(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 87771

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 02 1993

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 207/273

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 881867

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 21.04.88

(24) Alkupäivä - Löpdag 21.04.88

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 25.10.88

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 13.11.92

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

24.04.87 DE 3713757 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(71) Hakija - Sökande

1. **Hoechst Aktiengesellschaft**, 6230 Frankfurt/Main 80, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Lang, Hans-Jochen**, Rüdesheimer Strasse 7, 6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)
2. **Hropot, Max**, Friedrich-Stolz-Strasse 13, 6093 Flörsheim am Main, BRD, (DE)
3. **Granzer, Ernold**, Falkensteiner Strasse 24, 6233 Kelkheim (Taunus), BRD, (DE)
4. **Kerekjarto, Bela**, Weilbächer Wälder FA8, 6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

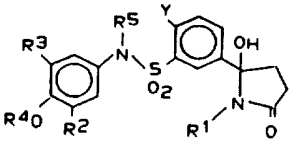
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5-/3-(fenyylisulfamoyyli)fenyyli/-5-hydroksi-2-pyrrolidonijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 5-/3-(fenylsulfamoyl)fenyl/-5-hydroxi-2-pyrrolidonderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

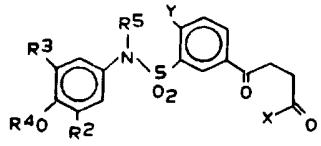
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan (I) mukaisten bentseenisulfonamidijohdannaisten valmistusta,



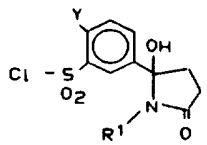
I,

jossa R^1 on H tai (syklo)alk(en)yyli, R^2 on H tai alkyyli, R^3 on alkyyli, R^4/R^5 on H, alkyyli tai asyyli ja Y on H, alkyyli, CF_3 tai Hal; jossa menetelmässä yhdisteet (II)



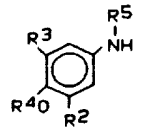
II

saatetaan reagoimaan primaarisen amiinin R^1-NH_2 kanssa, jolloin X on reaktiivinen epäorgaaninen tai orgaaninen ryhmä, tai yhdisteet (IV)



IV

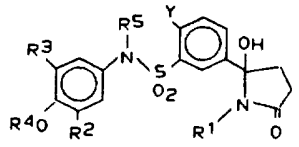
saatetaan reagoimaan yhdisteen (V) kanssa



V

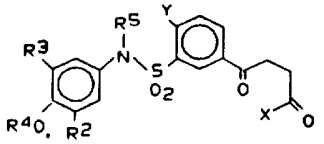
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita diureetteja ja verenpainetta alentavia aineita, joilla on lipidejä alentava vaikutus.

Uppfinningen avser framställningen av bensensulfonamidderivat med formeln (I),



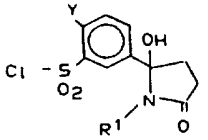
I,

vari R^1 är H eller (cyklo)alk(en)yl, R^2 är H eller alkyl, R^3 är alkyl, R^4/R^5 är H, alkyl eller acyl och Y är H, alkyl, CF_3 eller Hal; enligt vilket förfarande föreningar II



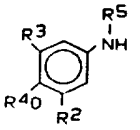
II

omsätts med en primär amin R^1-NH_2, varvid X är en reaktiv oorganisk eller organisk grupp, eller föreningar IV



IV

omsätts med en förening V.

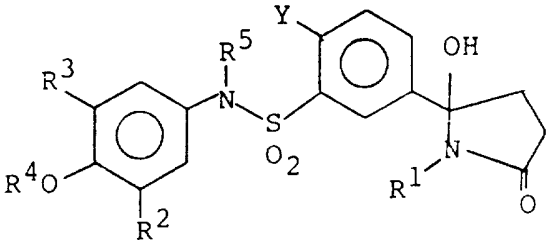


V

Föreningarna med formeln (I) är effektiva diuretika och antihypertensiva med lipidsänkande aktivitet.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5-[3-(fenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-2-pyrrolidonijohdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5-[3-(fenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-2-pyrrolidonijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I)

jossa

R^1 tarkoittaa vetyä, alkyyli- tai alkenyyliryhmää, jossa on 1-4 C-atomia, tai sykloalkyyliä, jossa on 3-5 rengasjäsentä,

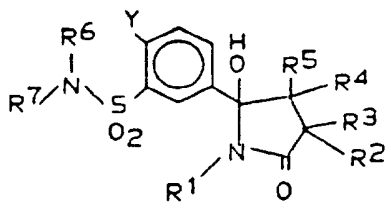
R^2 tarkoittaa vetyä tai alkyyliryhmää, jossa on 1-6 C-atomia,

R^3 tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on 3-5 C-atomia,

R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä, C_{1-3}-alkyyliryhmää tai alifaattisen C_{1-3}-karboksyylihapon asyyliryhmää ja

Y tarkoittaa vetyä, metyyliä, trifluorimetyyliä, fluoria tai klooria.

On tunnettua, että bentseenisulfoniamidijohdannaisilla, joilla on kaava XII,



(XII)

on voimakas diureettinen ja suolaa poistava vaikutus (US-patenttijulkaisu 4 235 918). Näissä tunnetuissa yhdisteissä R^7 ei kuitenkaan ole mahdollisesti substituoitu fenyyli.

Moniin tarkoituksiin nämä tunnetut yhdisteet eivät ole vielä täysin tyydyttäviä, ennen kaikkea vanhempien henkilöiden hypertonian hoitoon.

Keksinnön tehtävänä on siksi saada käyttöön edelleen parantuneet ominaisuudet omaavia bentseenisulfoniamidijohdannaisia, joilla on parempi tehokkuus kuin tunnetuilla kaavan XII mukaisilla yhdisteillä.

Tämä on onnistunut uusilla kaavan I mukaisilla 5-[3-(fenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-2-pyrrolidonijohdannaisilla.

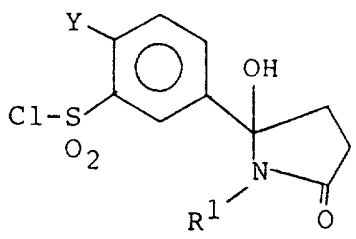
Edullisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä ja Y tarkoittaa klooria.

Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joilla on kaava I, jossa R^4 ja R^5 ovat vety, Y on kloori ja R^2 ja R^3 tarkoittavat metyyliä, isopropyyliä ja/tai tert-butyyliä, jolloin R^3 sisältää vähintään 3 hiiliatomia ja on haarautunut.

Erityisesti niillä , joissa R^1 tarkoittaa metyyliä, on selväpiirteinen merkitys.

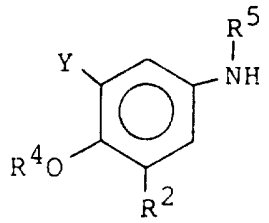
Merkittävinä yksittäisinä yhdisteinä mainittakoon: 5-[4-kloori-3-(3,5-di-isopropyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni ja 5-[4-kloori-3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdisteet, joilla on kaava IV



(IV)

saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava V



(V)

jolloin ryhmät, R^1-R^5 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä.

Yhdisteet, joilla on kaava I, voivat esiintyä kaikissa mahdollisissa geometrisissä isomeerisissä rakenteissaan.

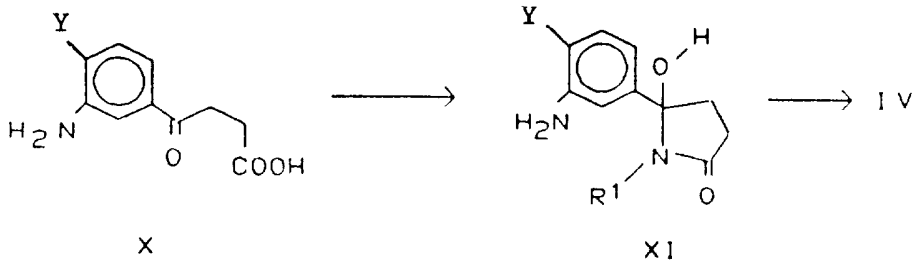
Alkyyliryhmät substituenteissa R^1-R^5 voivat olla sekä suoraketjuisia että myös haarautuneita.

Menetelmässä kaavan IV mukaiset sulfokloridit saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisten aminofenolien kanssa. Tällöin menetellään siten, että molemmat reaktio-osapuolet yhdistetään moolisuhteessa 1:1 vedessä tai inertissä polaarisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dioksaani, tetrahydrofuraani, dietyleeniglykolidimetyylieetteri, alemmissa alkoholeissa, joissa on 1-4 C-atomia, esim. metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, samoin myös alkaanihappojen alemmissa alkyyliestereissä, esimerkiksi etikkahappometyyli- tai -etyyliesterissä, orgaanisen tai epäorgaanisen apuemäksen läsnäollessa. Tällöin emäksenä käytetään edullisesti trialkyyliamiinia, kuten esimerkiksi trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia tai etyylidisykloheksyyliamiinia, N,N-dimetyyliamiinia, pyridiiniä, alkali- ja maa-alkalikarbonaatteja tai -bikarbonaatteja, kuten natriumkarbonaattia tai natriumbikarbonaattia, tai heikkojen orgaanisten alkaanikarbonihappojen alkali- sekä maa-alkalisuoloja, kuten natriumasetaattia. Mainitut amiinit, esimerkiksi pyridiini, voivat samoin ylimäärin käytettyinä toimia samanaikaisesti liuottimena. Reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella -30 °C - +100 °C, edullisesti välillä +10 °C ja

+80 °C, jolloin reaktioaika on yleensä vähintään 30 minuuttia, pisimmillään kuitenkin on päättynyt 2 päivän kuluttua.

Sulfonihappohalogenidit, joilla on kaava IV, saadaan edullisesti siten, että kaavan X mukainen 4-(3-aminofenyyli)-4-oksovoihappo aktivoidaan esimerkiksi seosanhydridimenetelmän avulla kloorimuurahaishappoetyyliesterin kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa ja muutetaan kaavan R^1-NH_2 mukaisen amiinin kanssa kaavan XI mukaisiksi 5-(3-aminofenyyli)-2-pyrrolidonijohdannaisiksi. Kaavan XI mukaiset yhdisteet diatsoidaan sen jälkeen edullisesti vesipitoisessa suolahapossa ja natriumnitriitissä ja muutetaan in situ heti käyttäen rikkidioksidilla kyllästettyä jääetikkaliuosta ja kupari(II)kloridia Meerwein-reaktiolla kaavan IV mukaisiksi sulfoklorideiksi.

Reaktioyhtälö:



X XI

Seosanhydrimenetelmässä kaavan X mukainen yhdiste muutetaan yhden ekvivalentin kanssa sopivaa emästä, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalihydroksidin kanssa, kuten KOH, NaOH, $Ca(OH)_2$, alkalimetallikarbonaatin tai -vetykarbonaatin kanssa, kuten Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, $KHCO_3$ tai edullisesti tertiäärisen amiinin kanssa, kuten trimetyyliamiini, trietyyliamiini, tripropyyliamiini, tributyyliamiini tai disykoheksyyliamiini, vastaavaksi karboksyylihapposuolaksi, jossa kationina on edullisesti Na, K, Ca tai trialkyyliammoniumkationi, kuten $[HN(C_2H_5)_3]^+$, joka suola sen jälkeen saatetaan reagoimaan seosanhydridiksi 1-2,5 moolin, edullisesti 1-1,5, moolin kanssa aktivoitua happojohdannaista.

Aktivoituna happojohdannaisena käytetään edullisesti esimerkiksi kloorimuurahaishappoalkyyliesteriä, edullisesti kloorimuurahaishappoetyyliesteriä.

Reaktio suoritetaan edullisesti vedettömässä, polaarisessa, orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi asetonissa, metyylietyyliketonissa, alkaanihappo-(C_{1-6})-alkyyliesterissä, kuten etikkahappometyyli- tai -etyyliesterissä, alkaanihappoamidissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonitriilissä, alemmassa alifaattisessa alkoholissa, esim. metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa, edullisesti rengasrakenteisessa tai avoketjuisessa eetterissä ja polyeetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, etyleeniglykolidimetyylieetterissä, dietyleeniglykolidimetyylieetterissä. Reaktioaika 0,1 molaariselle määrälle on 1 minuutista 5 tuntiin, jolloin seosta sekoitetaan edullisesti 5-60 minuutin ajan. Reaktio voidaan suorittaa lämpötila-alueella -50 °C - 100 °C, jolloin työskennellään edullisesti välillä -30 °C ja +30 °C, edullisesti välillä -10 °C ja +15 °C.

Vaikka seosanhydridit voidaan saada esimerkiksi haihduttamalla liuotin lämpötiloissa välillä -5 °C ja +10 °C ja ekstrahoimalla sopivalla liuottimella, kuten etikkahappoetyyliesterillä jäännöksestä, menetellään edullisesti siten, että seosanhydridin eristämisestä luovutaan ja lisätään reaktioseokseen kaavan R^1-NH_2 mukaista amiinia. Amiini voidaan lisätä sekä laimentamattomana että myös liuoksen muodossa, jolloin liuottimena voidaan käyttää edullisesti samaa kuin reaktioseoksessa tai jotain tätä varten annetuista liuottimista sekä myös amiinin tai ammoniakin vesipitoisia liuoksia. Tällöin käytetään laskettuna kaavan X mukaisen yhdisteen perusteella, vähintään 1 mooli, monin verroin edullisemmin kuitenkin selvästi molaarinen ylimäärä amiinia (10-kertainen tai enemmän). Reaktio suoritetaan lämpötilaalueella välillä -30 °C ja +100 °C,

edullisesti välillä +5 °C ja +40 °C. Reaktioaika on 10 minuutin ja 5 päivän välillä, jolloin reaktion edistymistä voidaan seurata ohutkerroskromatografisesti, edullisesti silikageelillä.

Keksinnön mukaisesti voidaan saada paitsi suoritusesimerkeissä kuvattuja bentseenisulfonamidijohdannaisia esimerkiksi myös seuraavia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä:

5-[4-bromi-3-(3,5-di-isopropyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

5-[4-bromi-3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

5-[3-(3,5-di-isopropyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-4-trifluorimetyylifenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

5-[3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-4-trifluorimetyylifenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

5-[4-kloori-3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-2-pyrrolidoni.

5-[4-kloori-3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-1-etyyli-5-hydroksi-2-pyrrolidoni.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita lääkeaineita ja niille ovat leimaa antavia lukuisat erittäin edulliset, terapeuttisesti käyttökelpoiset ominaisuudet, erityisesti niiden erittäin hyvien diureettisten ja suolaa poistavien vaikutusten yhdistelmän johdosta yhdessä antiateroskleroottisten ominaisuuksien kanssa.

Tällä on erityisesti sen vuoksi huomattavaa terapeuttista mielenkiintoa, koska tähän saakka kaupan olleet diusalureettiset aineet eivät vähennä tai jopa lisäävät veren niitä lipidiosia, joiden ansiota on ateroskleroosin poistaminen ja kehittyminen, joten erityisesti viimemainituissa tapauksessa sen kaltaisilla vaikuttavilla aineilla on tietty aterogeeninen potentiaali.

Diureetit kuuluvat myös vielä nykyisin lukuisten edullisten ominaisuuksiensa ja suhteellisen hyvän siedettävyytensä vuoksi perusterapia-aineisiin korkean verenpaineen hoidossa. Koska vanhuuden korkea verenpaine on huomattavalta osalta ateroskleroottisten verisuonten muutosten seuraus ja alkuunpanija, joka taas lisää korkeaa verenpainetta, on diusalureettisilla vaikuttavilla aineilla, jotka vähentävät ateroskleroottista riskiä erityisesti kolesterolin aterogeenisen LDL-fraktion alenemisen kautta veressä, erityistä terapeuttista merkitystä.

Oli yllättävää, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka eroavat kaavan XII mukaisista tunnetuista yhdisteistä substituoidun fenyyliryhmän liittämisellä sulfonamidiryhmään, on diureettisen ja salureettisen vaikutuksen ohella aterogeenisten lipidifraktioiden tasoa seerumissa alentava vaikutus. Tällainen vaikutusprofiili merkitsee terapeuttista edistysaskelta vanhempien henkilöiden korkean verenpaineen hoidossa.

Lukuisista viime vuosien julkaisuista käy ilmi, että ateroskleroottisen plakkien muodostumista edeltävät vauriot verisuonten endoteelissä. Senkaltaisia endoteelivaurioita voidaan aiheuttaa rasvahappoperoksideilla, siten että niiden lipidiperoksidien, jotka pääasiassa kulkeutuvat LDL-fraktiossa, vähenemiseen väistämättä liittyvän aterogeenisen riskin väheneminen. Nyt voitiin osoittaa, että kaavan I mukaiset yhdisteet kykenevät vähentämään malonidialdehydin, joka on lipidiperoksidaation mitta, muodostumista (IC_{50} = 5 x 10^{-6} mol/l). Tämä antioksidatiivinen vaikutuskomponentti johtuu hydroksifenyyliaminosubstituenteista yhdisteen I sulfonyyliryhmässä.

Yllättävän voimakkaana ilmenee kaavan I mukaisten yhdisteiden verenpainetta alentava vaikutus, joka in vitro on osoitettavissa verisuonilihaksilla (eristetty aortan kappale). Yhdisteet estivät eristetyssä aortan kappaleessa noradrenaliini-indusoidut kontraktorit konsentraatiol-

la IC_{50} = 10^{-4} mol/l. Tätä mallia käytettäessä ne kuuluvat voimakkaimmin verisuonia relaktoiviin diureetteihin.

Siten kaavan I mukaiset yhdisteet eivät vähennä vain ateroskleroosin kehittymistä (Fortschreitten) atero-
5 geenisten kolesterolifraktioiden vähenemisen ja kohonneen verenpaineen alenemisen välityksellä, vaan vaikuttavat lisäksi lipidiperoksidien hajottamisen välityksellä estävästi ateroskleroottisten plakkien syntymiseen.

Uusilla menetelmätuotteilla on rotalla ja apinalla
10 kaupallisiin diureetteihin, kuten hydroklooritiatsidi ja klooritalidoni, verrattava suolaa poistava vaikutus. Lisäksi uusilla menetelmätuotteilla on pitkäkestoinen vaikutus. Sen vuoksi uudet menetelmätuotteet ovat myös diusalureettisten vaikutustensa vuoksi sopivia hypertonisten
15 tilojen hoitoon, jolloin ne, kuten nykyisin yleensä on tavallista, mahdollisesti kombinoidaan toisen verenpainetta alentavan aineen kanssa.

Yhdisteitä I käytetään annoksen ollessa vähintään 0,5 mg/kg ja päivä, edullisesti 1 mg/kg ja päivä ja kor-
20 keintaan 10 mg/kg/päivä, edullisesti 5 mg:aan kg/päivä saakka täysikasvuiselle henkilölle, jonka ruumiinpaino on noin 75 kg.

Uusien yhdisteiden terapeuttisena valmisteena tulevat kysymykseen ennen kaikkea tabletit, rakeet kapselit
25 ja supot sekä myös ampullit parenteraaliseen antoon (i.v., s.c. ja i.m.). Terapeuttinen yksikköannos on välillä 10 ja 300 mg tablettia kohti.

Nämä valmisteet voivat erityisesti korkean verenpaineen hoidossa sisältää-paitsi tavallisia täyte- ja kan-
30 taja-aineita lisäksi verenpainetta alentavan aineen, kuten esimerkiksi reserpiini, hydralatsiini, guanetidiini, α-metyylidopa, klonidiini, β-sympatiokolyyttisen vaikuttavan aineen, kuten esimerkiksi pranpanololi, tai ACA-inhibiittorin, kuten kaptopriili, enalapriili tai ramipriili.

35 Sitä paitsi terapeuttiset yhdistelmävalmisteet kaliumia pidättävien yhdisteiden kanssa, kuten aldostero-

niantagonistit, esim. spirolaktoni tai pseudoaldosteroni-antagonistit, kuten triamteerit tai amiloridi, ovat mielenkiintoisia. Edelleen tulee kysymykseen kaliumsubstituutio eri käyttömuodoissa, esim. mm. rakeina, tabletteina, poretabletteina, mehuina.

Terapeuttista mielenkiintoa voi samoin olla kaavan I mukaisten yhdisteiden kombinaatioilla korkeaa virtsahappopitoisuutta alentavan aineen ja/tai urikosuurisesti vaikuttavan aineen kanssa, joka joko ksantiinioksidaasin estämisen kautta tai munuaisten kautta tapahtuvan virtsahappoerityksen kohoamisen kautta estää voimakkaat veren virtsahapon nousut.

Seuraavissa esimerkeissä ei suoritusesimerkkien sulamis- ja hajoamispisteitä ole korjattu.

Esimerkki 1

5-[4-kloori-3-(3,5-di-isopropyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni

a) 5-(3-amino-4-kloorifenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni

Liuokseen, jossa on 60 g 4-(3-amino-4-kloorifenyyli)-4-oksovoihapon liuosta ja 27,8 g trietyyliamiinia 500 ml:ssa tetrahydrofuraania, annostellaan 42,8 g kloorimuurahaishappoetyyliesteriä siten, että lämpötila ei ylitä 10 °C. Sekoitetaan vielä 10 minuuttia jäähauteella ja lisätään sitten jäähdytystä jatkaen liuosta, jossa on 35 g kaasumaisen metyyliamiinien 250 ml:ssa tetrahydrofuraania, jolloin 25 °:n lämpötilaa ei tule ylittää. Kun on sekoitettu vielä yli 45 minuuttia jäähauteella, tislataan liuotin pois, lisätään jäännökseen vettä ja suodatetaan kiteinen sakka pois. Kiteitä, sp. 154 °C (etanolista).

b) 5-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni

Liuosta, jossa on 30,5 g 5-(3-amino-4-kloorifenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidonia 300 ml:ssa puoliksi konsentroitua suolahappoa, annostellaan 0-5 °C:ssa

liuosta, jossa on 9,9 g natriumnitriittiä 60 ml:ssa vettä, pinnan alle. Sekoitetaan edelleen 10 minuuttia jäähdyttäen ja lisätään reaktioseokseen sitten annoksittain seosta, jossa on 15,2 g kupari(II)kloridihydraattia ja 450 ml rikkidioksidilla kyllästettyä jääetikkaliuosta. Sekoitetaan vielä 30 minuuttia, saostetaan sulfokloridi sitten lisäämällä vettä ja suodatetaan kiteet pois.
SP. 137-139 °C.

c) 5-(4-kloori-3-(3,5-di-isopropyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni

Liuokseen, jossa on 17,5 g 5-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidonia ja 22,7 g trietyyliamiinia 200 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä, yhdistetään annoksittain 29,1 g 4-amino-2,6-di-isopropyylifenolin suspensiota 450 ml:ssa etikkaesteriä. Sekoitetaan 3 tuntia 50 °C:ssa, jäähdytetään, lisätään vettä, erotetaan orgaaninen faasi pois ja ekstrahoidaan vesifaasi useampaan kertaan etikkaesterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä, ja liuotin tislataan pois. Amorfinen punainen jäännös lämmitetään lisäämällä noin 250 ml metyleenikloridia ja saatetaan kiteytymään hieromalla. Sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, suodatetaan sakka pois ja uudelleenkiteytetään seisottamatta pidempään asetonitriilistä. Värittömiä kiteitä, sp. 198-200 °C.

Esimerkki 2

5-[4-kloori-3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni

Saadaan analogisesti esimerkissä 1c) annetun ohjeen kanssa saattamalla 5-(4-kloori-3-kloorisufonyylifenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni reagoimaan 4-amino-2,6-di-tert-butyylifenolin kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa. Väritöntä kiinteää ainetta,
sp. 120-130 °C.

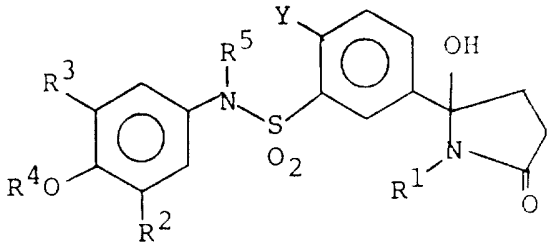
Esimerkki 3

5-[4-kloori-3-(3-tert-butyyli-4-hydroksi-5-metyylifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni

Saadaan analogisesti esimerkissä 1c) annetun ohjeen kanssa saattamalla 5-(4-kloori-3-kloorisulfonyylifenyyli)-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni reagoimaan 4-amino-2-tert-butyyli-6-metyylifenolin kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa. Väritöntä kiinteää ainetta, sp. 120 °C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5-[3-(fenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-2-pyrrolidonijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I)

jossa

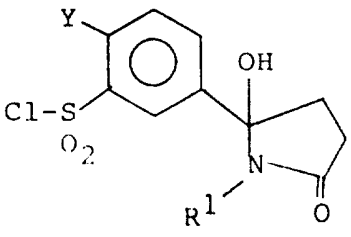
R^1 tarkoittaa vetyä, alkyyli- tai alkenyyliryhmää, jossa on 1-4 C-atomia, tai sykloalkyyliä, jossa on 3-5 rengasjäsentä,

R^2 tarkoittaa vetyä tai alkyyliryhmää, jossa on 1-6 C-atomia,

R^3 tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on 3-5 C-atomia,

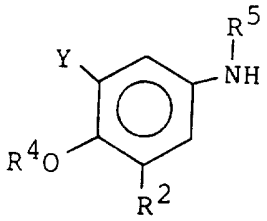
R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä, C_{1-3}-alkyyliryhmää tai alifaattisen C_{1-3}-karboksyylihapon asyyliryhmää ja

Y tarkoittaa vetyä, metyyliä, trifluorimetyyliä, fluoria tai klooria, t u n n e t t u siitä, että yhdisteet, joilla on kaava IV



(IV)

saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava V



(V)

jolloin ryhmät, R^1-R^5 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa

R^1 on metyyli,

R^2 on metyyli, isopropyyli tai t-butyyli,

R^3 on isopropyyli tai t-butyyli,

R^4 on vety,

R^5 on vety ja

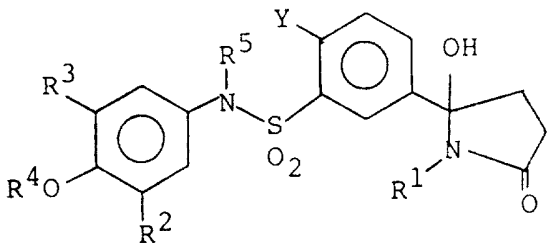
Y on kloori.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on 5-[4-kloori-3-(3,5-di-isopropyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on 5-[4-kloori-3-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)fenyyli]-5-hydroksi-1-metyyli-2-pyrrolidoni.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 5-[3-(fenylsulfamoyl)fenyl]-5-hydroxi-2-pyrrolidonderivat med formeln I



(I)

vari

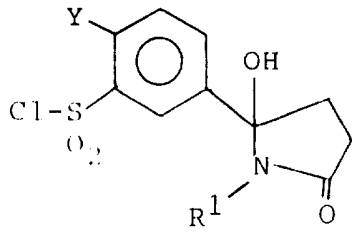
R^1 betecknar väte, en alkyl- eller alkenylgrupp med 1-4 C-atomer eller cykloalkyl med 3-5 ringleder,

R^2 betecknar väte eller en alkylgrupp med 1-6 C-atomer,

R^3 betecknar en alkylgrupp med 3-5 C-atomer,

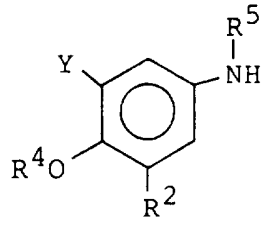
R^4 och R^5 betecknar väte, en C_{1-3}-alkylgrupp eller en acylgrupp av en alifatisk C_{1-3}-karboxylsyra och

Y betecknar väte, metyl, trifuormetyl, fluor eller klor, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med formeln IV



(IV)

med en amin med formeln V



(V)

varvid grupperna R^1-R^5 och Y betecknar samma som ovan.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari

R^1 är metyl,

R^2 är metyl, isopropyl eller t-butyl,

R^3 är isopropyl eller t-butyl,

R^4 är väte,

R^5 är väte och

Y är klor.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening som är 5-[4-klor-3-(3,5-diisopropyl-4-hydroxifenylsulfamoyl)fenyl]-5-hydroxi-1-metyl-2-pyrrolidon.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening som är 5-[4-klor-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxifenylsulfamoyl)fenyl]-5-hydroxi-1-metyl-2-pyrrolidon.