



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7920076**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Cyclische iminocarbonzuurderivaten.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D207/16, A61K31/40, A61K31/425, C07D277/06.
- ⑦1 Aanvrager: Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. te Osaka, Japan.
- ⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 7920076.
- ⑧6 Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag. PCT/JP79/00249
- ②2 Ingediend 28 september 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 5 oktober 1978.
- ③3 Land van voorrang: Japan (JP).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 123189/78 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 29 augustus 1980.
- ⑧7 Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag 17 april 1980
- ⑧7 Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag. WO 80/00700

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s) en tekening(en). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Korte aanduiding: Cyclische iminocarbonzuurderivaten.

De uitvinding heeft betrekking op therapeutisch toepasbare cyclische iminocarbonzuurderivaten met bloeddrukverlagende werking.

De cyclische iminocarbonzuurderivaten volgens de uitvinding bezitten de formule 1 van het formuleblad, waarin X^1 en X^2 een
5 waterstofatoom, een halogeenatoom (bijv. F, Cl of Br), een lagere alkoxygroep (bijv. methoxy of ethoxy), een lagere alkylgroep (bijv. methyl of ethyl), een trifluormethyl-, nitro-, amino-, alkylamino- (bijv. methylamino-, dimethylamino- of ethylamino-), aralkylamino (bijv. benzylamino-, fenetylamino- of furfurylamino-), acetylamino-
10 of ethoxycarbonylaminogroep; Y de groepen $-CO-$ of $-SO_2-$, Z de groepen $-CH_2-$ of $-S-$ en R een waterstofatoom of een lagere alkylgroep (bijv. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl of isobutyl) voorstellen.

Men kan de verbindingen met formule 1 volgens de werkwijzen
15 A tot D bereiden.

Werkwijze A:

Volgens deze werkwijze laat men een verbinding met formule 2 van het formuleblad, waarin R en Z de bovengenoemde betekenis bezitten, reageren met een functioneel derivaat van een zuur met formule
20 3 van het formuleblad, waarin X^1 , X^2 en Y de bovengenoemde betekenis bezitten.

De functionele derivaten van een zuur met formule 3 omvatten zure halogeniden (bijv. zuurchloride of zuurbromide), reaktieve esters (bijv. methaansulfonzuurester of tolueensulfonzuurester) en
25 dergelijke.

De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een oplosmiddel, bijvoorbeeld water, dimethylformamide, dioxaan, methyleenchloride of chloroform, in aanwezigheid van een zuur-acceptor, bijvoorbeeld natriumbicarbonaat, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde, triethylamine of pyridine, bij kamertempera-
30 tuur of indien nodig onder verwarmen of afkoelen.

Werkwijze B:

Men laat een verbinding met formule 4, waarin Z de bovengenoemde betekenis bezit, reageren met een carbonzuur met formule 5
35 of een functioneel derivaat daarvan, waarin X^1 , X^2 , Y en R de bovengenoemde betekenis bezitten.

Tot de funktionele derivaten van carbonzuur met formule 5 behoren zuurchloriden, zuurbromiden, zuuranhydriden, gemengde zuuranhydriden die ontstaan door normale reactie van een carbonzuur met formule 5 met een alkylhalogeencarbonaat (bijv. ethylchloorcarbonaat of isobutylchloorcarbonaat), sulfonylhalogeniden (bijv. mesylchloride of tosylchloride) of anorganische zuurhalogeniden (bijv. thionylchloride, fosforoxychloride of fosfortrichloride), reaktieve esters (bijv. p-nitrofenylester of polychloorfenylester) en dergelijke.

De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een oplosmiddel, bijvoorbeeld methyleenchloride, chloroform, ether, benzeen, tolueen, dioxaan, dimethylformamide of water, zonodig in aanwezigheid van een zuur-acceptor, bijvoorbeeld triethylamine, dimethylaniline, pyridine, natriumbicarbonaat, kaliumbicarbonaat, natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumhydroxyde of kaliumhydroxyde, bij kamertemperatuur of zonodig onder verwarmen of afkoelen.

Werkwijze C:

Men laat een verbinding met formule 6, waarin R en Z de bovengenoemde betekenis bezitten en Hal een halogeen voorstelt (bijv. Cl of Br), reageren met een verbinding met formule 7 van het formuleblad of een metaalzout daarvan (bijv. een natrium- of kaliumzout), waarin X^1 en X^2 de bovengenoemde betekenis bezitten.

De reactie wordt gewoonlijk onder de in werkwijze A beschreven omstandigheden uitgevoerd.

Werkwijze D:

Men laat een verbinding met formule 8, waarin R en Z de bovengenoemde betekenis bezitten, reageren met een verbinding met formule 7.

De reactie wordt gewoonlijk bij kamertemperatuur uitgevoerd in een oplosmiddel, zoals ethanol, methyleenchloride, dioxaan, dimethylformamide, benzeen of tolueen.

De cyclische iminocarbonzuurderivaten met formule 1 zijn stereoisomeren, of mengsels van dergelijke isomeren, die allen binnen het kader der onderhavige uitvinding vallen. Men kan desgewenst het mengsel van isomeren op de bekende wijze, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie of chromatografie, in de afzonderlijke isomeren scheiden. Wanneer een optisch actieve uitgangsverbinding

7920076

wordt toegepast kunnen de verbindingen met formule 1 stereo-selektief worden bereid.

De configuraties van de verbindingen der onderhavige uitvinding zijn bij voorkeur die waarin:

- 5 (1) het koolstofatoom met de carboxylgroep in de thiazolidinering (d.w.z. als X een -S- groep voorstelt) de R-configuratie bezit, (2) het koolstofatoom met de carboxylgroep in de pyrrolidinering (d.w.z.) als X = $-\text{CH}_2-$ de S-configuratie bezit, en (3) de α -koolstof in de acylzijketen, wanneer R een lagere alkyl-
10 groep voorstelt, de S-configuratie bezit.

De verbindingen met formule 1 kunnen op de bekende wijze worden omgezet in de metaalzouten, zoals het natriumzout, kaliumzout, zout van een organische base, bijv. dicyclohexylaminezout, diethanolaminezout, piperazinezout, N-methylpiperazinezout, N-
15 methyl-D-glucaminezout of trimethylolaminomethaanzout; of de aminozuurzouten bijv. glycinezout, lysinezout of argininezout.

De cyclische iminocarbonzuurderivaten met formule 1 volgens de onderhavige uitvinding oefenen bij muizen en ratten een diuretische en bij van nature hypertensieve en renaal-hypertensieve rat-
20 ten een krachtige hypotensieve werking uit en zijn derhalve bruikbaar als antihypertensieve middelen bij de behandeling van essentiële hypertensie, renale hypertensie en kwaadaardige hypertensie.

De verbindingen met formule 1 kunnen in de vorm van een farmaceutisch preparaat met een geschikte en bekende farmaceutisch
25 aanvaardbare drager toegepast worden. De farmaceutische preparaten kunnen elke gewenste vorm zoals tabletten, capsules, korrels, poeder of injecteerbare oplossingen bezitten.

Hierna volgt een voorbeeld van twee samenstellingen wanneer een verbinding volgens de uitvinding voor farmaceutische doeleinden
30 wordt toegediend:

Men bereidt tabletten (50 mg en 100 mg) uit de volgende bestanddelen:

	50 mg tablet	100 mg tablet
Verbinding 1	50 mg	100 mg
35 Maiszetmeel	20 mg	20 mg
Lactose	een aangepaste hoeveelheid	een aangepaste hoeveelheid

7920076

Microkristallijne cellulose	10 mg	20 mg
Talk	6 mg	6 mg
Magnesiumstearaat	0,5 mg	0,6 mg
Methylcellulose	1 mg	1,3 mg

5 De dagelijks toegediende hoeveelheid van verbinding 1 voor volwassenen bedraagt gewoonlijk ongeveer 10 mg tot ongeveer 1500 mg bij orale toediening in enkelvoudige of meervoudige doses, waarbij de hoeveelheid afhankelijk is van de leeftijd, het lichaamsgewicht en/of de ernst van de te behandelen aandoeningen alsmede van de
10 reactie op de behandeling.

De uitvinding wordt nu aan de hand van de volgende niet-beperkende voorbeelden nader toegelicht.

Voorbeeld I.

Men voegt 2,5 g 3- β -mercapto-2(S)-methylpropionyl-4-(R)-
15 thiazolidinecarbonzuur en 2 g natriumbicarbonaat toe aan 150 ml water, waarna men 2,5 g 4-chloor-3-sulfamoylbenzoylchloride onder koelen met ijs en roeren langzaam toevoegt en het verkregen mengsel 3 uren bij kamertemperatuur roert. Vervolgens maakt men onder koe-
len met ijs het reaktiemengsel zuur met verdund zoutzuur en extra-
20 heert de niet-kristallijne vaste stof met ethylacetaat. Men wast het extract met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en concentreert onder verminderde druk. De aldus verkregen niet-kris-
tallijne vaste stof zuivert men door kolomchromatografie of silica-
gel met ethylacetaat-hexaan (4:1) als elutiemiddel. Op deze wijze
25 verkrijgt men 3- β -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methyl-
propionyl-4(R)-thiazolidinecarbonzuur in de vorm van een wit niet-
kristallijn poeder, $[\alpha]_D^{25} = -118,8$ (methanol). Het dicyclohexyl-
aminezout van dit produkt smelt bij 173-176°C.

Voorbeeld II.

30 Men voegt 3 g L-proline en 2 g natriumbicarbonaat toe aan 120 ml water waarna men onder koelen met ijs en roeren, langzaam 3,5 g 3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionylchlo-
ride toevoegt en het verkregen mengsel 3 uren bij kamertemperatuur roert. Men behandelt het reaktiemengsel daarna zoals beschreven in
35 voorbeeld I en verkrijgt 1- β -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2
(S)-methylpropionyl-L-proline in de vorm van een wit niet-kristal-
lijn poeder, $[\alpha]_D^{25} = -102,3$ (methanol).

7920076

Voorbeeld III.

Men laat 7 g 3-(2-methoxy-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionylchloride reageren met 2,4 g L-proline in water in aanwezigheid van natriumcarbonaat volgens de werkwijze beschreven in voorbeeld II onder vorming van 1- $\sqrt{3}$ -(2-methoxy-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline.

Voorbeeld IV.

Men voegt druppelsgewijze onder roeren en koelen met ijs een oplossing van 4,2 g 3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2-methylpropionylchloride in 15 ml ether toe aan een mengsel van 1,6 g L-proline, 1N kaliumcarbonaatoplossing in water en 20 ml ether en roert het verkregen mengsel 2 uren bij kamertemperatuur. Men verzamelt de waterlaag, maakt zuur met verdund zoutzuur en extraheert de afgescheiden olie met ethylacetaat. Men wast het extract met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en concentreert onder verminderde druk. Men lost het residu op in acetonitril en voegt 2 g dicyclohexylamine toe. De aldus verkregen olie wast men enige malen met acetonitril door decanteren. De gevormde kristallen herkristalliseert men uit isopropanol en verkrijgt het dicyclohexylaminezout van 1- $\sqrt{3}$ -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline in de vorm van een wit kristallijn poeder dat bij 143-146°C smelt.

Voorbeeld V.

Men voegt een oplossing van 1,4 g kaliumcarbonaat in 30 ml water toe aan 2,8 g 3-(3-broom-2-methylpropionyl)-4(R)-thiazolidinecarbonzuur en voegt vervolgens onder roeren en koelen met ijs langzaam 3 g kalium-4-chloor-3-sulfamoyl-thiobenzoaat toe, waarna men het verkregen mengsel 4 uren bij kamertemperatuur roert. Men behandelt het reaktiemengsel daarna zoals beschreven in voorbeeld I en zet het aldus verkregen olie-achtige residu op bekende wijze om in het dicyclohexylaminezout. Aldus verkrijgt men het dicyclohexylaminezout van 3- $\sqrt{3}$ -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-4(R)-thiazolidinecarbonzuur in de vorm van een wit kristallijn poeder, dat bij 173-176°C smelt (na tweemaal herkristalliseren in isopropanol).

Voorbeeld VI.

Men voegt 5 g 4-chloor-3-sulfamoylthiobenzoëzuur langzaam

toe aan een geroerde oplossing bij kamertemperatuur van 3,6 g 1-(2-methyl-propenoyl)-L-proline in 50 ml ethanol. Men roert het verkregen mengsel gedurende een nacht en concentreert daarna onder verminderde druk. Aan het residu voegt men ethylacetaat en water toe. Men wast de organische laag met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en concentreert onder verminderde druk. Men behandelt het residu zoals beschreven in voorbeeld IV en verkrijgt het dicyclohexylaminezout van 1- $\sqrt[3]{3}$ -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline in de vorm van een wit kristallijn poeder dat bij 143-146°C smelt.

Volgens de in de voorbeelden I tot VI beschreven werkwijzen bereidt men de volgende cyclische iminocarbonzuurderivaten met formule 1.

1- $\sqrt[3]{3}$ -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)propionyl-L-proline, $\alpha_D^{25} = -39,9$ (1% methanol); het dicyclohexylaminezout, smeltpunt 205-208°C (ontleding),

3- $\sqrt[3]{3}$ -(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)propionyl-4(R)-thiazolidinecarbonzuur,

1- $\sqrt[3]{3}$ -(4-chloor-2-furfurylamino-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline,

1- $\sqrt[3]{3}$ -(4-chloor-3-sulfamoylfenylsulfonylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline,

1- $\sqrt[3]{3}$ -(2-amino-4-chloor-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline,

1- $\sqrt[3]{3}$ -(3-sulfamoyl-4-trifluormethylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl-L-proline.

Bereiding van de uitgangsverbindingen met formule 5.

Men voegt onder roeren bij kamertemperatuur en onder een stikstofatmosfeer 3 g 2(S)-methyl-3-mercaptopropionzuur toe aan een mengsel van 3,5 g kaliumcarbonaat, 60 ml water en 30 ml ether, waarna men 6,3 g 4-chloor-3-sulfamoylbenzoylchloride toevoegt en het verkregen mengsel 5,5 uren bij kamertemperatuur roert. Men verzamelt de waterlaag, maakt zuur met verdund zoutzuur en extraheert de afgescheiden olie met ethylacetaat. Men wast het extract met water, droogt boven watervrij magnesiumsulfaat en concentreert onder verminderde druk. Aan het olie-achtige residu voegt men isopropylether toe. De aldus verkregen kristallen herkristalliseert men uit een

7920076

mengsel van ethylacetaat en hexaan onder vorming van 3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionzuur in de vorm van een wit kristallijn poeder dat bij 152-153°C smelt (sinteren bij 145°C).

De volgende uitgangsverbindingen met formule 5 worden op dezelfde wijze bereid:

3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio).2.methylpropionzuur, smeltpunt 155-159°C (dit produkt kan men ook bereiden door reactie van methacrylzuur met 4-chloor-3-sulfamoyl-thiobenzoezuur (smeltpunt 170-174°C); en

3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)propionzuur, smeltpunt 167-170°C.

7920076

CONCLUSIES

1. Cyclisch iminocarbonzuur met formule 1 van het formuleblad, waarin X^1 en X^2 een waterstofatoom, een halogeenatoom, een lagere alkoxy-, lagere alkyl-, trifluormethyl-, nitro-, amino-, alkyl-, amino-, aralkylamino-, acetylamino of ethoxycarbonylaminogroep;
- 5 Y de groepen $-CO-$ of $-SO_2-$; Z de groepen $-CH_2-$ of $-S-$; en R een waterstofatoom of een lagere alkylgroep voorstellen, of een zout daarvan.
2. 3-3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-methylpropionyl/
-4(R)-thiazolidinecarbonzuur.
103. 1-3-(4-chloor-3-sulfamoylbenzoylthio)2(S)-methylpropionyl/
L-proline.

7920076

