z 15 ml alkoholu metylowego, otrzymując ester metylowy kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 148°C.

Przykład VI. Mieszaninę 1 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 0,625 g nitrylu kwasu chlorooctowego, 0,28 g trójetiloaminy i 10 ml bezwodnego acetonu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 19 godzin, po czym chłodzi, odsąca wytrącony osad chlorowodoru trójetiloaminy i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Do pozostałości dodaje się 20 ml wody i 50 ml octanu etylu, po czym wartość pH warstwy wodnej doprowadza się do 7,5. Następnie oddziela się warstwę organiczną, przemitywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu, osusza i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się kilkakrotnie z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego, otrzymując ester cyjanometylowy kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 159–161°C.

Przykład VII. Do roztworu 1 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 10 ml bezwodnego acetonu dodaje się 0,278 g trójetiloaminy, po czym mieszając dodaje się roztwór 0,315 g chlorku metanosulfonylu w 5 ml bezwodnego acetonu i miesza nadal w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 20°C. Otrzymany roztwór mieszanego bezwodnika wkrapla się mieszając do 30 ml wodorotlenku amonowego zawierającego 7 g amoniaku, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar amoniaku i aceton i do pozostałości dodaje 4 n kwasu solnego do uzyskania wartości pH 7,5.

Następnie odsąca się wytrącony osad i przekrystalizowuje go kilkakrotnie z wodnego roztworu etanolu. Po wysuszeniu w temperaturze 115°C pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się amid kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego o temperaturze topnienia 223–224°C.

Zastrzeżenia patentowe

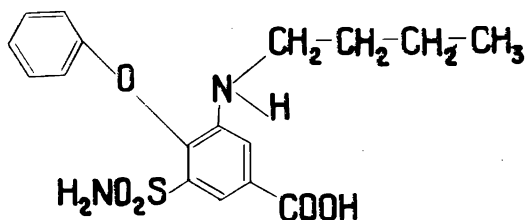
1. Sposób wytwarzania nowego kwasu 3-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoesowego o wzorze 1 lub jego soli, estrów albo amidu, **znamienny tym**, że kwas 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoesowy o wzorze 2 lub jego sól, ester albo amid poddaje się procesowi butylowania.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces butylowania prowadzi się za pomocą związku o ogólnym wzorze $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{X}$, w którym X ozna-

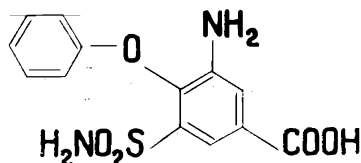
cza atom chlorowca, grupę karboksylową, sulfonyloksylową, alkilosulfonyloksylową lub arylosulfonyloksylową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces butylowania prowadzi się na drodze redukcyjnego butylowania, działając n -butanolem.

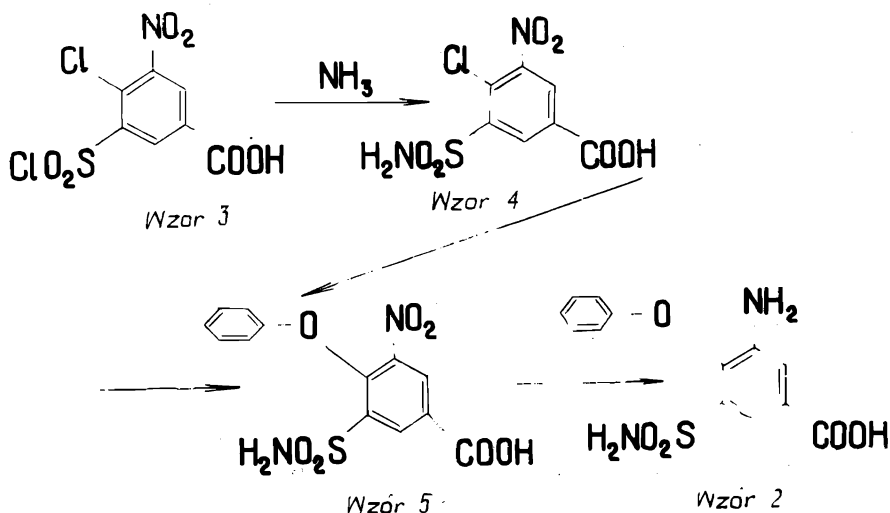
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany ester lub amid kwasu 3-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoesowego przeprowadza się w wolny kwas 3-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylobenzoesowy drogą hydrolizy.



Wzór 1



Wzór 2



Schemat