

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158945

(21) Patentansøgning nr.: 0320/78

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 295/155

(22) Indleveringsdag: 23 jan 1978

C 07 D 207/06

(24) Løbedag: 24 apr 1985

C 07 D 207/10

(41) Alm. tilgængelig: 23 jan 1978

(44) Fremlagt: 06 aug 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1798/75

(30) Prioritet: 25 apr 1974 DE 2419970 . 27 dec 1974 DE 2461601

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; 6230 Frankfurt/Main 80, DE

(72) Opfinder: Dieter *Bormann; DE, Wulf *Merkel; DE, Roman *Muschaweck; DE, Dieter *Mania; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af heterocyclisk substitueret 5-sulfamylbenzoesyrederivater og deres frie syrers farmaceutiske acceptable salte med baser

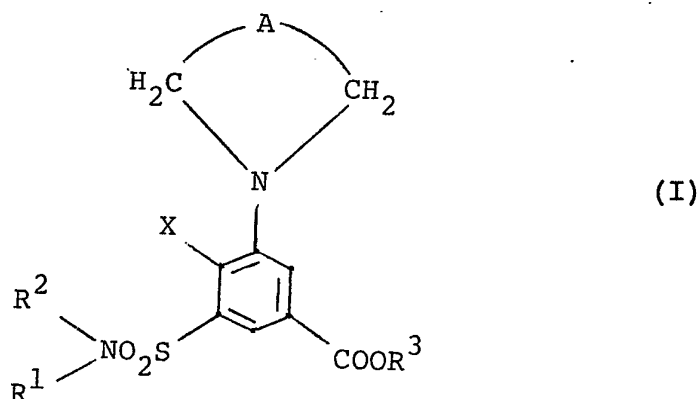
(56) Fremdragne publikationer

DK 158945 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, heterocyclisk substituerede 5-sulfamyl-benzoesyrederivater med den almene formel

5

10

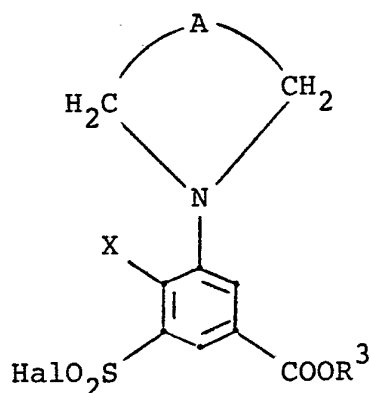


- 15 hvor grupperne R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^3 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, X betyder benzyl eller en af grupperne $O-R^4$, $S-R^4$ eller NR^4R^5 , hvor R^4 betyder eventuelt med halogen, OH, alkyl
- 20 eller alkoxy med 1-4 carbonatomer substitueret phenyl, og R^5 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, A betyder ethylen, der kan være substitueret 1 eller 2 gange med halogenatomer og/eller med alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, eller de frie syrers
- 25 farmaceutisk acceptable salte med baser, hvilken analogifremgangsmåde er karakteriseret ved, at man

a) omsætter 5-halogensulfonfylbenzoesyrederivater med den almene formel

2

5

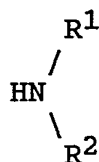


(II)

10

hvor R³, A og X har den ovenfor angivne betydning, og Hal betyder et halogenatom, med ammoniak eller aminer med formelen

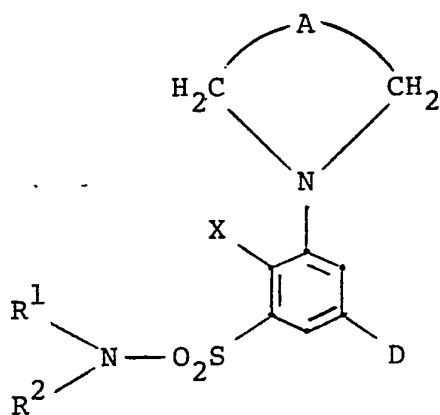
15



20 hvor R¹ og R² har den ovenfor angivne betydning, eller

b) overfører sulfamylforbindelser med den almene formel

25



(III)

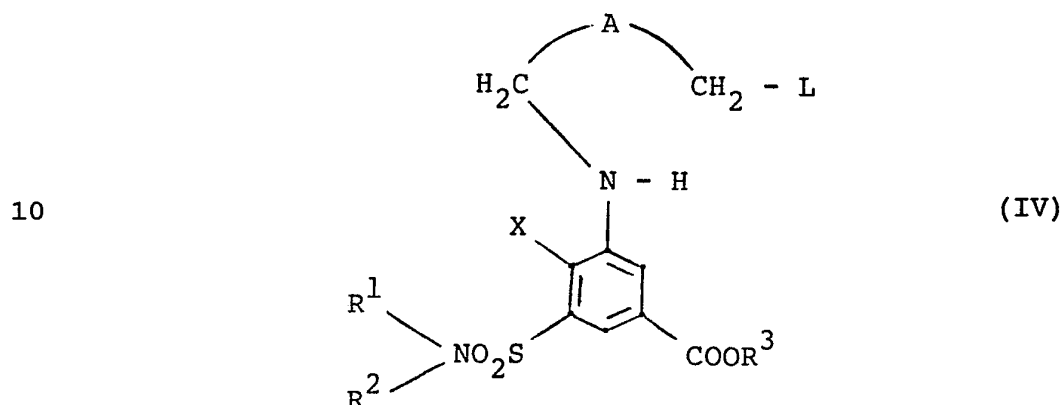
30

hvor grupperne R¹ og R², A og X har den ovenfor angivne betydning, og D betyder en til en carboxylsyre forvandelig gruppe, i de i 3-stilling heterocyclisk substituerede 5-sulfamylbenzoesyrer med formel (I) (R³ = H) ved hydrolyse, eller

35

c) overfører sulfamylforbindelserne med den almene formel (III) i 5-sulfamylbenzoesyrerne med formel (I) under milde oxidationsbetingelser, eller

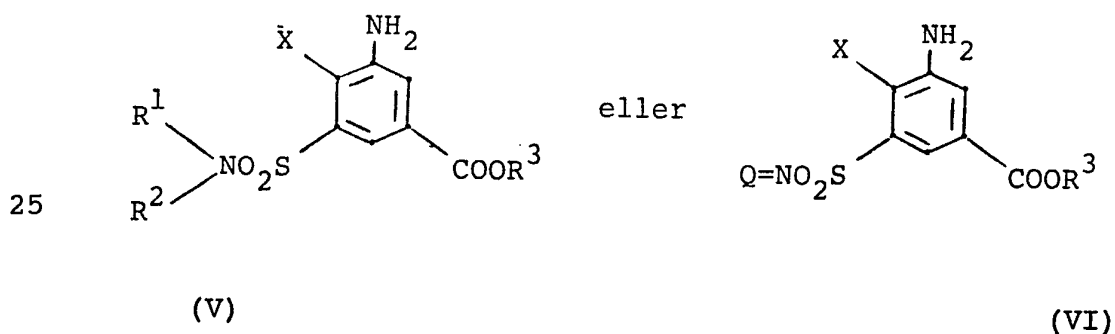
d) behandler sulfamylbenzoesyrederivater med den almene formel



15

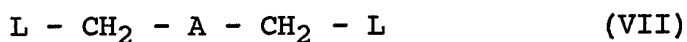
hvor grupperne $R^1 - R^3$, A og X har den ovenfor angivne betydning, og L betyder en "udtrædende gruppe", med syrer eller baser til fraspaltning af HL, eller

e) omsætter sulfamylbenzoesyrederivater med den almene formel

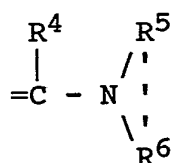


med forbindelser med formlen

30

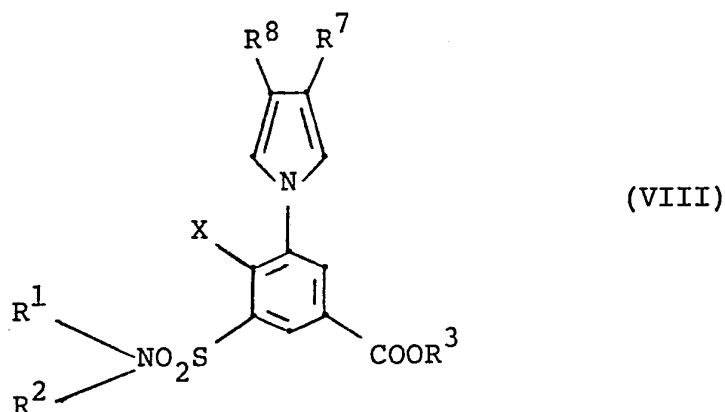


hvor L, $R^1 - R^3$ og X har den ovenfor angivne betydning, og Q betyder en beskyttelsesgruppe med den almene formel



5
 10 hvor R^4 , R^5 og R^6 betyder ens eller forskellige alkylgrupper, hvorhos R^4 også kan betyde hydrogen, og/eller de to substituenten R^5 og R^6 også kan være forbundet med hinanden, og om nødvendigt fraspalter beskyttelsesgruppen Q ved hydrolyse, eller

f) reducerer tilsvarende 3-N-pyrroloforbindelser med den almene formel



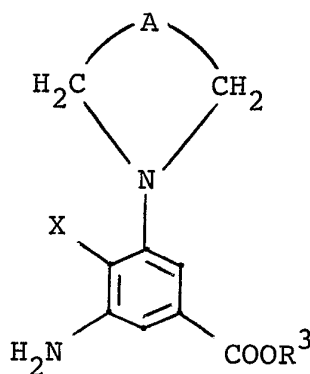
25 hvor R^1 - R^3 og x har den ovenfor angivne betydning, og R^7 og R^8 betyder hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, hvorhos i alle varianter a)-f) hydroxy-, amino- eller mercaptogrupper, som er til stede i udgangsmaterialerne, kan være beskyttet, og eventuelt hydrogenerer en dobbeltbinding i substituenten A i en forbindelse med formel (I), der er fremkommet ifølge a) - e), ved katalytisk hydrogenering og/eller forestrer fremkomne frie carboxylsyrer med formel (I) ($\text{R}^3 = \text{H}$) til dannelse af estere med formel (I), hvor R^3 = alkyl med 1-4 carbonatomer, og/eller overfører fremkomne carboxylsyreestere med den almene formel (I) (R^2 = alkyl med 1-4 carbonatomer) i de frie carboxylsyrer ($\text{R}^3 = \text{H}$), og/eller frigør hydroxy-, amino eller mercaptogrupper ved fraspaltning af en beskyttelsesgruppe og/eller overfører

30
 35

carboxylsyrer med formel (I) ($R^3 = H$) i deres farmaceutisk acceptable salte ved behandling med baser.

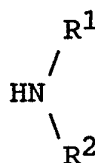
Foretrukne forbindelser med formel (I) ifølge opfindelsen er sådanne, hvor grupperne R^1 og R^2 betyder hydrogen, eller $R^1 = H$, og $R^2 = C_{1-4}$ -alkyl, R^3 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, X betyder benzyl, $-OR^4$ eller $-SR^4$, hvorhos R^4 er af særlig betydning som phenylgruppe, og phenylkernen også i alle tænkelige positioner kan være substitueret med f.eks. Cl, OH, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-3 carbonatomer, eller alkoxy med 1-2 carbonatomer, og A betyder ethylen, der kan være substitueret 1 eller 2 gange med halogenatomer eller C_{1-4} -alkyl.

De til fremgangsmådevariant a) nødvendige 5-halogen-sulfonylbenzoesyrederivater med formel (II) kan fremstilles på forskellige måder, f.eks. ud fra aminobenzoesyrederivaterne med formel



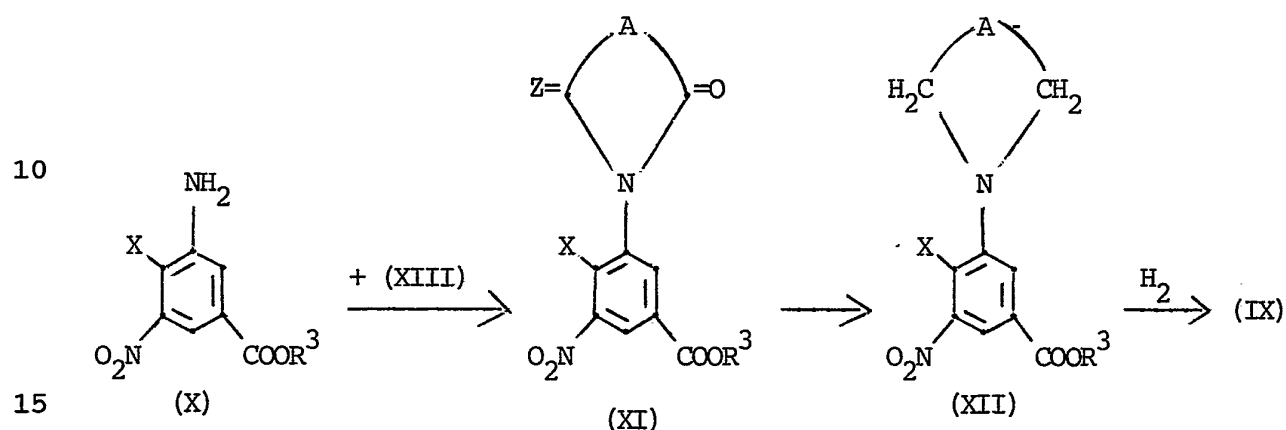
svarende til den ifølge Meerwein kendte reaktionsfølge på den i J. prakt. [2] 152, 251 (1939), eller DE-patentskrift nr. 859.461 beskrevne måde.

Halogensulfonylbenzoesyrederivaterne med formel (II) omsættes på kendt måde med ammoniak eller med aminer med formlen



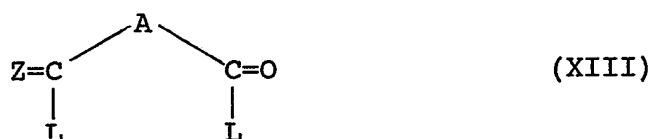
til slutprodukterne med formel (I).

Aminobenzoesyrederivaterne med formel (IX) fremkommer på forskellige måder, f.eks. ud fra de fra litteraturen kendte aminonitrobenzoesyrederivater med formel (X) efter reaktionsskemaet



idet man omsætter forbindelser med formel (X) med et carboxylsyrederivat med formlen

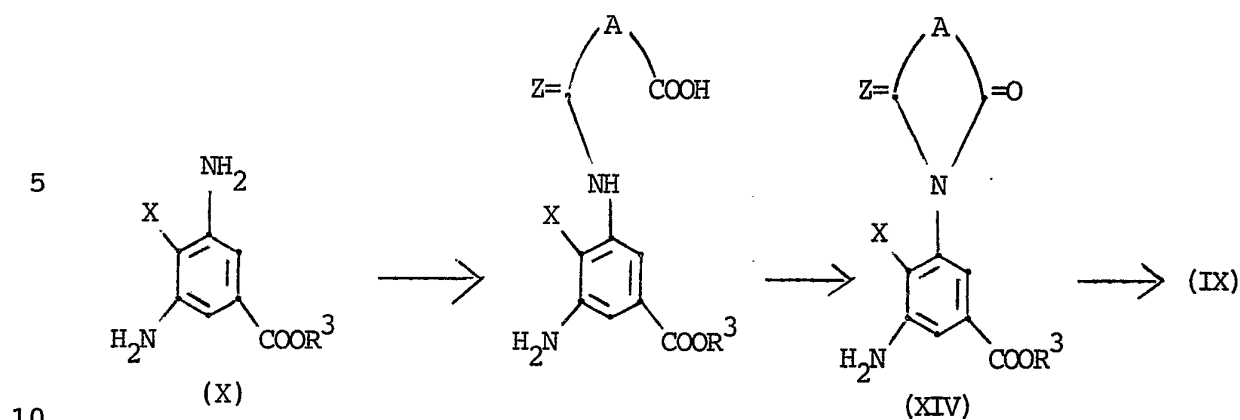
20



25

hvor Z betyder to hydrogenatomer, og L betyder en "udtrædende gruppe", og dernæst i nærværelse af Lewissyre reducerer den fremkomne forbindelse med formel (XI) med hydrogenborider eller komplekse borhydrider til nitrobenzoesyreesteren (XII).
 30 Dernæst reduceres nitrogruppen, fordelagtigt ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af Raney-nikkel, eller ved en anden gængs reduktionsmetode.

Særlig fordelagtigt kan forbindelsen (IX) fremstilles ud fra forbindelsen (X) på nedenstående måde



dvs. ved anvendelse af en forbindelse (XIII), hvor L er OH.

Ved reduktionen af 3-amido- eller 3-imidoforbindelserne med formel (XII og XIV) kan de samme betingelser anvendes som beskrevet i dansk patentansøgning nr. 1798/75. Her er det overraskende, at reduktionen også forløber specifikt i nærværelse af en nitrogruppe.

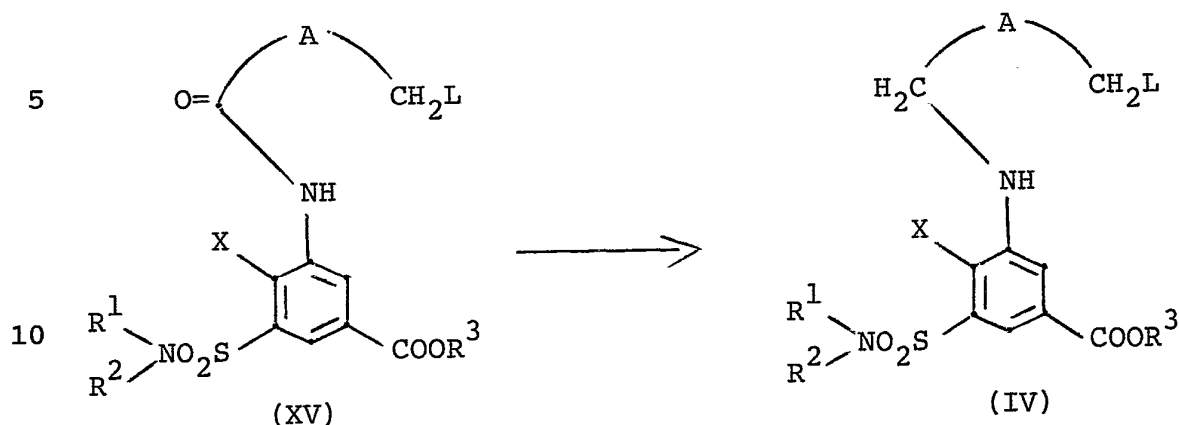
De ved fremgangsmådevarianterne b) og c) anvendte forbindelser med den almene formel (III) kan fremstilles på forskellige måder.

For eksempel får man de forbindelser, hvor D i formel (III) betyder en CH_2OH -gruppe, ud fra carboxylsyrederivaterne med formel (I) ved hjælp af overskud af reduktionsmiddel.

Overføringen af produkterne med den almene formel (III) i slutprodukterne med formel (I) sker afhængigt af arten af substituenten D. Hvis D betyder en CH_2 -halogen-gruppe, en $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ - eller $\text{CH}=\text{O}$ -gruppe, fås slutprodukterne ved oxidation (variant c). Hvis D betyder en nitrilgruppe, dannes først amider ved alkalisk hydrolyse (variant b), hvilke amider dernæst kan overføres i de frie carboxylsyrer ved yderligere hydrolyse. Ved omsætning med alkoholisk salt-syre får man ud fra nitrilerne iminoesterne, der ved hydrolyse først overføres i esterforbindelserne og derfra i de tilsvarende carboxylsyrer.

De ved fremgangsmådevariant d) anvendte sulfamylbenzoesyrederivater med formel (IV) kan fremstilles på forskel-

lige måder, f.eks. ud fra sulfamylbenzoesyrederivaterne med formel (XV)



ved reduktion af amidgruppen med hydrogenborider eller kom-
 15 plekse borhydrid i nærværelse af Lewissyre på den i dansk
 patentansøgning nr. 1798/75 beskrevne måde. Ved denne reduk-
 tion er det overraskende, at amidgruppen reduceres, uden at
 den tilstedeværende "udtrædende gruppe" L påvirkes. På tale
 som "udtrædende gruppe" L kommer fortrinsvis halogen, OH,
 20 aktive estergrupper, såsom o-tosyl, trialkylammonium- eller
 pyridiniumgrupper.

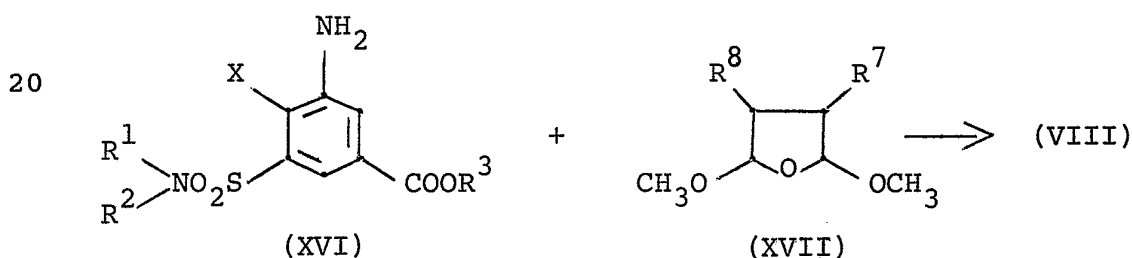
Cycliseringen af forbindelserne med formel (IV) under
 fraspaltning af HL kan ske under basiske eller sure betin-
 gelser. Hvis L f.eks. betyder et halogenatom, fortrinsvis
 25 chlor eller brom, sker cycliseringen f.eks. ved behandling
 med alkali. I det sure medium kan cycliseringen gennemføres
 ifølge Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3427 (1907) [Überblick
 Chem. Rev. 63, 55 (1963)]. Herved dannes saltene af carbox-
 ylsyrerne med formel (I) ($R^3 = H$). Som baser, der kan anven-
 30 des ved fraspaltningen, skal nævnes triethylamin, alkalime-
 talhydroxider, N,N-dimethylanilin eller alkalimetacetat.

Fremstillingen af de her omhandlede forbindelser
 ifølge e) kan ske, ved at der gås ud fra 3-amino-forbindel-
 serne med formel (V) eller (VI), ved omsætning med forbin-
 35 delser med formlen $L-CH_2-A-CH_2-L$, hvorhos begge "udtrædende
 grupper" L reagerer med 3-aminogruppen i (V) eller (VI).

under fraspaltning af 2 mol HL, og om nødvendigt efter fraspaltning af beskyttelsesgruppen Q ved hydrolyse til forbindelser med formel (I).

F.eks. omsættes forbindelserne (V) eller (VI) i organiske opløsningsmidler, f.eks. acetone, dimethylformamid, ethanol eller blandinger af sådanne opløsningsmidler, med et overskud af forbindelser med formlen $L-CH_2-A-CH_2-L$, idet man hensigtsmæssigt opvarmer under tilbagesvaling i flere timer til dage. Det er fordelagtigt, når L betyder brom- eller chloratomer, at sætte et alkalimetalioidid i overskud til reaktionsblandingen. I mange tilfælde accelerer en hjælpebase, såsom pyridin, triethylamin, $NaHCO_3$ eller Na-acetat, også omsætningen.

De ved fremgangsmådevariant f) anvendte forbindelser med formel (VIII) fås ud fra 3-amino-5-sulfamylbenzoesyrederivaterne med formel (XVI), idet man omsætter dem på gængs måde med 2,5-dimethoxytetrahydrofuraner med formeln (XVII)



25 hvor R^8 og R^7 har den ovenfor angivne betydning. Reduktionen af de dannede pyrroloforbindelser (VIII) sker fortrinsvis ved katalytisk hydrogenering med de hertil gængse katalysatorer.

30 I tilslutning til de under a) - f) angivne fremgangsmådevarianter kan eventuelt i de her omhandlede forbindelser med formel (I) tilstedeværende dobbeltbindinger i substituenten A hydrogeneres på gængs måde, hvorved man betjener sig af den katalytiske hydrogenering.

35 Hvis der først er fremkommet frie carboxylsyre med formel (I) ved anvendelse af tilsvarende udgangsforbindelser,

kan disse overføres i esterne på gængs måde. Til dette formål anvendes alkoholer med formel R^3OH eller funktionelle derivater deraf, eller forestringen gennemføres på anden, fra litteraturen kendt måde. Omvendt kan først fremkomne carboxylsyreestere med den almene formel (I) overføres i de tilsvarende frie carboxylsyrer. På tale hertil kommer især hydrolyse eller i egnede tilfælde også hydrogenolyse eller øvrige elimineringsreaktioner. På denne måde kan f.eks. alkylestere spaltes ved alkalisk hydrolyse eller tert.butylesterne ved fraspaltning af isobutylene ved behandlingen med trifluoreddikesyre.

De frie carboxylsyrer kan overføres i deres farmaceutisk acceptable salte ved omsætning med tilsvarende baser, såsom alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumhydroxider eller -carbonater. Endelig er det muligt at fremstille de her omhandlede forbindelser med formel (I) derved, at en af de gængse beskyttelsesgrupper for hydroxy-, amino- eller mercaptogrupperne frigøres på sidste reaktionstrin, hvorved f.eks. acylerede hydroxylgrupper hydrolyseres på gængs måde. Beskyttelsesgrupperne for hydroxy-, amino- eller mercaptogrupper er især nødvendige ved fremstillingen af udgangsstofferne med formel (II) for at undgå en acylering med carboxylsyrederivater med formel (XIII) på de uønskede steder. I dette tilfælde gennemføres den efterfølgende omsætning ofte med de beskyttede hydroxy-, amino- eller mercaptogrupper, og først efter endt omsætning gennemføres fraspaltningen af beskyttelsesgruppen som beskrevet ovenfor. Også ved de andre fremgangsmådevarianter kan det imidlertid være hensigtsmæssigt at blokere reaktionsdygtige substituentter, som fraspaltes på sidste reaktionstrin.

Ved den her omhandlede fremgangsmåde kan man fremstille forbindelser, som er højvirksomme farmaceutika, især diuretika og saluretika, hvoraf nogle skal nævns nedenfor:

3-N-pyrrolidino-4-(N-methyl-N-phenyl)-amino-5-sulfamylbenzoesyre, smp. 267-269°C,

3-N-(3,4-dimethylpyrrolidino)-4-(N-methylanilino)-5-sulfamylbenzoesyre, smp. 227-228°C.

De fremstillede sulfamylbenzoesyrederivater med formel (I) samt deres farmaceutisk acceptable salte er højvirksomme diuretika og saluretika, der kan anvendes som farmaceutika inden for human- og varinærmedicinen.

I doseringer på fra 0,5 til 100 mg i kapsler, dragées, tabletter eller opløsninger med forskellige tilsætninger indgives de her omhandlede forbindelser enteralt, f.eks. oralt med sonde eller lignende, eller parenteralt (injektion i karsystemet, f.eks. intravenøst, eller injektion i muskulaturen eller under huden o.lign.). De er egnede til behandling af ødemsygdomme, såsom kardiale, renale eller hepatisk betingede ødemer og andre sådanne symptomer, der skyldes forstyrrelser i vand- og elektrolyt-balancen. Forbindelserne kan anvendes alene eller i kombination med andre salidiuretisk virksomme forbindelser med også anden virkingsart eller indgives separat, alternerende eller i kombination med forskellige andre lægemidler. Især skal nævnes "Spironolacton", "Triamteren", "Amilorid" og andre K^+ -retinerende forbindelser alternerende med lange virkende salidiuretika af typen "Chlorthalidon" eller andre separat eller sammen med de kaliumholdige forbindelser (salte eller lignende), der substituerer det K^+ -tab, der iagttages ved salidiuresen.

Forsøgsrapport

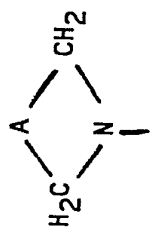
Farmakologisk aktivitet.

En række forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen undersøges på rotter med henblik på deres diuretiske og saluretiske aktivitet. De anvendte rotter vejer 100-200 g. Dyrene fastes 24 timer før forsøget, men får vand ad libitum. De opdeles i 3 grupper, som hver især har ensartet vægtfordeling. Den forbindelse, som ksla undersøges, indgives med svælgsonde i 0,5 ml stivelsesopløsning. De enkelte dyregrupper anbringes i en diuresetragt, og den i løbet af 5 timer

- udskilte urinmængde måles. Urinmængderne fra hver enkelt gruppe opsamles særskilt, og mængden af natrium-, kalium- og chlorioner bestemmes. Alle forsøg er gennemført som dobbeltbestemmelser. Forbindelsernes saluretiske virkning undersøges ved K^+ - og Na^+ - (flammetotometrisk ifølge Eppendorff) og Cl^- -bestemmelser (argentometrisk med potentiometrisk slutpunktmåling, chloridtitrat og "Aminco®"). Ud fra analyseresultaterne beregnes udskillelsen i mmol/kg for de nævnte iontyper.
- 10 Resultaterne er vist i nedenstående tabel, som viser både den diuretiske og den saluretiske virkning af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen efter oral engangsindgivelse af 50 mg/kg pr. rotte og en iagttagelsestid på 5 timer.
- 15 Substituentsymbolerne i tabelhovedet henviser til formel (I).

Tabel 1

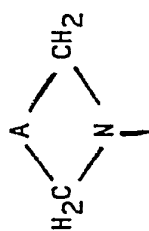
Substituenten



X	R ¹	R ²	R ³	T L = $\frac{\quad}{U}$	Na ⁺ (mmol pr. kg)	K ⁺ (mmol pr. kg)	Cl ⁻ (mmol pr. kg)	Na ⁺ K ⁺	Cl ⁻ Na ⁺ + K ⁺
phenoxy	H	H	H	4,67	7,7	1,8	8,5	4,3	0,9
benzyl	H	H	H	4,25	7,4	1,9	9,1	3,8	1,0
4'-methylphenoxy	H	H	H	2,35	6,4	1,7	8,0	3,7	1,0
4'-methylphenyl- mercapto	H	H	H	2,68	8,0	1,7	9,1	4,6	0,9
anilino	H	H	H	3,33	4,3	1,4	6,3	3,1	1,1
4'-methylanilino	H	H	H	6,05	6,9	1,8	9,0	3,9	1,0
3'-methoxyphenoxy	H	H	H	4,67	6,2	2,2	7,7	2,8	0,9
4'-methoxyphenoxy	H	H	H	2,28	5,7	1,3	6,4	4,2	0,9
4'-fluorophenoxy	H	H	H	2,95	7,6	1,9	8,7	4,1	0,9
4'-methylphenoxy	H	H	H	4,71	7,0	1,8	8,2	4,0	0,9
3'-methylpyr- rolidino	H	H	H						
4'-chlorphenoxy	H	H	H	2,86	4,2	1,9	4,9	2,3	0,8
4'-methylphenyl- mercapto	H	H	H	4,63	4,8	1,4	6,8	3,4	1,1
phenoxy	H	H	H	2,08	6,4	1,5	7,7	4,3	1,0
3'-chlorpyr- rolidino	H	H	H						
3'-methylpyr- rolidino	H	H	H	1,38	3,8	0,9	4,3	4,1	0,9

Tabel (fortsat)

Substituenten



X	R ¹	R ²	R ³	L = $\frac{T}{U}$	Na ⁺ (mmol pr. kg)	K ⁺ (mmol pr. kg)	Cl ⁻ (mmol pr. kg)	$\frac{Na^+}{K^+}$	$\frac{Cl^-}{Na^+ + K^+}$
phenoxy	H	H	H	3,55	5,7	1,8	7,1	3,2	1,0
4'-methylphenoxy	H	H	H	3,55	14,2	1,9	8,4	7,5	0,5
phenoxy	CH ₃	H	H	3,92	5,3	1,3	7,4	4,3	1,1
"	H	H	CH ₃	3,05	4,6	1,1	5,7	4,1	1,0
N-CH ₃ -anilino	H	H	H	1,8	2,1	1,3	2,9	1,7	0,9
N-CH ₃ -anilino	H	H	H	1,11	4,3	1,3	5,1	3,3	0,9
4'-OH-phenoxy	H	H	H	0,87	5,1	1,8	6,4	2,8	0,9

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

5 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre

a) 3-N-Succinimido-4-phenoxy-5-nitro-benzoesyre-methylester.

105 g 3-amino-4-phenoxy-5-nitrobenzoesyre-methylester blandes med 210 g ravsyreanhydrid og opvarmes til 180°C i 2
10 timer under omrøring. Reaktionsblandingen røres ud i 3 liter vand og ekstraheres med methylenchlorid efter nogen tids forløb. Den organiske fase isoleres, tørres og koncentrerer. Efter omkrystallisation fra methanol giver remanensen den
ønskede forbindelse med smp. 152-154°C i særdeles godt ud-
15 bytte.

b) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-nitrobenzoesyre-methylester.

En opløsning af 44,4 g af den under a) fremkomne ester i 300 ml Diglyme (bis-(2-methoxyethyl)-ether) under
20 nitrogen omsættes under omrøring ved 0°C med 34 g bortri-fluoridetherat og dernæst med en opløsning af 9,2 g NaBH₄ i 200 ml Diglyme, idet temperaturen holdes på under 15°C. Efter yderligere 1 time tilsættes vand dråbevis. Efter afslutningen af den eksoterme reaktion, der optræder derved,
25 tilsættes 500 ml vand. Derved udskilles den ønskede forbindelse i form af orangefarvede nåle med smp. 118-120°C i særdeles godt udbytte.

c) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylester.

30 En opløsning af 30 g af den under b) fremstillede nitrobenzoesyre-methylester i 500 ml dioxan hydrogeneres katalytisk under tilsætning af Raney-nikkel. Efter endt hydrogenoptagelse filtreres der, og filtratet koncentrerer. Efter omkrystallisation fra methanol giver remanensen den
35 ønskede forbindelse i form af farveløse krystaller med smp. 153-156°C i særdeles godt udbytte.

d) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-chlorsulfonyl-benzoesyre-methylester.

En opløsning af 24,3 g af den under c) fremstillede aminester i 150 ml koncentreret saltsyre afkøles til -5°C og diazoteres med en opløsning af 5,46 g NaNO_2 i 40 ml vand, idet temperaturen holdes på under 5°C . Efter 15 minutter ledes den lysebrune diazoniumsaltopløsning til en blanding af 7,8 g Cu^{II} -chloriddihydrat, 24 ml koncentreret saltsyre og 200 ml af en mættet opløsning af SO_2 i iseddike ved 0°C . Efter endt gasudvikling efteromrøres i yderligere en kort tid, derefter sættes vand til reaktionsblandingen, og det fremkomne sulfochlorid ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase vaskes to gange med vand, tørres og koncentrerer. Ved tilsætning af diisopropylether giver den tilbageblivende olie den ønskede forbindelse med smp. $108-112^{\circ}\text{C}$ i godt udbytte.

e) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre-methylester.

25,0 g af den ifølge d) fremstillede 5-chlorsulfonyl-benzoesyre-methylester ledes ved stuetemperatur, portionsvis og under omrøring til en blanding ud fra 150 ml methylenchlorid og 75 ml 25%'s vandig ammoniak, blandingen efteromrøres i 1 time, den organiske fase afskilles, eftervaskes med vand, tørres over natriumsulfat og koncentrerer. Den tilbageblivende olie omkrystalliseres fra methanol og giver 5-sulfamyl-benzoesyre-methylesteren med smp. $186-188^{\circ}\text{C}$ i særdeles godt udbytte.

Hydrolysen af esteren til 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyren sker på gængs måde med fortyndet natriumhydroxidopløsning efterfulgt af neutralisation.

Smp. af syren: $227-228^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 23-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamylbenzoesyre

a) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-nitrobenzoesyre.

50 g 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-nitrobenzoesyre-
5 -methylester [fremstilling: jvf. eksempel 1, trin b)] hydro-
lyseres i varmen med fortyndet natriumhydroxidopløsning.

Den orangerøde opløsning ekstraheres to gange med
CH₂Cl₂, dernæst syrnes den vandige fase med koncentreret
saltsyre. Den ønskede syre isoleres som lysegule krystaller
10 med smp. 228-230°C.

b) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-aminobenzoesyre.

32,8 g af den under a) fremstillede nitrobenzoesyre
opløses i en opløsning af 8 g NaOH i 200 ml vand, afkøles
til 0°C, og en opløsning af 90 g natriumdithionit i 380 ml
15 vand tilsættes, idet temperaturen holdes på under 10°C. Den
først rødorangefarvede opløsning slår over mod lysegul.
Opløsningen efteromrøres uden afkøling i 1 time, syrnes
dernæst til en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre og
koncentreres indtil begyndende krystallisation. Hydrochlo-
20 ridet af den ønskede aminobenzoesyre fremkommer i form af
farveløse krystaller med små. 245-247°C.

Hvis dithionitet indeholder sulfat, får man allaerede
før koncentrerings af den vandige opløsning det tilsvarende
sulfat i form af farveløse krystaller med smp. 175-176°C.

25 Ud fra begge kan man fremstille den frie amin med
smp. 100-103°C ved afstumpning af den vandige opløsning til
en pH-værdi på 4-4,5.

c) 3-(1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-chlorsulfonyl-ben-
zoesyre.

30 En opløsning af 8,35 g af det under b) fremstillede
aminobenzoesyrehydrochlorid i 25 ml koncentreret saltsyre
diazoteres ved 0°C med en opløsning af 1,75 g natriumnitrit
i 15 ml vand, idet temperaturen holdes på under 5°C. Efter
15 minutter ledes diazoniumsaltopløsningen under omrøring
35 til en til 0°C afkølet blanding ud fra 2 g Cu-dichlorid-
dihydrat, 2 ml koncentreret saltsyre og 15 ml af en mættet

opløsning af SO_2 i iseddike. efter endt opskumning efteromrøres i yderligere 30 minutter, dernæst sættes 150 ml vand til reaktionsblandingen, og denne ekstraheres flere gange med eddikesyreethylester. Den organiske fase vaskes med
5 vand, tørres, koncentreres og giver efter tilsætning af ether og hexan det krystallinske sulfochlorid med smp. $163-165^\circ\text{C}$.

Hvis man anvender aminobenzoesyresulfatet, får man samme sulfochlorid i et noget ringere udbytte.

10 d) 3-(1-Pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamylbenzoesyre.

7,6 g af det ifølge c) fremstillede chlorsulfonylderivat ledes til 15 ml flydende ammoniak. Ammoniakken afdampes ved stuetemperatur, og remanensen optages i en ringe mængde vand. Opløsningen filtreres og bringes til en pH-værdi på 1
15 med koncentreret saltsyre. Derved fremkommer den ønskede sulfamylbenzoesyre som brunligt farvede krystaller, der omkrystalliseret fra en blanding af methanol og vand isoleres som bleggule krystaller med smp. 225°C .

20

Eksempel 3

3-(1-Pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre.

a) 3,5-Dinitro-4-phenoxy-benzoesyre-methylester.

Til 30 g 3,5-dinitro-4-phenoxy-benzoesyre i 200 ml methanol sættes 3 ml koncentreret svovlsyre, og blandingen
25 koges i 3 timer under tilbagesvaling. Efter afdampning af opløsningsmidlet tages remanensen op i ethylacetat, og spor af ikke-omsat syre fjernes ved ekstraktion med fortyndet natriumbicarbonatopløsning. Efter tørring af ethylacetatopløsningen afdampes opløsningsmidlet, og remanensen omkrystalliseres fra en blanding af ethylacetat og methanol. Den
30 ønskede ester med smp. $171-173^\circ\text{C}$ fås i særdeles godt udbytte.

b) 3,5-Diamino-4-phenoxy-benzoesyre-methylester.

25 g 3,5-dinitro-4-phenoxy-benzoesyre-methylester opløses i 250 ml eddikesyreethylester, 10 g Raney-nikkel
35 tilsættes, og der hydrogeneres. Efter optagelse af den beregnede hydrogenmængde frafiltreres katalysatoren, og opløs-

ningsmidlet fjernes, hvorved den tilbageblivende olie krystalliserer. Råproduktet kan omsættes videre direkte eller omkrystalliseres fra en blanding af methanol og vand, hvorved diaminoesteren fås i form af farveløse krystaller med smp. 140-142°C i udmærket udbytte. Alternativt kan hydrogeneringen også foretages ved 50°C og 100 atm i en autoklav. I så fald andrager reaktionstiden 3-5 timer afhængigt af Raney-niklets aktivitet.

10 c) 3-Succinylamino-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylester.

30 g 3,5-diamino-4-phenoxy-benzoesyre-methylester omrøres i 300 ml chloroform eller methylenchlorid med 12,8 g ravsyreanhydrid i 8 timer ved stuetemperatur, hvorved den ønskede benzoesyremethylester udfælder som farveløst bundfald. De fraskilte krystaller isoleres, eftervaskes med 15 chloroform og omkrystalliseres fra methanol. Man får 3-succinylamino-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylester i form af farveløse krystaller med smp.: 190-192°C.

20 d) 3-(1-Succinimido)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylester.

30 g 3-succinylamino-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylester ledes til en blanding af 260 ml orthophosphorsyre og 60 g P₂O₅, opvarmes til 50°C i 2 timer, afkøles dernæst og ledes til 750 ml vand. Man isolerer den udfældede 25 3-(succinimido)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylester i form af farveløse krystaller med smp. 200-201°C i næsten kvantitativt udbytte.

e) 3-(1-Pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-amin-benzoesyre-methylester.

30 Til en opløsning af 24 g 3-(1-succinimido)-4-phenoxy-5-aminobenzoesyre-methylester i 180 ml Diglyme sættes 20 g bortrifluoridetherat og afkøles til 10°C. Til reaktionsblandingen dryppes under afkøling en opløsning af 5,7 g NaBH₄ i 125 ml Diglyme, således at temperaturen ikke stiger 35 til over 15°C. Efter endt tilsætning efteromrøres i 1 time, og dernæst sønderdeles reaktionsblandingen forsigtigt med

300 ml vand. Det fremkomne faststof isoleres og omkrystalliseres fra methanol. Man isolerer 3-(1-pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methylesteren med smp. 154-156°C i fortrinligt udbytte.

- 5 f) 3-(1-Pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamoy-benzoesyre.

Den i eksempel 1 angivne reaktionsfølge gentages. Via 3-(1-pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-chlorsulfonyl-benzoesyne-methylesteren fås ved reaktion med koncentreret ammoniak
10 den ønskede 3-(1-pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre-methylester med smp. 186-188°C, der ved opvarmning med natriumhydroxidopløsning og påfølgende syrning kan overføres i den ønskede 3-(1-pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre med smp. 226-228°C.

15

Eksempel 4

3-(1-Pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre

Den i eksempel 3 angivne reaktionsfølge gentages indtil 3-succinylamino-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-methyl-
20 esteren.

Dernæst omrøres 10 g af 3-succinylamino-4-phenoxy-5-amino-benzoesyreesteren ved 200°C i 2 timer. Efter afkølingen omkrystalliseres reaktionsblandingen fra methanol, og den giver 3-succinimido-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-
25 -methylesteren med smp. 199-200°C i godt udbytte.

Det fremkomne produkt overføres på den i eksempel 3 beskrevne måde i den ønskede 3-(1-pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre med smp. 227-228°C.

30

Eksempel 5

3-(1-Pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre

Den i eksempel 3 angivne reaktionsfølge gentages indtil trin e).

51 g 3-(1-pyrrolidiny1)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyre-
35 -methylester opvarmes til kogning i 2 timer i 780 ml 1 N natriumhydroxidopløsning, hvorved der dannes en klar opløs-

ning. Derefter afkøles, reaktionsblandingen indstilles på en pH-værdi på 4, og det fremkomne produkt opløses i 60 ml 2 N HCl. Efter kort tids henstand udkrystalliserer hydrochloridet af 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyren i kry-
5 staller med smp. 254-257°C. Blandingssmeltepunkt med produktet fra eksempel 2 (trin b)): 252-254°C.

Hydrochloridet af 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-amino-benzoesyren overføres på den allerede i eksempel 2 beskrevne måde via 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-chlorsul-
10 fonyl-benzoesyren i den ønskede 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre med smp. 225-226°C.

Eksempel 6

3-[1-Pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre

15 Til en opløsning af 38,7 g 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester i 500 ml sættes ved 20°C 35,2 g bortrifluoridetherat og dernæst 10 g natriumborhydrid.

Reaktionsblandingen omrøres ved 75°C i 2 timer, afkø-
20 les dernæst, og der tilsættes først forsigtigt 200 ml vand. Efter endt gasudvikling tilsættes 2 liter vand, og de fremkomne krystaller isoleres, vaskes med vand og tørres.

Der fremkommer 24,4 g 3-(1-pyrrolidinyl)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzylalkohol med smp. 155°C.

25 3,5 g 4-phenoxy-3-(pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzylalkohol suspenderes i 50 ml vand, og 1 g natriumhydroxid tilsættes. Til den fremkomne opløsning sættes 8 g nikkelperoxid portionsvis under omrøring, og der omrøres ved 60°C i ca. 3 timer. Der filtreres derefter, og filtratet syrnes
30 til en pH-værdi på 3-4. 4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren udfældes og omkrystalliseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O. Udbytte: 65%, smp. 225°C.

Analogt med denne fremgangsmåde kan nedenstående aktive forbindelser fremstilles ud fra de tilsvarende ben-
35 zylalkoholer:

- 4-Phenoxy-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
-benzoesyre, smp. 207°C,
4-(4'-methylphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
-benzoesyre, smp. 233-235°C,
5 4-(4'-methylphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-
-sulfamoyl-benzoesyre, smp. 220-221°C,
4-(3'-methoxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
-benzoesyre, smp. 218°C, og
4-(4'-fluorophenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
10 -benzoesyre, smp. 250-252°C.

Eksempel 7

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre

- a) 3,43 g 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
15 -benzonitril med smp. 198-200°C opløses i 4 N NaOH og op-
varmes under tilbagesvaling i flere timer. Efter endt reak-
tion (tyndtlagschromatografi-kontrol) udfældes 4-phenoxy-
-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren ved syrning med
koncentreret HCl til en pH-værdi på 3-4, og den omkrystal-
20 liseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O.

Smp.: 226-227°C. Udbytte: 80%.

- b) På analog måde hydrolyseres 4-phenoxy-3-(1-pyr-
rolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyreamidet med smp. 249-251°C
til 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre, smp.
25 226-227°C.

Eksempel 8

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre

- a) 3,43 g 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
30 -benzamid (smp. 249-251°C) opløses i koncentreret saltsyre
og opvarmes under tilbagesvaling. Reaktionen følges ved
hjælp af tyndtlagschromatografi. Efter endt reaktion indstil-
les en pH-værdi på 3-4 med NaOH-opløsning. Den udfældede
4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre omkrystal-
35 liseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O.

Smp. 226 - 227°C. Udbytte 63%.

b) På analog måde hydrolyseres 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzonitrilet til 5-sulfamoyl-benzoesyren, smp. 226-227°C.

5

Eksempel 9

4-(4'-Methylphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
-benzoesyre

4-(4'-Methylphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzonitrilet overføres i den tilsvarende benzoesyre analogt med eksempel 7.

Omkrystallisation fra methanol, smp. 234-237°C.

Eksempel 10

4-Phenoxy-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
-benzoesyre

15

4-Phenoxy-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzonitrilet overføres i den tilsvarende benzoesyre analogt med eksempel 7.

Omkrystallisation fra en blanding af methanol og H₂O, smp. 206-208°C.

Eksempel 11

4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-
-5-sulfamoyl-benzoesyre

25

4-(4'-Methylphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylamoyl-benzonitrilet overføres i den tilsvarende syre analogt med eksempel 7.

Omkrystallisation fra en blanding af CH₃OH og H₂O, smp. 220-221°C.

30

Eksempel 12

4-(4'-Fluorphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
-benzoesyre

4-(4'-Fluorphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzamidet overføres i den tilsvarende syre analogt med eksempel 8.

Omkrystallisation fra en blanding af CH_3OH og H_2O ,
smp. 250-252°C.

Eksempel 13

5 4-(4'-Methoxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
 -benzoesyre

4-(4'-Methoxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzamidet overføres i den tilsvarende syre analogt med eksempel 8.

10 Omkrystallisation fra en blanding af CH_3OH og H_2O ,
smp. 228-229°C.

Eksempel 14

15 4-(4'-Chlorphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-
 -sulfamoyl-benzoesyre

4-(4'-Chlorphenoxy)-3-(3'-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzonitrilet overføres i den tilsvarende syre analogt med eksempel 7.

20 Omkrystallisation fra acetonitril, smp. 257-258°C.

Eksempel 15

4-(3'-Methoxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-
 -benzoesyre

25 4-(3'-Methoxyphenoxy)-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzonitrilet overføres i den tilsvarende syre analogt med eksempel 7.

 Omkrystallisation fra en blanding af CH_3OH og H_2O ,
smp. 218°C.

30 Eksempel 16

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre

0,01 mol 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzylalkohol sættes til en suspension af 0,025 mol pyridinium-chlorochromat (PCC) i 200 ml methylenchlorid. Der omrøres
35 i 2-3 timer, indtil reaktionen er afsluttet ifølge tyndtlagschromatografi, der filtreres, og CH_2Cl_2 -opløsningen inddam-

pes. Ved omkrystallisation fra en blanding af CH_3OH og H_2O fås gule krystaller med smp. $164-166^\circ\text{C}$.

Aldehydet kan suspenderes i fortyndet NaOH og oxideres til den tilsvarende benzoesyre ved tilsætning af NiO_2 på den
5 i eksempel 6 beskrevne måde, smp. 225°C .

Eksempel 17

a) 3-N-(ω -Chlor-butyrylamino)-4-phenoxy-5-sulfamyl- -benzoesyre-methylester

10 24 g 3-amino-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre-methylester og 7,5 ml pyridin i 100 ml abs. dioxan og 21,2 g ω -chlorsmøresyrechlorid i 100 ml abs. acetone dryppes langsomt og så jævnt som muligt til 100 ml kogende abs. dioxan i løbet af ca. 2 timer. Der efteromrøres i yderligere 1 time,
15 og dernæst koncentrerer opløsningen. Den tilbageblivende olie tages op med en ringe mængde acetone og dryppes under kraftig omrøring til isvand.

3-N-(ω -Chlor-butyrylamino)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre-methylesteren udfælder og omkrystalliseres fra methanol.
20

Smp.: $151-153^\circ\text{C}$.

b) 3-N-(ω -Chlor-butylamino)-4-phenoxy-5-sulfamoyl- -benzoesyre-methylester

25 12 g 3-N-(ω -chlor-butyrylamino)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre-methylester suspenderes i 150 ml Diglyme. Dertil sættes 7 ml bortrifluorid-etherat. En opløsning af 2,2 g NaBH_4 i 150 ml Diglyme tildryppes langsomt ved stuetemperatur. Der efteromrøres i nogle minutter, og dernæst udfældes
30 produktet forsigtigt med vand.

Omkrystallisation fra CH_3OH , smp.: 125°C .

c) 3-N-Pyrrolidino-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyre

3-N-(ω -Chlor-butylamino)-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoesyremethylesteren suspenderes i 1 N NaOH og opvarmes på
35 et dampbad, indtil der er dannet en klar opløsning.

Fra den kolde opløsning udfældes 3-N-pyrrolidino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyren med 1 N HCl, smp. 226-227°C.

5

Eksempel 18**4-Phenoxy-3-(1-Pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre**

a) 10 g 3-amino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester opvarmes under tilbagesvaling i flere dage sammen med 25 g 1,4-dibrombutan og 10 g NaI i en blanding af acetone og DMF. Reaktionen følges ved hjælp af tyndtlagschromatografi. Efter endt reaktion koncentrerer til tørhed, det overskydende dibrombutan ekstraheres med ether, og remanensen dekanteres og hydrolyseres med 1 N NaOH. Fra den klare opløsning fældes 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren med 2 N HCl, smp. 226-227°C.

b) 10 g 3-amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyre-methylester opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer sammen med 25 g 1,4-dibrombutan. Dernæst koncentrerer til tørhed, det overskydende dibrombutan ekstraheres med ether og dekanteres, og den tilbageblivende røde olie tages op med en ringe mængde methanol. Ved henstand udkrystalliserer 4-phenoxy-4-(1-pyrrolidinyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyre-methylesteren. Den hydrolyseres med natriumhydroxidopløsning som ovenfor beskrevet, og 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren udfældes med HCl, smp. 226-227°C.

Eksempel 19**4-Anilino-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre**

12,8 g 3-amino-4-anilino-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester suspenderes i iseddike og opvarmes til tilbagesvaling. Dernæst tildryppes 5,6 ml 2,5-dimethoxytetrahydrofuran opløst i en ringe mængde iseddike. Efter ca. 1/2 times reaktionstid udrøres blandingen i isvand, og det udfældede produkt fraskilles.

4-Anilino-3-N-pyrrolo-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylesteren opløses som råprodukt i methanol og hydrogeneres ved 100°C og 100 atm. i 16 timer i nærværelse af palladium-på-kul (ca. 1 g). Dernæst filtreres der, og filtratet koncentrerer. Remanensen tages op med 2 N NaOH og opvarmes, indtil der er dannet en klar opløsning. Ved tilsætning af 2 N HCl til en pH-værdi på 4 udfældes 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren.

Til rensning opløses produktet i en ringe mængde acetone, der tilsættes et overskud af mættet, etherisk HCl-opløsning, og blandingen udrøres i den dobbelte mængde ether. Hydrochloridet af 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren udfælder. Det fraskilles, vaskes med acetone, opløses i 2 N NaOH og indstilles på en pH-værdi på 4 med 2 N HCl. Den udfældede 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre omkrystalliseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O. Der fås gule krystaller med smp. 214-216°C.

Eksempel 20

4-Phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre

a) 3-N-Pyrrolo-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre.

8 g 3-amino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester opvarmes under tilbagesvaling sammen med 5 g 2,5-dimethoxytetrahydrofuran i 100 ml iseddike. Efter 1 1/2 til 2 timer udrøres blandingen i isvand. Det råprodukt, der fremkommer derved, opvarmes på dampbad med 1 N NaOH, indtil der er dannet en klar opløsning. Ved syrning med 2 N HCl udfælder 3-N-pyrrolo-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester. Den kan omkrystalliseres fra methanol eller en blanding af iseddike og vand. Hvidgrå krystaller med smp. 214°C.

b) 8,8 g 3-N-pyrrolo-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester (råprodukt) opløses i iseddike og hydrogeneres ved normaltryk med 1 g Pd-kul. Efter ca. 30 timer er reaktionen afsluttet. Hvis man hydrogenerer i en autoklav ved 40-50°C og 100 atm, er reaktionen allerede afsluttet efter 5 timer.

Opløsningen filtreres, koncentreres, og den faste remanens hydrolyseres på dampbad med 1 N NaOH. Den klare opløsning afkøles og syrnes med 2 N HCl. Den fremkomne 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoyl-benzoesyre omkrystal-

5 liseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O.

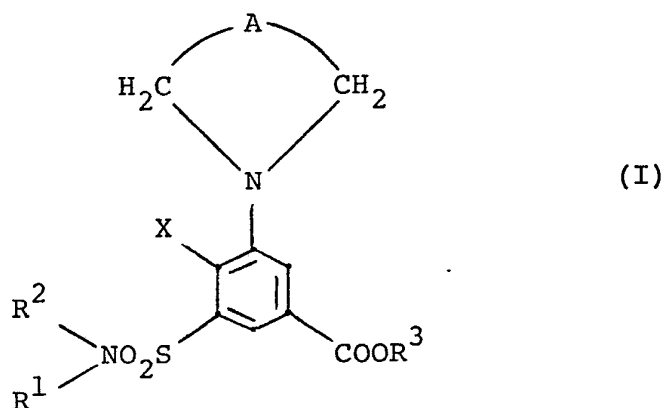
Smp. 226-227°C.

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af heterocyclisk
 substituerede 5-sulfamylbenzoesyrederivater med den almene
 formel

5

10



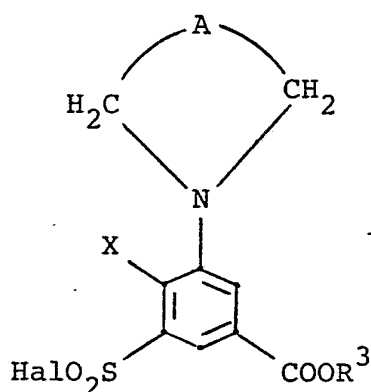
15

hvor grupperne R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder
 hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^3 betyder hydro-
 gen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonato-
 mer, X betyder benzyl eller en af grupperne $O-R^4$, $S-R^4$ eller
 NR^4R^5 , hvor R^4 betyder eventuelt med halogen, OH, alkyl
 eller alkoxy med 1-4 carbonatomer substitueret phenyl, og
 R^5 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl
 med 1-4 carbonatomer, A betyder ethylen, der kan være sub-
 stitueret 1 eller 2 gange med halogenatomer og/eller med
 alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, eller de frie syrers
 farmaceutisk acceptable salte med baser,
 k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter 5-halogensulfonfylbenzoesyrederivater med
 den almene formel

30

5

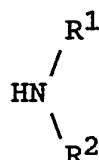


(II)

10

hvor R³, A og X har den ovenfor angivne betydning, og Hal betyder et halogenatom, med ammoniak eller aminer med formelen

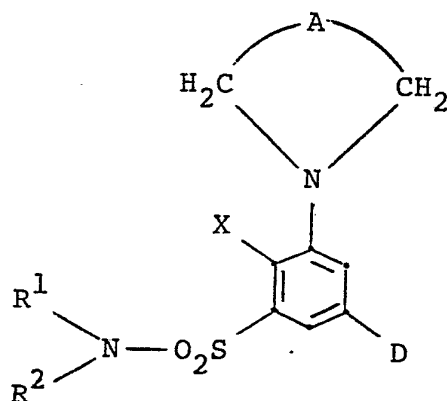
15



20

hvor R¹ og R² har den ovenfor angivne betydning, eller
b) overfører sulfamylforbindelser med den almene formel

25



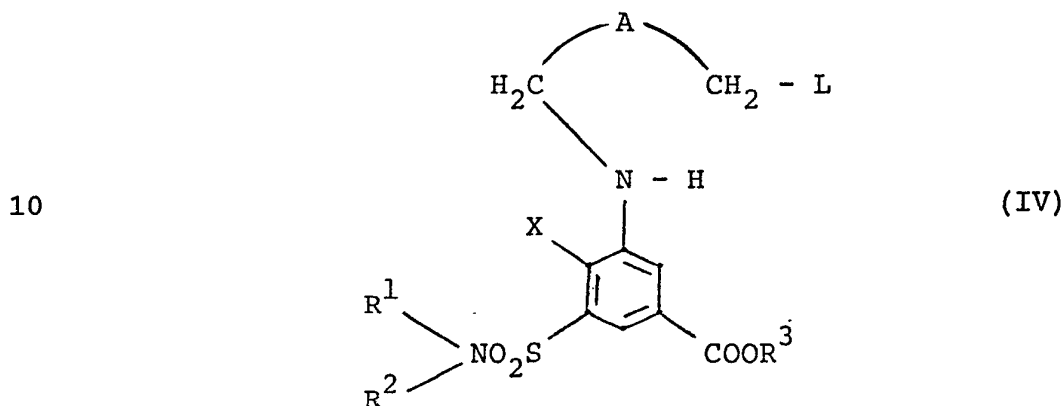
(III)

30

hvor grupperne R¹ og R², A og X har den ovenfor angivne
betydning, og D betyder en til en carboxylsyre forvandelig
gruppe, i de i 3-stilling heterocyclisk substituerede 5-
sulfamylbenzoesyrer med formel (I) (R³ = H) ved hydrolyse,
eller

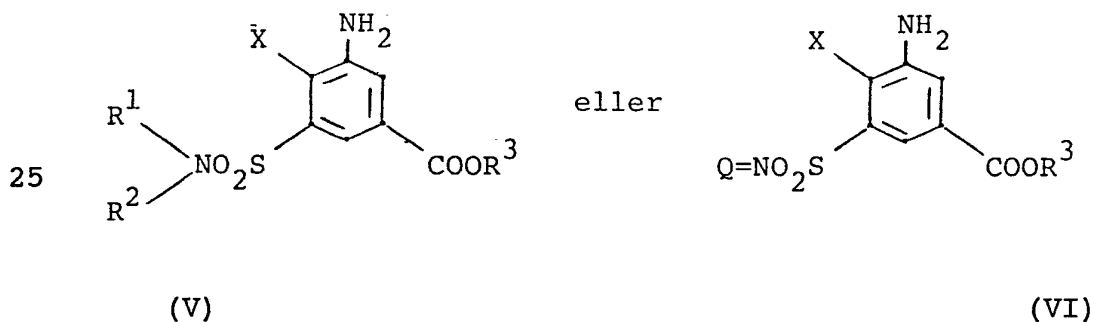
c) overfører sulfamylforbindelserne med den almene formel (III) i 5-sulfamylbenzoesyrerne med formel (I) under milde oxidationsbetingelser, eller

d) behandler sulfamylbenzoesyrederivater med den almene formel



15 hvor grupperne $R^1 - R^3$, A og X har den ovenfor angivne betydning, og L betyder en "udtrædende gruppe", med syrer eller baser til fraspaltning af HL, eller

e) omsætter sulfamylbenzoesyrederivater med den almene formel

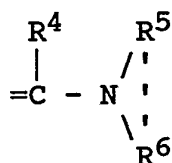


30 med forbindelser med formlen



35 hvor L, A, $R^1 - R^3$ og X har den ovenfor angivne betydning, og Q betyder en beskyttelsesgruppe med den almene formel

5

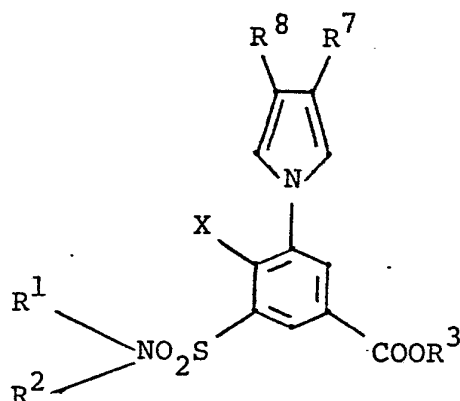


hvor R^4 , R^5 og R^6 betyder ens eller forskellige alkylgrupper, hvorhos R^4 også kan betyde hydrogen, og/eller de to substituenten R^5 og R^6 også kan være forbundet med hinanden, og om nødvendigt fraspalter beskyttelsesgruppen Q ved hydrolyse, eller

f) reducerer tilsvarende 3-N-pyrroloforbindelser med den almene formel

15

20



(VIII)

hvor $\text{R}^1 - \text{R}^3$ og X har den ovenfor angivne betydning, og R^7 og R^8 betyder hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, hvorhos i alle varianter a) - f) hydroxy-, amino- eller mercaptogrupper, som er til stede i udgangsmaterialerne, kan være beskyttet,

og eventuelt hydrogenerer en dobbeltbinding i substituenten A i en forbindelse med formel (I), der er fremkommet ifølge a) - e), ved katalytisk hydrogenering og/eller forestrer fremkomne frie carboxylsyrer med formel (I) ($\text{R}^3 = \text{H}$) til dannelse af estere med formel (I), hvor $\text{R}^3 =$ alkyl med 1-4 carbonatomer, og/eller overfører fremkomne carboxylsyreestere med den almene formel (I) ($\text{R}^3 =$ alkyl med 1-4 carbonatomer) i de frie carboxylsyrer ($\text{R}_3 = \text{H}$), og/eller frigør hydroxy-, amino- eller mercaptogrupper ved fraspaltning af en beskyt-

telsesgruppe og/eller overfører carboxylsyrer med formel (I) ($R^3 = H$) i deres farmaceutisk acceptable salte ved behandling med baser.