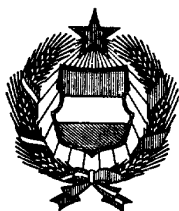


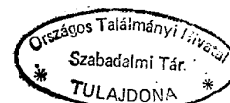
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181114



Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 D 207/06,
C 07 D 401/12,
C 07 D 401/10,
C 07 D 409/10,
C 07 D 409/12,
C 07 D 405/10,
C 07 D 405/12

Bejelentés napja: 1980. IV. 30. (1073/80)

Német Szövetségi Köztársaságbeli elsőbbsége:
1979. V. 04. (P 29 17 997.3 szám)

Közzététel napja: 1982. VIII. 30.

Megjelent: 1984. XII. 31.

Feltalálók:

Dr. Merkel Wulf vegyész, Dr. Bormann Dieter vegyész, Kelkheim/Taunus,
Dr. Muschaweck Roman orvos, Frankfurt/Main, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmaz:

HOECHST AG., Frankfurt/Main,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás helyettesített pirrolidinil-benzoosav-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás helyettesített pirrolidinil-benzoosav-származékok előállítására. A találmány közelebről az (I) általános képletű helyettesített pirrolidinil-szulfamoil-benzoosav-származékok előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

- R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy egyikük hidrogénatomot és a másik 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,
- R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 vagy 2 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport vagy dimetil-amino-csoport, és
- R^{4'} hidrogénatomot jelent, vagy ha Ar jelenléte fenilcsoport,
- R⁴ és R^{4'} egymáshoz kapcsolódva 3,4-metilén-dioxycsoportot jelent,
- R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- Ar fenil-, tienil- vagy piridilcsoportot jelent, és
- X vegyértékkötést, oxigénatomot vagy –NH–csoportot jelent.

Abban az esetben, amikor X vegyértékkötést jelent, az Ar szubsztituens közvetlenül a benzoosav-molekularészhez kapcsolódik és így biaril-rendszer jön létre.

A pirrolidin-gyűrű R¹ és R² helyettesítői tetszőleges sztereokémiai elrendeződésben kapcsolódhatnak a pirrolidin-gyűrűhöz.

2

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket – R¹, R², R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, Ar és X a fenti jelentésű – úgy állítjuk elő, hogy (II) általános képletű 3-amino-benzoosav-származékokat – a képletben R⁴, R^{4'}, R⁶, X és Ar a fenti jelentésű, és

- B jelentése egy –NHR⁵ vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol
- R⁵ a fenti jelentésű, és
- 10 R⁸ és R⁹ rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, (IV) általános képletű 2,5-dialkiloxi-tetrahydrofurán-származékokkal – a képletben R¹ és R² a fenti jelentésű,
- Alk 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent –
- 15 vagy (V) általános képletű 1,4-diketon-származékokkal – a képletben R¹ és R² a fenti jelentésű – reagáltatunk, és a kapott (VI) általános képletű vegyületeket – a képletben R¹, R², R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, B, Ar és X a fenti jelentésű – redukáljuk, és adott esetben a redukció előtt vagy után hidrolizáljuk és a kapott, R⁶ helyén hidrogénatomot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületeket, ahol a többi helyettesítő a korábban megadott jelentésű, kívánt esetben észterezzük.

25 Az (I) általános képletű vegyületek a pirrolidinil-szulfamoil-benzoosav-típusú szalidiuretikumok közé tartoznak. Hasonló vegyület például a piretanid, amely a 24 19 970 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban kerül ismertetésre.

30

181114

A kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű amino-vegyületek ismertek az irodalomból és az irodalomban megadott módszerekkel analóg módon állíthatók elő. Ugyancsak ismertek a (IV) általános képletű tetrahidrofurán-származékok és az (V) általános képletű diketonok.

Ha a (II) és (VI) általános képletben $B-NHR^5$ általános képletű csoportot és R^6 hidrogénatomot jelent, a (VI) általános képletű vegyületek redukálásával közvetlenül az R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekhez jutunk.

Ha R^6 hidrogénatomtól eltérő jelentésű és/vagy B egy (III) általános képletű csoportot jelent, a (VI) általános képletű vegyületeket hidrolizálhatjuk, és a kapott (VI) általános képletű, R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó savakat katalitikus redukcióval átalakíthatjuk az R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké, vagy előbb hajtjuk végre a katalitikus hidrogénezést, majd azt követően a hidrolízist, hiszen a katalitikus hidrogénezés nem támadja meg a védett szulfamoilcsoportot.

Gyógyászatilag elfogadható észterek például a rövidszénláncú alkil-, így metil-, etil- vagy izopropil-észterek.

A (II) általános képletű aminokat az Acta Chem. Scand. 6, 867 (1952) irodalmi helyen ismertetett eljárással reagáltathatjuk a (IV) általános képletű tetrahidro-furán-származékokkal. A reagáltatást hig ásványi savak vagy szerves savak, előnyösen ecetsav segítségével végezhetjük. Különösen előnyösen egy klórozott oldószer, előnyösen kloroform vagy metilén-klorid és jégecet elegyét használjuk. A reagáltatást a mindenkori oldószer vagy oldószer-elegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten vagy akár szobahőmérsékleten is végezhetjük.

A (II) általános képletű aminok és az (V) általános képletű diketon-származékok reagáltatásának körülményeit a következő publikáció ismerteti: Chem. Ber. 109, 3426 (1976). A reakciót gyenge szerves savakban, előnyösen jégecetben vagy semleges szerves oldószerekben, előnyösen dioxánban, katalitikus mennyiségű erős ásványi savak, előnyösen p-toluol-szulfonsav jelenlétében, adott esetben az elegy forráspontján vezetjük.

A védett szulfamoilcsoportot tartalmazó aminok [B (III) általános képletű csoportot jelent] felhasználásával a legtöbb esetben jobb kitermelést lehet elérni, mint szabad szulfamoilcsoportot tartalmazó vegyületek esetében, ezért ezek felhasználását előnyben részesítjük.

Az így előállított (VI) általános képletű vegyületeket adott esetben víz hozzáadásával kicsapjuk. Előnyösen azonban alkálifém-hidroxidokkal hidrolizáljuk a vegyületeket. A hidrolízist követően 2–4 pH-értékig megsavanyítva a reakcióelegyet, elkülöníthetők a (VI) általános képletű vegyületek (R^6 jelentése hidrogénatom).

A (VI) általános képletű vegyületeket, adott esetben még a hidrolízist megelőzően, előnyösen katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk. Katalizátorként a katalitikus hidrogénezésnél szokásos katalizátorok, például aktív-szén-hordozós palládium, platina-oxid, aktív-szén-hordozós ródiium vagy aktív-szén-hordozós platina katalizátor jönnek számításba. A hidrogéne-

zést 1–150 atm, előnyösen 20–100 atm hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten és 150 °C között, előnyösen 60 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerként a katalitikus hidrogénezésnél általában használt oldószerek, például szerves savak, így jégecet, szerves alkoholok, éterek vagy észterek, például metanol, dioxán vagy etil-acetát felelnek meg.

A redukált vegyületek elkülönítésének módja az oldószer minőségétől függ. Eljárhatunk például úgy, hogy a vegyületeket egy olyan oldószer hozzáadásával, amelyben nem oldódnak, kicsapjuk. Ilyen oldószerek például a víz és a különféle szénhidrogének, így petroléter. Egy másik módszer szerint lepároljuk a felhasznált oldószert.

A redukciót más, pirrol-származékokra ismert redukálószerekkel, így például jégecet és cink vagy hidrogén-jodid és vörösfoszfór segítségével is végrehajthatjuk.

Az (I) általános képletű szulfamoil-benzoészter-származékok rendkívül hatásos diuretikumok és szalidiuretikumok, és az ember- és állatgyógyászatban egyaránt sikerrel alkalmazhatók. A köztiterméként ismertetett (VI) általános képletű pirrol-vegyületek (R^6 jelentése hidrogénatom és $B-NHR^5$ általános képletű csoportot jelent) szintén kiváló hatású gyógyszerek, különösen diuretikumok és szaluretikumok, amelyek sikerrel alkalmazhatók a gyógyászatban.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása szintén a találmány tárgykörébe tartozik. Az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó készítmények kiszerezése 0,5–100 mg hatóanyag-tartalmú kapszulák, drázsék, tabletták vagy oldatok formájában történhet. Az adagolás történhet orálisan, például szondával vagy más hasonló eszközzel, vagy parenterálisan, azaz az érrendszerbe adott injekció formájában, például intravénás, vagy az izomba, vagy bőr alá adott injekcióként. A készítmények alkalmasak ödémás megbetegedések, így ödémák, valamint egyéb a víz- és elektrolitháztartás zavaraira visszavezethető megbetegedések kezelésére. A találmány szerint előállítható hatóanyagok alkalmazhatók más szalidiuretikusan hatásos, akár egyéb hatásirányú vegyületekkel kombinálva, valamint különféle más gyógyszerekkel, elkülönítve, váltakozva és kombináltan egyaránt. Különösen kiemeljük a szobajöhető gyógyszerek közül a SPIRONOLACTON, TRIAMETEREN, AMILORID nevű gyógyszereket, és más, a kálium-ionokat visszatartó vegyületeket, amelyek felváltva használhatók a CHLORTHALIDONS-típusú, tartós hatású vegyületekkel vagy más, a kálium-ion veszteség pótlására alkalmas, kálium-tartalmú vegyületekkel, így például sókkal.

Találmányunk további részleteit a következő példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra kívánnánk korlátozni. Megjegyezzük, hogy a (II) általános képletű vegyületek 50–90%-os kitermeléssel alakíthatók át (VI) általános képletű vegyületekké, míg az (I) általános képletű vegyületekhez vezető redukciós lépés 40–85%-os kitermeléssel valósítható meg.

1. példa

4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-
-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-
-szulfonil]-benzoosav-metilészter

25 g (0,064 mól) 3-amino-4-(4-metil-fenoxi)-5-
-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-ben-
zoosav-metilésztert 250 ml jégecet és 20 ml
(0,168 mól) acetoni-aceton elegyében 1 órán át
visszafolytatás közben forralunk. Az oldatot keverés
közben jeges vízbe öntjük, és a kivált csapadékot 15
metanolból átkristályosítjuk. Fehér, 190–192 °C-on
olvadó kristályok formájában a cím szerinti vegyü-
letet kapjuk.

b) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-
-5-szulfamoil-benzoosav

22 g (0,047 mól) 4-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-(4-
-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-
-szulfonil]-benzoosav- metilésztert 250 ml 2 n vizes 25
nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a ka-
pott szuszpenziót visszafolytatás közben addig forral-
juk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatot 2 n
vizes sósav-oldattal semlegesítjük, és a kivált szabad
savat éter és petroléter elegyből átkristályosítjuk. A 30
kapott cím szerinti vegyület olvadáspontja: 207–
–210 °C.

c) 4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirro-
lidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

10 g (0,025 mól) 3-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-(4-
-metil-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk
200 ml metanolban, az oldathoz 7 g 10%-os szén-
-hordozós palládium katalizátort adunk, és az ele- 40
gyet 70 °C-on, 100 atm nyomáson 12 órán át hidro-
génezük. Az oldatot szűrjük, bepároljuk és vízzel
elegyítjük. A cím szerinti vegyületet kapjuk
191–193 °C-on olvadó fehér kristályos anyag for- 45
májában.

2. példa

4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-
-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-
-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-
-szulfonil]-benzoosav-metilészter

10 g (0,026 mól) 3-amino-4-(4-metil-fenoxi)-5-
-[(N,N-dimetil-amino)- metilén-szulfonil]-benzoosav-
-metilésztert metilén-klorid és jégecet 1 : 1 térfogat- 60
arányú elegyének 250 ml-ében oldunk, majd az ol-
dathoz 7 ml (0,048 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetra-
hidro-furánt adunk. Az elegyet egy órán át szobahő-
mérsékleten keverjük, majd vízzel elegyítjük. A me-
tilén-kloridos fázist többször átmoszuk vízzel, víz-
mentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. 65

Éter hozzáadására kikristályosodik a cím szerinti ve-
gyület, amelynek olvadáspontja 215 °C.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-
-5-szulfamoil-benzoosav

11,1 g (0,024 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-metil-
-fenoxi)- 5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulf-
-onil]-benzoosav-metilésztert 150 ml 2 n vizes ná-
trium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, majd a
szuszpenziót visszafolytatás közben addig forraljuk,
míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatból 2 n vi-
zes sósav-oldattal kicsapjuk a cím szerinti szabad sa-
vat. A termék olvadáspontja metanol és víz elegy-
éből végzett átkristályosítás után 217–219 °C.

c) 4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-
-5-szulfamoil-benzoosav

8,2 g (0,024 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-me-
til-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 150 ml
metanolban, majd 4 g 10%-os szén-hordozós pallá-
dium katalizátort adunk az oldathoz. Az elegyet 10
órán át 70 °C-on 100 atm nyomáson hidrogénezük.
Ezután szűrjük az oldatot, majd szárazra pároljuk és
a maradékot átkristályosítjuk metanol és víz ele-
gyéből. A cím szerinti vegyületet kapjuk 234–
–236 °C-on olvadó fehér kristályok formájában.

3. példa

4-Fenoxi-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-
-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-fenoxi-5-[(N,N-dimetil-
-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-
-metilészter

12,2 g (0,032 mól) 3-amino-4-fenoxi-5-[(N,N-
-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-
-metilésztert 150 ml jégecetben a visszafolytatás
hőmérsékletére melegítünk, majd hozzáadunk 7 ml
(0,048 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofuránt.
Az elegyet 15 perces reagáltatás után elkeverjük je-
ges vízzel, és a kivált terméket metanolból átkristá-
lyosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, melynek
olvadáspontja 188–189 °C.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-fenoxi-5-szulfamoil-
-benzoosav

10 g (0,023 mól) 3-N-(2-metil-pirrolo)-4-fenoxi-
-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-ben-
zoosav-metilésztert 150 ml 2 n vizes nátrium-hid-
roxid oldatban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót
visszafolytatás mellett addig forraljuk, míg tiszta ol-
datot nem kapunk. Az oldatot 2 n vizes sósav-oldat-
tal megsavanyítva a cím szerinti szabad sav válik ki.
A vegyület olvadáspontja metanolból végzett átkris-
tályosítás után 265–266 °C.

c) 4-Fenoxi-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-
-szulfamoil)-benzoosav

13 g (0,035 mól) 3-N-(2-metil-pirrolo)-4-fenoxi-5-

-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 200 ml metanolban, majd az oldathoz 1 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátort adunk, és 8 órán át 100 °C-on 100 atm nyomáson hidrogénezzük. Ezután szűrjük az oldatot és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot metanol és víz elegyéből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk 221–223 °C-on olvadó fehér kristályos anyag formájában.

4. példa

4-Fenoxi-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-fenoxi-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

25 g (0,067 mól) 3-amino-4-fenoxi-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 150 ml jégcetben forrásig hevítünk, majd 17 ml (0,116 mól) acetoni-acetonnal elegyítünk. 30 perces reagáltatás után az elegyet elkeverjük jeges vízzel, majd a kivált csapadékot szivattal elkülönítjük. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 198 °C.

b) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-fenoxi-5-szulfamoil-benzoosav

10 g (0,022 mól) 3-N-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-fenoxi-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert a 3 b) példával analóg módon elszappanosítunk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, melynek olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 280–292 °C (bomlik).

c) 4-Fenoxi-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

14,5 g (0,038 mól) 3-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-fenoxi-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 200 ml metanolban, az oldathoz hozzáadunk 1 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátort, majd 8 órán át 100 °C-on 100 atm nyomáson hidrogénezzük. A kivált anyagot kiszűrjük, megszabadítjuk az oldószertől, és metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amely 207–210 °C-on bomlás közben olvad.

5. példa

4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-etil-5-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Etil-5-metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

10 g (0,026 mól) 3-amino-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert feloldunk 60 ml dioxánban, majd

az oldatot 10 ml (0,076 mól) heptán-2,5-dionnal és 50 mg p-toluol-szulfonsavval elegyítjük. Az elegyet 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd elkeverjük jeges vízzel. A kivált csapadék olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 192–195 °C.

b) 3-(2-Etil-5-metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosav

9,1 g (0,019 mól) 3-(2-etil-5-metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 100 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a szuszpenziót visszafolytatás közben addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatot 1–2 pH-értékig megsavanyítva a cím szerinti szabad sav válik ki, amelynek olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 228–231 °C.

c) 4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-etil-5-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

3,2 g (0,08 mól) 3-(2-etil-5-metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 100 ml metanolban és 1,7 g 10%-os szén-hordozós palládiumot adunk az oldathoz. Ezután szobahőmérsékleten, 100 atm hidrogényomás alatt hidrogénezzük az elegyet, majd kiszűrjük a katalizátort, az elegyet szárazra pároljuk, és petroléter (fp. 40–60 °C) és kevés toluol elegyét adjuk hozzá. A kikristályosodott cím szerinti vegyület olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 198–200 °C.

6. példa

4-(4-Metoxi-fenoxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

20,0 g (0,049 mól) 3-amino-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert és 12 ml (0,1 mól) acetoni-acetont 200 ml jégcetben visszafolytatás közben forralunk. 45 perces reagáltatás után az elegyet elkeverjük jeges vízzel. A kívánt terméket metilénklorid és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Színtelen, 214–216 °C-on olvadó kristályok formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

b) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosav

5 g (0,010 mól) 3-N-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 50 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a szuszpenziót visszafolytatás közben addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatból 2 n vizes sósav-oldattal 5–6 pH-értékig végzett savanyítás

hatására kiválik a cím szerinti szabad sav, amelynek olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 207–209 °C (fehér kristályos anyag).

c) 4-(4-Metoxi-fenoxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

3,8 g (0,009 mól) 3-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 50 ml metanolban és az oldatot 8 órán át 100 °C-on, 100 atm nyomáson, 500 mg 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük és az oldatot forgó bepárlón a kristályosodás megkezdődéséig bepároljuk. Kristályos formában a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 179–181 °C.

7. Példa

4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-etil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Etil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

10 g (0,026 mól) 3-amino-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfamoil]-benzoosavat feloldunk 75 ml jégcet és 75 ml metilén-klorid elegyében. Az oldatot 30 percen át visszafolyatás közben forraljuk, és eközben 8 ml (0,05 mól) 2,5-dimetoxi-2-etil-tetrahidro-furánt csepegtetünk hozzá. További 10 perces visszafolyatás közben az oldatot vízzel mossuk, bepároljuk, és di-éterrel elegyítjük. A cím szerinti terméket kapjuk fehér kristályos anyag formájában, amelynek olvadáspontja 193–195 °C.

b) 3-(2-Etil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosav

12,0 g (0,026 mól) 3-(2-etil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-[(N,N'-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 150 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a szuszpenziót addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. A cím szerinti vegyületet az oldat 2 n vizes sósav-oldattal 5–6 pH-értékig végzett megsavanyításával csapjuk ki. A termék olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 236–237 °C.

c) 4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-etil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

6,2 g (0,015 mól) 3-(2-etil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 100 ml metanolban, majd az oldatot 3 g 10%-os szén-hordozós palládium jelenlétében 70 °C-on, 100 atm nyomáson 14 órán át hidrogénezzük. Az oldatot szűrjük, szárazra pároljuk, majd a maradékot átkristályosítjuk metanol és víz elegyéből. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 235–237 °C.

8. példa

4-(4-Metil-anilino)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(4-metil-anilino)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

20 g (0,051 mól) 3-amino-4-(4-metil-anilino)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 150 ml jégcetben oldunk, hozzáadunk 15 ml (0,126 mól) acetil-acetont és 20 percen át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet elkeverjük jeges vízzel, és a kivált terméket metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. Színtelen, 178–180 °C-on olvadó kristályok formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

b) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(4-metil-anilino)-5-szulfamoil-benzoosav

12,0 g (0,026 mól) 3-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-(4-metil-anilino)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 150 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban addig forralunk visszafolyatás közben, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatból 2 n vizes sósav-oldattal végzett savanyítás hatására kiválik a cím szerinti szabad sav, amelynek olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 212–214 °C.

c) 4-(4-Metil-anilino)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

5,4 g (0,014 mól) 3-(2,5-dimetil-pirrolo)-4-(4-metil-anilino)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 100 ml metanolban, az oldathoz 3 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátort adunk, és az elegyet 16 órán át 60 °C-on, 150 atm nyomáson hidrogénezzük. Szűrés és az oldószer lepárlása után a maradékot toluolból átkristályosítva a cím szerinti vegyületet kapjuk 212–214 °C-on olvadó kristályos anyag formájában.

9. példa

4-(4-Metoxi-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

8 g (0,020 mól) 3-amino-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 60 ml metilén-klorid és 60 ml jégcet elegyében oldunk, és az oldatot 6 ml (0,04 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofuránnal elegyítjük. Az elegyet 60 percen át szobahőmérsékleten keverjük, a jégcetet többszöri vizes mosással eltávolítjuk, a metilén-kloridot lepároljuk, és a maradékot éter és kevés metilén-klorid elegyéből átkristá-

lyosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk 191–192 °C-on olvadó termék formájában.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosav

7,5 g (0,016 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert 100 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a szuszpenziót visszafolyatás közben addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldatot 3–4 pH-értékig megsavanyítva kicsapjuk a cím szerinti szabad savat, amelynek olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 193–195 °C.

c) 4-(4-Metoxi-fenoxi-3-(2-metil-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

3,2 g (0,009 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-metoxi-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat feloldunk 50 ml jégecetben, az oldathoz 1 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátort adunk, és az elegyet 10 órán át 80 °C-on 20 atm nyomáson hidrogénezzük. Szűrés után vízzel elegyítve a visszamaradó oldatot, kikristályosodik a cím szerinti vegyület, melynek olvadáspontja 197–199 °C.

10. példa

4-(2-Tienil)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(2-tienil)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

18,4 g (0,05 mól) 3-amino-4-(2-tienil)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert feloldunk 150 ml jégecetben, az oldathoz 6,3 g (0,055 mól) acetonil-acetont adunk, majd 60 percen át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután jeges vízre öntjük a reakcióelegyet, és leszívátjuk a terméket. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja etanolból, aktív szénen derítés mellett végzett átkristályosítás után 205–207 °C.

b) 3-(2,5-Dimetil-1-pirrolidinil)-4-(2-tienil)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

10 g az a) lépésben kapott metilésztert feloldunk 250 ml jégecetben, majd 7,5 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátort adunk az elegyhez, amelyet 15 órán át 80 °C-on, 100 atm nyomáson hidrogénezzünk. Az oldatot szűrjük, bepároljuk, 100 ml térfogatra, hozzáadunk 500 ml jeges vizet, majd ismételt szűrjük. A kapott oldatot etilacetáttal többször extraháljuk, az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amely izopropanolból végzett átkristályosítás után 180–182 °C-on olvad.

c) 4-(2-Tienil)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

2,25 g (0,005 mól) a b) lépésben kapott metilésztert 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a szuszpenziót visszafolyatás közben addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldat pH-értékét 2 n vizes sósav-oldattal 1-re állítjuk be, és kicsapódik a cím szerinti szabad sav, amelynek olvadáspontja 220–222 °C.

11. példa

4-(3-Piridil-oxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 5-[(N,N-Dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-3-nitro-4-(3-piridil-oxi)-benzoosav-metilészter

200 g (0,57 mól) 4-klór-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-3-nitro-benzoosav-metilésztert és 93 g (0,7 mól) kálium-3-oxi-piridint feloldunk 1 liter dimetil-formamidban, majd az oldatot 1,5 órán át 80 °C-on keverjük, lehűtjük, majd erős keverés közben 4–5 liter jeges vízbe töltjük. A kivált terméket szívatással kiszűrjük, vízzel mossuk és dimetil-formamid és metanol elegyéből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk 171–173 °C-on olvadó kristályok formájában.

b) 3-Amino-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-4-(3-piridil-oxi)-benzoosav-metilészter

150 g 5-dimetil-1-amino-metilén-amino-szulfonil-3-nitro-4-(3-piridil-oxi)-benzoosav-metilésztert Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, dimetil-formamidban 50 °C-on, 50 atm nyomáson 15 órán át autoklávban hidrogénezzünk. Ezután szűrjük a reakcióelegyet, és a szűrletet bepároljuk, és a maradékot dimetil-formamid és metanol elegyéből átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti kristályos vegyület olvadáspontja 234 °C.

c) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(3-piridil-oxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

20 g (0,053 mól) 3-amino-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-4-(3-piridil-oxi)-benzoosav-metilésztert feloldunk 200 ml jégecetben, majd az oldathoz forrás közben 19 ml (0,16 mól) acetonil-acetont adunk. Az elegyet két órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd a kapott oldatot jeges vízbe öntjük. 5–10 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával ibolya-színű csapadék formájában kicsapjuk a cím szerinti vegyületet. A terméket metanollal főzzük és acetontól átkristályosítjuk. Krémszínű kristályokat kapunk, amelyek olvadáspontja 219–220 °C.

d) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(3-piridil-oxi)-5-szulfamoil-benzoosav

15,3 g a c) lépésben kapott észtert 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendálunk, és a szuszpenziót addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk (30–40 perc). A cím szerinti szabad savat az oldat lehűtésével választjuk ki. A kapott termék olvadáspontja 293–294 °C.

e) 4-(3-Piridil-oxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

12 g 3-N-(2,5-dimetil-pirilo)-4-(3-piridil-oxi)-5-szulfamoil-benzoosav 240 ml jégecettel készült elegyét 3 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében 100 °C-on, 20 atm nyomáson 12 órán át autoklávban hidrogénezzük. Ezután szűrjük az elegyet, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot átkristályosítjuk metanol és víz elegyéből. A cím szerinti vegyületet kapjuk 247–248 °C-on olvadó kristályos anyag formájában.

12. példa

4-(3-Piridil-oxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(3-piridil-oxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

20 g (0,052 mól) 3-amino-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-szulfonil]-4-(3-piridil-oxi)-benzoosav-metilésztert feloldunk 100 ml jégcet és 100 ml metilén-klorid elegyében, és az oldathoz forrás közben 15 ml (0,102 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahydrofuránt adunk. Az elegyet 10 percen át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük, és 500 ml jeges vízbe töltjük. A metilén-kloridos réteget elválasztjuk, a vizes oldatot újabb 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk és az egyesített, megszáritott metilén-kloridos extraktumokat bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve a cím szerinti vegyület kristályosodik ki, amelynek olvadáspontja 194–196 °C.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(3-piridil-oxi)-5-szulfamoil-benzoosav

Az a) lépésben kapott észter 11,6 g-ját 1 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendáljuk, és a szuszpenziót addig forraljuk visszafolyatás közben, míg tiszta oldatot nem kapunk. A szabad savat az oldat lehűtése és szűrése után annyi 4 n vizes sósav-oldat hozzáadásával csapjuk ki, amennyi a pH-érték 2–3-ra történő beállításához szükséges. A cím szerinti vegyületet kapjuk kristályos formában, melynek olvadáspontja 284–285 °C.

c) 4-(3-Piridil-oxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

A 11. példa e) lépésével analóg módon eljárva a

cím szerinti vegyületet állítjuk elő. A kapott kristályos vegyület olvadáspontja 264–265 °C.

5 13. példa

4-(6-Metil-3-piridil-oxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-3-nitro-benzoosav-metilészter

A 11. példa a) lépésével analóg módon a cím szerinti vegyületet állítjuk elő. A termék olvadáspontja dimetil-formamid és metanol elegyéből végzett átkristályosítás után 149–150 °C (világossárga kristályok).

b) 3-Amino-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-benzoosav-metilészter

A 11. példa b) lépésével analóg módon a cím szerinti vegyületet állítjuk elő, amelynek olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 150 °C.

c) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

29,6 g (0,075 mól), a b) lépésben kapott észterhez 300 ml jégcet adunk és az elegyhez forralás közben 26 ml (0,23 mól) acetonil-acetont csepegtetünk. 1,5 órás visszafolyatás közben végzett keverés után 1 liter jeges vízbe töltjük az elegyet, majd pH-értékét 2 n vizes nátrium-hidroxid oldattal lúgosra beállítva egy éjszakán át állni hagyjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk 212–213 °C-on olvadó kristályok formájában.

d) 3-(2,5-Dimetil-pirrolo)-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-5-szulfamoil-benzoosav

20 g, a c) lépés szerint előállított észtert 150 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldattal visszafolyatás közben addig forralunk, míg tiszta oldatot nem kapunk. A szabad savat lehűtés után 4 n vizes sósav-oldattal csapjuk ki. A cím szerinti vegyületet kapjuk kristályos formában. A termék olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 292–293 °C.

e) 4-(6-Metil-3-piridil-oxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

10 g, a d) lépésben kapott vegyületet 150 ml jégcetben, 3 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében 100 °C-on 20 atm nyomáson autoklávban hidrogénezzük. Szűrés után bepároljuk az elegyet, és a maradékot metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 246–247 °C.

14. példa

4-(6-Metil-3-piridil-oxi)-3-(2-metil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-
-szulfamoil-benzoosav

19,6 g (0,05 mól) 3-amino-5-[N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-benzoosav-metilészter 100 ml jégcet és 100 ml metilén-klorid elegyével készült oldatába forrás közben 15 ml (0,1 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofuránt adunk. Az elegyet 10 percen át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük és 500 ml jéges vízbe töltjük. A metilén-kloridos réteget elválasztjuk, a vizes oldatot további 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített és megszártott metilén-kloridos extraktumokat bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük, kiszűrjük a szilárd anyagot, majd 2 n vizes nátrium-hidroxid oldatban szuszpendáljuk és visszafolyatás közben addig forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. A szabad savat ezután az oldat lehűtésével, szűrésével, majd a szűrlet 4 n vizes sósav-oldattal végzett megsavanyításával csapjuk ki. A kapott cím szerinti kristályos vegyület olvadáspontja 176–178 °C (metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után).

b) 4-(6-Metil-3-piridil-oxi)-3-(2-metil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

18 g 3-(2-metil-pirrolo)-4-(6-metil-3-piridil-oxi)-5-szulfamoil-benzoosavat 350 ml jégcetben 6 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében 100 °C-on, 20 atm nyomáson, autoklávban 15 órán át hidrogénezünk. Az oldatot szűrés után bepároljuk, majd a maradékot átkristályosítjuk metanol és víz elegyéből. A cím szerinti vegyületet kapjuk 253–254 °C-on olvadó kristályos anyag formájában.

15. példa

4-(2,3-Metilén-dioxi-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

12 g (0,029 mól) 3-amino-4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert feloldunk 120 ml metilén-klorid és 120 ml jégcet elegyében, hozzáadunk 9 ml (0,06 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofuránt, és az elegyet 60 percen át 20–25 °C-on keverjük. Az ecetsavat többször vizes mosással elválasztjuk a reakcióelegytől, a metilén-kloridot vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot éter és metilén-klorid elegyéből átkristályosítjuk. Fehér, 208–209 °C-on olvadó kristályos anyag formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosav

10,1 g (0,021 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert a 9.b) példában leírtakkal analóg módon kezelünk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után 232–233 °C.

c) 4-(3,4-Metilén-dioxi-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

4,5 g (0,011 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(3,4-metilén-dioxi-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat 50 ml metanolban, 2 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében, 60 °C-on, 15 órán át hidrogénezünk. Az oldatot szűrés után vízzel keverjük. A kivált csapadékot kiszűrve és megszártva fehér kristályok formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 204–205 °C.

16. példa

4-(4-Fluor-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-fluor-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

10 g (0,025 mól) 3-amino-4-(4-fluor-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosavat és 6 ml (0,04 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofuránt a 9.a) példában leírtakkal analóg módon reagáltatunk. Színtelen kristályok formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, melynek olvadáspontja 146–197 °C.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-fluor-fenoxi)-5-
-szulfamoil-benzoosav

6,2 g (0,013 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-fluor-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert a 9.b) példában leírtakkal analóg módon 80 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid oldattal reagáltatunk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 239–240 °C.

c) 4-(4-Fluor-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirroli-
dinil)-5-szulfamoil-benzoosav

4,1 g (0,011 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-fluor-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat 1,5 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében, 60 ml metanolban 10 órán át 50 °C-on hidrogénezünk. Szűrés és az oldószer lepárlása után a maradékot metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 245–246 °C.

17. példa

4-(2-Dimetil-amino-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(3-dimetil-amino-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilészter

12 g (0,029 mól) 3-amino-4-(3-dimetil-amino-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert a 9.a) példával analóg módon 9 ml (0,06 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidro-furánnal reagáltatunk. Fehér kristályok formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 216–217 °C.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(3-dimetil-amino-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosav

8,2 g (0,017 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(3-dimetil-amino-fenoxi)-5-[(N,N-dimetil-amino)-metilén-amino-szulfonil]-benzoosav-metilésztert a 9.b) példában leírtakkal analóg módon kezelünk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 204–205 °C.

c) 4-(3-Dimetil-amino-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav

3,7 g (0,001 mól) 3-(2-metil-pirrolo)-4-(3-dimetil-amino-fenoxi)-5-szulfamoil-benzoosavat 50 ml metanolban, 2 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében, 60 °C-on, 100 atm nyomáson 15 órán át hidrogénezünk. A reakcióelegy szűrése és betöményítése után a cím szerinti vegyület kristályosodik ki fehér, 235–237 °C-on olvadó anyag formájában.

18. példa

4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav-metilészter

3,9 g (0,01 mól) 4-(4-metil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosavat 50 ml metanolban és 1 ml tömény vizes kénsav-oldat elegyében 2 napon át forralunk. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, leszivatjuk, és a csapadékot metanol és víz elegyből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 189–190 °C.

19. példa

4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-(N-propil-szulfamoil)-benzoosav

a) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-(N-propil-szulfamoil)-benzoosav-metilészter

7,5 g (0,02 mól) 3-amino-4-(4-metil-fenoxi)-5-(N-propil-szulfamoil)-benzoosav-metilészterből és 6 ml (0,04 mól) 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidro-fu-

ránból a 9.a) példával analóg módon fehér kristályok formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 140–141 °C.

b) 3-(2-Metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-(N-propil-szulfamoil)-benzoosav

A 9.b) példa szerint eljárva a cím szerinti vegyületet kapjuk, melynek olvadáspontja 120–122 °C.

c) 4-(4-Metil-fenoxi)-3-(2-metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-(N-propil-szulfamoil)-benzoosav

4 g 3-N-(2-metil-pirrolo)-4-(4-metil-fenoxi)-5-(N-propil-szulfamoil)-benzoosavból, 2 g 10%-os szén-hordozós palládium katalizátor jelenlétében, 40 ml metanolban, a 9.c) példával analóg módon eljárva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely 93–96 °C-on olvad.

A szalidiuretikus hatás vizsgálata

Vizsgált találmány szerinti vegyületek:

- (1) 4-(4-metil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav (2. példa)
- (2) 4-(4-metil-fenoxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav (1. példa)
- (3) 4-(4-metoxi-fenoxi)-3-(2,5-dimetil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav (6. példa)
- (4) 4-(4-etil-fenoxi)-3-(2-metil-1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav.

Összehasonlítóként használt vegyület:
4-fenoxi-3-(1-pirrolidinil)-5-szulfamoil-benzoosav (piretaid)

Vizsgálati módszer:

az Eur. J. Med. Chem. – Chimica Therapeutica 11 [1976] 399–406 szerinti technika

100–200 g súlyú patkányokat, melyektől 24 órával a kísérlet megkezdése előtt megvontuk a táplálékot, de vizet korlátlan mennyiségben biztosítottunk részükre, gyomorszondán keresztül, 0,5 ml 2%-os keményítő oldatban feloldott vizsgált vegyületekkel kezeltünk, 50 mg/kg dózisban. Az állatokat hármas csoportba osztottuk, és a diurezis vizsgálatára szolgáló tölcésrekbe helyeztük. Az első 5 órán belül az ürítést óránként mértük, később összegyűjtöttük az 5–24. óra alatt keletkezett vizeletet, és a teljes mennyiséget mértük. A vegyületek szaluretikus aktivitását a kiválasztott Na⁺ és K⁺ ionok lángfotometrián meghatározott mennyisége (Eppendorf-féle lángfotométer), és a Cl⁻ ionok argentimetrikusan és potenciometriás végpont titrálással meghatározott mennyisége (Aminco-Cotlove klorid-titrátor) jelenti. Az ürítés jellemzőit a vizelet esetében ml/kg-ban, az ionok esetében mmól/kg-ban határoztuk meg.

A kapott eredményeket a következő táblázat tartalmazza:

A vegyület száma, illetve neve	Vizelet [ml/kg]	Na ⁺ [mmól/kg]	K ⁺ [mmól/kg]	Cl ⁻	Na ⁺ /K ⁺	$\frac{Cl^-}{Na^+ + K^+}$
1.	78,7	8,5	1,8	9,6	4,7	0,9
2.	54,3	7,2	1,2	6,6	5,6	0,8
3.	69,4	6,9	1,5	8,2	4,7	1,0
4.	40,6	4,1	0,8	4,8	4,9	1,0
piretanid	76,2	7,7	1,8	8,5	4,3	0,9

Az Na⁺/K⁺ és a Cl/(Na⁺ + K⁺) arányok információt adnak a vizsgált vegyületek tulajdonságairól. 15 Kívánatos, hogy a Na⁺/K⁺ arány nagy legyen, azaz viszonylag nagy legyen a nátrium ürítés és kicsi a kálium ürítés. A kiürített kloridionok mennyisége a teljes anion ürítésre jellemző. A Cl/(Na⁺ + K⁺) arány azonban nem ad hű képet a vegyületek szaluretikus 20 aktivitásának mértékéről, csupán minőségileg jellemzi az effektust. Az 1,0-hez közeli hányados valódi szalurezisre utal, az 1,0-nél jellemzően kisebb érték a karbon-anhidráz gátlására és esetleges hidrogénkarbonát ürítésre enged következtetni. 25

A fentiek alapján a táblázatban közölt értékek azt mutatják, hogy az 1–4. vegyületek és a piretanid egyaránt potens szalidiuretikumok. Az 1–4. számú vegyületek esetében azonban a Na⁺/K⁺ arány 30 lényegesen nagyobb, mint a piretanid esetében. Ez pedig, figyelembe véve a fentiekben elmondottakat, amely szerint kívánatos, hogy a Na⁺ ürítés minél nagyobb és a K⁺ ürítés minél kisebb legyen, igen kedvező. Így a vizsgált találmány szerinti vegyületek 35 kedvezőbb hatást mutatnak, mint az ismert piretanid.

Szabadalmi igénypontok: 40

1. Eljárás az (I) általános képletű helyettesített pirrolidinil-szulfamoil-benzoész-származékok – a képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy egyikük hidrogénatomot és a másik 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1 50 vagy 2 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport vagy dimetil-amino-csoport, és

R^{4'} hidrogénatomot jelent, vagy, ha Ar jelentése fenilcsoport,

R⁴ és R^{4'} egymáshoz kapcsolódva 3,4-metilén-dioxi- 55 -csoportot jelent,

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, Ar fenil-, tienil- vagy piridilcsoportot jelent, és X vegyértékkötést, oxigénatomot vagy –NH-csoportot jelent – előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű 3-amino-benzoész-származékot – a képletben R⁴, R^{4'} és R⁶ a tárgyi körben megadott jelentésű,

B jelentése egy (III) általános képletű csoport, ahol

R⁸ és R⁹ 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy egy –NHR⁵ általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése a tárgyi körben megadott – (IV) általános képletű 2,5-dialkoxi-tetrahidro-furán-származékkal – a képletben R¹ és R² a tárgyi körben megadott jelentésű, és

Alk 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – vagy (V) általános képletű 1,4-diketon-származékkal – a képletben R¹ és R² a tárgyi körben megadott jelentésű – reagáltatunk, és a kapott (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R⁴, R^{4'}, R⁶, Ar, B és ezen belül R⁵ a tárgyi körben, R⁸ és R⁹ pedig a jellemző részben megadott jelentésű, előnyösen katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk, és adott esetben a redukció előtt vagy után hidrolizáljuk, és a kapott, R⁶ helyén hidrogénatomot tartalmazó (VI) általános képletű vegyületet – ahol a többi helyettesítő a fenti jelentésű – kívánt esetben észterezzük.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű helyettesített pirrolidinil-szulfamoil-benzoész-származékot – a képletben R¹, R², R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, Ar és X az 1. igénypontban megadott jelentésű – egy vagy több szokásos gyógyászati vívóanyaggal és/vagy stabilizátorral összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

1 lap képletekkel

