



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT

Nr. 150681

**[C] (45) PATENT MEDDELT
28. NOV. 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 207/404

(21) Patentsøknad nr. 784197

(22) Inngitt 13.12.78

(24) Løpedag 24.04.75

(62) Avdelt fra søknad nr 751470

(41) Alment tilgjengelig fra 28.10.75

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.08.84

(30) Prioritet begjært 25.04.74, 27.12.74, BRD, nr P 24 19 970,
P 24 61 601

(54) Oppfinnelsens benevnelse Mellomprodukter for fremstilling av heterocykliske
substituerte 5-sulfamoylbenzosyrederivater.

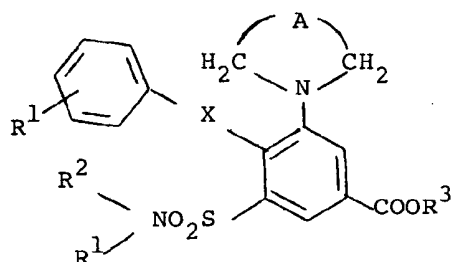
(71)(73) Søker/Patenthaver **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,**
Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt/Main 80,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner **DIETER BORMANN, Kelkheim/Taunus,**
WULF MERKEL, Neuenhain/Taunus,
ROMAN MUSCHAWECK, Frankfurt/Main,
DIETER MANIA, Kelkheim/Taunus,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører mellomprodukter for fremstilling av heterocyklisk substituert 5-sulfamoylbenzoesyredrivater med den generelle formel A



A

hvor R betyr hydrogen, halogen, alkyl eller alkoksy med 1-4 C-atomer, CF_3 ,

R^1 og R^2 betyr hydrogenatomer, like eller forskjellige alkylgrupper med 1-4 C-atomer,

A betyr en alkylengruppe med 2 eller 3 C-atomer som eventuelt er substituert med halogenatomer eller alkylgrupper med 1-4 C-atomer,

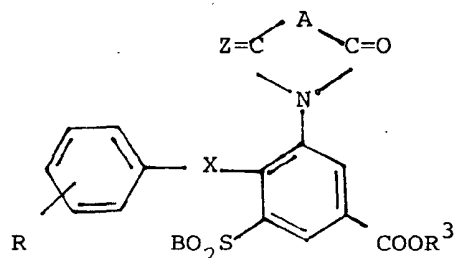
X betyr O, S eller CH_2 og

R^3 betyr hydrogen eller alkyl med 1-4 C-atomer.

Forbindelsene med formel A er nye, meget effektive salidiuretika.

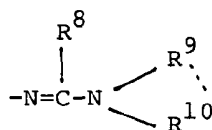
Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen har den generelle formel I

150681



I

hvor B betyr gruppen NR^1R^2 , hvori R^1 og R^2 har overnevnte betydning, eller B betyr en beskyttet aminogruppe med den generelle formel II



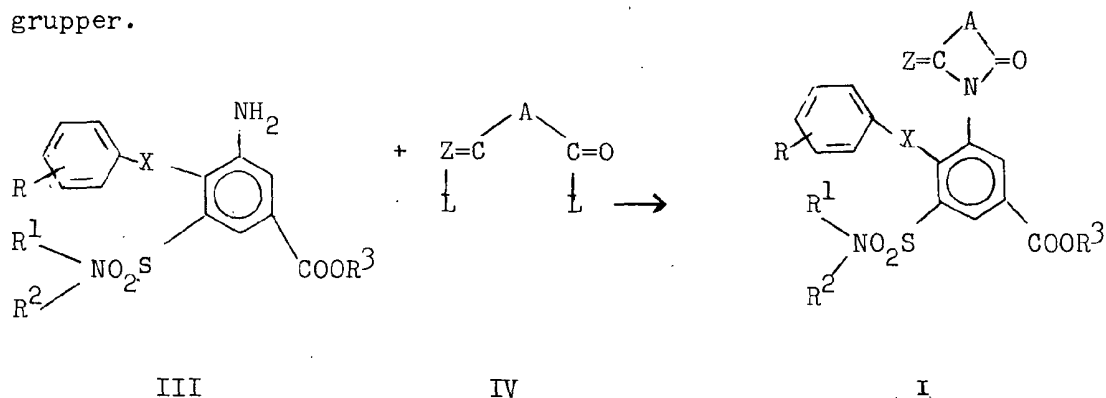
II

hvor R^8 , R^9 og R^{10} betyr like eller forskjellige lavere alkylgrupper, idet R^8 også kan bety hydrogen, og R^9 og R^{10} også kan være cyclisk forbundet med hverandre, Z betyr to hydrogenatomer eller et oksygenatom, A betyr en alkylengruppe med 2 eller 3 C-atomer, som eventuelt er substituert med halogenatomer eller alkylgrupper med 1 - 4 C-atomer, X betyr O, S, eller CH_2 , R betyr hydrogen, halogen, alkyl eller alkoksy med 1 - 4 C-atomer, CF_3 og R^3 betyr alkyl med 1 - 4 C-atomer.

Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen med formel I er slike hvori R^3 betyr hydrogen, X og Z betyr oksygen, A en eventuelt metylsubstituert etylengruppe og R betyr hydrogen eller metyl.

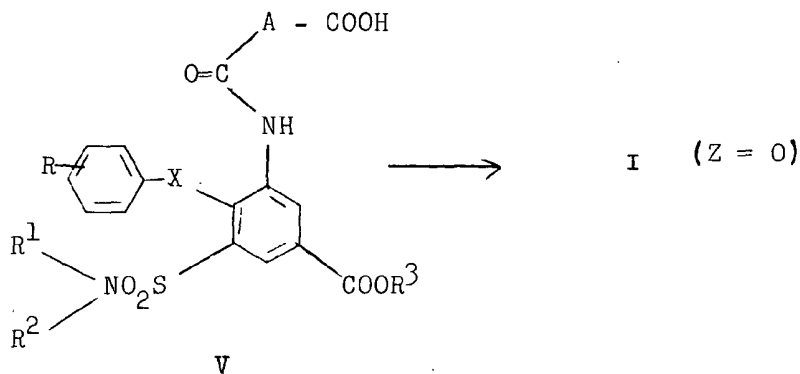
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formel I er tilgjengelige i henhold til forskjellige fremgangsmåter. Eksempelvis får man 3-imido-5-sulfamoylbenzoesyrederivater med formel I ($\text{Z}=\text{O}$) fra de fra litteraturen kjente 3-amino-5-sulfamoylbenzoesyrederivater med formel III, hvori restene R^1 til R^3 , R og X har ovennevnte betydning ved at man omsetter disse aminoforbindelser med for imiddannelse

egnede dikarboksylsyrederivater med den generelle formel IV, hvori Z har den angitte betydning, Z betyr O og L betyr en avspaltbar gruppe, fortrinnsvis et halogenatom, en trialkylammoniumgruppe eller resten OR' av en aktivert ester. For denne acyleringsreaksjon må hydroksy- eller amino-grupper i andre stillinger i molekylet blokkeres med vanlige beskyttelsesgrupper.



Som eksempel på dikarboksylsyrer som kan omdannes til sine dikarboksylsyrehalogenider kan nevnes ravsyre, metylravsyre, 2,3-dimetylravsyre, glutarsyre, 2-metyl-glutarsyre eller bromravsyre. Omsetningen av disse dikarboksylsyrederivater med aminoforbindelser med formel III foregår under betingelser for den kjente Schotten-Baumann-reaksjon.

Anhydrider av disse dikarboksylsyrer kan også anvendes. De i mange tilfelle primært dannede karboksylsyrederivater med formel V omdannes under vannavspaltning direkte til imidoforbindelsene I.

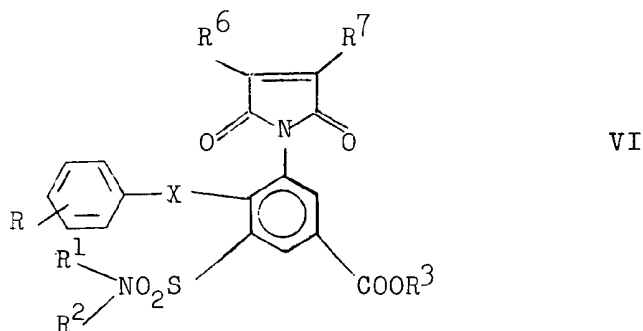


Omsetningen kan lett følges ved tynnskiktkromatografi.

150681

Alt etter valg av reaksjonsbetingelser, spesielt ved reaksjonsblandingens oppvarmning til temperaturer på 150 - 250°C, får man de ringsluttete produkter I i høye utbytter.

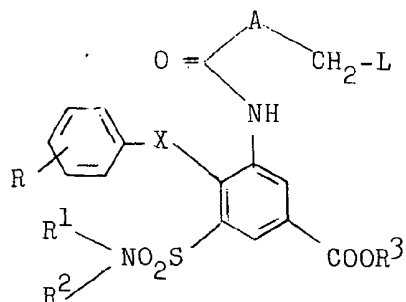
Anhydridene anvendes med fordel i et større overskudd, omtrent to til tre ganger overskudd, og reaksjonen gjennomføres i fravær av oppløsningsmiddel. Hvis man går ut fra umettede dikarboksylsyreanhydrider, f.eks. maleinsyreanhydrider, dannes ved omsetningen med aminoforbindelser med formel III ved temperaturer på 150 - 250°C ved sammensmeltning en viskos olje, som etter noen tid under vannavspaltning omdannes til de umettede imidoforbindelsene med formel VI.



hvor gruppene R^1 til R^3 , R^6 , R^7 og X har den angitte betydning. Dobbeltbindingen i denne imidoforbindelse muliggjør et flertall reaksjoner, f.eks. hydrogenering, idet imidoforbindelser med formel I dannes, hvor Z betyr O og A en etylengruppe.

Mellomproduktene med formel I, hvor Z betyr to hydrogenatomer, er tilgjengelige i henhold til forskjellige fremgangsmåter, eksempelvis fra aminoforbindelsene med formel III ved omsetning med ω -substituerte karboksylsyrederivater med formel IV, hvor Z betyr to hydrogenatomer i henhold til betingelsene for Schotten-Baumann-reaksjonen og etterfølgende cyclisering av de dannede amido-forbindelser med formel VII

150681



VII

under avspaltning av H-L.

Som eksempel på slike karboksylsyrederivater med formel IV kan nevnes ω -klorsmørsyreklorid, ω -bromsmørsyreklorid, -bromsmørsyrefenylester, klorid av trimetylammoniumsmørsyreklorid.

De for avspaltning av grupperingene H-L nødvendige baser er fortrinnsvis tertiære organiske baser som pyridin, trietylamin eller N,N-dimetylanilin, som anvendes i stökiometriske mengder eller i større overskudd, f.eks. samtidig som opplösningsmiddel.

For å fremstille forbindelsene med formel A reduseres forbindelsene med formel I. Ved denne reduksjon kan amido- resp. imidoderivater anvendes som frie syrer eller i form av salter, som ikke hindrer reduksjonen, f.eks. alkali- eller jordalkalimetallsaltene. For å oppnå spesielt rene omsetningsprodukter med formel A i höyt utbytte er det fordelaktig for reduksjonen å anvende 5-sulfamoylbenzosyreestrene med formel I.

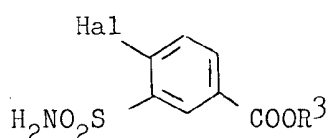
Estrene med formel I (R^3 = alkyl) lar seg fremstille fra syrer i henhold til fremgangsmåter kjent fra litteraturen. Som estere kommer det spesielt på tale metyl-, etyl-, propyl-, butyl- samt t-butylestere.

Betingelsene for reduksjonen med komplekse borhydrider eller diboran i nærvær av Lewis-syrer er omtalt i eksemplene.

Benzosyrederivatene med formel I ifölge oppfinnelsen, hvor B betyr en beskyttet amino-gruppe, kan fremstilles i henhold til forskjellige fremgangsmåter. Spesielt enkelt foregår omsetningen, idet det gäes ut fra de fra litteraturen kjente, i sulfamoylgruppen usubstituerte sulfamoylbenzosyrederivater

150681

med nedenstående formel VIII



VIII

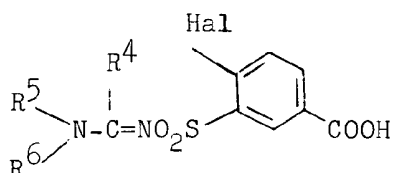
hvor Hal betyr et halogenatom, ved forskjellige kondensasjons-
fremgangsmåter, som er velkjente fra litteraturen.

Følgende litteratur kan eksempelvis nevnes:

J. Org. Chem. 25 (1960), 352 - 356; Zh. Org. Khim 8 (1972), 286 - 291; Liebigs Ann. Chem. 750 (1971), 42; Zh. Org. Khim 6 (1970), 9, 1885; B. 94 (1961), 2731 - 2737; Ang. Ch. 78 (1966), 147 - 148; Ang. Ch. 80 (1968), 281 - 282; B. 97 (1964), 483 - 489; B. 96 (1963), 802 - 812; J. Org. Chem. 27 (1962), 4566 - 4570; Ang. Ch. 74 (1962), 781 - 782 og Doklady Akad. SSSR 145 (1962), 584.

Herifra dannes forbindelser med den generelle formel

IX. Eksempelvis lar det seg fremstille følgende derivat med formel IX og anvendes for den fortsatte omsetning.

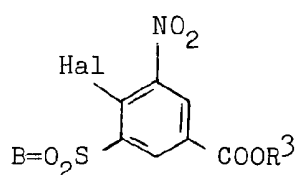


IX

Forbindelse nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Hal
1	H	CH ₃	CH ₃	Cl
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
3	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl
4	C ₄ H 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

Forbindelsene med formel IX fremstilles i henhold til de ovennevnte fra litteraturen kjente fremgangsmåter eller analogt med disse. I stedet for de ovennevnte syrer kan man eksempelvis også anvende de tilsvarende metyl- eller etylestre.

Deretter nitreres benzosyrederivater med formel IX, idet det dannes forbindelser med formel X



X

Dette kan foregå på forskjellige måter. Eksempelvis kan man innføre benzosyrederivater i en av de for nitreringen av reaksjonstrege aromater vanlige nitreringsblandinger (sammenlign læreboken "Organicum" side 288, utgave 1967). Fremgangsmåten kan også gjennomføres således at benzosyrederivater med formel VIII oppløses i oleum og nitreringen reguleres ved tildrypping av salpetersyre.

Det er overraskende at man bare ved å innføre beskyttelsesgruppen B i sulfonamidgruppen kan nitrere benzosyrederivater med den generelle formel IX uten at andre grupper i molekylet endres. Reaksjonstemperaturen ligger relativt lavt, og fortrinnsvis overholdes temperaturer på 55 - 70°C.

Ved nitreringen has fortrinnsvis en nitrersyre av oleum og rykende salpetersyre på forhånd i reaksjonskaret, hvorefter stoffet tilsettes og reaksjonsblandingen oppvarmes til 55 - 60°C.

Nitreringen kan følges ved tynnskiktkromatografi. Sluttproduktene isoleres på vanlig måte, f.eks. ved reaksjonsblandings uthelning på is og filtrering av de utfelte krystaller.

For nitreringen kan man anvende syrer eller estere med den generelle formel IX, hvori gruppene B og R³ har den angitte betydning. Ved nitrering av estrene med formel IX dannes foruten estrene også syrene med formel X (med R³ = H) i liten mengde.

Blandingen kan separeres på vanlig måte, f.eks. ved behandling med vannholdig natriumkarbonat. De dannede forbindelser med formel X, hvori R³ betyr hydrogen, forestres deretter

på vanlig måte.

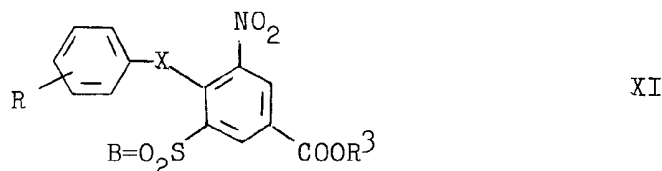
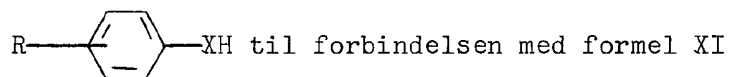
För karboksylgruppens forestring omdannes f.eks. karboksylsyren til et syreklorid, som ved tilsetning av alkoholer gir de tilsvarende estre med formel X.

Som alkohol for forestringen egner det seg spesielt lavere alkanoler med 1 - 4 C-atomer som metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol eller isobutanol.

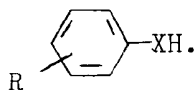
Det er fordelaktig å anvende dem i et 5- til 20-gangers molart overskudd eller samtidig anvende dem som oppløsningsmiddel.

Tert.-butylestrene kan fremstilles i henhold til andre fra litteraturen kjente fremgangsmåter.

I neste trinn omdannes estrene med formel X ved omsetning med forbindelser med formel

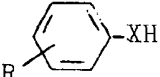


Overraskende nok har det vist seg at forbindelser med den generelle formel X, hvor R³ betyr alkyl, under vannfrie betingelser med godt resultat kan omsettes med forbindelser med den generelle formel



For dette kan man eksempelvis anvende fenol, 4-metylfenol, 3-metylfenol, 2-metylfenol, 4-klorfenol, 3-trifluor-metylfenol, 3,5-dimetylfenol, 2,4-dimetylfenol, 4-metoksyfenol, 3-metoksyfenol, 4-propylfenol, tiofenol og de analogt med fenolene substituerte tiofenoler. Andre eventuelt tilstedeværende funksjonelle grupper R, som OH-grupper eller NH₂-grupper, blokkeres med vanlige beskyttelsegrupper, f.eks. acylering.

Reaksjonen mellom forbindelse med formel X og XI kan gjennomføres uten oppløsningsmiddel, fortrinnsvis imidlertid i nærvær av et oppløsningsmiddel. Spesielt egnet er organiske oppløsningsmidler som etere og tert.-karboksamider, spesielt diglym, dimetylformamid eller heksametylfosforsyre-trisamid (HMPT).

Forbindelsene  anvendes som sådanne

i nærvær av baser, men også i form av sine alkali- eller jordalkalimetallsalter. Som baser kommer det til anvendelse alkoholat eller alkali-amider.

Tiofenol- og fenolderivatene omsettes i form av sine anioner, idet spesielt alkalisk saltene, og her fremforalt natrium- og kaliumsaltene har vist seg å virke bra.

Omsetningen kan gjennomføres i nærvær eller fravær av et oppløsningsmiddel. Uten oppløsningsmiddel oppvarmer man eksempelvis komponentene til temperaturer på 100 - 200°C, fortrinnsvis 140 - 180°C. De dannede produkter kan isoleres på vanlig måte, f.eks. ved oppløsning av smelteproduktene i et oppløsningsmiddel og etterfølgende utfelling ved tilsetning av vann eller et organisk ikke-oppløsningsmiddel.

Spesielt fordelaktig er imidlertid omsetningen med fenolat resp. tiofenolat i oppløsningsmiddel ved temperaturer på 100 - 200°C, fortrinnsvis 120 - 160°C.

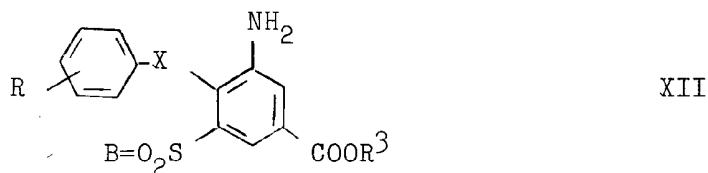
Som oppløsningsmiddel kommer det på tale organiske oppløsningsmidler, spesielt tertiære karboksamider, polyetere eller høykokende oppløsningsmiddel som HMPT eller tetrametylen-sulfon. Spesielt fordelaktig er omsetningen av estrene med formel X i tertiære karboksamider, f.eks. dimetylformamid eller dimetylacetamid. Alt etter valg av reaksjonstemperatur er reaksjonen avsluttet etter 1 - 6 timer.

Sluttproduktene med formel XI isoleres på vanlig måte, f.eks. ved at man først frafiltrerer de uorganiske salter og deretter utfeller reaksjonsproduktene ved tilsetning av et ikke-oppløsningsmiddel, eller ved at man innfører reaksjonsblandingen i vann eller is og isolerer det utfelte reaksjonsprodukt.

Deretter reduseres nitrogruppen til aminogruppen i benzosyrederivatene med formel XI. Dette kan gjennomføres på vanlig måte, f.eks. ved katalytisk hydrogenering. Som katalysator anvendes fortrinnsvis Raney-nikkel eller de vanlige edelmetallkatalysatorene, f.eks. palladium på kull eller platinaoksyd (f.eks. Organicum, side 271 - 277, side 507 - 510).

Som oppløsningsmiddel for reduksjonen anvendes fortrinnsvis organiske oppløsningsmidler som metanol eller etanol, etylacetat, dioksan eller andre polare oppløsningsmidler, spesielt amider som DMF, dimetylacetamid eller HMPT.

Man hydrogenerer ved værelsetemperatur og under normalt atmosfæretrykk eller ved forhøyet temperatur og forhøyet trykk, f.eks. 50°C og 100 atmosfærer i autoklav. Man får således tilsvarende 3-amino-derivater med formel XII

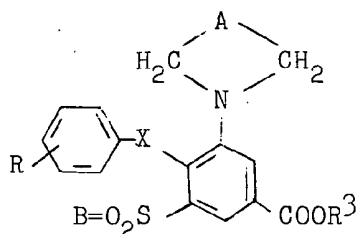


3-imidobenzosyrederivater med den generelle formel II ($Z=O$) (B = beskyttet aminogruppe) er tilgjengelig herifra ifølge forskjellige fremgangsmåter. Man får dem eksempelvis ved å omsette aminoforbindelser XII med for imiddannelse egnede dikarboksylsyrederivater. Omsetningen gjennomføres på tilsvarende måte som den ovennevnte omsetningen av forbindelsene III og IV.

Omsetningen kan lett følges ved tynnskiktkromatografi, da aminoforbindelsene XII fluoriserer ved 366 nm, mens de dannede forbindelser ikke fluoriserer.

Amidoforbindelsene med formel II, hvori B betyr en beskyttet aminogruppe og Z betyr to hydrogenatomer, fremstilles analogt med forbindelsene II, hvor Z betyr to H-atomer mens B betyr en ubeskyttet NR^1R^2 -gruppe, som omtalt ovenfor for forbindelsene med formel VII.

Ved reduksjon av forbindelsen med formel II med beskyttet sulfamylgruppe får man de i 3-stilling heterocyklisk substituerte benzosyrederivater med den generelle formel XIII



XIII

Reduksjonen foregår f.eks. ved hjelp av komplekse borhydrider i nærvær av Lewis-syrer som nærmere omtalt i NO-søknad 751470 som har ført til patent nr. 146745.

De salidiuretiske virksomme 5-sulfamoylbenzoesyrer med formel I ($R^3 = H$) får man ved alkalisk hydrolyse av forbindelsene med den generelle formel XIII ved at man oppvarmer den flere timer i natronlut eller kalilut på dampbad. Deretter forsåpes esteren og dessuten avspaltes beskyttelsesgruppen B.

De fra de nye mellomprodukter med formel II oppnådde diuretika med formel I er nye forbindelser, som har overraskende høy salidiuretiske egenskaper.

Eksempel 1

a) 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

34 g (ca. 0,1 mol) 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre oppløses i 150 ml metanol og oppvarmes til kokning. Deretter tildrypper man langsomt 5,4 ml konsentrert H_2SO_4 og oppvarmer blandingen 10 timer under tilbakesløp. Ved avkjølingen utkrystalliserer 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester. Denne kan omkrystalliseres fra metanol/acetone. Smeltepunkt $181-182^\circ C$.

b) 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

35 g (ca. 0,1 mol) 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester suspenderes i 150 ml metanol og hydrogeneres med Raney-nikkel (5-10%) i autoklav ved $40 - 50^\circ C$, og 100 ato. Den utfelte aminoforbindelse bringes i oppløsning på dampbad ved tilsetning av acetone og frafiltreres fra Raney-nikkel. Ved avkjøling utkrystalliserer 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester i ren form. Sm.p. $179^\circ C$.

c) 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler

16,1 g (0,05 mol) 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler oppløses i 150 ml absolutt dioksan og oppvarmes til kokning. Deretter tilsetter man under god omrøring jevnt men adskilt fra hverandre dråpevis en oppløsning av 11,6 g (0,075 mol) ravsyre-diklorid i 50 ml absolutt aceton og en oppløsning av 8 ml pyridin i 50 ml absolutt aceton og oppvarmer blandingen under tilbakesløp. Etter ca. 2 timer er reaksjonen avsluttet. Blandingen inndampes og den gjenblivende olje opptas med en liten mengde metanol. Etter kort tid utkrystalliserer 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler. Ved tilsetning av en liten mengde vann gjøres krystallisasjonen fullstendig. Omkrystallisering fra metanol/aceton. Smeltepunkt 270°C.

c1) 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler sammen-smeltes med 2- til 3- ganger molar mengde ravsyreanhydrid i ca. 2 timer ved 160 - 180°C. Ved avkjøling og tilsetning av metanol utkrystalliserer 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler.

Overføring i 3-N-pyrrolidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre

12,3 g (0,03 mol) 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyremetyler oppløses resp. suspenderes i 100 ml absolutt diglym. Hertil setter man direkte 9 g bortrifluorid-eterat og tildrypper deretter ved værelsetemperatur under god omrøring en oppløsning av 2,4 g (ca. 0,063 mol) NaBH₄ i 80 ml diglym. Da reaksjonen er eksotermisk, må man avkjøle med isvann. Reaksjonen er i normale tilfelle avsluttet etter tildrypningen og kort etteromrøring.

Deretter spaltes overskuddet av reduksjonsmiddel med en liten mengde vann (skumming!), oppløsningen filtreres og ca. 300 ml vann tilsettes under omrøring. Den utkrystalliserte 3-N-pyrrolidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler omkrystalliseres fra metanol og fåes som hvite krystaller med smeltepunkt 191 - 192°C.

NMR-data: (CDCl₃, 60 MHz, TMS i standard) δ = 1,73 (m; 4H), δ = 3,26 (m; 4H), δ = 3,91 (s; 3H), δ = 5,0 (s; 2H), δ = 6,6 - 8,0 (m; 7H) i ppm.

61 g 3-N-pyrrolidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler suspenderes i 350 ml 1-normal NaOH og oppvarmes 1 time på vannbad. Fra denne klare oppløsning utfeller man 3-N-pyrrolidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre med 2-normal HCl under god omrøring. Det nesten rene råprodukt kan omkrystalliseres

fra metanol/vann.

Lysegule krystallskjell med smeltepunkt 225 - 227°C under spaltning.

NMR-data: (D_6 -DMSO, 60MHz, TMS) δ = 1,67 (kv-s; 4H), δ = 3,21 (kv-s; 4H), δ = 6,6 - 8,0 (m; 9H) i ppm ("kv-s" = kvasi-s).

Eksempel 2

3-N-glutarimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre-metylester

16,1 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre-metylester oppløses i 150 ml absolutt dioksan og oppvarmes til kokning. Deretter tilsetter man dråpevis under god omrøring jevnt en oppløsning av 16,8 g glutarsyrediklorid i 50 ml absolutt aceton og en oppløsning av 8 ml pyridin i 50 ml absolutt aceton og oppvarmer blandingen ca. 3 timer under tilbakesløp, da reaksjonen er avsluttet. Blandingen inndampes og oppvarmes med en liten metanolmengde. Etter kort tid utkrystalliserer 3-N-glutarimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre-metylesteren. Den kan omkrystalliseres fra glykolmonometyleter. Hvite krystaller med smeltepunkt 312 - 314°C under spaltning.

Overføring i 3-N-piperidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre

15 g 3-N-glutarimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre-metylester suspenderes i 200 ml diglym (dietylenglykoldimetyleter) og blandes med 10 ml bortrifluorid-eterat. Deretter tilsetter man langsomt under god omrøring en oppløsning av 3 g $NaBH_4$ i 150 ml diglym ved værelsetemperatur. Deretter spaltes overskuddet av reduksjonsmidlet med en liten mengde vann, oppløsningen filtreres og 500 ml vann tilsettes under omrøring. Den utkrystalliserte 3-N-piperidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre-metylester kan omkrystalliseres fra alkohol. Hvite krystaller med smeltepunkt 198 - 199°C.

NMR-data: (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 1,1 (kv-s; 6H), δ = 2,86 (kv-s; 4H), δ = 3,92 (s; 3H), δ = 6,7 - 8,1 (m; 9H) i ppm.

8 g 3-N-piperidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre-metylester suspenderes i 50 ml 1-normal NaOH og oppvarmes på dampbad til en klar oppløsning er dannet. Den dannede 3-N-piperidino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzozsyre utfelles med 2-normal HCl og omkrystalliseres fra metanol/vann.

Hvite krystaller med smeltepunkt 258 - 260°C.

NMR-data: (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 1,08 (kv-s; 6H), δ = 2,9 (kv-s; 4H), δ = 6,65 - 8,2 (m; 9H) i ppm.

Eksempel 33-N-(4-metylglutarimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler

16 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler og 15 g 4-metylglutarsyreanhydrid blandes til en gröt under tilsetning av en liten mengde diglym og oppvarmes 2 - 3 timer til 160 - 180°C. 3-N-(4-metylglutarimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler utfelles ved tilsetning av metanol.

Ved omkrystallisering fra glykolmonometyler fåes hvite krystaller med smeltepunkt 315°C.

Overføring i 3-N-(4-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre

10,3 g 3-N-(4-metylglutarimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler suspenderes i 100 ml diglym og 6,5 ml BF₃-eterat tilsettes. Deretter tilsettes ved værelsetemperatur dråpevis en opplösning av 1,9 g NaBH₄ i 100 ml diglym. Etter tildrypning etteromrører man ytterligere 15 minutter og utfeller deretter 3-N-(4-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyremetyleren med vann.

Farveløse krystaller fra metanol med smeltepunkt 143 - 144°C.

Metyleren oppvarmes med 1-normal NaOH på vannbad til det er dannet en klar opplösning. Ved tilsetning av 2-normal HCl utfelles 3-N-(4-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyren. Hvite krystaller fra metanol/vann med smeltepunkt 243 - 244°C.

Eksempel 43-N-(3-metylsuccinimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler

16 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler og 15 g 3-metylpravsyreanhydrid sammensmeltes med en liten mengde diglym i en åpen kolbe og holdes 2,5 time ved ca. 180°C. Ved tilsetning av metanol utkrystalliserer 3-N-(3-metylsuccinimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyleren. Fra glykolmonometyler hvite krystaller med smeltepunkt 272°C.

Overføring i 3-N-(3-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre

17 g 3-N-(3-metylsuccinimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyler suspenderes i 150 ml diglym. Etter tilsetning av 11 ml BF₃-eterat tildrypper man under isavkjøling en opplösning av 3 g NaBH₄ i 150 ml diglym. Etter tildrypningen utfelles den dannede 3-N-(3-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metyleren med vann. Hvite krystaller fra metanol med smeltepunkt 145°C.

9 g 3-N-(3-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylsyre-metylester oppvarmes i 1-normal NaOH på vannbad til det er dannet en klar oppløsning. Deretter utfellesses 3-N-(3-metylpyrrolidino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre ved værelsetemperatur med 2-normal HCl og omkrystalliseres fra metanol/vann.

Hvite krystaller med smeltepunkt 206 - 208°C.

Eksempel 5

3-N-maleinimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

16 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester og 15 g maleinsyreanhydrid oppvarmes med en liten mengde diglym i åpen kolbe til ca. 180°C. Etter 3 timer lar man reaksjonsblandingen avkjøle og tilsetter metanol og en liten mengde vann. 3-N-maleinimido-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester faller ut ved lengere tids henstand. Omkrystallisering fra metanol gir hvite krystaller med smeltepunkt 197 - 198°C.

Eksempel 6

3-N-(ω-klorbutyrylamino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

24 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester og 7,5 ml pyridin i 100 ml absolutt dioksan og 21,2 g ω-klor-smørsyreklorid i 100 ml absolutt aceton settes i løpet av ca. 2 timer langsomt og jevnest mulig dråpevis til 100 ml kokende absolutt dioksan. Etter 1 time omrøring inndampes oppløsningen. Den gjenværende olje opptas med en liten mengde aceton og inn-dryppes i sivann under kraftig omrøring. 3-N-(ω-klorbutyrylamino)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzoesyremetylesteren faller ut og omkrystalliseres fra metanol. Smeltepunkt 151 - 153°C.

Eksempel 7

3-N-succinimido-4-fenyltio-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

5,8 g 3-amino-4-fenyltio-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester blandes med 5,9 g ravsyreanhydrid og sammensmeltes ved 170°C. Etter 5 timer tilsetter man forsiktig metanol under avkjøling. Stoffet utkrystalliserer og omkrystalliseres fra glykolmonometyleter. Smeltepunkt 250 - 251°C.

Overføring i 3-N-pyrrolidino-4-fenyltio-5-sulfamoylbenzoesyre

14,7 g av imidet ovenfor suspenderes i 100 ml diglym og blandes med 10 ml BF₃-eterat. Deretter tilsetter man under isavkjøling dråpevis en oppløsning av 2,8 g NaBH₄ i 100 ml diglym. Etter ytterligere 0,5 time omrøring ved værelsetemperatur spaltes overskuddet av reduksjonsmidlet ved tilsetning av en liten vannmengde. Deretter utfellesses 3-N-pyrrolidino-4-fenyltio-5-sulfamoyl-

benzsyre-metylesteren med vann og omkrystalliseres fra metanol. Gule krystaller med smeltepunkt 139-140°C.

Esteren oppvarmes med 1-normal NaOH på dampbad til det er dannet en klar oppløsning, hvorefter den dannede syre utfelles med 1-normal saltsyre ved pH 3-4.

Ved omkrystallisering fra metanol/vann fåes gule krystaller med smeltepunkt 238-239°C.

Eksempel 8

4-fenoksy-3-N-succinimido-5-metylsulfamoyl-benzosyremetylester

71 g 3-amino-4-fenoksy-5-metylsulfamoyl-benzosyremetylester (smeltepunkt 188°C) sammensmeltes med 87 g ravsyreanhydrid ved 180 - 190°C. Etter 5 timer blander man smelten forsiktig med metanol og deretter med samme mengde vann idet imidet utkrystalliseres. Man får 4-fenoksy-3-N-succinimido-5-metylsulfamoyl-benzosyremetylester fra metanol med smeltepunkt 249 - 250°C.

Overføring til 4-fenoksy-3-(1-pyrrolidiny1)-5-metylsulfamoyl-benzosyre

67 g 4-fenoksy-3-N-succinimido-5-metylsulfamoyl-benzosyremetylester oppløses i 300 ml absolutt diglym og blandes med 40 ml bortrifluorideterat. Man avkjøler til -10°C og tilsetter langsomt og under god omrøring dråpevis en oppløsning av 12,1 g NaBH₄ i 300 ml diglym. Temperaturen får derved ikke overstige 10°C. Etter tildrypningen omrører man ytterligere 10 minutter og blander blandingen deretter forsiktig med vann. (oppskumning). Ved fortsatt tilsetning av vann utfeller reaksjonsproduktet. Ved omkrystallisering fra metanol får man 4-fenoksy-3-(1-pyrrolidiny1)-5-metylsulfamoyl-benzosyremetylester med smeltepunkt 138 - 139°C.

54 g av den dannede metylester suspenderes i 500 ml 1-normal NaOH og oppvarmes under omrøring på dampbad. Når det er dannet en klar oppløsning, lar man den avkjøle og feller ut den frie syren med 1-normal HCl. Etter omkrystallisering fra metanol/vann får man forbindelsen 4-fenoksy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-metylsulfamoyl-benzosyre med smeltepunkt 245 - 248°C under spaltning.

Eksempel 9

a) 3-nitro-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyre

124 g (0,9 mol) kaliumkarbonat oppløses i 800 ml vann. Til denne oppløsning setter man porsjonsvis 1,6 mol p-kresol og deretter 112 g (0,4 mol) 2-klor-3-nitro-5-karboksybenzensulfonamid og varmer oppløsningen til 85°C. Man omrører 16 timer ved denne temperatur, avkjøler til 25 - 30°C og surgjør til pH 1 med konsentrert saltsyre. Den derved utfelte olje separeres fra vannfasen og underkastes destillasjon med vanddamp. Alternativt kan man også innstille en pH på 8 - 9, utryste overskuddet av fenol med etylacetat og deretter surgjøre vannfasen. Når overskuddet av p-kresol er fraseparert på denne måte, utkrystalliserer produktet ved avkjøling. Ved omkrystallisering fra aceton/H₂O får man 3-nitro-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyre med smeltepunkt 236°C.

b) 3-nitro-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyremetylester

Det i eksempel 10 a) dannede råprodukt oppløses i metanol og varmes til kokning. Deretter tilsetter man 5-10% konsentrert svovelsyre (i forhold til den anvendte benzosyre) og koker blandingen 8 timer under tilbakesløp. Oppløsningen inndampes nu til en tredjedel og avkjøles til 5 - 10°C. Metylesteren utkrystalliserer: krystaller med smeltepunkt 161 - 162°C.

c) 3-amino-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyremetylester

45 g 3-nitro-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyre-metylester suspenderes i 150 ml etylacetat og hydrogeneres med Raney-nikkel 5 timer ved 50°C og 100 atmosfære hydrogentrykk. Etter avkjøling adskilles oppløsningen fra Raney-nikkel og inndampes til tørrhet. De ved omkrystallisering fra metanol/H₂O dannede krystaller av 3-amino-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyremetylester smelter ved 183 - 185°C.

d) 3-N-succinimido-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyremetylester

27 g (ca. 0,08 mol) 3-amino-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyremetylester sammensmeltes med 24 g (ca. 0,24 mol)

ravsyreanhydrid i 4 timer ved 170 - 190°C. Ved smeltens avkjøling tilsetter man forsiktig metanol og en liten mengde vann. Imidet faller ut og omkrystalliseres fra metanol/vann. Krystaller med smeltepunkt 240 - 241°C.

Overføring til 4-(4'-metylfenoksy)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre

25,6 g 3-N-succinimido-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler suspenderes i 150 ml absolutt diglym og blandes med 16 ml BF₃-eterat. Deretter tilsetter man langsomt under isavkjøling dråpevis en oppløsning av 4,6 g NaBH₄ i 200 ml absolutt diglym under god omrøring. Temperaturen skal såvidt mulig derved ikke overstige 20°C. Etter 15 minutter fortsatt omrøring utfeltes produktet endelig med vann. Ved omkrystallisering fra metanol fåes krystaller med smeltepunkt 156 - 157°C.

Den dannede metylester suspenderes i 1-normal NaOH og oppvarmes på dampbad til det er dannet en klar oppløsning. Denne filtreres og surgjøres til pH 3. Den utfelte forbindelse 4-(4'-metylfenoksy)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre omkrystalliseres fra metanol; lysegule krystaller med smeltepunkt 230 - 233°C under spaltning.

Eksempel 10

a) 3-nitro-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre

Reaksjonen gjennomføres analogt eksempel 9 a) med p-metoksyfenol. Produktet omkrystalliseres fra aceton/vann og har et smeltepunkt på 233 - 234°C.

b) 3-nitro-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 b). Omkrystallisering fra metanol. Smeltepunkt 150 - 152°C.

c) 3-amino-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 c). Omkrystallisering fra metanol. Smeltepunkt 176 - 177°C.

d) 3-N-succinimido-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 d). Smeltepunkt 226 - 227°C.

Overføring til 4-(4'-metoksyfenoksy)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre

4-(4'-metoksyfenoksy)-3(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre ble fremstillet analogt eksempel 9 og omkrystallisert fra metanol/vann. Lysegule krystaller med smeltepunkt 228-229°C.

Eksempel 11a) 3-nitro-4-(3',5'-dimetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre

Reaksjonen gjennomføres analogt eksempel 9 a) med 3,5-dimetylfenol. Det dannede råprodukt forestres direkte.

b) 3-nitro-4-(3',5'-dimetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 b). Omkrystallisering fra metanol. Smeltepunkt 197 - 198°C.

c) 3-amino-4-(3',5'-dimetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 c). Omkrystallisering fra metanol. Smeltepunkt 195 - 196°C.

d) 3-N-succinimido-4-(3',5'-dimetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 d). Omkrystallisering fra metanol. Smeltepunkt sintrer fra og med 220°C.

Overføring til 4-(3',5'-dimetylfenoksy)-3(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre

Analogt eksempel 9 . 4-(3',5'-dimetylfenoksy)-3(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyren omkrystalliseres fra metanol/vann. Smeltepunkt 246 - 248°C under spalting.

Eksempel 11ba) 3-nitro-4-(4'-klorfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre

Analogt eksempel 9 a) med p-klorfenol. Omkrystallisering fra aceton/vann: smeltepunkt 248°C.

b) 3-nitro-4-(4'-klorfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 b); omkrystallisering fra metanol: smeltepunkt 171 - 172°C.

c) 3-amino-4-(4'-klorfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 c): omkrystallisering fra metanol: smeltepunkt 198 - 199°C.

d) 3-N-succinimido-4-(4'-klorfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyremetyler

Analogt eksempel 9 d): omkrystallisering fra metanol: smeltepunkt 266 - 267°C.

Overføring i 4-(4'-klorfenoksy)-3(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre

Analogt eksempel 9, omkrystallisering fra metanol: smeltepunkt 253 - 254°C.

Eksempel 12a) 3-nitro-4-(3'-trifluormetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre

Analogt eksempel 9a) med 3-trifluormetylfenol. Om-

150681

20

krystallisering fra aceton/vann: sm.p. 210 °C.

b) 3-nitro-(3'-trifluormetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

Analogt eksempel 9 b) omkrystallisering fra metanol:

sm.p. 141-143 °C.

c) 3-amino-4-(3'-trifluormetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

Analogt eksempel 9c), omkrystallisering fra metanol:

sm.p. 186-187 °C.

d) 3-N-succinimido-4-(3'-trifluormetylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

Analogt eksempel 9d), omkrystallisering fra metanol:

sm.p. 227-228 °C.

Overføring til 4-(3'-trifluormetylfenoksy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre

Analogt eksempel 9, omkrystallisering fra iseddik:

sm.p. 230-234 °C.

Eksempel 13

a) 3-N-(3-metylsuccinimido)-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

20 g 3-amino-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester (se eks. 9c) sammensmeltes med 18 g metylravsyreanhydrid i 3 timer ved 180 °C. Ved smeltens avkjøling utkrystalliseres produktet ved tilsetning av metanol. Det omkrystalliseres fra aceton/vann. Sm.p. 229-230 °C.

Overføring til 4-(4'-metylfenoksy)-3N-(3-metylpyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre

22 g 3-N-(3-metylsuccinimido)-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester suspenderes i 200 ml abs. diglym og blandes med 13 ml BF₃-eterat. Ved en temperatur mellom -5 °C og 0 °C til-drypper man deretter langsomt under god omrøring en oppløsning av 3,3 g NaBH₄ i 200 ml diglym. Etter 1 time fortsatt omrøring utfelles det dannede produkt med vann. Krystallisasjon fra metanol/vann. Sm.p. 177-178 °C.

14 g metylester suspenderes i 150 ml 1-n NaOH og oppvarmes på dampbad under god omrøring. Når en klar oppløsning er dannet, fortsetter man omrøringen ytterligere 1 time og surgjør deretter under isavkjøling med 2-n HCl til en pH på ca. 3. Det utfelte produkt frases, vaskes godt med vann og omkrystalliseres fra metanol/vann. Sm.p. 220-221 °C.

Eksempel 14

a) 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzoesyre

Til en oppløsning av 58,9 g (0,25 mol) 4-klor-5-sulfamoylbenzoesyre i 183 g (2,5 mol) dimetylformamid (DMF) settes ved -10 °C dråpevis 90 ml (1,25 mol) tionylklorid. Deretter lar man oppløsningen oppvarmes til romtemperatur, etteromrører i 2 timer, og heller blandingen på is, filtrerer utfellingen og vasker den med vann til nøy-

tral reaksjon. Man får 4-klor-5-N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyre (i meget godt utbytte) som krystalliserer med sm.p. 266-267°C.

b) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyre

Til 60 ml 20-% oleum settes under avkjøling dråpevis 42 ml rykende salpetersyre, hvorefter man langsomt tilsetter 34,9 g (0,12 mol) 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyre. Etter 24 timers omrøring ved 55 - 60°C avkjøles oppløsningen til værelsetemperatur og helles deretter på is, hvorefter utfelningen vaskes med vann til nøytral reaksjon. Man får 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyre i krystaller med smeltepunkt 272 - 276°C.

c) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyremetylester

50,4 g (0,15 mol) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyre oppvarmes 1 time under tilbakelep i en oppløsning av 150 ml tionylklorid, som inneholder 5 dråper DMF. Etter avdrivning av den overskytende tionylklorid i vakuum suspenderes det faste syreklorid i 200 ml metanol. Suspensjonen kokes 0,5 timer under tilbakelep, avkjøles deretter, filtreres og vaskes med kald metanol.

Man får 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyremetylester i form av krystaller med smeltepunkt 168 - 169°C.

d) 3-nitro-4-fenoksy-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyremetylester

En oppløsning av 105 g (0,3 mol) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyremetylester og 47,5 g (0,36 mol) kaliumfenolat i 600 ml DMF kokes 2 timer under tilbakelep. Etter avkjøling og filtrering av kaliumkloridet helles oppløsningen på is/vann og etteromrøres 1 time. Utfelningen filtreres, vaskes med vann og tørkes. Etter råproduktets oppløsning i 900 ml aceton klares oppløsningen med kull, inndampes til 500 ml og fortynnes med 1 l metanol. Etter 1 times omrøring ved 10°C filtreres utfelningen og vaskes med kald metanol.

Man får 3-nitro-4-fenoksy-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonfylbenzosyremetylester i form av krystaller med smeltepunkt 191 - 193°C.

e) 3-amino-4-fenoksy-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester

61 g (0,15 mol) 3-nitro-4-fenoksy-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester hydrogeneres ved værelsetemperatur og normaltrykk 8 timer med Raney-nikkel i metanol. Etter filtrering suspenderes katalysatoren i varm DMF og filtreres, hvorefter DMF-filtratet helles på is/vann.

Man får 3-amino-4-fenoksy-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester i form av krystaller med smeltepunkt 255 - 256°C.

f) 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester

30 g 3-amino-4-fenoksy-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester sammensmeltes ved 180°C med 26 g ravsyreanhydrid. Etter ca. 2 timers reaksjonstid utfelles det dannede imid med metanol. Ved omkrystallisering fra n-butanol får man imidet i meget godt utbytte med smeltepunkt 283 - 284°C. Overføring til 4-fenoksy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimetylamino-metylenamino-sulfonylbenzosyre.

23 g (0,05 mol) 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester suspenderes i 200 ml dietylenglykoldimetylester (diglym) og blandes med 13 ml BF₃-eterat (0,1 mol). Deretter tilsetter man langsam og under avkjøling dråpevis en oppløsning av 3,8 g (0,1 mol) NaBH₄ i 200 ml diglym og holder derved temperaturen mellom -10°C og +5°C. Deretter lar man reaksjonsblandingen anta værelsetemperatur, idet det dannes en klar oppløsning. Etter 1,25 timer er reaksjonen avsluttet. Ved tilsetning av vann utfeller produktet. Ved omkrystallisering fra metanol får man 4-fenoksy-3(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyreester med smeltepunkt 189 - 190°C.

13 g (ca. 0,03 mol) 4-fenoksy-3(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimetylamino-metylenamino-sulfonyl-benzosyre-metylester suspenderes i 100 ml 2-normal NaOH og forsåpes under god omrøring ved 80 - 90°C. Når det er dannet en klar oppløsning etteromrøres ytterligere i en time ved samme temperatur. Man avkjøler deretter til 0°C og tilsetter under god omrøring langsomt 110 ml 2-normal saltsyre. Etter en halv times kraftig etteromrøring frasuger man det i meget fin form utfelt produkt godt. Stoffet omkrystalliseres

fra metanol/vann. Lysegule krystallskjell med smeltepunkt 226 - 228°C.

Eksempel 15

Den i eksempel 18 angitte reaksjonsrekkefølge gjentas med den forskjell at forbindelsen 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester anvendes som utgangsforbindelse.

a) 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester

Til en oppløsning av 74,9 g (0,3 mol) 4-klor-5-sulfamoyl-benzosyre-metylester i 183 g (2,5 mol) dimetylformamid settes ved -10°C dråpevis 90 ml (1,25 mol) tionylklorid, hvorefter reaksjonsblandingen ble opparbeidet på den i eksempel 18 omtalte måte. Man får 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester med smeltepunkt 174 - 176°C.

b) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester

Under samme betingelser som angitt i eksempel 14 b) omsettes 36,5 g (0,12 mol) 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester. Man får en blanding av 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre og 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester. Blandingen separeres ved behandling med en 5%-ig vannoppløsning av natriumkarbonat. Man får 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-metylester med smeltepunkt 168 - 169°C og etter surgjøring 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre med smeltepunkt 270 - 272°C, som på den i eksempel 18 c) angitte måte likeledes kan omdannes til esteren.

Den fortsatte omsetning gjennomføres deretter i henhold til den i eksempel 14 angitte reaksjonsrekkefølge.

Eksempel 16

Den i eksempel 15 beskrevne nitrering gjennomføres med den forskjell at man i stedet for metylesteren anvender etylesteren.

a) 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-etylester

Til en oppløsning av 65 g (0,25 mol) 4-klor-4-sulfamyl-benzosyre-etylester i 183 g (2,5 mol) DMF ble det ved -10°C dråpevis satt 90 ml (1,25 mol) tionylklorid, hvorefter reaksjonsblandingen opparbeides på den i eksempel 1 beskrevne måte. Man får 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre-etylester

i form av krystaller med smeltepunkt 119 - 121°C.

b) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyreetyler

Under samme betingelser som angitt i eksempel 14 b) omsettes 38,3 g (0,12 mol) 4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyreetyler. Separeringen av nitroesteren og nitrosyren gjennomføres på den i eksempel 19b) omtalte måte. Man får 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyreetyler i form av krystaller med smeltepunkt 182 - 184°C, og etter vannoppløsningens surgjøring 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre i form av krystaller med smeltepunkt 270 - 272°C.

Eksempel 17

Den i eksempel 14 a) - c) angitte reaksjonsrekkefølge gjentas for fremstillingen av 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetyler.

a) 3-nitro-4-fenylmerkpto-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler

En oppløsning av 21 g (0,06 mol), 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonylbenzosyremetyler, 7,7 g (0,07 mol) tiofenol og 8,2 g (0,077 mol) natriumkarbonat i 100 ml DMF kokes 2 timer under tilbakelöp. Etter avkjöling og filtrering helles opplösningen på is/vann og etteromröres 1 time. Utfelningen filtreres, vaskes med vann og torkes. Råproduktet omkrystalliseres fra aceton/metanol. Man får 3-nitro-4-fenylmerkpto-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler som krystaller med smeltepunkt 207°C.

b) 3-amino-4-fenylmerkpto-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler

2 g (0,0047 mol) 3-nitro-4-fenylmerkpto-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler hydrogeneres med Raney-nikkel 8 timer ved værelsetemperatur og normaltrykk i 30 ml DMF. Katalysatoren suges fra, vaskes med varm DMF og DMF-filtratet helles på is/vann.

Man får 3-amino-4-fenylmerkpto-5-N,N-dimetylamino-metylenaminosulfonyl-benzosyremetyler fra aceton som krystaller med smeltepunkt 214 - 215°C.

c) 3-N-succinimido-4-fenylmerkpto-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler

35 g (0,089 mol) 3-amino-4-fenylmerkpto-5-dimetyl-

aminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler utrives med 26,6 g (0,2668 mol) ravsyreanhydrid og smeltes 2 timer ved 175°C. Etter avkjøling til 150°C fortynnes med 100 ml DMF, hvorefter oppløsningen langsam helles på is/vann. Felningen frasuges, tørkes og omkrystalliserer fra DMF/metanol. Smeltepunkt 261 - 263°C.

Overføring til 4-fenylmerkapt-3(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyre

Til en oppløsning av 32 g 3-N-succinimido-4-fenylmerkapt-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler og 17,5 ml BF₃-eterat i 135 ml absolutt diglym settes under god omrøring dråpevis en oppløsning av 5,1 g NaBH₄ i 135 ml absolutt diglym ved en temperatur på 0 - 10°C. Etter 2 timer hydrolyseres og produktet utfelles ved tilsetning av vann.

Det utfelte råprodukt oppvarmes med 2-normal NaOH under tilbakesløp til det er dannet en klar oppløsning. 4-fenylmerkapt-3(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzosyren utfelles med 2-normal HCl og omkrystalliserer fra metanol/vann. Smeltepunkt 237 - 238°C.

Eksempel 18

a) 3-amino-4-fenylmerkapt-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler

En oppløsning av 110 g 3-nitro-4-fenylmerkapt-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler i 400 ml DMF hydrogeneres 8 timer ved 40°C og 100 atmosfærer over ca. 10 g Raney-nikkel. Katalysatoren frafiltreres og oppløsningen helles på is. Utfelningen filtreres, tørkes og omkrystalliseres fra acetone. Smeltepunkt 214 - 215°C.

b) 3N-(3-metylsuccinimido)-4-fenylmerkapt-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler

40 g (0,1 mol) 3-amino-4-fenylmerkapt-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler sammensmeltes med 34 g (0,3 mol) metylravsyreanhydrid i 2,5 timer ved 175°C. Etter avkjøling til 150°C fortynnes med 100 ml DMF, hvorefter oppløsningen langsomt helles på is/vann. Utfelningen frasuges og omkrystalliseres fra metanol. Smeltepunkt 206 - 207°C.

Overføring til 4-fenylmerkapt-3(1-(3-metylpyrrolidinyl))-5-sulfamoylbenzosyre

Til en oppløsning av 29,4 g 3-N-(3-metylsuccinimido)-4-fenylmerkapt-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzosyremetyler og 15,9 ml BR₃-eterat i 120 ml absolutt diglym setter

150681

man ved 0 - 10°C dråpevis en oppløsning av 4,65 g NaBH₄ i 120 ml absolutt diglym. Etter 2 timers omrøring utfeller man reaksjonsproduktet ved forsiktig tilsetning av vann. Omkrystallisering fra metanol: smeltepunkt 147 - 148°C.

4 g av esteren oppvarmes 2 timer under tilbakeløp i 40 ml 2-normal NaOH. En klar oppløsning dannes. Etter avkjøling og surgjøring med 2-normal HCl til pH 2 - 3 faller det ut 4-fenylmerkapt-3-[1-(3-metyl-pyrrolidiny)]-5-sulfamoylbenzosyre. Den omkrystalliseres fra metanol/vann. Gule krystaller med smeltepunkt 216 - 217°C.

Eksempel 19

a) 3-N-(3-klorsuccinimido)-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzosyremetylester

51,4 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamoylbenzosyremetylester blandes med 62,5 g klorravsyreanhydrid og smeltes sammen 1 - 2 timer ved 180°C. Smelten stivner etter ca. 1 time. Ved tilsetning av CH₃OH krystalliserer produktet. Krystallmassen sugfiltreres og vaskes godt med CH₃OH. Imidet kan omkrystalliseres fra aceton/DMF/H₂O. Man får hvite krystaller med smeltepunkt 247 - 249°C under spaltning.

Overføring til 4-fenoksy-3-(3-klor-1-pyrrolidiny)-5-sulfamoylbenzosyre

33 g (0,075 mol) imid suspenderes i 200 ml diglym og 22,7 g bortrifluorideterat (0,16 mol) tilsettes. Deretter drypper man under isavkjøling dertil en oppløsning av 5,9 g (0,155 mol) NaBH₄ i 250 ml diglym. Man omrører ytterligere 1/2 time etterpå ved værelsetemperatur og hydrolyserer til slutt med 2 n HCl. Produktet faller ut som en olje ved tilsetning av H₂O. Oljen fraskilles og tas opp i litt varm metanol. Ved avkjøling utkrystalliserer 4-fenoksy-3-(3-klor-1-pyrrolidiny)-5-sulfamoylbenzosyremetylester med smeltepunkt 170 - 171°C.

Esteren suspenderes i 1 n NaOH og oppvarmes på dampbad til klar oppløsning. Produktet felles ut kalt med 2 n HCl (pH 3-4) og omkrystalliseres fra CH₃OH/H₂O. Eventuelt opptredende rødfarvning kan fjernes i acetonoppløsning ved gelfiltrering med kiselgel.

Hvitgule krystaller med smeltepunkt 231 - 232°C.

Eksempel 20

3-N-(3-klorsuccinimido)-4-(4'-metylphenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

25 g 3-amino-4-(4'-metylphenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

metylenaminosulfonylbenzoesyre-metylester smeltes sammen med 25,9 g klorravsyreanhydrid ved 180°C. Etter ca. 2,5 time er reaksjonen avsluttet, og den dannede imid felles ut med CH₃OH. Hvite krystaller med smeltepunkt 294 - 295°C (ved 215 - 216°C sintrer stoffet).

Overføring til 4(4'-metylfenoksy)-3-(3-pyrrolin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoesyre

20 g imid suspenderes i diglym og 10,3 ml BF₃-etereat tilsettes. Deretter tildrypper man ved værelsetemperatur en diglymopløsning på 3,1 g NaBH₄ og omrører 2 - 3 timer etterpå. Produktet felles ut som olje med litt 2 n HCl og meget vann, fraskilles og forsåpes med 2 n NaOH på dampbad. Fra den klare oppløsning feller man ut produktet med 2n HCl. Det dreier seg om en blanding av 4(4'-metylfenoksy)-3-pyrrolin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoesyre og 4(4'-metylfenoksy)-3-(3-klor-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre. Blandingen tørkes, oppløses i DMSO og 5 ganger den molare mengde kalium-t-butylat tilsettes. Man oppvarmer blandingen 2 - 3 timer ved 120°C, surgjør deretter ved værelsetemperatur med 2-normal HCl og feller produktet ut med H₂O. Man får 4(4'-metylfenoksy)-3-(3-pyrrolin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoesyre ved omkrystallisering fra CH₃OH/H₂O eller acetonitril som hvitgule krystaller med smeltepunkt 270 - 272°C.

Eksempel 21

a) 3-nitro-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzoesyre-metylester

Reaksjonen gjennomføres analogt eksempel 14 d) med kalium-4-metoksyfenolat. Det råe produkt anvendes direkte i hydreringen.

b) 3-amino-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonyl-benzoesyre-metylester

Den råe 3-nitroforbindelse (25 a) hydrogeneres 8 timer med Raney-nikkel i DMF ved 50°C og 50 atmosfærer. Det dannede amin skilles fra Raney-nikkelet og felles ut fra DMF-oppløsningen med vann. Omkrystallisering fra metanol; hvite krystaller med smeltepunkt 141 - 143°C.

c) 3-N-(3-metylsuccinimido)-4-(4'-metoksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzoesyre-metylester

16 g (0,045 mol) av aminoforbindelsen (21b) smeltes sammen med 14 g metylravsyreanhydrid ved 180°C. Etter ca. 2 timer blander man ved avkjøling den fortsatt flytende blanding med CH₃OH.

Imidet krystalliserer langsomt ut. Det omkrystalliseres fra CH_3OH /aceton. Hvite krystaller med smeltepunkt $207 - 208^\circ \text{C}$.
Overføring til 4-(4'-metoksyfenoksy)-3-(3-metyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzosyre

16,5 g (0,033 mol) imid (25 c) suspenderes i 150 ml absolutt diglym og 9 ml bortrifluorideterat tilsettes. Deretter drypper man under omrøring ved $0 - 10^\circ \text{C}$ en oppløsning av 2,7 g NaBH_4 i 150 ml diglym til dette. Man omrører i 15 minutter deretter ved værelsetemperatur og feller ut produktet med litt HCl og meget vann. Det råe produkt suspenderes i 2 n NaOH og oppvarmes til en klar oppløsning. Ved surgjøring til pH 3 får man den frie syre, som kan omkrystalliseres fra $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$. Lysegule krystaller med smeltepunkt 190°C .

Eksempel 22

a) 3-nitro-4-(4'-fluorfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenamino-sulfonylbenzosyremetylester

En oppløsning av 210 g (0,6 mol) 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester og 120 g natrium-4-fluorfenolat i 800 ml absolutt DMF omrøres 3 - 4 timer ved $120 - 130^\circ \text{C}$. Deretter drypper man den kolde oppløsning langsomt under kraftig omrøring inn i 4 - 5 l isvann. Det utfelte produkt frafiltreres under sug, vaskes godt med vann, utrives med aceton varmt og omkrystalliseres deretter fra glykolmonometyleter. Lysegule krystaller med smeltepunkt $224 - 225^\circ \text{C}$.

b) 3-amino-4-(4'-fluorfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenamino-sulfonylbenzosyremetylester

140 g av nitroforbindelsen oppløses i DMF og hydrogeneres 8 timer med Raney-nikkel ved 50°C og 50 atm. Deretter frafiltreres under sug Raney-nikkelet og oppløsningen dryppes inn i isvann. Det utfelte stoff fraskilles og vaskes med CH_3OH og deretter med eter. Det praktisk talt rene stoff kan omkrystalliseres fra glykolmonometyleter.

Hvite krystaller med smeltepunkt $234 - 236^\circ \text{C}$.

c) 3-N-succinimido-4-(4'-fluorfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylen-aminosulfonylbenzosyremetylester

31,6 g (0,08 mol) av aminoforbindelsen smeltes sammen med 20 g ravsyreanhydrid ved $180 - 200^\circ \text{C}$. Etter 1,5 - 2 timer utfeller man imidet ved tilsetning av CH_3OH og noe H_2O . Det omkrystalliseres fra glykolmonometyleter.

Hvite krystaller med smeltepunkt 291 - 293°C.

Overføring til 4-(4'-fluorfenoksy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzosyre

34 g imid suspenderes i 300 ml absolutt diglym og 19 ml BF_3 -eterat tilsettes. Deretter tildryppes til dette ved en temperatur på 0 - 15°C en oppløsning av 5 g NaBH_4 i 200 ml absolutt diglym. Deretter omrører man ca. 1 time ved 30 - 40°C til det er dannet en klar oppløsning. Produktet felles ut med isvann og forsåpes med en gang med 2 n NaOH. Fra den klare oppløsning utfeller man koldt den frie syren med 2n HCl.

OmkrySTALLISASJON fra $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$. Smeltepunkt 250 - 252°C, lysegule krystaller.

Eksempel 23

3-N-(3'-metylsuccinimido)-4-(4'-fluorfenoksy)-5-N,N'-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

Reaksjonen gjennomføres analogt eksempel 22. c) med metylravsyreanhydrid. Det etter reaksjonen utfelte imid vaskes med CH_3OH og eter etter sugfiltrering.

Hvite krystaller med smeltepunkt 228 - 229°C.

Overføring til 4-(4'-fluorfenoksy)-3-(3'-metyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzosyre

Analogt eksempel 22 d). OmkrySTALLISERING fra $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60 : 40 eller acetonitril. Smeltepunkt 242 - 243°C, lysegule krystaller.

Eksempel 24

a) 3-nitro-4-(4'-klorfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

En oppløsning av 164 g 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester og 117 g kalium-p-klorfenolat i 800 ml nydestillert DMF oppvarmes 2 - 3 timer under tilbakelöp. Reaksjonsblandingen dryppes under kraftig omröring inn i den firedobbelte mengde is/ H_2O . Det derved utfelte produkt fraskilles og kokes út med $\text{CH}_3\text{OH}/\text{aceton}$. Smeltepunkt 227 - 228°C.

b) 3-amino-4-(4'-klorfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

130 g av nitroforbindelsen hydrogeneres 9 timer i 1 DMF med Raney-nikkel ved 50 atm og 50°C. Oppløsningen inndampes

150681

30

etter avsugning av Raney-nikkel og residuet kokes ut med CH_3OH . Hvitt stoff med smeltepunkt $207 - 208^\circ\text{C}$.

c) 3-N-(3'-metylsuccinimido)-4-(4'-klorfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

30 g av aminoforbindelsen smeltes med 27,4 g metylravsyreanhydrid i 2 timer ved $190 - 200^\circ\text{C}$. Deretter felles imidet ut ved tilsetning av CH_3OH og litt H_2O og omkrystalliseres fra CH_3OH .

Hvite krystaller med smeltepunkt $162 - 164^\circ$ (høyviskos olje som oppløser seg først ved $197 - 198^\circ\text{C}$).

Overføring til 4-(4'-klorfenoksy)-3-(3'-metyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzosyre

15,3 g imid (24c) suspenderes i 150 ml absolutt diglym og 8 ml BF_3 -eterat tilsettes. Deretter tildrypper man til dette ved $0 - 10^\circ\text{C}$ en oppløsning av 2,35 g NaBH_4 i 100 ml absolutt diglym. Man omrører deretter 1/2 time ved værelsetemperatur og feller deretter produktet ut med vann. Det således dannede råprodukt forsåpes med engang med 2 n NaOH under tilbakeløp. Fra denne klare avkjølte oppløsning får man syren med 2n HCl; omkrystallisering fra $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ eller acetonitril. Lysegule krystaller med smeltepunkt $257 - 258^\circ\text{C}$.

Eksempel 25

3-N-(3',3'-dimetylsuccinimido)-4-fenoksy-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester

47 g 3-amino-4-fenoksy-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester smeltes med 47,9 g 3,3-dimetylravsyreanhydrid i ca. 1 - 2 timer ved $180 - 190^\circ\text{C}$. Deretter felles imidet ut med CH_3OH og litt H_2O og omkrystalliseres fra CH_3OH . Hvite krystaller med smeltepunkt $217 - 218^\circ\text{C}$.

Overføring til 4-fenoksy-3-(3',3'-dimetyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzosyre

43 g imid suspenderes i 500 ml absolutt diglym og 35 ml BF_3 -eterat tilsettes. Deretter tildrypper man ved værelsetemperatur en oppløsning av 7 g NaBH_4 i 400 ml absolutt diglym til dette og omrører ca 2 timer ved $50 - 60^\circ\text{C}$. Produktet felles ut med H_2O og forsåpes med en gang med 2 n NaOH. Fra den klare oppløsning feller man ut den frie syre kaldt med 2 n HCl. Omkrystallisering fra $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ eller acetonitril.

Lysegule krystaller med smeltepunkt $244 - 246^\circ\text{C}$ under spaltning.

Eksempel 26a) 3-N-succinimido-4-benzyl-5-sulfamoylbenzoesyre-metylester

3,9 g 3-amino-4-benzyl-5-sulfamoylbenzoesyremetylester (smeltepunkt 194 - 196°C) smeltes sammen med 3,8 g ravsyre-anhydrid i 1 time ved 180°C. Ved smeltningens avspaltning tilsetter man forsiktig CH₃OH og litt vann. Imidet faller ut og omkrystalliseres fra glykolmonometyleter. Smeltepunkt 262 - 265°C under spaltning.

b) 4-benzyl-3(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyremetylester

2,5 g 3-N-succinimido-4-benzyl-5-sulfamoylbenzoesyremetylester suspenderes i 25 ml abs. diglym og 1,9 ml BF₃-eterat tilsettes. Deretter drypper man til dette under god omrøring langsomt ved 0 - 5°C en oppløsning av 0,5 g NaBH₄ i 25 ml absolutt diglym. Man omrører ytterligere i 20 minutter ved værelsetemperatur og feller endelig produktet ut med vann.

Omkrystallisering fra CH₃OH eller CH₃CN. Smeltepunkt 107 - 109°C.

Overføring til 4-benzyl-3(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre

1,7 g ester oppløses i 20 ml 2 n NaOH og 10 ml CH₃OH og oppvarmes 2 timer på dampbad. Deretter frafiltreres og surgjøres til pH 3. Den utfelte syre frafiltreres og omkrystalliseres fra acetonitril eller nitrometan.

Lysegule nåler med smeltepunkt 236 - 238°C.

Eksempel 27a) 3-nitro-4-(3',4'-metylendioksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylen-aminosulfonylbenzoesyremetylester

96 g 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzoesyremetylester og 58 g natrium-3,4-metylendioksyfenolat blandes med 500 ml absolutt DMF og omrøres 2 timer ved 120°C. Blandingen innføres under omrøring i 4 l isvann. Det utfelte lysegule produkt fraskilles og omkrystalliseres fra N-butanol eller CH₃OH/aceton.

Smeltepunkt 216 - 217°C.

b) 3-amino-4-(3',4'-metylendioksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzoesyremetylester

76 g av nitroforbindelsen fra a) ovenfor oppløses i ca. 500 ml DMF absolutt, og hydrogeneres 8 timer ved værelsetemperatur og 50 atm med Raney-nikkel som katalysator. Den filtrerte oppløsning dryppes deretter inn i isvann og det utfelte produkt

omkrystalliseres fra CH_3OH etter adskillelse.

Farveløse krystaller med smeltepunkt $190 - 191^\circ\text{C}$.

c) 3-N-succinimido-4-(3',4'-metylendioksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyreremetylester

44 g amin b) smeltes sammen med 30 g ravsyreanhydrid ved 180°C . Etter ca. 2,5 time feller man ut imidet ved tilsetning av CH_3OH .

OmkrySTALLISERING fra CH_3OH /aceton, smeltepunkt $256 - 257^\circ\text{C}$.

Overføring til 3-(1-pyrrolidiny1)-4-(3',4'-metylendioksyfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyre

40 g imid fra c) ovenfor suspenderes i 300 ml diglym absolutt. Suspensjonen avkjøles til $0 - 10^\circ\text{C}$ og 21,5 ml BF_3 -eterat tilsettes. Deretter drypper man under god omrøring en oppløsning av 6,2 g NaBH_4 i 200 ml absolutt diglym til dette. Temperaturen får derved stige til værelsetemperatur. En nesten klar oppløsning dannes, hvorpå det straks deretter faller ut en hvit utfelning. Etter 1,5 time drypper man forsiktig i 50 - 100 ml vann (skumning) og suger fra det allerede tidligere utfelte produkt. Fra moderluten får man ved ytterligere tilsetning av vann en ytterligere fraksjon.

Stoffet suspenderes ennu sugefilterfuktig i 2 n NaOH og oppvarmes under tilbaketilbakepump til en klar oppløsning. Ved tilsetning av 4 n HCl til pH 3 - 4 i kald tilstand faller den frie syre ut.

OmkrySTALLISERING fra $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ eller acetonitril. Smeltepunkt $237 - 238^\circ\text{C}$.

Eksempel 28

a) 3-nitro-4-(3'-metoksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyreremetylester

Analogt eksempel 27 a) men med natrium-3-metoksyfenolat og 3 timers reaksjonstid.

Lysegule krystaller fra glykolmonometyleter med smeltepunkt 201°C .

b) 3-amino-4-(3'-metoksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyreremetylester

Analogt eksempel 27 b). Omkrystallisering fra glykolmonometyleter, farveløse krystaller med smeltepunkt $176 - 178^\circ\text{C}$.

c) 3-N-succinimido-4-(3'-metoksyfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyreremetylester

10 g amin (28 b) smeltes sammen med 6,8 g ravsyre-

anhydrid ved 180 - 200°C. Etter 3 timer krystalliserer man ut imidet ved tilsetning av CH₃OH.

Smeltepunkt 211 - 213°C.

Overføring til 3-(1-pyrrolidiny1)-4-(3'-metoksyfenoksy)-5-sulfamoyl-benzosyre

9,1 g imid (32 c) suspenderes i 80 ml abs. diglym, avkjøles til ca. 0°C, 5,2 ml BF₃-eterat tilsettes og en oppløsning av 1,5 g NaBH₄ i 50 ml abs. diglym tildryppes langsomt. Man lar temperaturen stige til værelsetemperatur og feller deretter ut det dannede produkt med H₂O (skumming). Det fortsatt fuktige produkt suspenderes i 100 ml 2 n NaOH og oppvarmes under tilbakelöp til en klar oppløsning. Ved surgjöring med 2 n HCl til pH 3- 4 faller den frie syren ut.

Omkrystallisering fra CH₃OH/H₂O, smeltepunkt 218°C.

Eksempel 29

3-N-glutarimido-4-(4'-metylfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenamino-sulfonylbenzosyremetylester

0,05 mol 3-amino-4-(4'-metylfenoksy)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester smeltes sammen med 0,2 mol glutarsyreanhydrid ved 180 - 220°C. Etter ca. 2 timer felles imidet ut ved tilsetning av CH₃OH og omkrystalliseres fra DMF.

Smeltepunkt 288 - 289°C.

Overføring til 3-N-piperidino-4-(4'-metylfenoksy)-5-sulfamoylbenzosyre

9,5 g av imidet ovenfor suspenderes i 100 ml abs. diglym og 5,15 ml BF₃-eterat tilsettes. Deretter inndrypper man til dette ved værelsetemperatur en oppløsning av 1,5 g NaBH₄ i 50 ml abs. diglym. Oppløsningen blir noe varmere. Etter 1,5 time hydrolyseres og produktet felles ut med vann. Det fortsatt fuktige stoff oppvarmes under tilbakelöp i 2 n NaOH til en klar oppløsning. Deretter feller man ut sluttproduktet med 2 n HCl til pH 3 - 4 og omkrystalliserer fra CH₃OH/H₂O eller litt iseddik. Smeltepunkt 222 - 223°C.

Eksempel 30

a) 3-nitro-4-(4'-metylfenyltio)-5-N,N-dimetylaminometylenamino-sulfonylbenzosyremetylester

70 g 3-nitro-4-klor-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyremetylester suspenderes i 450 ml abs. DMF og oppvarmes til 80°C. Til dette drypper man langsomt en oppløsning av 40 g kalium-p-tiokresolat i 400 ml abs. DMF og omrörer 2 timer deretter ved 80°C. Blandingen röres endelig inn i 4 l isvann,

150681

34

det utfelte produkt frasuges, vaskes godt med vann og omkrystalliseres fra iseddik.

Gule krystaller med smeltepunkt 163 - 164°C.

b) 3-amino-4-(4'-metylfenyltio)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyre-metylester

67,7 g 3-nitro-4-(4'-metylfenyltio)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyre-metylester oppløses i 800 ml abs. DMF, Raney-nikkel tilsettes og hydrogengass innføres 8 timer ved 50°C og 50 atm. Etter adskillelse av katalysatoren røres oppløsningen inn i 2 l isvann og det utfelte produkt isoleres. Omkrystallisering fra CH₃OH (tilsetning av aktivt kull). Farveløse krystaller med smeltepunkt 179°C.

c) 3-N-succinimido-4-(4'-metylfenyltio)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyre-metylester

18 g amin (34 b) smeltes sammen med 12 g ravsyre-anhydrid ved 180 - 200°C. Etter ca. 90 minutter krystalliserer man ut imidet ved tilsetning av metanol til den avkjølte smelte.

Farveløse krystaller med smeltepunkt 291 - 293°C.

Overføring til 3-(1-pyrrolidinyl)-4-(4'-metylfenyltio)-5-sulfamoylbenzosyre

12,5 g imid (34 c) suspenderes i 110 ml diglym abs. og avkjøles til 0°C. Etter tilsetning av 7 ml bortrifluorid-eterat tildrypper man til dette langsomt en oppløsning av 2 g NaBH₄ i 70 ml abs. diglym. Man omrører ytterligere i 30 minutter etterpå ved værelsetemperatur og feller ut produktet med vann.

Omkristallisering fra CH₃OH gir et nesten rent produkt med smeltepunkt 196 - 198°C.

Den således dannede 3-(1-pyrrolidinyl)-4-(4'-metylfenyltio)-5-N,N-dimetylaminometylenaminosulfonylbenzosyre-metylesteren forsåpes med 2 n NaOH til en klar oppløsning. Med 4 n HCl felles den frie syre ut og omkrystalliseringen foregår fra CH₃OH/H₂O, iseddik eller CH₃CN.

Gule krystaller med smeltepunkt 202 - 204°C.

Eksempel 31

4-klor-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonyl-benzosyre

Til en oppløsning av 58,9 g (0,25 mol) 4-klor-5-sulfamoylbenzosyre i 240 ml (2,5 mol) N-formylpyrrolidin dryppes ved -10 til 0°C 69 ml (0,75 mol) POCl₃. Deretter lar man oppløsningen

komme til værelsestemperatur, etteromrører flere timer, fortynner med N-formylpyrrolidin, og har på is. Etter frasing suspenderes utfellingen i vann, og suspensjonen innstilles på pH 6. Etter lengre omrøring ved værelsestemperatur, frasuges uoppløselig og den fri syre felles ved surgjøring av filtratet til pH 1 - 2.

Man får 4-klor-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyre av sm.p. 250-252°C.

4 -klor-3-nitro-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyre

Til en 90 ml 20%-lig oleum dryppes under isavkjøling 63 ml rykende salpetersyre, deretter innfører man 57 g (0,18 mol) 4-klor-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyre. Etter 6 - 7 timers omrøring ved 80°C avkjøles det til værelsestemperatur, oppløsningen innføres i is, og utfellingen vaskes nøytralt med vann.

Man får 4-klor-3-nitro-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyre i form av krystaller av sm.p. 275°C.

4-klor-3-nitro-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyremetylester

40 g (0,11 mol) 4-klor-3-nitro-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyre omrøres i en oppløsning av 200 ml tionylklorid som inneholder 5 dråper DMF i 45 minutter under tilbakeløp. Etter fjerning av overskytende tionylklorid i vakuum, suspenderes det faste syreklorid i 300 ml metanol. Suspensjonen kokes en halv time under tilbakeløp, og avkjøles deretter. Utfellingen frafiltreres, vaskes med kald metanol og omkrystalliseres fra DMF/metanol.

Man får 4-klor-3-nitro-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyremetylester, krystaller av sm.p. 158°C.

3-nitro-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyremetylester

En oppløsning av 37,6 g (0,1 mol) 4-klor-3-nitro-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzoesyremetylester og 15,8 g (0,12 mol) kaliumfenolat i 200 ml DMF omrøres 2 timer ved 80°C. Etter avkjøling haes oppløsningen i isvann, og etteromrøres en halv time. Utfellingen suges fra, tørkes, og omkrystalliseres fra DMF/metanol.

150681

36

Man får 3-nitro-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinyl-metylen-aminosulfonyl-benzosyremetyler av sm.p. 213 - 215°C.

3-amino-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinylmetylenaminosulfonylbenzo-syremetyler

30 g (0,07 mol) 3-nitro-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinyl-metylenaminosulfonyl-benzosyremetyler hydrogeneres i DMF med Raney-nikkel ved 50°C, og 50 at H₂ i 8 timer. Etter filtrering av katalysatoren inndampes filtratet i vakuum og residuet blandes med metanol.

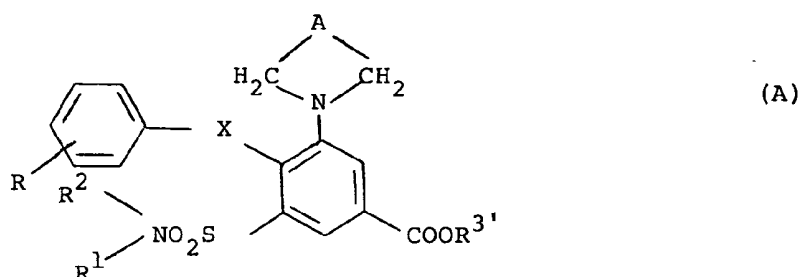
Man får 3-amino-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinylmetylenamino-sulfonyl-benzosyremetyler, krystaller av sm.p. 208 - 209°C.

3-N-succinimido-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinylmetylenamino-sulfonyl-benzosyremetyler

22,2 g (0,055 mol) 3-amino-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinyl-metylenaminosulfonyl-benzosyremetyler blandes med 17 g (0,17 mol) ravsyreanhydrid og oppvarmes 1½ time ved 180°C. Den ennå varme smelte oppløses i litt DMF, imidet felles med overskytende metanol. Ved omkrystallisering fra DMF/metanol får man 3-N-succinimido-4-fenoksy-5-N-pyrrolidinyl-metylenaminosulfonyl-benzosyremetyler av sm.p. 276 - 277°C.

Patentkrav

Mellomprodukter for anvendelse ved fremstilling av terapeutisk aktive sulfamoylbenzoesyrederivater med den generelle formel A



hvor R betyr hydrogen, halogen, alkyl eller alkoksy med 1-4 C-atomer, CF_3 ,

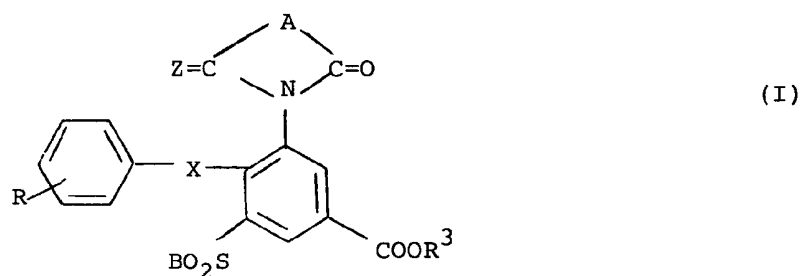
R^1 og R^2 betyr hydrogenatomer, like eller forskjellige alkylgrupper med 1-4 C-atomer,

A betyr en alkylengruppe med 2 eller 3 C-atomer som eventuelt er substituert med halogenatomer eller alkylgrupper med 1-4 C-atomer,

X betyr O, S eller CH_2 og

R^3 betyr hydrogen eller alkyl med 1-4 C-atomer,

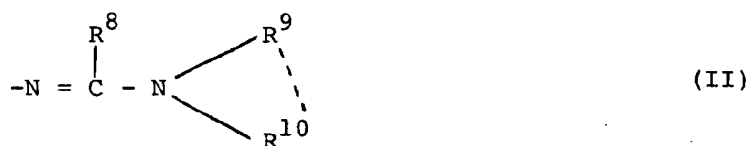
karakterisert ved at de har den generelle formel I



hvor R og A har overnevnte betydning, og

B betyr gruppen $-NR^1R^2$, hvori

R^1 og R^2 har overnevnte betydning eller B betyr en beskyttet aminogruppe med den generelle formel II



150681

38

— hvori R^8 , R^9 og R^{10} er like eller forskjellige, lavere alkylgrupper C_1 - C_4 , idet R^8 også kan bety hydrogen og substituentene R^9 og R^{10} også kan være cyklisk forbundet med hverandre, og Z betyr to hydrogenatomer eller et oksygenatom, og R^3 betyr alkyl med 1-4 C-atomer.