



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGKNINGSSKRIFT 62075**

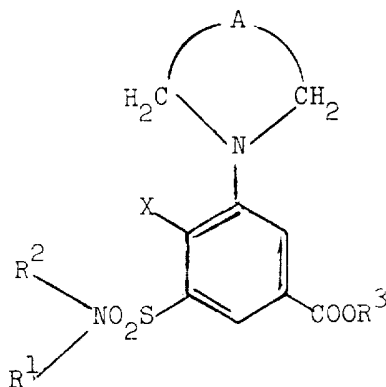
c (45) Patentti myönnetty 10 11 1982
Patent beviljat

(51) Kv.ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 295/14, 207/06, 209/44

(21) Patenttihakemus — Patentansöknng	751213
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	23.04.75
(23) Alkuperäivä — Giltighetsdag	23.04.75
(41) Tulnut julkiseksi — Blivit offentlig	26.10.75
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	25.04.74
27.12.74 Saksan Liittotasavalta-Föbunds- republiken Tyskland(DE) P 2419970.0, P 2461601.1	

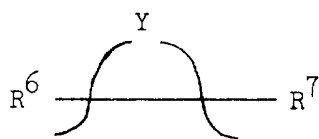
- (71) Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt (Main)
80, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Dieter Bormann, Kelkheim/Taunus, Wulf Merkel, Neuenhain/Taunus,
Roman Muschaweck, Frankfurt/Main, Dieter Mania, Kelkheim/Taunus,
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten heterosyklisesti substi-
tuoitujen 5-sulfamoylibentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara heterocyk-
liskt substituerade 5-sulfamoylibensoesydraderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten hetero-
syklisesti substituoitujen 5-sulfamoylibentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi,
joilla on yleinen kaava I



I

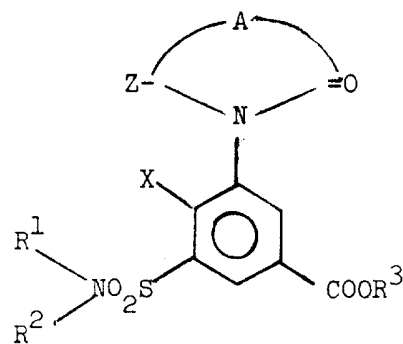
jossa R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, ja R^1 :n ollessa vety R^2 voi olla myös 1-4 hiiliatomia alkyylitähteessä sisältävä alkoksimeetti, fenoksimeetti tai fenyylietiimeetti, R^3 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haarautunut alkyylia, 5-6 renkaanjäsentä sisältävä sykloalkyyli, joista renkaanjäsenistä yksi voi olla korvattu hapella tai rikillä, fenyyli, mahdollisesti fenyyliarenkaassa nitroryhmillä, 1-3 hiiliatomia sisältävillä alkyyliryhmillä, 1-5 hiiliatomia sisältävillä alkoksiryhmillä tai halogeenilla substituoitu bentsyyli, bentsihydryyli tai 2-4 hiiliatomia alkyyliosassa sisältävä alkanoyylioksimeetti, X on halogeeni, $-CF_3$, $-CCl_3$, suoraketjuinen tai haarautunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylia, mahdollisesti fenyyliarenkaassa halogeenilla, hydroksilla, aminolla, alemmalla alkyylillä tai alemmalla alkoksilla substituoitu bentsyyli tai jokin $-OR^4$, $-SR^4$, $-SOR^4$ tai $-NR^4R^5$, joissa R^4 on mahdollisesti halogeenilla, OH:lla, NH_2 :lla, 1-4 C-atomia sisältävällä alkyylillä tai alkoksilla tai SO_2NH_2 :lla substituoitu fenyyli, suoraketjuinen tai haarautunut 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylia, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, pyridyyllillä, furyyllillä tai tienyyllillä, ja R^5 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylia, jolloin ryhmä NR^4R^5 voi myös merkitä tyydyttynyttä heterosyklistä 5-6-jäsenistä rengasta, jossa on mahdollisesti renkaan jäsenenä O-, N- tai S-atomeja, A on yksinkertainen sidos tai 1-3 hiiliatomia sisältävä mahdollisesti tyydyttymätön alkyleeniketju, jossa on mahdollisesti jäsenenä O-, N- tai S-atomeja, tai se on mahdollisesti substituoitu halogeeniatomeilla ja/tai mahdollisesti haarautuneilla alkyylia-, aralkyyli-, ariyliryhmillä tai yksinkertaisilla hetero- aromaattisilla renkailla, tai A on ortofenyleenitähde tai ryhmittymä:



jossa Y on yksinkertainen sidos tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä, ja R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emäs- ja happosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

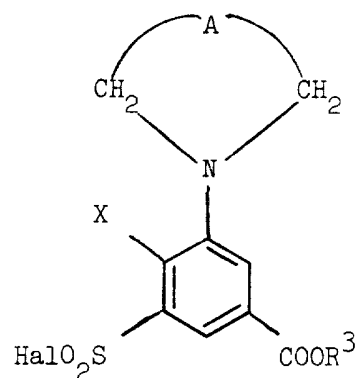
a) 3-substituoitu sulfamoylibentsoehappojohdannainen, jolla on yleinen kaava II



II

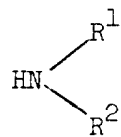
jossa R^1 - R^3 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, jolloin hydroksi-, amino- tai merkaptoryhmät ovat mahdollisesti suojattuja tavanomaisilla suojaryhmillä, ja Z merkitsee kahta vetyatomia tai happiatomia, pelkistetään Lewis-hapon läsnäollessa boorivedyllä tai kompleksisilla boorihydrideillä, tai

b) yleisen kaavan III



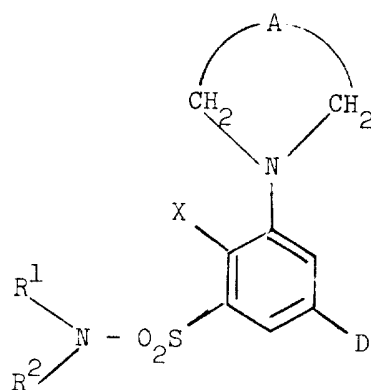
III

mukainen 5-halogeenisulfonylibentsoehappojohdannainen, jossa kaavassa R^3 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja Hal on halogeeniatomi, saatetaan reaktioon kaavan



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, tai

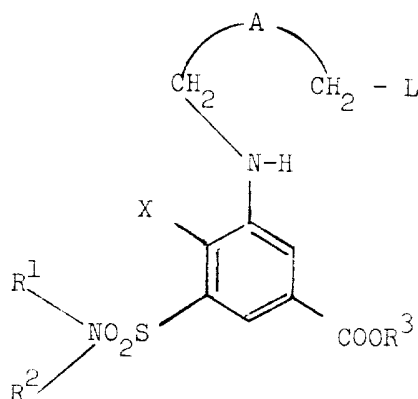
c) yleisen kaavan IV



IV

mukainen sulfamoyyliyhdiste, jossa kaavassa R^1 , R^2 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja D on karboksyylihapoksi muutettavissa oleva ryhmä, muutetaan hydrolyysillä tai lievällä hapetusreaktiolla kaavan I mukaiseksi 3-asemassa heterosykliseksi substituoiduksi 5-sulfamoyylibentsoehapoksi ($R^3 = H$), tai

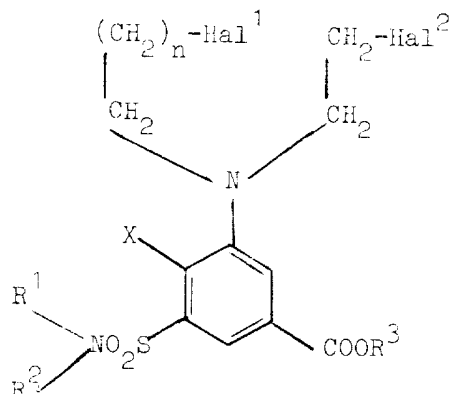
d) yleisen kaavan V



V

mukaista sulfamoyylibentsoehappojohdannaista, jossa kaavassa R^1 - R^3 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja L on poistuva ryhmä, käsitellään hapolla tai emäksellä HL:n lohkaisemiseksi, tai

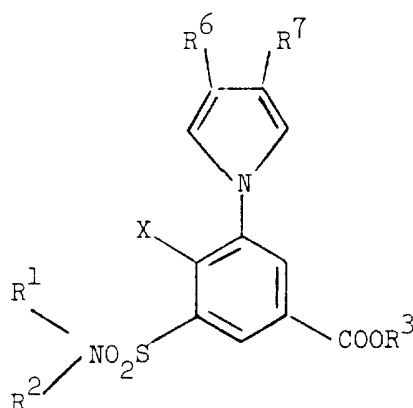
e) yleisen kaavan VI



VI

mukainen sulfamoyylibentsoehappojohdannainen, jossa kaavassa R^1 - R^3 ja X merkitsevät samaa kuin yllä, Hal^1 ja Hal^2 ovat samanlaisia tai erilaisia halogeeneja, edullisesti kloori ja/tai bromi, ja n on luku 0-2, syklisoidaan yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi reaktiossa metallin kanssa Wurtz-Fittig-synteesin olosuhteissa tai reaktiossa primäärisen amiinin, NH_3 :n tai H_2S :n kanssa, tai

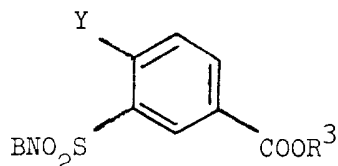
f) pelkistetään vastaava yleisen kaavan VII



VII

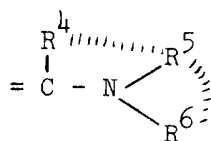
mukainen 3-N-pyrroloyhdiste, tai

g) nitrataan yleisen kaavan VIII

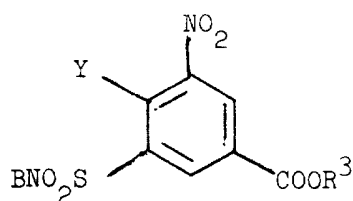


VIII

mukainen sulfamoyylibentsoehappojohdannainen, jossa kaavassa Y on halogeeniatomi, R^3 merkitsee samaa kuin yllä, ja B on yleisen kaavan

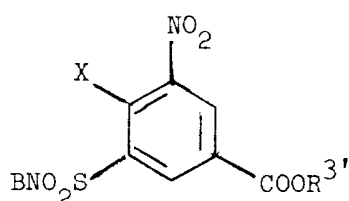


mukainen suojaryhmä, jossa kaavassa R^4 , R^5 ja R^6 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia alkyyliryhmiä, jolloin R^4 voi olla myös vety, ja/tai kulloinkin kaksi substituentaista R^4 , R^5 tai R^6 voi myös muodostaa yhdessä renkaan, ja saatu kaavan IX



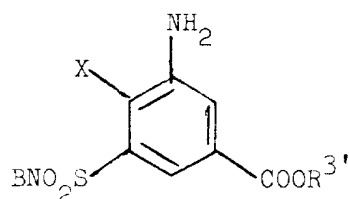
IX

mukainen yhdiste, R^3 :n ollessa vety, esteröidään, ja saatu kaavan IX mukainen yhdiste, jossa B ja Y merkitsevät yllä määriteltä, ja R^3 on alkyyliryhmä, saatetaan reaktioon kaavan XH mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa X merkitsee samaa kuin yllä, ja saatu kaavan X



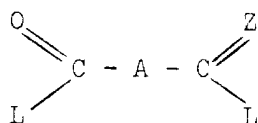
X

mukainen yhdiste, jossa kaavassa $R^{3'}$ on mahdollisesti substituoitu, 1-4 C-atomia sisältävä alkyyliryhmä, ja B ja X merkitsevät samaa kuin yllä, pelkistetään, ja saatu yleisen kaavan XI



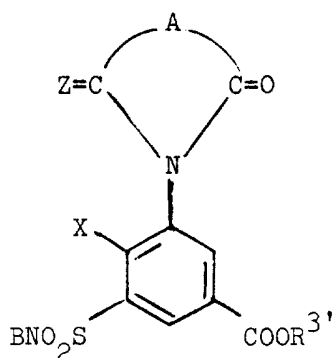
XI

mukainen yhdiste, jossa kaavassa B, X ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reaktioon yleisen kaavan XII



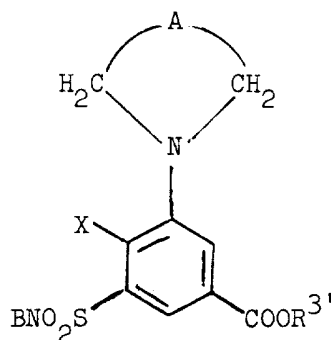
XII

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa A ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, ja L on poistuva ryhmä, tai molemmat symbolit L merkitsevät yhdessä happiatomia ja saatu yleisen kaavan XIII



XIII

mukainen yhdiste, jossa kaavassa A, B ja $R^{3'}$, X ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, pelkistetään Lewis-hapon läsnäollessa boorivedyllä tai kompleksisella boorihydridillä, ja saatu yleisen kaavan XIV



XIV

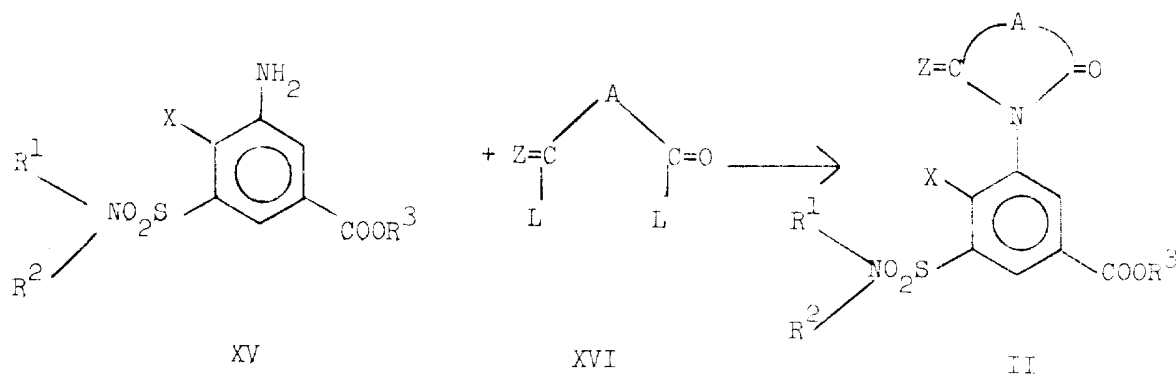
mukainen yhdiste, jossa kaavassa A, B, X ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin yllä, hydrolysoidaan, ja kohtien a) - g) mukaan saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä mahdollisesti hydrataan kaksoissidokset, tai saatuun yhdisteeseen mahdollisesti muodostetaan kaksoissidoksia eliminaatioreaktioissa, ja/tai kaavan I mukainen karboksyylihappo ($R^3=H$) esteröidään, ja yleisen kaavan I mukainen karboksyylihappoesteri ($R^3=R^{3'}$) muutetaan hydrolyysissä tai eliminaatioreaktiossa karboksyylihapoksi ($R^3=H$), ja/tai lohkaisemalla suojaryhmät vapautetaan hydroksi-, amino- tai merkaptoryhmät, ja/tai kaavan I mukainen karboksyylihappo ($R^3=H$) muutetaan käsittelemällä emäksellä tai hapolla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ryhmät R^1 ja R^2 merkitsevät vetyä, tai R^1 :n ollessa vety R^2 voi myös merkitä alempaa alkyylia; R^3 on vety, alempi alkyyli tai mahdollisesti substituoitu bentsyyli; X on bentsyyli, $-OR^4$, SR^4 , $-SO-R^4$, ja R^4 on varsinkin fenyyli, ja fenyylirengas voi myös olla substituoitu kaikissa mahdollisissa asemissa yksin- tai moninkertaisesti esim. ryhmällä: Cl, OH, CF_3 , suoraketjuinen tai haarautunut 1-3 hiiliatomia sisältävät alkyyli, alkyyliamino, dialkyyli-

amino tai 1-2 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai NH_2 ; ja A on yksinkertainen sidos tai mahdollisesti tyydyttymätön 1-2 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, joka voi olla yksin- tai moninkertaisesti substituoitu halogeeniatomeilla, fenyyllillä tai alemmalla alkyylillä.

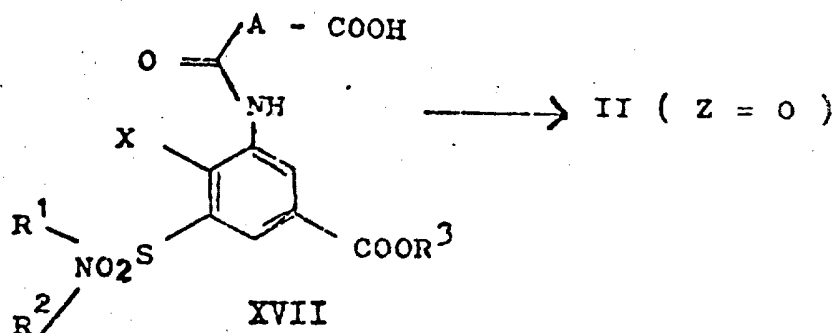
Keksinnön mukaisessa menetelmässä kohdan a) mukaan on yllättävää, että onnistutaan pelkistämään kaavan II mukaiset sulfamoyylibentsoehappojohdannaiset boorivedyillä tai kompleksisilla boorihydrideillä Lewis-happojen läsnäollessa ilman että muut ryhmät molekyylissä muuttuvat. Tällä menetelmätavalla saadaan lopputuotteita erinomaisilla saannoilla.

Keksinnön mukaan käytettyjä kaavan II mukaisia sulfamoyylibentsoehappojohdannaisia voidaan valmistaa monin eri menetelmin. Esimerkiksi kaavan II ($Z = \text{O}$) mukaisia 3-imido-5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisia saadaan kirjallisuudesta tunnetuista kaavan XV mukaisista 3-amino-5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisista, jossa kaavassa tähteet R^1 - R^3 ja X merkitsevät samaa kuin yllä, saattamalla nämä aminoyhdisteet reaktioon imidimuodostukseen pystyvien yleisen kaavan XVI mukaisten dikarboksylihappojohdannaisten kanssa, jossa kaavassa A merkitsee samaa kuin yllä, Z on O ja L on "leaving group", edullisesti halogeeni, trialkyliammoniumryhmä tai aktivoitunut esterin tähte OR'. Näissä asylointi-reaktioissa on molekyylin muissa asemissa olevat hydroksi-, amino- ja/tai merkptoryhmät suojattava tavanomaisin suojaryhmin.



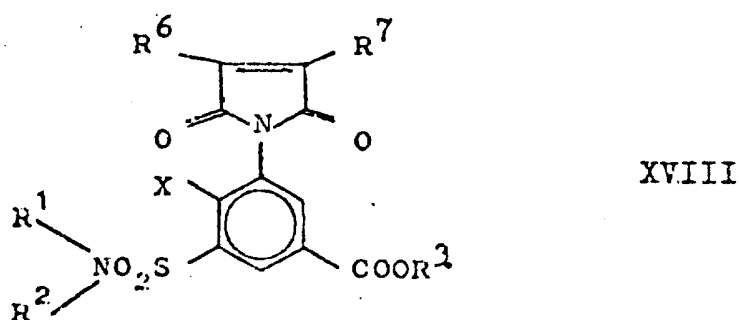
Sellaisia dikarboksylihappoja, jotka voidaan muuttaa dikarboksylihappohalogenideiksi, ovat esimerkiksi meripihkahappo, metyyliimeripihkahappo, 2,3-dimetyyliimeripihkahappo, glutaarihappo, 2-metyyliglutaarihappo, ftaalihappo, cis-syklopropanidikarboksylihappo, syklobutaani-1,2-cis-dikarboksylihappo, sykloheksaani-1,2-cis-dikarboksylihappo, bromimeripihkahappo tai diglykolihappo. Näiden dikarboksylihappojohdannaisten reaktio kaavan XV mukaisten aminoyhdisteiden kanssa tapahtuu tunnetun schotten-Baumann-reaktion olosuhteissa.

Voidaan myös käyttää näiden dikarboksyylihappojen anhydridejä. Useissa tapauksissa primaaristi muodostuvat kaavan XVII mukaiset karboksyylihappojohdannaiset muuttuvat suoraan imidoyhdisteiksi (II) veden lohjetessa.



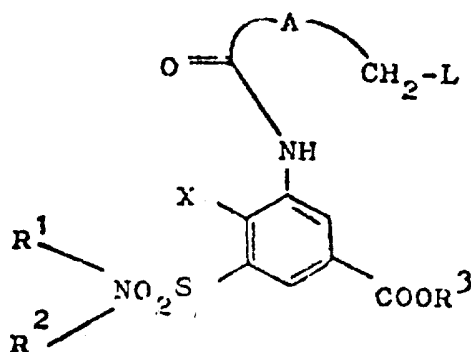
Reaktiota voidaan helposti seurata ohutlevykromatografisesti. Aina riippuen reaktio-olosuhteista, varsinkin kuumentettaessa reaktioseosta 150-250°C lämpötiloihin, saadaan renkaansulkeutumistuotteita korkeilla saannoilla.

Edullisesti käytetään reaktiossa anhydridiä suurehkona ylimääränä, noin 2-3 kertaisena ylimääränä, ja reaktio suoritetaan ilman liuotinta. Käytettäessä tyydyttymättömiä dikarboksyylihappoanhydrideja, kuten esim. maleiinihappoanhydridiä, niin reaktiossa kaavan XV mukaisten aminoyhdisteiden kanssa 150-250°C lämpötiloissa yhteensulatuksessa syntyy viskoosi öljy, joka jonkin ajan kuluttua muuttuu veden lohjetessa kaavan XVIII



mukaiseksi tyydyttymättömäksi imidoyhdisteeksi, jossa kaavassa tähteet R^1 - R^3 , R^6 , R^7 ja X merkitsevät samaa kuin yllä. Tämän imidoyhdisteen kaksoissidos tekee mahdolliseksi monet eri reaktiot, esim. yhdiste voidaan hydrata, jolloin saadaan sellaisia kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa Z on O, ja A on etyleeniryhmä.

Kaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa Z merkitsee kahta vetyatomia, voidaan valmistaa erilaisin menetelmin, esimerkiksi kaavan XV mukaisista aminoyhdisteistä reaktiossa kaavan XVI mukaisten ω -substituoitujen karboksyylihappojohdannaisten kanssa, jossa kaavassa Z merkitsee kahta vetyatomia, Schotten-Baumann-reaktion olosuhteissa, ja tämän jälkeen syklisoimalla syntyneet kaavan XIX mukaiset amidoyhdisteet H-L:n lohjetessa.



XIX

Esimerkkeinä tämänkaltaisista kaavan XVI mukaisista karboksyylihappojohdannaista mainittakoon: ω -klooripropionihappokloridi, ω -klooripropionihappobromidi, ω -kloorivoihappokloridi, ω -bromivoihappokloridi, ω -bromivoihappofenyylesteri, trimetyyliammoniumvoihappokloridin kloridi.

Ryhmittymän H-L lohkaisemiseen tarvittavat emäkset ovat edullisesti tertiäärisiä orgaanisia emäksiä, kuten pyridiini, trietyyliamiini tai N,N-dimetyylaniliini, joita lisätään stökiometrisena määränä tai suurehkona ylimääränä, esim. samanaikaisesti liuottimena.

Keksinnön mukaisessa pelkistyksessä voidaan amido- tai vastaavasti imidojohdannaiset saattaa reaktioon vapaina happoina tai sellaisina suoloina, jotka eivät estä niiden pelkistymistä, kuten esimerkiksi alkali- tai maa-alkalisuoloina.

Jotta saataisiin erityisen puhtaita reaktiotuotteita korkealla saannolla, on edullista käyttää pelkistysreaktioon 5-sulfamoyyllibentsoehappoesteereitä.

Esterit voidaan valmistaa hapoista kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin. Estereinä tulevat kysymykseen varsinkin alemmat, 1-5 hiiliatomia sisältävät alkyyliesterit, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli- tai n-

pentyyliesteri, bentsyyliesteri tai p-metoksibentsyyliesteri sekä t-butyyliesteri, bentshydriylieri ja asyylioksimetyyliesteri, jonka asyyli-tähde on alemman alifaattisen karboksyylihapon tähde, esim. asetyyli- tai tert.-butyryyli-tähde.

Pelkistysaineina tulevat kysymykseen kompleksiset boorihydridit tai diboraani Lewis-happojen läsnäollessa. Pelkistettäessä kaavan II mukaisia laktaameja ($Z = 2H$) voidaan pelkistys suorittaa diboraanilla Lewis-happojen läsnäollessa. Imidit ($Z = 0$) sensijaan vaativat hyvien saantojen saamiseksi kompleksisten boorihydridien käyttöä Lewis-happojen läsnäollessa. Pelkistysaineet voidaan viedä reaktioseokseen käyttäen sopivia suojatoimenpiteitä, kuten esimerkiksi tyyppiä inerttikaasuna. Käytettäessä diboraania on reaktiosuorituksen kannalta yksinkertaisempaa liuottaa diboraani liuottimeen, ja käyttää tätä liuosta pelkistykseen. Liuottimiksi sopivat erityisesti eetterit, esim. tetrahydrofuraani tai dietyleeniglykolidimetyylieetteri.

Boorin kompleksisina boorihydrideinä käytetään esim. alkaliboronaatteja, kuten litiumboorihydridiä, natriumboorihydridiä tai kaliumboorihydridiä, tai maa-alkaliboronaatteja, kuten kalsiumboorihydridiä, mutta myös sinkkiboorihydridiä tai alumiiniboorihydridiä. Nämä boorihydridit pelkistävät lisättäessä Lewis-happoja reaktioon pannuissa molekyylielä olevat amidi- tai vastaavasti imidiryhmät yllättäen ilman, että ne vaikuttavat olennaisesti karboksyylihapoesterifunktioon.

Lewis-happoina keksinnön kannalta tulevat kysymykseen varsinkin alumiinikloridi, titaanitetrakloridi, tinatetrakloridi, koboltti-II-kloridi, rauta-III-kloridi, elohopea-I-kloridi, sinkkikloridi ja booritrifluoridi tai sen johdokset, kuten esimerkiksi booritrifluoridieteraatti. Tällöin on olemassa myös mahdollisuus, että reaktiossa booritrifluoridieteraatin ja esim. natriumboorihydridin kesken voi syntyä in situ diboraania (vrt. Fieser, Fieser: Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., New York, vol. I, sivu 199).

Erityisen korkean saannon ja erityisen puhtaiden lopputuotteiden saamiseksi on edullista ensin sekoittaa Lewis-happo kaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa ja sitten lisätä kompleksinen boorihydridi.

Erityisen edullista on käyttää Lewis-happoa ylimäärin ja kompleksista boorihydridiä vähintään stökiometrisena määränä pelkistettävän amidiryhmän suhteen.

Edullisia tuloksia saadaan siten esimerkiksi lisättäessä titaanikloridin tapauksessa tätä kolminkertainen stökiometrinen määrä $NaBH_4$:n suhteen, kun taas käytettäessä booritrifluoridieteraattia kompleksista boorihydridiä voidaan käyttää stökiometrisena määränä kulloinkin pelkistettävien amidiryhmien suhteen.

Pelkistyksen suorituksessa on ilman merkitystä, ovatko pelkistettävät yhdisteet kaavan II mukaisia imidoyhdisteitä ($Z = 0$) tai amidoyhdisteitä ($Z = 2H$). Imidoyhdisteet muuttuvat yllättäen yhdenastianreaktiossa suoraan kaavan I mukaisiksi sulfamoyylibentsoehappojohdannaisiksi. Pelkistys suoritetaan liuottimessa. Liuottimina tulevat kysymykseen esimerkiksi eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dietyleeniglykolidimetyylieetteri (diglyymi). Liuotin, jossa pelkistys suoritetaan voi olla sama kuin liuotin, johon pelkistysaine on liuotettu, mutta voi myös olla muu.

Pelkistys voidaan suorittaa laajalla lämpötila-alueella. Pelkistys voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa. Kun sekundaariset amidit saatetaan reaktioon diboraanin ja laktaamit diboraanin ja Lewis-hapon kanssa edullisesti hieman korotetussa lämpötilassa ($40-60^{\circ}\text{C}$), tapahtuu pelkistys kompleksisten boorihydridien ja Lewis-happojen kanssa varsinkin imideillä usein jo erittäin edullisesti lämpötila-alueella $0-20^{\circ}\text{C}$. Jos reaktioaika saa olla jonkin verran pitempi, voidaan pelkistys suorittaa myös kylmässä. Pelkistysaika riippuu käytetyistä reaktiokomponenteista ja valitusta lämpötilasta.

Eräässä keksinnön mukaisen menetelmän edullisessa suoritussuorituksessa kaavan II mukaiset 5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaiset liuotetaan yhdessä Lewis-hapon kanssa inerttiin liuottimeen, ja liuokseen lisätään huoneen lämpötilassa kompleksisen boorihydridin liuos tai mahdollisesti kompleksisen boorihydridin suspensio samassa tai eri liuottimessa, minkä jälkeen sekoitetaan jonkin aikaa. Kompleksinen boorihydridi voidaan myös lisätä suoraan kiinteänä. Reaktion edistämiseksi se voidaan suorittaa mahdollisesti myös korotetussa lämpötilassa tai reaktioseosta voidaan pelkistysaineen lisäyksen jälkeen kuumentaa noin tunnin ajan $40-70^{\circ}\text{C}$:ssä.

Eräässä toisessa suoritussuorituksessa pelkistettävään substanssiin ja kompleksiseen boorihydridiin lisätään huoneen lämpötilassa Lewis-happo. Kompleksisena boorihydridinä tulee kysymykseen varsinkin natriumboorihydridi. Myös tällöin voi olla edullista nopeamman reaktion saamiseksi Lewis-hapon lisäämisen päätyttyä kuumentaa reaktioseosta $40-70^{\circ}\text{C}$:ssä noin tunnin ajan. Reaktiokulkua voidaan seurata ohutlevykromatografian avulla, jolloin esiintyy syntyneen kaavan I mukaisen yhdisteen voimakkaan vaaleansininen fluoresenssi (alueella 366 nm). Keksinnön mukaisessa pelkistyksessä voivat ryhmässä A mahdollisesti olevat kaksoissidokset samalla pelkistyä.

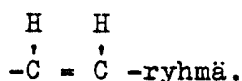
Lopputuotteiden eristäminen voi tapahtua eri tavoin. Edullisessa eristämismenetelmässä reaktiotuotteen liuokseen lisätään vettä ja pieniä määriä happoa mahdollisesti vielä läsnäolevan pelkistysaineen hävittämiseksi, ja sen jälkeen saatu 5-sulfamoyylibentsoehappoesteri saostetaan lisäämällä ei-

liuotinta. Käytettäessä dietyleeniglykolidimetyylietteriä sopii ei-liuottimaksi varsinkin vesi. Syntyneet kaavan I mukaiset 5-sulfamoylibentsoehappo-esterit kiteytyvät yleensä erittäin puhtaina lähes kvantitatiivisesti.

Mahdollisesti on tarpeen tämän jälkeen jälleen vapauttaa läsnäolevat suojaryhmillä suojatut yleisen kaavan I mukaisten sulfamoylibentsoehappojohdannaisten tähteessä X olevat substituentit. Esimerkiksi p-hydroksiryhmä saadaan saippuomalla vastaava asetaatti.

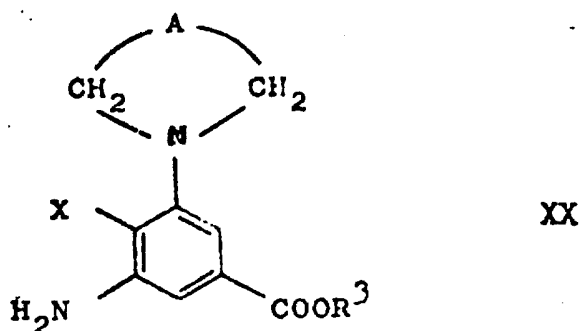
Kaavan I mukaisia 5-sulfamoylibentsoehappoja voidaan saada myös suoraan haihduttamalla reaktioseos osittain ylimääräisen pelkistysaineen hajoittamisen jälkeen, lisäämällä laimeata emästä ja mahdollisesti lämmittämällä jonkin aikaa. Emäkseksi sopii esimerkiksi natriumhydroksidi. Kaavan I mukaiset 5-sulfamoylibentsoehapot voidaan tällöin eristää suoraan suoloinaan. Tekemällä happameksi saadaan vapaat hapot. Kaavan II mukaisten 3-imido- tai vastaavasti 3-amido-5-sulfamoylibentsoehappojohdannaisten helppo muodostuminen tekee mahdolliseksi uusien kaavan I mukaisten 5-sulfamoylibentsoehappojohdannaisten saamisen menetelmätavalla a) erittäin puhtaina ja korkealla tila-aika-saannolla.

Imidien tai amidien pelkistys voidaan suorittaa yhtä hyvällä menestyksellä silloin, kun C-C ketjussa on substituentteja, jotka helposti lohkeavat, jolloin muodostuu hiili-hiili-kaksoissidos. Siten saadaan esimerkiksi käytettäessä lähtöaineena kaavan VIII mukaisena reaktiokomponenttina 2-bromimeripihkahappoa kaavan I mukainen 3-pyrrolidiinijohdannainen, jossa A on



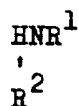
Δ^3 -pyrroliinijohdannaiset voidaan muuttaa kemiallisesti sinänsä tunnetulla tavalla, esim. katalyyttisesti hydraamalla 3-asemassa heterosyklisesti substituoiduiksi kaavan I mukaisiksi sulfamoylibentsoehappojohdannaisiksi, joissa A on etyleeniryhmä, tai niille voidaan suorittaa tavanomaisia toisiintumisreaktioita.

Menetelmävaihtoehdossa b) tarvittavia kaavan III mukaisia halogeenisulfonylibentsoehappojohdannaisia saadaan eri menetelmin, esimerkiksi kaavan XX

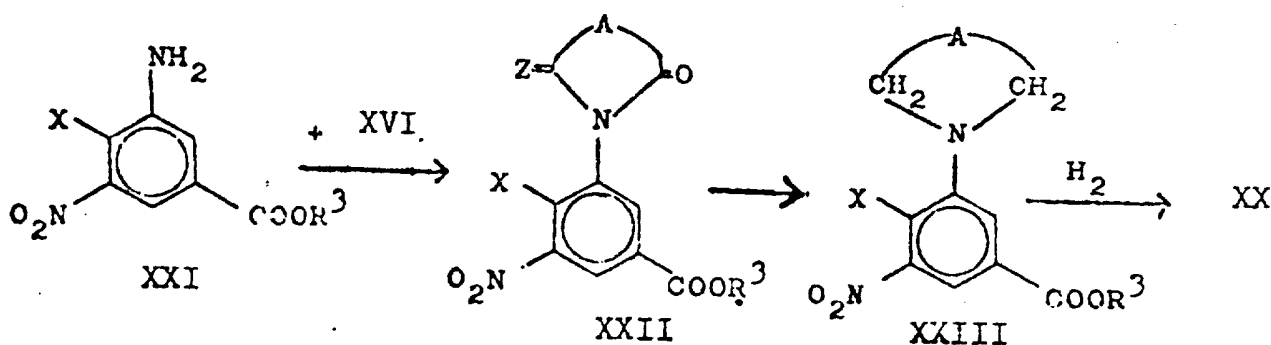


mukaisista aminobentsoehappojohdannaisista Meerweinin tunnetulla reaktiosarjalla, joka on kuvattu J. pr. /2/ 152, 251 (1939) tai DBP 859 461.

Halogeenisulfonylibentsoehappojohdannaiset saatetaan reaktioon sinänsä tunnetulla tavalla kaavan

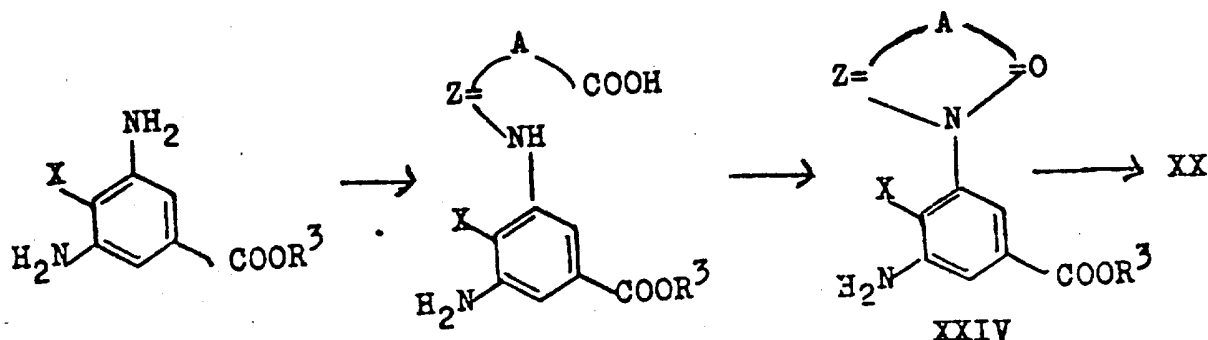


mukaisten amiinien kanssa kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi. Kaavan XX mukaisia aminobentsoehappojohdannaisia saadaan eri menetelmin, esimerkiksi kirjallisuudesta tunnetuista kaavan XXI mukaisista aminonitrobentsoehappojohdannaisista reaktiokaavion



mukaan saattamalla yhdisteet reaktioon kaavan XVI mukaisten karboksyylihappojohdannaisien kanssa, kuten yllä kuvattiin, ja pelkistämällä sitten syntyneet kaavan XXII mukaiset yhdisteet boorivedyillä tai kompleksisilla boorihydrideillä Lewis-happojen läsnäollessa kaavan XXIII mukaisiksi nitrobentsoehappoestereiksi. Tämän jälkeen nitroryhmä pelkistetään edullisesti katalyyttisesti hydraamalla Raney-nikkelin läsnäollessa tai muilla tavallisilla pelkistysmenetelmillä.

Erityisen edullisesti voidaan yhdiste XX valmistaa seuraavasti:



Kaavojen XXIII ja XXIV mukaisten 3-amino- tai 3-imidoyhdisteiden pelkistyksessä voidaan käyttää samoja olosuhteita kuin menetelmässä a). Tällöin on yllättävää, että pelkistys tapahtuu spesifisesti myös nitroryhmän läsnäollessa.

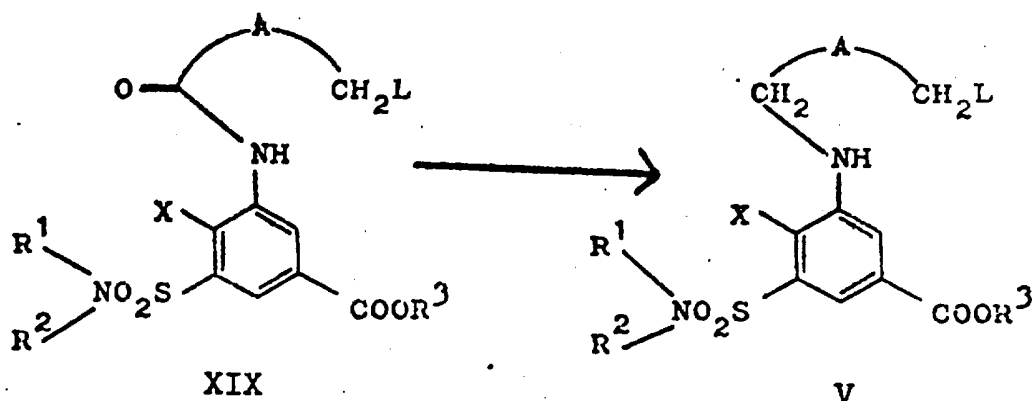
Menetelmässä c) käytettyjä yleisen kaavan IV mukaisia yhdisteitä saadaan erilaisin menetelmin.

Esimerkiksi sellaisia yhdisteitä, joissa D on kaavassa IV CH_2OH -ryhmä, saadaan kaavan I mukaisista karbonihappojohdannaisista käyttäen ylimäärin pelkistysainetta.

Tämä reaktio voidaan havaita sivureaktiona, kun menetelmässä a) kaavan II mukaista imido- tai amidojohdannaisista käsitellään ylimäärällä pelkistysainetta liian korkeassa lämpötilassa pitkähkön aikaa. Menetelmällä c) voidaan siten liiaksi pelkistetyt kaavan IV mukaiset yhdisteet muuttaa jälleen halutuiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi käsittelemällä hapetusaineilla.

Yleisen kaavan IV mukaisten tuotteiden muuttaminen kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi riippuu kulloinkin substituentin D laadusta. Jos D on CH_2 -halogeeniryhmä, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ - tai $\text{CH}=\text{O}$ -ryhmä, saadaan lopputuotteet hapettamalla. Jos D on nitriliryhmä, muodostuu alkalisisä hydrolyysissä amideja, jotka voidaan tämän jälkeen esim. edelleen hydrolysoimalla muuttaa vapaiksi karboksyylihapoiksi. Tai nitrileistä saadaan reaktiossa suolahapon alkoholi-liuoksen kanssa iminoestereitä, jotka voidaan muuttaa hydrolyysillä esteriyhdisteiksi tai haluttaessa myös vastaaviksi karboksyylihapoiksi.

Menetelmässä d) käytettyjä kaavan V mukaisia sulfamoylibentsoehappojohdannaisia voidaan saada eri menetelmin, esimerkiksi kaavan XIX mukaisista sulfamoylibentsoehappojohdannaisista:



pelkistämällä amidiryhmä boorivedyillä tai kompleksisilla boorihydrideillä Lewis-happojen läsnäollessa edellä kuvatulla tavalla. Tässä pelkistyksessä on yllättävää, että amidiryhmä pelkistyy ilman, että vaikutetaan "leaving group" L:ään. "Leaving group" L:nä tulevat kysymykseen edullisesti: halogeenit, OH, aktiiviset esteriryhmät, kuten p-tosyyli, trialkyyliammonium- tai pyridiniumryhmät.

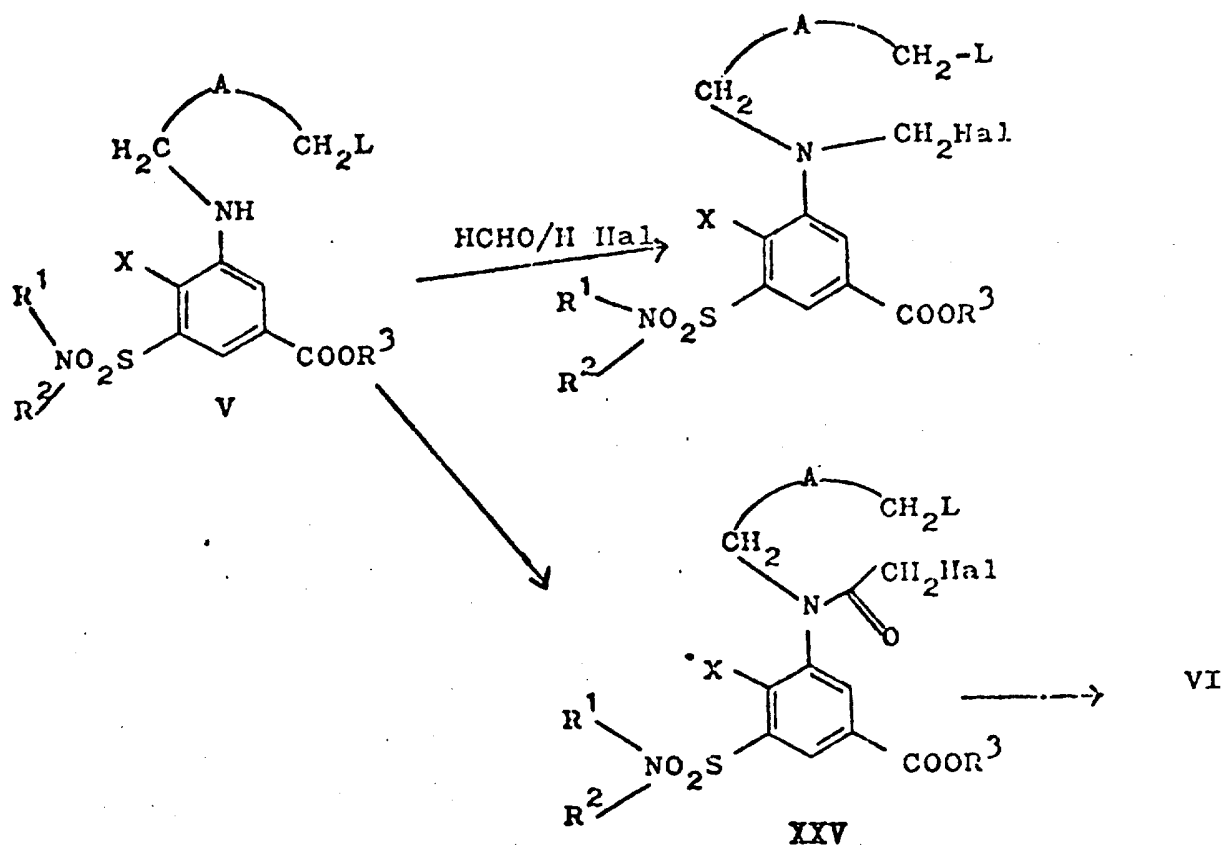
Kaavan V mukaisten yhdisteiden syklisointi HL:n lohjetessa voi tapahtua emäksisissä tai happamissa olosuhteissa. Jos L on esimerkiksi halogeeniatomi, edullisesti kloori tai bromi, tapahtuu syklisointi esim. käsittelemällä alkalilla. Happamassa väliaineessa syklisointi voidaan suorittaa Ber. dtsh.chem. Ges. 42, 3427 (1907) (yhteenvedo Chem.Rev. 63, 55 (1963)) mukaan. Tällöin saadaan kaavan I mukaisten karboksyylihappojen ($R^3 = H$) suoloja. Lohkaisussa käytettäviksi sopivista emäksistä mainittakoon trietyyliamiini, alkalihydroksidit, N,N-dimetyylianiiliini tai myös alkaliasetaatti.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistus voi tapahtua myös lähtien kaavojen XV tai vastaavasti XI mukaisista 3-aminoyhdisteistä saattamalla nämä reaktioon kaavan $L-CH_2-A-CH_2-L$ mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin molemmat "leaving group" L:t syklisoituvat kaavan XV tai XI 3-aminoryhmän kanssa kaavan I tai vastaavasti XIV mukaisiksi yhdisteiksi ja 2 HL-moolia lohkeaa.

Tällöin yhdisteet XV tai vastaavasti XI saatetaan reaktioon orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. asetonissa, dimetyyliformamidissa, etanolissa tai tällaisten liuottimien seoksissa, kaavan $L-CH_2-A-CH_2-L$ mukaisen yhdisteen ylimäärän kanssa, jolloin on tarkoituksenmukaista keittää reaktioseosta palauttaen ajanjaksona useammasta tunnista useampaan päivään. L:ien merkityksessä bromi- tai klooriatomeja on edullista lisätä reaktioseokseen ylimäärin alkalijodidia. Joissakin tapauksissa reaktiota edistää myös apuemes, kuten esim. pyridiini, trietyyliamiini, $NaHCO_3$ tai Na-asetaatti.

Menetelmässä e) käytettyjä kaavan VI mukaisia sulfamoylibentsoehappojohdannaisia saadaan erilaisin menetelmin, esimerkiksi sellaisista kaavan

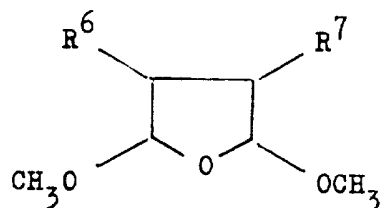
V mukaisista yhdisteistä, joissa A tässä tapauksessa on yksinkertainen sidos tai mahdollisesti substituoitu metyleeni- tai etyleeniryhmä, ja L on halogeeni, edullisesti kloori tai bromi, saattamalla reaktioon formaldehydin ja halogeenivetyjen kanssa tai saattamalla uudelleen reaktioon ω -halogeenikarboksyylilihapojen kanssa, jolloin saadaan kaavan XXV mukainen amidoyhdiste, joka pelkistetään aikaisemmin kuvatulla tavalla (katso seuraavaa reaktiokaaviota)



Tämän jälkeen suoritettava syklisointi tapahtuu kirjallisuudesta tunnetulla tavalla, esim. Wurtzin menetelmällä saattamalla kaavan VI mukainen yhdiste reaktioon Na-metallin kanssa, tai antamalla sinkin vaikuttaa yhdisteen kiehuvaan alkoholiliuokseen, kuten on kuvattu J.prakt.Chem. /2/ 36, 300 (1887). Tämä menetelmä soveltuu erityisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden 3-asemassa olevien 4- ja 5-jäsenisten renkaiden valmistukseen. Kaavan

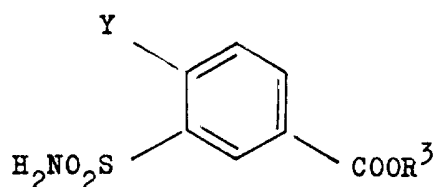
VI mukaiset yhdisteet voidaan myös saattaa reaktioon nukleofiilien kanssa, kuten primaaristen amiinien, NH_3 :n tai H_2S :n, jolloin 3-asemassa oleva rengas sulkeutuu liittäen itseensä lisäheteroatomin N tai S.

Menetelmässä f) käytettyjä kaavan VII mukaisia yhdisteitä saadaan kaavan XV mukaisista 3-amino-5-sulfamoyylibentsoehappojohdannaisista saattamalla nämä tavallisella tavalla reaktioon kaavan:



mukaisten 2,5-dimetoksitetrahydrofuraanien kanssa, jossa kaavassa R^6 ja R^7 merkitsevät samaa kuin yllä. Syntyneiden kaavan VII mukaisten pyrroloyhdisteiden pelkistys tapahtuu edullisesti katalyyttisesti hydraamalla käyttäen tavanomaisia katalyysaattoreita.

Menetelmässä g) käytettyjä kaavan VIII mukaisia bentsoehappojohdannaisia saadaan erilaisin menetelmin. Erityisen yksinkertaisesti reaktio tapahtuu lähtien kirjallisuudesta tunnetuista seuraavan kaavan mukaisista sulfamoyyliryhmässä substituomattomista sulfamoyylibentsoehappojohdannaisista



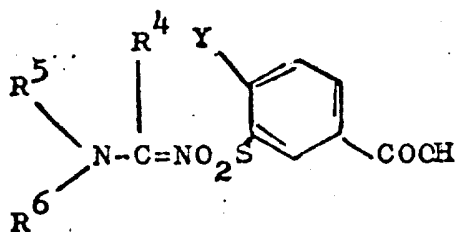
erilaisin kondensaatiomenetelmin, jotka tunnetaan hyvin kirjallisuudesta.

Kirjallisuusviitteistä mainittakoon esimerkiksi seuraavat:

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 ja Doklady Akad. SSSR 145(1962), 584.

Yleisen kaavan VIII mukaisina yhdisteinä voidaan keksinnön mukaan käyttää esim. seuraavia johdannaisia:



Yhdiste n:o	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
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

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet valmistetaan yllä esitetyillä kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä tai niiden analogiamenetelmillä. Edellä käytettyjen happojen sijasta voidaan käyttää esimerkiksi myös vastaavia metyyli- tai etyyliestereitä.

Kaavan VIII mukaisten bentsoehappojohdannaisten nitraus voi tapahtua eri menetelmin. Bentsoehappojohdannainen voidaan esimerkiksi viedä johonkin tavallisista nitrausseoksista, joita käytetään vaikeasti nitrittavien aromaattien nitraukseen (vrt. Lehrbuch "Organicum", sivu 288, painos 1967). Menetelmä voidaan suorittaa myös liuottamalla kaavan VIII mukainen bentsoehappojohdannainen savuavaan rikkihappoon ja suorittamalla nitraus tiputtamalla tähän typpiikkaa.

On yllättävää, että yleisen kaavan VIII mukainen bentsoehappojohdannainen onnistutaa nitraamaan, tosin viemällä suojaryhmä B sulfonamidilähteeseen, ilman että muut ryhmät molekyyllissä muuttuvat. Reaktiolämpötila on suhteellisen alhainen, edullisesti se pidetään 55-70°C:ssä.

Edullisesti käytetään nitraushappona savuavan rikkihapon ja savuavan typpiikan seosta, johon substanssi lisätään, ja reaktioseos lämmitetään 55-60°C:een.

Nitrauksen edistymistä voidaan seurata ohutlevykromatografian avulla. Lopputuotteiden eristäminen tapahtuu tavallisella tavalla, esimerkiksi kaatamalla reaktioseos jälle ja suodattamalla erottuneet kiteet.

Nitrauksessa voidaan käyttää yleisen kaavan VIII mukaisia happoja tai estereitä, jossa kaavassa tähteet Y, B ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä. Nitratessa kaavan VIII mukaisia estereitä saadaan esterien ohella pieniä määriä kaavan IX mukaisia happoja (joissa $R^3 = H$).

Seos voidaan erottaa tavallisella tavalla, esim. käsittelemällä natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Saadut kaavan IX mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on vety, esteröidään nyt tavallisella tavalla.

Karboksyyliryhmän esteröimiseksi, muutetaan karboksyylihapo esim. happokloridiksi, josta lisättäessä alkoholeja saadaan vastaavia kaavan IX mukaisia estereitä.

Esteröintiin sopivia alkoholeja ovat erityisesti alempialkyylialkoholit, joissa on 1-4 hiiliatomia, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli, isopropanoli tai isobutanoli, sekä aralkyylialkoholit, esim. bentsyylialkoholi tai bentshydroli.

Niitä käytetään edullisesti 5-20 kertaisena molaarisena ylimääränä, jolloin ne toimivat samalla liuottimina.

Muiden kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaan voidaan valmistaa tert.-butyyliesteri tai bentshydryliesteri.

Seuraavassa reaktiovaiheessa kaavan IX mukaiset esterit muutetaan reaktiossa kaavan XH mukaisten yhdisteiden kanssa kaavan X mukaisiksi yhdisteiksi.

Yllättäen havaittiin, että sellaiset yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet, joissa R^3 merkitsee alkyyliä, voidaan vedettömissä olosuhteissa hyvin tuloksin saattaa reaktioon yleisen kaavan XH mukaisten yhdisteiden kanssa.

Kaavan XH mukaisina yhdisteinä voidaan käyttää esimerkiksi seuraavia: fenoli, 4-metyylifenoli, 3-metyylifenoli, 2-metyylifenoli, 4-kloorifenoli, 3-trifluorimetyylifenoli, 3,5-dimetyylifenoli, 2,4-dimetyylifenoli, 4-metoksifenoli, 3-metoksifenoli, 4-propyyllifenoli, tiofenoli ja fenolin kanssa analogisesti substituoitunut tiofenolit, N-metyylianiiliini, bentseenisulfiinihappo, pyrrolidiini, N-metyylipiperatsiini, 5-metyyli-2-merkaptio-1,3,4-tiadiatsoli tai 1-metyyli-5-merkaptio-1,2,3,4-tetratsoli. XH:ssa mahdollisesti läsnäolevat muut funktionaaliset ryhmät, kuten muut OH-ryhmät, NH_2 - tai merkaptio-ryhmät, suojataan tavanomaisilla suojaryhmillä, esim. asyloimalla.

Tärkeä merkitys on yleisen kaavan HOR^4 ja HSR^4 mukaisilla yhdisteillä, joissa R^4 merkitsee edellä määriteltä. Erityisen tärkeitä näistä ovat tiofenoli- ja fenolijohdannaiset, jotka voivat olla edellä esitetyn mukaisesti substituoituja.

Reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta, edullisemmin se suoritetaan kuitenkin liuottimen läsnäollessa. Erityisen sopivia ovat orgaaniset liuottimet, kuten eetterit ja tert.-karboksamidit, varsinkin diglyymi, dimetyyli-formamidi tai heksametyylifosforihappo-tris-amidi (HMPT).

Yhdisteet X-H saatetaan reaktioon sellaisenaan emästen läsnäollessa tai myös alkali- ja maa-alkalisuoloinaan. Emäksinä voidaan käyttää alkoholaatteja tai alkaliamideja.

Tiofenoli- ja fenolijohdannaiset saatetaan reaktioon anioniensa muodossa, jolloin varsinkin alkalisuolat ja tällöin erityisesti natrium- ja kaliumsuolat ovat osoittautuneet edullisiksi.

Reaktio voi tapahtua liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta. Ilman liuotinta komponentit kuumentetaan esim. lämpötiloihin $100-200^{\circ}C$, edullisesti $140-180^{\circ}C$. Näin saadut tuotteet voidaan eristää tavallisella tavalla, esimerkiksi liuottamalla sulatetuote liuottimeen, ja sen jälkeen saostamalla tuote lisäämällä vettä tai orgaanista ei-liuotinta.

Erityisen edullista on kuitenkin fenolaattien tai tiofenolaattien saattaminen reaktioon liuottimissa lämpötiloissa $100-200^{\circ}C$, edullisesti $120-160^{\circ}C$.

Liuottimina tulevat kysymykseen orgaaniset liuottimet, varsinkin tertiääriset karboksamidit, polyeetterit tai korkealla kiehuvat liuottimet, kuten HMPT tai tetrametyleenisulfonyli. Erityisen edullista on suorittaa kaavan IX mukaisen esterin reaktio tertiäärisissä karboksamideissa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa. Riippuen valitusta

reaktiolämpötilasta reaktioaika on 1-6 tuntia.

Kaavan I mukaisten lopputuotteiden eristäminen tapahtuu tavallisella tavalla, esimerkiksi ensin voidaan suodattaa eroon epäorgaaniset suolat ja sitten saostaa reaktiotuote lisäämällä ei-liuotinta, tai reaktioseos voidaan kaataa veteen tai jäälle, ja saostunut reaktiotuote eristää.

Kaavan X mukaisia yhdisteitä, joissa 4-asemassa on SOR^4 tai SO_2R^4 , saadaan vastaavista kaavan X mukaisista yhdisteistä, joissa on ryhmä SR^4 , hapettamalla kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä. S-oksideja saadaan esimerkiksi hapettamalla peretikkahapolla dimetyyliformamidissa alhaisissa lämpötiloissa, kun taas S-dioksidit syntyvät lisäämällä ylimäärin hapetusainetta korkeammissa lämpötiloissa.

Kaavan X mukaisten bentsoehappojohdannaisten nitroryhmän pelkistys voi tapahtua tavallisella tavalla, esim. katalyyttisesti hydraamalla. Katalyysaattorina käytetään edullisesti Raney-nikkeliä, tai tavallisia jalometallikatalyysaattoreita, kuten esim. palladium/hiili- tai platinaoksidikatalysaattoria (esim. Organikum sivu 271-277, sivut 507-510).

Liuottimina pelkistyksessä käytetään edullisesti orgaanisia liuottimia, kuten esim. metanolia tai etanolia, etikkaesteriä, dioksaania tai muita polaarisia liuottimia, varsinkin amideja, kuten dimetyyliformamidia, dimetyyliasetamidia tai HMPT:tä.

Hydraus suoritetaan huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa tai korotetussa lämpötilassa ja korotetussa paineessa, esim. 50°C :ssa 100 atm paineessa autoklaavissa.

Yleisen kaavan XIII mukaisia 3-imidobentsoehappojohdannaisten ($Z = 0$) voidaan valmistaa monin eri menetelmin. Niitä saadaan esimerkiksi saattamalla kaavan XI mukaiset aminoyhdisteet reaktioon imidimuodostukseen pystyvien yleisen kaavan XII mukaisten dikarbonihappojohdannaisten kanssa. Reaktio suoritetaan siten kuin edellä menetelmän a) kohdalla on kuvattu yhdisteiden XV ja XVI reaktion suhteen kaavan II mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi.

Reaktionkulkua voidaan helposti seurata ohutlevykromatografialla, sillä aminoyhdisteet XI fluoresoivat 366 m μ :ssä, kun taas saadut yhdisteet eivät fluoresoi.

Kaavan XIII mukaiset amidoyhdisteet, joissa Z merkitsee 2 vetyatomia, valmistetaan analogisestikaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa Z merkitsee 2 vetyatomia, kuten on kuvattu menetelmäkohdassa a).

Kaavan XII mukaiset karboksyylihappojohdannaiset vastaavat yllä kuvattuja kaavan XVI mukaisia yhdisteitä.

Pelkistettäessä kaavan XIII mukaisia yhdisteitä saadaan yleisen

kaavan XIV mukaisia 3-asemassa heterosyklisesti substituoituja bentsoehappojohdannaisia. Jotta saataisiin erityisen puhtaita reaktiotuotteita korkealla saannolla, on myös tässä edullista suorittaa pelkistys kaavan XIII mukaisille bentsoehappoestereille. Pelkistys tapahtuu menetelmäkohdassa a) kuvatulla tavalla.

Kaavan I mukaisia keksinnön mukaisia 5-sulfamoyylibentsoehappoja ($R^3=H$) saadaan yleisen kaavan XIV mukaisten yhdisteiden alkalisella hydrolyysillä kuumentamalla näitä kaavan XIV mukaisia yhdisteitä höyryhauteella useampia tunteja natriumhydroksidi- tai kaliumhydroksidiliuoksen kanssa. Tällöin saipuoituu esteri, ja suojaryhmä B sekä mahdolliset muut läsnäolevat suojaryhmät lohkeavat. Kaavan I mukaisia 5-sulfamoyylibentsoehappoja ($R^3=H$) voidaan myös saada suoraan hajottamalla ylimääräinen pelkistysaine, haihduttamalla reaktioseos osittain, lisäämällä emästä ja kuumentamalla pitkähkön aikaa. Emäksenä voidaan käyttää esim. natriumhydroksidia. Kaavan I mukaiset 5-sulfamoyylibentsoehapot voidaan tällöin eristää suoraan suolojensa muodossa. Haptoa lisäämällä saadaan vapaat hapot.

On myös mahdollista viedä suojaryhmät B myöhemmässä reaktiovaiheessa esim. kaavojen IX, X, XI tai XIII mukaisiin yhdisteisiin, joissa B merkitsee 2 vetyatomia, ja saada tällä tavoin kaavan XIV mukaisia yhdisteitä, joissa R' voi myös olla korvattu R :llä.

Kohdissa a)-g) esitettyjen menetelmien yhteydessä voidaan kaavan I mukaisissa keksinnön yhdisteissä mahdollisesti olevat kaksoissidokset hydrata tavallisella tavalla käyttäen katalyyttistä hydrausta. Päinvastoin voidaan yhdisteisiin viedä jälkikäteen eliminaatioreaktioissa kaksoissidoksia, esimerkiksi lohkaisemalla halogeenivety halogenoidusta yhdisteestä, lohkaisemalla vesimolekyyli hydroksiyhdisteistä ja muilla tavallisilla pilkkomisreaktioilla.

Jos käytettäessä vastaavia lähtöyhdisteitä saadaan ensin vapaita kaavan I mukaisia karboksyylihappoja, niin nämä voidaan muuttaa tavallisella tavalla estereiksi. Tähän käytetään kaavan R^3OH mukaisia alkoholeja tai niiden funktionaalisia johdannaisia, tai esteröinti suoritetaan muulla, kirjallisuudesta tunnetulla tavalla. Päinvastoin voidaan ensiksi saadut yleisen kaavan I mukaiset karboksyylihapoesterit muuttaa vastaaviksi vapaiksi karboksyylihapoiksi. Tällöin tulevat kysymykseen varsinkin hydrolyysi ja sopivissa tapauksissa hydrogenolyysi tai muut eliminointireaktiot. Siten esimerkiksi alkyyliesterit voidaan pilkkoa alkalisella hydrolyysillä, aralkyyliesterit, varsinkin p-nitrobentsyyliesteri hydrogenolyysillä tai tert.-butyyliesteri lohkaisemalla isobutyleeni käsittelemällä trifluorietikkahapolla.

Vapaat karboksyylihapot voidaan muuttaa reaktiossa vastaavien alkali-, maa-alkali- tai ammoniumhydroksidien tai -karbonaattien kanssa farmaseuttisesti hyvlksyttäväiksi suoloiksi. Lisäksi on mahdollista valmistaa kaavan I mukaisia keksinnön yhdisteitä poistamalla viimeisessä reaktiovaiheessa jokin tavallisista hydroksiamino- tai merkaptoryhmien suojaryhmistä, jolloin esimerkiksi asyloidut hydroksiryhmät hydrolysoidaan tavallisella tavalla. Hydroksi-, amino- tai merkaptoryhmien suojaryhmät ovat tarpeellisia varsinkin valmistettaessa kaavan II mukaisia lähtöaineita, jotta välttyttäisiin kaavan XII mukaisilla karboksyylihappojohdannaisilla asyloitaessa asyloitumista ei-toivottuihin paikkoihin. Tässä tapauksessa keksinnön mukainen pelkistys menetelmällä a) suoritetaan usein hydroksi-, amino- tai merkaptoyhdisteet suojattuina, ja suojaryhmät lohkaistaan vasta pelkistyksen yhteydessä, kuten yllä kuvattiin. Kuitenkin myös muissa menetelmätavoissa voi olla tarkoituksenmukaista suojata reaktiokykyiset substituentit, ja lohkaista suojaryhmät viimeisessä reaktiovaiheessa.

Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan valmistaa suuri joukko korkeatehoisia lääkeaineita, varsinkin diureetteja ja salureetteja, joista seuraavassa mainitaan joitakin:

3-N-atsetidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-atsiridino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-kloori-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-p-kloorifenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(3'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(2'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(2',4'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-hydroksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-trifluorimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-propyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-n-butoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-n-pentoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-fenyylitio-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-dimetyyliaminofenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-aminofenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-fenyylisulfonyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-fenyylisulfonyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-trikloorimetyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-trifluorimetyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(N-metyyli-N-fenyli)-amino-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-metyylibentsyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-metoksibentsyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-(4'-klooribentsyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-metyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-pyrrolidino-4-n-butyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-kloori-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-p-kloorifenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(3'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(2'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(2',4'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(4'-hydroksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-trifluorimetyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(3'-trifluorimetyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-propyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-n-butoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-n-pentoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-fenyyli-tio-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-dimetyyli-aminofenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-aminofenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-fenyyli-sulfoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-fenyyli-sulfonyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-trikloorimetyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-trifluorimetyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(N-metyyli-N-fenyyli)-amino-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-metyylibentsyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-metoksibentsyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-(4'-klooribentsyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-metyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-metyylypyrrolidino)-4-n-butyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3,3-dimetyylypyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3,3-dimetyylypyrrolidino)-4-(4'-metyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3,3-dimetyylypyrrolidino)-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3,4-dimetyylypyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3,4-dimetyylypyrrolidino)-4-(4'-metyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3,4-dimetyylypyrrolidino)-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N- Δ^3 -pyrrolino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N- Δ^3 -pyrrolino-4-(4'-metyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N- Δ^3 -pyrrolino-4-(4'-kloori-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N- Δ^3 -pyrrolino-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-[1-(3-fenyylypyrrolidinyyli)]-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-[1-(3-fenyylypyrrolidinyyli)]-4-(4'-metyyli-fenoksi)-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-klooripyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-(3-bromipyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-kloori-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-p-kloori-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-metyyli-fenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

3-N-piperidino-4-(3'-metyyliifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(2'-metyyliifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(2',4'-dimetyyliifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(3',5'-dimetyyliifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-hydroksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-trifluorimetyyliifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-propyyliifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-n-butoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-n-pentoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-fenyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-dimetyyliaminofenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-aminofenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-fenyyli-sulfoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-fenyyli-sulfonyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-trifluorimetyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-1-(N-metyyli-N-fenyyli)-amino-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo
 3-N-piperidino-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappo.

Edellä olevassa keksinnön mukaisten yhdisteiden luettelossa voidaan esim. jokaisen yhdisteen sanan osan "5-sulfamoyyli"-sijasta käyttää seuraavia:

5-N-metyylisulfamoyyli
 5-N-etyylisulfamoyyli
 5-N-metoksimetyylisulfamoyyli ja
 5-N-butoksimetyylisulfamoyyli.

Edellä oleva luettelo käsittää yleisen kaavan I mukaisia substituoituja bentsoehappoja. Kysymykseen tulevat esim. myös kaikki edellä mainitut menetelmä-tuotteet, joissa sanan loppuosan "-bentsoehappo" sijasta on seuraava sanan loppu-osa:

-bentsoehappometyyliesteri
 -bentsoehappoetyyliesteri
 -bentsoehappobentsyyliesteri
 -bentsoehappo-tert.-butyyliesteri.

Kaavan I mukaiset keksinnön mukaiset sulfamoyylibentsoehappojohdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat korkeatehoisia diureetteja ja salureetteja, joita voidaan käyttää lääkteinä ihmis- ja eläinlääketieteessä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan lääkkeeksi annoksina 0,5-100 mg kapseleina, drageina, tabletteina tai liuoksina, jolloin niissä on erilaisia lisäaineita, enteraalisti, esim. oraalisti letkun tms. avulla, tai parenteraalis-ti (injektio suonistoon, esim. intravenöösisti, tai myös injektiona lihakseen

tai ihonalaisesti ym.). Ne sopivat turvotustautien, kuten sydän-, munuais- tai maksasairauden aiheuttamien turvotusten ja muiden samankaltaisten vesi- ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden aiheuttamien ilmiöiden käsittelyyn. Yhdisteitä voidaan käyttää yksin tai yhdistettyinä muiden salidiureettisesti vaikuttavien, myös toisenkaltaisen vaikutuksen omaavien aineiden kanssa, tai erilaisten muiden lääkkeiden kanssa erikseen, vaihdellen tai yhdessä. Erityisesti mainittakoon Spironolaktoni, Triamtereeni, Amiloridi ja muut K^+ -ioneja pidättävät yhdisteet käytettyinä vaihdellen pitkävaikutteisten salidiureettien tyyppiä Klortalidoni kanssa tai muiden kanssa yhdessä tai erikseen salidiureesissa havaitun K^+ -häviön korvaavien kalium-pitoisten yhdisteiden (suoloja tms.) kanssa.

Esimerkki 1

3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

12,3 g (0,03 moolia) 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan tai suspendoidaan 100 ml:aan abs.diglyymiä. Tähän lisätään suoraan 9 g booritrifluoridieteraattia ja sen jälkeen tiputetaan huoneen lämpötilassa hyvin sekoittaen liuos, jossa on 2,4 g ($\sim 0,063$ moolia) $NaBH_4$:ää 80 ml:ssa diglyymiä. Koska reaktio on eksoterminen, on jäädytettävä jäävedellä. Reaktio on yleensä päättynyt tiputuksen ja lyhyen jälkisekoituksen jälkeen.

Sitten ylimääräinen pelkistysaine hajotetaan vähäisellä vesimäärällä (kuohuu), liuos suodatetaan ja siihen lisätään sekoittaen noin 300 ml vettä. Kiteisenä erottunut 3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri kiteytetään uudelleen metanolista, saadaan valkeita kiteitä, sp. 191-192°C. NMR-luvut: ($CDCl_3$, 60 MHz, TMS standardi) $\xi = 1,73$ (m; 4H), $\xi = 3,26$ (m; 4H), $\xi = 3,91$ (s; 3H), $\xi = 5,0$ (s; 2H), $\xi = 6,6-8,0$ (m; 7H) ppm.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

a) 3-nitro-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

34 g ($\sim 0,1$ moolia) 3-nitro-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappoa liuotetaan 150 ml:aan metanolia ja liuos kuumennetaan kiehuvaaksi. Sitten siihen tiputetaan hitaasti 5,4 ml väkevää rikkihappoa ja sitä keitetään palauttaen 10 tuntia. Jäädytettäessä kiteytyy 3-nitro-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri. Se voidaan kiteyttää uudelleen metanoli/asetonista, sp. 181-182°C.

b) 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

35 g ($\sim 0,1$ moolia) 3-nitro-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 150 ml:aan metanolia, ja suspensio hydrataan autoklaavissa 40-50°C:ssa 100 aty paineessa Raney-nikkelin avulla (5-10 %). Saostunut aminoyhdiste liuotetaan höyryhauteella lisäten asetonia, ja Raney-nikkeli suodatetaan pois. Liuoksen jäähtyessä siitä kiteytyy puhdasta 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 179°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri
 16,1 g (0,05 moolia) 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
 esterä liuotetaan 150 ml:aan abs.dioksaania, ja liuos kuumennetaan kiehuvaan.
 Sitten liuokseen tiputetaan hyvin sekoittaen tasaisesti kuitenkin erikseen 11,6 g
 (0,075 moolia) meripihkahappokloridia liuotettuna 50 ml:aan abs.asetonia ja 8 ml
 pyridiiniä 50 ml:ssa abs.asetonia, ja seosta keitetään palauttaen. Noin 2 tunnin
 kuluttua reaktio on päättynyt. Seos haihdutetaan ja jäännöksenä saatu öljy liuote-
 taan pieneen määrään metanolia. Jonkin ajan kuluttua liuoksesta kiteytyy 3-N-sukkin-
 imido-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri. Lisäämällä hieman vettä
 saadaan kiteytyminen täydellisemmäksi. Uudelleen kiteytys metanoli/asetonista, sp.
 270°C.

Vaihtoehtoisesti 3-N-sukkinimidi-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
 esterä valmistetaan seuraavasti:

3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri sulatetaan yhteen
 2-3 kertaisen moolimäärän kanssa meripihkahappoanhydridiä ja kuumennetaan noin
 2 tuntia 160-180°C:ssä. Jäähdyttyä lisätään metanolia, jolloin 3-N-sukkinimido-4-
 fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri kiteytyy.

Esimerkki 2

3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

61 g 3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä
 suspendoidaan 350 ml:aan 1-n NaCH₃:ta, ja suspensioita lämmitetään vesihauteella
 tunnin ajan. Kirkkaasta liuoksesta saostetaan hyvin sekoittaen 2-n HCl:llä 3-N-
 pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo. Melkein puhdas raakatuote voidaan
 kiteyttää uudelleen metanoli/vesiseoksesta. Saadaan vaaleankeltaisia laattoja, sp.
 225-227°C (haj.). NMR-luvut: (D₆-DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 1,67 (kvasi-s; 4H), ζ = 3,21
 (kvasi-s; 4H), ξ = 6,6-8,0 (m; 9H) ppm.

Esimerkki 3

3-N-piperidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

15 g 3-N-glutarimido-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä
 suspendoidaan 200 ml:aan diglyymiä (dietyleeniglykolidimetyylieetteri), ja sus-
 pensioon lisätään 10 ml booritrifluoridieteraattia. Sitten seokseen tiputetaan
 hitaasti huoneen lämpötilassa hyvin sekoittaen 3 g NaBH₄:ää 150 ml:ssa diglyymiä.
 Tämän jälkeen hajotetaan ylimääräinen pelkistysaine pienellä vesimäärällä, liuos
 suodatetaan ja siihen lisätään sekoittaen 500 ml vettä. Kiteisenä erottunut 3-N-
 piperidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri voidaan kiteyttää
 uudelleen alkoholista. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 198-199°C. NMR-luvut:
 (D₆-DMSO, 60 MHz, TMS) ζ = 1,1 (kvasi-s; 6H), ζ = 2,86 (kvasi-s; 4H), δ = 3,92
 (s; 3H), ξ = 6,7-8,1 (m; 9H) ppm.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-glutarimido-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteri

16,1 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 150 ml:aan abs.dioksaania, ja liuos kuumennetaan kiehuvaaksi. Sitten siihen tiputetaan tasaisesti hyvin sekoittaen 16,8 g glutaarihappodikloridia liuotettuna 50 ml:aan abs.etanolia ja 8 ml pyridiiniä 50 ml:ssa abs-asetonissa, ja seosta keitetään palauttaen. Noin 3 tunnin kuluttua reaktio on päättynyt. Seos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan metanoliin. Jonkin ajan kuluttua liuoksesta kiteytyy 3-N-glutarimido-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteri. Se voidaan kiteyttää uudelleen glykolimonometyyलिएetteristä. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 312-314°C (haj.).

Esimerkki 4

3-N-piperidino-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappo

8 g 3-N-piperidino-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 50 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja suspensiota kuumennetaan höyryhauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. Syntynyt 3-N-piperidino-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappo saostetaan 2-n HCl:llä ja kiteytetään uudelleen metanoli/vesiseoksesta. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 258-260°C. NMR-luvut: (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 1,08 (kvasi-s; 6 H), δ = 2,9 (kvasi-s; 4H), δ = 6,65-8,2 (m; 9H) ppm.

Esimerkki 5

3-N-isoindolinyyli-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteri

16 g 3-N-ftaalimido-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan tai suspendoidaan 150 ml:aan diglyymiä, ja tähän lisätään 12 ml boori-trifluoridieteraattia. Sitten seokseen tiputetaan huoneen lämpötilassa 3,6 g $NaBH_4$:ää liuotettuna 100 ml:aan diglyymiä ja sekoitetaan vielä 1/2 tuntia 60°C:ssä. Lisättäessä 400 ml vettä saostuu höytymäinen substanssiseos. Sitä keitetään metanolin kanssa, jolloin 3-N-isoindolinyyli-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteri ei liukene. Se suodatetaan imulla ja kiteytetään n-butanoli/DMF-seoksesta. Saadaan valkeita neulasia, sp. 268-272°C (hajoten). NMR-luvut: (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 3,92 (s; 3H), δ = 4,66 (s; 4H), δ = 6,6-8,1 (m; 13H) ppm.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-ftaalimido-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteri

16 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 200 ml:aan abs.dioksaania, ja liuos kuumennetaan kiehuvaaksi. Sitten siihen tiputetaan hyvin sekoittaen tasaisesti 14 ml ftaalihappodikloridia liuotettuna 50 ml:aan asetonia ja 9 ml pyridiiniä liuotettuna 50 ml:aan asetonia. 3 tunnin kuluttua reaktio on päättynyt. Liuos haihdutetaan, jäännös liuotetaan pieneen määrään asetonia ja liuos tiputetaan hyvin sekoittaen jääveden ja 2-n HCl:n seokseen. 3-N-ftaalimido-4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteri saostuu vaaleanruskeana sakkana. Uudelleenkiteyttämällä metanoli/asetoni/vesiseoksesta saadaan valkeita

kiteitä, sp. 237-238°C.

Esimerkki 6

3-N-isoindolinyyli-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

2,5 g 3-N-isoindolinyyli-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 50 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja suspensiota kuumennetaan höyryhauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. 2-n HCl:llä saostetaan 3-N-isoindolinyyli-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo, joka kiteytetään uudelleen jääetikasta. Saadaan vaalean-keltaisia kiteitä, sp. 259-261°C (haj.). NMR-luvut: (D₆-DMSO, 60 MHz, TMS) δ = 4,68 (s; 4H), δ = 6,6-8,0 (m; 13H) ppm.

Esimerkki 7

3-N-(3-atsabisyklo-[3,2,0]-heptano)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo-metyyliesteri

7,3 g 3-N-(2,4-diokso-3-atsabisyklo-[3,2,0]-heptano)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 70 ml:aan diglyymiä, ja suspensioon lisätään 6 ml booritrifluoridieteraattia. Sitten seokseen tiputetaan hitaasti jäällä jäähdyttäen 1,5 g NaBH₄ liuotettuna 70 ml:aan diglyymiä. Sekoitetaan vielä noin 15 minuuttia, sitten 3-N-(3-atsabisyklo-[3,2,0]-heptano)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan lisäämällä vettä. Uudelleenkiteyttämällä metanolista tai asetonitriilistä saadaan valkeita kiteitä, sp. 176-177°C.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-(2,4-diokso-3-atsabisyklo-[3,2,0]-heptano)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

8,1 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä sekoitetaan cis-syklobutaani-1,2-dikarboksyylihappoanhydridin (6,3 g) ja diglyymin (5 ml) kanssa, ja seosta kuumennetaan 180°C:ssa. Tällöin diglyymi haihtuu. Sulate kiinteytyy noin 1 tunnin kuluttua. Siihen lisätään vielä lämpimänä metanolia. Kiinteä massa hajoo valkeaksi kidevalliksi. Kiteinen jauhe suodatetaan imulla ja kiteytetään uudelleen glykolimonometyylieetteristä. Sp. 264-285°C.

Esimerkki 8

3-N-(3-atsabisyklo-[3,2,0]-heptano)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

6,2 g 3-N-(3-atsabisyklo-[3,2,0]-heptano)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 60 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja suspensiota kuumennetaan vesihauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. Happo saostetaan sitten 2-n HCl:llä hyvin sekoittaen ja kiteytetään uudelleen jääetikasta. Saadaan kellertävän-valkeita levymäisiä kiteitä, sp. 254-255°C (haj.).

Esimerkki 9

3-N-morfolino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

9,4 g 3-N-(3,5-dioksomorfolino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 100 ml:aan diglyymiä, ja suspensioon lisätään 6 ml booritri-

fluoridieteraattia. Sitten tiputetaan hitaasti jäillä jäähdyttäen ja hyvin sekoitetaan liuos, jossa on 1,9 g NaBH_4 :ää 100 ml:ssa diglyymiä. Lisäämällä vettä saadaan syntynyt 3-N-morfolino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostumaan, sp. 221-222°C metanolista.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-(3,5-dioksomorfolino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

16 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä sekoitetaan diglykolihiappoanhydridin (15 g) ja diglyymin (10 ml) kanssa yhteen, ja seos kuumennetaan avoimessa kolvissa noin 180°C:een. 1-2 tunnin kuluttua lisätään varovasti metanolia. Jäähdyessä kiteytyy imidi. Diglyymistä kiteyttämällä saadaan valkeita kiteitä, sp. 295-297°C.

Esimerkki 10

3-N-morfolino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Vastaavaa metyyliesteriä (esimerkki 9) kuumennetaan 1-n NaOH:n kanssa vesihauteella, kunnes on syntynyt kirkas liuos. Lisäämällä 2-n HCl:ää saostuu 3-N-morfolino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo, joka kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan ruskehtavanvalkeita kiteitä, sp. 194-197°C (haj.).

Esimerkki 11

3-N-(4-metyylipiperidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

10,3 g 3-N-(4-metyyliglutarimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 100 ml:aan diglyymiä, ja suspensioon lisätään 6,5 ml BF_3 -eteraattia. Tähän tiputetaan huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 1,9 g NaBH_4 100 ml:ssa diglyymiä. Tiputuksen jälkeen sekoitetaan vielä 15 minuuttia, ja sitten 3-N-(4-metyylipiperidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan vedellä, saadaan värittömiä kiteitä, sp. 143-144°C metanolista.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-(4-metyyliglutarimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

16 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä ja 15 g 4-metyyliglutaarihiappoanhydridiä sekä hieman diglyymiä sekoitetaan velliiksi ja kuumennetaan 2-3 tuntia 160-180°C:ssä. 3-N-(4-metyyliglutarimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan lisäämällä metanolia, saadaan valkeita kiteitä, sp. 315°C glykolimonometyylietteristä.

Esimerkki 12

3-N-(4-metyylipiperidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Vastaavaa metyyliesteriä (esimerkki 11) kuumennetaan vesihauteella 1-n NaOH:n kanssa, kunnes on syntynyt kirkas liuos. Lisäämällä 2-n HCl:ää saostetaan 3-N-(4-metyylipiperidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo, saadaan valkeita kiteitä, sp. 243-344°C metanoli/vesiseoksesta.

Esimerkki 133-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

17 g 3-N-(3-metyylisukkinimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
esteriä suspendoidaan 150 ml:aan diglyymiä. Suspensioon lisätään 11 ml BF_3 -eteraat-
tia ja sitten tiputetaan jäällä jäädyttäen 3 g NaBH_4 :ää liuotettuna 150 ml:aan
diglyymiä. Tiputuksen jälkeen syntynyt 3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfa-
moyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan vedellä, saadaan valkeita kiteitä, sp.
 145°C metanolista.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-(metyylisukkinimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

16 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä ja 15 g
3-metyylimeripihkahappoanhydridiä ja hieman diglyymiä sulatetaan yhteen avoimessa
kolvissa, ja sulatetta pidetään noin 180°C :ssä noin 2,5 tuntia. Lisättäessä metano-
lia saadaan kiteistä 3-N-(3-metyylisukkinimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoe-
happometyyliesteriä, josta kiteytettynä glykolimonometyylieetteristä saadaan valkei-
ta kiteitä, sp. 272°C .

Esimerkki 143-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

9 g 3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
esteriä kuumennetaan 1-n NaOH:ssa vesihauteella, kunnes saadaan kirkas liuos.
Sitten saostetaan huoneen lämpötilassa 3-N-(3-metyylipyrrolidino)-4-fenoksi-5-sul-
famoyylibentsoehappo 2-n HCl:llä. Uudelleensaostamalla $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$:sta saadaan vaa-
leankeltaisia kiteitä, sp. $206-208^\circ\text{C}$.

Esimerkki 153-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriMenetelmä B

4,1 g 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä
liuotetaan 40 ml:aan diglyymiä, ja liuokseen lisätään 2,5 ml titaanitetrakloridia.
Sitten seokseen tiputetaan hitaasti huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 1,1 g
 NaBH_4 :ää 30 ml:ssa diglyymiä, sekoitetaan vielä noin tunnin ajan. Syntynyt 3-N-
pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan vedellä
ja kiteytetään metanolista, sp. 191°C .

Esimerkki 163-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappoMenetelmä C

3-N-(ω -klooributyylimino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri
suspendoidaan 1-n NaOH:hon, ja suspensiota lämmitetään höyryhauteella, kunnes

saadaan kirkas liuos. Kylmästä liuoksesta saostetaan 3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo (katso esimerkki 2) 1-n HCl:llä.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

a) 3-N-(ω -klooributyryyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
esteri

24 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä ja 7,5 ml pyridiiniä 100 ml:ssa abs.dioksaania ja 21,2 g (ω -kloorivoihappokloridia 100 ml:ssa abs.etanolia tiputetaan noin 2 tunnin aikana hitaasti ja mahdollisimman tasaisesti astiaan, jossa on 100 ml kiehuvaa abs.dioksaania. Sekoitusta jatketaan vielä tunnin ajan, sitten liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännöksenä saatu öljy liuotetaan pieneen määrään asetonia, ja liuos tiputetaan voimakkaasti sekoittaen jääveteen. Tällöin saostuu 3-N-(ω -klooributyryyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri, joka kiteytetään uudelleen metanolista, sp. 151-153°C.

b) 3-N-(ω -klooributyryyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

12 g 3-N-(ω -klooributyryyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 150 ml:aan diglyymiä. Suspensioon lisätään 7 ml boori-trifluoridieteraattia. Sitten tiputetaan hitaasti huoneen lämpötilassa 2,2 g NaBH_4 :ää liuotettuna 150 ml:aan diglyymiä. Sekoitusta jatketaan joitakin minuutteja, sitten tuote saostetaan varovasti vedellä. Uudelleenkiteytys CH_3OH :sta, sp. 125°C.

Esimerkki 17

4-kloori-3-pyrrolidino-5-sulfamoyylibentsoehappo

20 g 4-kloori-3-sukkinimido-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 200 ml:aan diglyymiä, ja suspensioon lisätään 17 ml BF_3 -eteraattia. Tähän suspensioon tiputetaan jäällä jäähdyttäen liuos, jossa on 4 g NaBH_4 :ää 200 ml:ssa diglyymiä. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan 1/2 tuntia, sitten hydrolysoidaan varovasti pienellä vesimäärällä. Suodatetaan ja 4-kloori-3-pyrrolidino-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan vedellä. Sp. 189-191°C metanolista.

Esteri saippuoidaan 1-n NaOH:lla höyryhauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. Tentäessä happameksi pH 4:ään saostuu vapaa happo. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$:sta, sp. 259-261°C.

Esimerkki 18

3-N-pyrrolidino-4-fenyylitio-5-sulfamoyylibentsoehappo

14,7 g 3-N-sukkinimido-4-fenyylitio-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri suspendoidaan 100 ml:aan diglyymiä, ja suspensioon lisätään 10 ml BF_3 -eteraattia. Sitten tiputetaan hitaasti jäällä jäähdyttäen 2,9 g NaBH_4 :ää liuotettuna 100 ml:aan diglyymiä. Sekoitusta jatketaan vielä 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten ylimääräinen pelkistysaine hajotetaan lisäämällä vähän vettä. Tämän jälkeen 3-N-pyrrolidino-4-fenyylitio-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan vedellä ja kiteytetään metanolista. Saadaan keltaisia kiteitä, sp. 139-140°C.

Esteriä kuumennetaan höyryhauteella 1-n NaCH:n kanssa, kunnes saadaan kirkas liuos, sitten syntynyt happo saostetaan 1-n suolahapolla pH 3-4:ssä. Saadaan keltaisia kiteitä, sp. 238-239°C metanolista.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

3-N-sukkinimido-4-fenyyli-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

5,8 g 3-amino-4-fenyyli-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä sekoitetaan meripihkahappoanhydridin (5,9 g) kanssa ja seos sulatetaan yhteen 170°C:ssa. 5 tunnin kuluttua lisätään seoksen jäähtyessä varovasti CH₃OH:ta. Substanssi erottuu kiteisenä ja kiteytetään uudelleen glykolimonometyyलिएetteristä, sp. 250-251°C.

Esimerkki 19

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Menetelmä D

a) 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteri

105 g 3-amino-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteriä sekoitettiin meripihkahappoanhydridin (210 g) kanssa ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia kuumentaen 180°C:ssa. Reaktioseos sekoitettiin 3 litraan vettä, ja jonkin ajan kuluttua uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi eristettiin, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksestä saatiin uudelleenkiteyttämällä metanolista erittäin hyvällä saannolla haluttu yhdiste, sp. 152-154°C.

b) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteri

Liuos, jossa on 44,4 g yllä kohdassa a) saatua esterä 300 ml:ssa diglyymiä, saatettiin typpi-atmosfäärissä sekoittaen 0°C:ssa reaktioon booritrifluoridieteraanin (34 g) kanssa ja sitten liuoksen kanssa, jossa oli 9,2 g NaBH₄:ää 200 ml:ssa diglyymiä, jolloin lämpötila pidettiin +15°C:n alapuolella. Tunnin kuluttua lisättiin tipoitain vettä. Tällöin esiintyvän eksotermisen reaktion päätyttyä lisättiin 500 ml vettä. Tällöin haluttu yhdiste erottui erittäin hyvällä saannolla oranssin-värisinä neulasina, sp. 118-120°C.

c) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

30 g kohdassa b) saatua nitrobentsoehappometyyliesteriä liuotettuna 500 ml:aan dioksaania hydrattiin katalyyttisesti lisäten Raney-nikkeliä. Vedyn sitoutumisen päätyttyä suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöksestä saatiin uudelleenkiteyttämällä metanolista erittäin hyvällä saannolla haluttu tuote väritöminä kiteinä, sp. 153-156°C.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonylibentsoehappometyyliesteri

24,3 g kohdassa c) saatua amiiniesteriä liuotettuna 150 ml:aan väkevää suolahappoa jäähdytettiin -5°C:een, ja diatsotoitiin 5,46 g:lla NaNO₂:ta 40 ml:ssa vettä, jolloin lämpötila pidettiin +5°C:n alapuolella. 15 minuutin kuluttua vaa-leanruskeaa diatsoniumsuolaliuos sekoitettiin Cu^{II}-klorididihydraatin (7,8 g), väkevän suolahapon (24 ml) ja SO₂:n kyllästetyn jääetikkaliuoksen (200 ml) seokseen 0°C:ssa. Kaasunkehityksen lakattua sekoitettiin vielä lyhyen aikaa, sitten

reaktioseokseen lisättiin vettä ja saostunut sulfokloridi uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksenä saadusta öljystä saatiin lisäämällä di-isopropyylieetteriä hyvällä saannolla haluttu yhdiste, sp. 108-112°C.

e) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

25,0 g kohdassa d) saatua 5-kloorisulfonyylibentsoehappometyyliesteriä lisättiin huoneen lämpötilassa annoksittain sekoittaen metyleenikloridin (150 ml) ja 25 %:sen vesipitoisen ammoniakkin seokseen, seosta sekoitettiin vielä tunnin ajan, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöksenä saatu öljy kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin erittäin hyvällä saannolla 5-sulfamoyylibentsoehappoesteriä, sp. 186-188°C. Esterin saippuointi 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehapoksi suoritetaan esimerkin 2 mukaan. Sp. 227-228°C.

Esimerkki 20

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Menetelmä E

a) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappo

50 g 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-nitrobentsoehappometyyliesteriä (valmistus: esimerkki 19 vaihe b) saippuointiin kuumentaen laimean natriumhydroksidiliuoksen kanssa. Oranssinpunainen liuos uutettiin 2 kertaa CH_2Cl_2 :lla, sitten vesifaasi tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla. Haluttu happo eristetään vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 228-230°C.

b) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappo

32,8 g kohdassa a) saatua nitrobentsoehappoa liuotettiin liuokseen, jossa on 8 g NaOH:ta 200 ml:ssa vettä, liuos jäädytettiin 0°C:een, ja siihen lisättiin natriumditioniitin (90 g) liuos 380 ml:ssa vettä, jolloin lämpötila pidettiin 10°C:een alapuolella. Aluksi punaoranssinvärinen liuos muuttui vaaleankeltaiseksi. Liuosta sekoitettiin vielä tunnin ajan ilman jäädytystä, sitten se tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla pH 1:een ja haihdutettiin, kunnes kiteytyminen alkoi. Halutun aminobentsoehapon hydrokloridi saatiin värittöminä kiteinä, sp. 245-247°C.

Jos ditioniitti sisältää sulfaattia, saadaan jo ennen vesiliuoksen haihduttamista vastaavaa sulfaattia värittöminä kiteinä, sp. 175-176°C.

Molemmista saadaan vastaava amiini, sp. 100-103°C, neutraloimalla vesiliuos pH 4-4,5:een.

c) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonyylibentsoehappo

Liuos, jossa on 8,35 g kohdassa b) valmistettua aminobentsoehappohydrokloridia 25 ml:ssa väkevää suolahappoa, diatsotoitiin 0°C:ssa liuoksella, jossa on 1,75 g natriumnitriittiä 15 ml:ssa vettä, jolloin lämpötila pidettiin +5°C:n alapuolella. 15 minuutin kuluttua vietiin diatsoniumliuos sekoittaen 0°C:een jäädytettynä Cu-dikloridi-dihydraatin (2 g), väkevän suolahapon (2 ml) ja kyllästetyn SO_2 -

jääetikkaliuoksen (15 ml) seokseen. Vaahtoamisen päätyttyä sekoitettiin vielä 30 minuuttia, sitten reaktioseokseen lisättiin 150 ml vettä ja se uutettiin useampaan kertaan etikkahappoetyyliesterillä. Orgaaninen faasi pestiin, kuivatettiin, haihdutettiin, ja lisäämällä jäännökseen eetteriä ja heksaania saatiin kiteinen sulfokloridi, sp. 163-165°C.

Jos käytetään aminobentsoehapposulfaattia, saadaan sama sulfokloridi hie-
man huonommalla saannolla.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

7,6 g vaiheessa c) valmistettua kloorisulfonyyli johdannasta viedään 15 ml:aan nestemäistä ammoniakkia. Ammoniakki haihdutetaan huoneen lämpötilassa, ja jäännös liuotetaan pieneen määrään vettä. Liuos suodatetaan ja sen pH saate-
taan väkevällä suolahapolla pH 1:een. Tällöin haluttu sulfamoyylibentsoehappo saostuu ruskehtavina kiteinä, joista kiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan eristettyä kalpeankeltaisia kiteitä, sp. 225°C.

Esimerkki 21

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo

7,1 g (0,02 moolia) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoe-
happoa liuotetaan 100 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja liuokseen lisätään 10 ml dimetyyli-
sulfaattia. Seosta sekoitetaan hyvin huoneen lämpötilassa. Noin 30 minuutin kulut-
tua saostuu valkea höytymäinen aine. Se suodatetaan imulla, ja sitä kuumennetaan
2-n NaOH:n kanssa höyryhauteella. Kun on syntynyt kirkas liuos, annetaan sen jääh-
tyä, ja 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-dimetyylisulfamoyylibentsoehappo saoste-
taan 2-n HCl:llä. Substanssi voidaan kiteyttää uudelleen metanoli/vesiseoksesta.
Saadaan keltaisia kuituja, sp. 214-215°C.

Esimerkki 22

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-metyylisulfamoyylibentsoehappo

a) 4-fenoksi-3-N-sukkinimido-5-metyylisulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

71 g 3-amino-4-fenoksi-5-metyylisulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä
(sp. 188°C) sulatetaan yhteen meripihkahappoanhydridin (87 g) kanssa 180-190°C:ssä.
5 tunnin kuluttua sulatteeseen lisätään varovasti metanolia ja sitten yhtä suuri
määrä vettä, jolloin imidi erottuu kiteisenä. Saadaan 4-fenoksi-3-N-sukkinimido-
5-metyylisulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 249-250°C metanolista.

b) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-metyylisulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

67 g 4-fenoksi-3-N-sukkinimido-5-metyylisulfamoyylibentsoehappometyyli-
esteriä suspendoidaan 300 ml:aan abs. diglyymiä, ja suspensioon lisätään 40 ml
booritrifluoridieteraattia. Sitten seos jäähdytetään -10°C:een, ja siihen tipute-
taan hitaasti ja hyvin sekoittaen 12,2 g NaBH₄:ää liuotettuna 300 ml:aan di-
glyymiä. Lämpötila ei tällöin saa nousta yli 10°C:en. Tiputuksen jälkeen sekoi-

tetaan vielä 10 minuuttia, ja seokseen lisätään sitten varovasti (vaahtoa) vettä. Lisättäessä enemmän vettä reaktiotuote saostuu. Uudelleenkiteyttämällä metanolista saadaan 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-metyylisulfamoyylibentsoehappometyyli-esteri, sp. 138-139°C.

c) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-metyylisulfamoyylibentsoehappo

54 g kohdassa b) saatua metyyliesteriä suspendoidaan 500 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja suspensiota kuumennetaan sekoittaen höyryhauteella. Kun on saatu kirkas liuos, jäädytetään ja vapaa happo saostetaan 1-n HCl:llä. Uudelleenkiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-metyylisulfamoyylibentsoehappo, sp. 245-248°C (hajooa).

Esimerkki 23

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

124 g (0,9 moolia) kaliumkarbonaattia liuotetaan 800 ml:aan vettä. Tähän liuokseen lisätään annoksittain 1,6 moolia p-kresolia ja sitten 112 g (0,4 moolia) 2-kloori-3-nitro-5-karboksibentseenisulfonamidia, ja liuestä kuumennetaan 85°C:een. Sekoitetaan 16 tuntia tässä lämpötilassa, jäädytetään 25-30°C:een ja liuos tehdään sitten happameksi pH 1:een väkevällä suolahapolla. Tällöin erottuva öljy erotetaan vesifaasista, ja sille suoritetaan vesihöyrytisläus. Vaihtoehtoisesti voidaan myös pH säätää 8-9:ään, ylimääräinen fenoli ravistella pois etikkaesterin kanssa ja tehdä sitten vesifaasi happameksi. Kun täten ylimääräinen p-kresoli on erotettu, erottuu tuote jäähtyessä kiteisenä. Uudelleenkiteyttämällä aseton/H₂O:sta saadaan 3-nitro-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 236°C.

b) 3-nitro-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
teri

Esimerkissä 23 a) saatu raakatuote liuotetaan metanoliin, ja liuos kuumennetaan kiehuvaaksi. Sitten lisätään 5-10 % väkevää rikkihappoa (suhteessa lähtöainebentsoehappoon), ja seosta keitetään palauttaen 8 tuntia. Liuos haihdutetaan nyt 1/3 tilavuuteen ja jäädytetään 5-10°C:een. Metyyliesteri erottuu kiteisenä, sp. 161-162°C.

c) 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
teri

45 g 3-nitro-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 150 ml:aan etikkahappometyyliesteriä, sitten hydrataan Raney-nikkelin avulla 5 tuntia 50°C:ssä 100 atm vedyn paineessa. Seoksen jäähdyttyä siitä erotetaan Raney-nikkeli ja liuos haihdutetaan kuiviin. 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri kiteytetään uudelleen metanoli/H₂O:sta, saadaan kiteitä, jotka sulavat 183-185°C:ssä.

d) 3-N-sukkinimido-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo-
metyyliesteri

27 g ($\sim$ 0,08 moolia) 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyyli-bentsoehappometyyliesteriä sulatetaan meripihkahappoanhydridin (24 g, $\sim$ 0,24 moolia) kanssa ja pidetään sulana 170-190°C:ssä 4 tuntia. Sulatteen jäähd-
dyttyä siihen lisätään varovasti metanolia ja hieman vettä. Tällöin imidi
saostuu ja kiteytetään uudelleen $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$:sta. Saadaan kiteitä, jotka sula-
vat 240-241°C:ssä.

e) 4-(4'-metyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoe-
happometyyliesteri

25,6 g 3-N-sukkinimido-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo-
metyyliesteriä suspendoidaan 150 ml:aan abs.diglyymiä, ja suspensioon lisä-
tään 16 ml BF_3 -eteraattia. Sitten tiputetaan hitaasti ja jäällä jäähdyttäen
hyvin sekoittaen liuos, jossa on 4,6 g NaBH_4 :ää 200 ml:ssa abs.diglyymiä.
Lämpötila ei tällöin saisi nousta yli 20°C. Sekoitusta jatketaan vielä 15
minuuttia, sitten tuote saostetaan vedellä. Uudelleenkiteytys CH_3OH :sta,
saadaan kiteitä, joilla on sulamispiste 156-157°C.

f) Kohdassa e) saatu metyyliesteri suspendoidaan 1-n NaOH:hon, ja
suspensiota kuumennetaan höyryhauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. Sitten
suodatetaan ja tehdään happameksi pH 3:een. Saostunut 4-(4'-metyylifenoksi)-
3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo kiteytetään uudelleen metano-
lista, jolloin saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 230-233°C (hajoaa).

Esimerkki 24

4-(4'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Reaktio suoritetaan analogisesti esimerkin 23 a) kanssa käyttäen p-
metoksifenolia. Tuote kiteytetään asetoni/vesiseoksesta, sp. 233-234°C.

b) 3-nitro-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
esteri

Analogisesti esimerkin 23 b) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 150-
152°C.

c) 3-amino-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli-
esteri analogisesti esimerkin 23 c) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 176-
177°C.

d) 3-N-sukkinimido-4-(4'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo-
metyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 d) kanssa, sp. 226-227°C.

e) 4-(4'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoe-
happometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 c) kanssa, sp. 190-191°C.

f) 4-(4'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo valmistetaan analogisesti esimerkin 23 f) kanssa ja kiteytetään metanoli/vesiseoksesta. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 228-229°C.

Esimerkki 25

4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Reaktio suoritetaan analogisesti esimerkin 23 a) kanssa käyttäen 3,5-dimetyylifenolia. Näin saatu raakatuote esteröidään suoraan.

b) 3-nitro-4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 b) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 197-198°C.

c) 3-amino-4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 c) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 195-196°C.

d) 3-N-sukkinimido-4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 d) kanssa. Kiteytys metanolista. Sp. sintrautuu 220°C:stä lähtien.

e) 4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 a) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 208-209°C.

f) Analogisesti esimerkin 23 f) kanssa. 4-(3',5'-dimetyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo kiteytetään metanoli/vesiseoksesta, sp. 246-248°C (hajoaa).

Esimerkki 26

4-(4'-kloorifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-kloorifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Valmistus analogisesti esimerkin 23 a) kanssa käyttäen p-kloorifenolia. Kiteytys asetonin/vesiseoksesta, sp. 248°C.

b) 3-nitro-4-(4'-kloorifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri
Analogisesti esimerkin 23 b) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 171-172°C.

c) 3-amino-4-(4'-kloorifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri
Analogisesti esimerkin 23 c) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 198-199°C.

d) 3-N-sukkinimido-4-(4'-kloorifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 d) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 266-267°C.

e) 4-(4'-kloorifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 e) kanssa. Kiteytys metanoli/-vesiseoksesta, sp. 200°C.

f) 4-(4'-kloorifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo; analogisesti esimerkin 23 f) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 253-254°C.

Esimerkki 27

4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo; analogisesti esimerkin 23 a) kanssa käyttäen 3-trifluorimetyylifenolia. Kiteytys asetoni/vesiseoksesta, sp. 210°C.

b) 3-nitro-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 a) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 141-143°C.

c) 3-amino-4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 c) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 186-187°C.

d) 3-N-sukkinimido-4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 d) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 227-228°C.

e) 4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri; analogisesti esimerkin 23 e) kanssa. Kiteytys metanolista, sp. 170-171°C.

f) 4-(3'-trifluorimetyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo; analogisesti esimerkin 23 f) kanssa. Kiteytys jäätikasta, sp. 230-234°C.

Esimerkki 28

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Menetelmä F

a) 3,5-dinitro-4-fenoksibentsoehappometyyliesteri

30 g:aan 3,5-dinitro-4-fenoksibentsoehappoa 200 ml:ssa metanolia lisätään 3 ml väkevää rikkihappoa, ja seosta keitetään palauttaen 3 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan etikkaesteriin, reagoimattoman hapon jäljet poistetaan natriumbikarbonaattiliuoksella. Etikkaesteriliuoksen kuivaamisen jälkeen liuotin haihdutetaan, ja jäännös kiteytetään etikkaesteri/metanolista. Saadaan haluttu esteri erittäin hyvällä saannolla. Sp. 171-173°C.

b) 3,5-diamino-4-fenoksibentsoehappometyyliesteri

25 g 3,5-dinitro-4-fenoksibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 250 ml:aan etikkahappometyyliesteriä, lisätään 10 g Raney-nikkeliä ja hydrataan.

Kun laskettu vetymäärä on sitoutunut, katalysaattori suodatetaan pois, liuotin poistetaan, jolloin jäännöksenä saatu öljy kiteytyy. Raakatuotetta voidaan käyttää suoraan jatkoreaktioihin, tai se uudelleenkiteytetään metanoli/-vesiseoksesta, jolloin saadaan erinomaisella saannolla diamiinoesteri värittöminä kiteinä, sp. 140-142°C. Vaihtoehtoisesti hydraus voidaan myös suorittaa autoklaavissa 50°C:ssä 100 atm paineessa. Reaktioaika on tällöin 3-5 tuntia riippuen Raney-nikkelin aktiviteetista.

c) 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

30 g 3,5-diamino-4-fenoksibentsoehappometyyliesteriä 300 ml:ssa kloroformia tai metyleenikloridia sekoitettiin huoneen lämpötilassa meripihkahappoanhydridin (12,8 g) kanssa 8 tuntia, jolloin haluttu bentsoehappometyyliesteri saostui värittömänä sakkana. Erottuneet kiteet eristettiin ja kiteytettiin metanolista. Saatiin 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri värittöminä kiteinä, sp. 190-192°C.

d) 3-(1-sukkinimido)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

30 g 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä viedään ortofosforihapon (260 ml) ja P_2O_5 :n (60 g) seokseen, seosta kuumentaan 50°C:ssä, sitten se jäähdytetään ja kaadetaan 750 ml:aan vettä. Saostunut 3-(sukkinimido)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri eristetään värittöminä kiteinä lähes kvantitatiivisella saannolla, sp. 200-201°C.

e) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri

Liuokseen, jossa on 24 g 3-(1-sukkinimido)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä 180 ml:ssa diglyymiä, lisätään 20 g booritrifluoridieterraattia, ja liuos jäähdytetään 10°C:een. Reaktioseokseen tiputetaan jäähdytetän liuos, jossa on 5,7 g $NaBH_4$:ää 125 ml:ssa diglyymiä, jolloin lämpötila ei saa kohota yli 15°C:n. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan vielä tunnin ajan, sitten reaktioseos hajotetaan varovasti 300 ml:lla vettä. Saostunut kiinteä aine eristetään ja kiteytetään metanolista. Saadaan erittäin hyvällä saannolla 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteri, sp. 154-156°C.

f) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Toistetaan esimerkissä 19 esitetty reaktiosarja. Saadaan 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonylibentsoehappometyyliesterin välityksellä reaktiossa väkevän ammoniakkin kanssa haluttu 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri, sp. 186-188°C, josta kuumentamalla natriumhydroksidin kanssa ja sitten happameksi tekemällä saadaan haluttu 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 226-228°C.

Esimerkki 293-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Esimerkissä 28 esitetty reaktiosarja toistetaan 3-sukkinyyliamino-4-fenoksiaminobentsoehappoon asti. Sitten 10 g 3-sukkinyyliamino-4-fenoksi-5-aminobentsoehappoesteriä sekoitetaan 2 tuntia 200°C:ssa. Reaktioseos jäähdytetään, erottuneet kiteet kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan hyvällä saannolla 3-sukkinimido-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä, sp. 199-200°C.

Saatu tuote muutetaan esimerkissä 28 kuvatulla tavalla halutuksi 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehapoksi, sp. 227-228°C.

Esimerkki 303-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

Esimerkin 28 reaktiosarja toistetaan aina vaiheeseen e) asti. 51 g 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehappometyyliesteriä kuumennetaan kiehuvana 780 ml:ssa 1-n natriumhydroksidia 2 tuntia, jolloin saadaan kirkas liuos. Sitten reaktioseos jäähdytetään, sen pH säädetään 4:ään, ja saostunut tuote liuotetaan 60 ml:aan 2-n HCl:ää. Lyhyen seisotuksen jälkeen kiteytyy 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehapon hydrokloridi komeina kiteinä, sp. 254-257°C. Seossulamispiste esimerkin 20, (vaihe b) tuotteen kanssa: 252-254°C. 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-aminobentsoehapon hydrokloridi muutetaan edellä esimerkissä 20 kuvatulla tavalla 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-kloorisulfonyylibentsoehapon välityksellä halutuksi 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehapoksi, sp. 225-226°C.

Esimerkki 314-(4'-metyylifenoksi)-3N-(3-metyylipyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa) 3N-(3-metyylisukkinimido)-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

20 g 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä (katso esimerkki 23 c) sulatetaan yhteen metyylimmeripihkahappoanhydridin (18 g) kanssa, ja sulatetta kuumennetaan 180°C:ssa 3 tuntia. Sulatteen jäähdyttyä tuote kiteytetään lisäämällä metanolia. Uudelleenkiteytys asetoni/vesiseoksesta, sp. 229-230°C.

b) 4-(4'-metyylifenoksi)-3N-(3-metyylipyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

22 g 3N-(3-metyylisukkinimido)-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 200 ml:aan abs. diglyymiä, ja suspensioon lisätään 13 ml BF₃-eteraattia. Sitten tiputetaan hitaasti -5 - 0°C:ssä hyvin sekoittaen 3,3 g NaBH₄:ää liuotettuna 200 ml:aan diglyymiä. Sekoitusta

jatketaan vielä 1 h, ja syntynyt tuote saostetaan vedellä. Kiteytys metanoli/-vesiseoksesta, sp. 177-178°C.

c) 4-(4'-metyylifenoksi)-3N-(3-metyylipyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

14 g metyyliesteriä (31 b) suspendoidaan 150 ml:aan 1-n NaOH:ta, ja suspensiota kuumennetaan höyryhauteella hyvin sekoittaen. Kun on saatu kirkas liuos, jatketaan sekoitusta vielä tunnin ajan, sitten seos tehdään happameksi noin pH 3:een 2-n HCl:llä jäillä jäähdyttään. Saostunut tuote suodatetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kiteytetään metanoli/-vesiseoksesta, sp. 220-221°C.

Esimerkki 32

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Menetelmä G

a) 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappo

Liukseen, jossa on 58,9 g (0,25 moolia) 4-kloori-5-sulfamoyylibentsoehappoa 183 g:ssa (2,5 moolia) dimetyyliformamidia (DMF), tiputetaan -10°C:ssa 90 ml (1,25 moolia) tionyylikloridia. Sitten liuos saa lämmetä huoneen lämpötilaan, sitä sekoitetaan 2 tuntia, sitten se kaadetaan jäille, suodatetaan ja sakka pestään neutraaliksi vedellä. Saadaan kiteistä 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoa (erittäin hyvällä saannolla), sp. 266-267°C.

b) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappo

60 ml:aan 20 %:sta rikkihappoa tiputetaan jäillä jäähdyttään 42 ml savuavaa typpihappoa, sitten seokseen viedään hitaasti 34,9 g (0,12 moolia) 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoa. 24 tunnin sekoituksen jälkeen 55-60°C:ssa liuos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, se kaadetaan jäille, ja sakka pestään neutraaliksi vedellä. Saadaan kiteistä 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoa, sp. 274-276°C.

c) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

50,4 g (0,15 moolia) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoa keitetään tunnin ajan palauttaen liuoksessa, jossa on 150 ml tionyylikloridia ja 5 tippaa DMF:ää. Ylimääräinen tionyylikloridi haihdutetaan tyhjässä, ja kiinteä happokloridi suspendoidaan 200 ml:aan metanolia. Suspensiota keitetään 1/2 tuntia palauttaen, sitten jäähdytetään, suodatetaan ja pestään kylmällä metanolilla. Saadaan kiteistä 3-nitro-

4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 168-169°C.

d) 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

Liuosta, jossa on 105 g (0,3 moolia) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä ja 47,5 g (0,36 moolia) kaliumfenolaattia 600 ml:ssa DMF:ää, keitetään palauttaen 2 tuntia. Jäähdyttämisen ja kaliumkloridin suodattamisen jälkeen liuos kaadetaan jääveteen, sitten sekoitetaan vielä tunnin ajan. Sakka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Raakatuote liuotetaan 900 ml:aan asetonia, liuos kirkastetaan hiilellä, haihdutetaan 500 ml:ksi, ja laimennetaan 1 litralla metanolia. Tunnin sekoittamisen jälkeen 10°C:ssa sakka suodatetaan ja pestään kylmällä metanolilla. Saadaan kiteistä 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 191-193°C.

e) 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

61 g (0,15 moolia) 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä hydrataan Raney-nikkelin avulla metanolissa huoneen lämpötilassa normaalipaineessa 8 tuntia. Suodatuksen jälkeen katalysaattori suspensoidaan lämpimään DMF:ään, suodatetaan ja DMF-suodos kaadetaan jääveteen. Saadaan kiteistä 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 255-256°C.

f) 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-N,N-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

30 g 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä sulatetaan 180°C:ssa yhteen meripihkahappoanhydridin (26 g) kanssa. Noin 2 tunnin reaktioajan jälkeen syntynyt imidi saostetaan metanolilla. Uudelleenkiteyttämällä n-butanolista saadaan imidi saostetaan metanolilla. Uudelleenkiteyttämällä n-butanolista saadaan imidi erittäin hyvällä saannolla, sp. 283-284°C.

g) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

23 g (0,05 moolia) 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 200 ml:aan dimetyleeniglykolidimetyylieetteriä (diglyymi), ja suspensioon lisätään 13 ml (0,1 moolia) BF_3 -eteraattia. Sitten seokseen tiputetaan hitaasti ja jäähdyttään liuos, jossa on 3,8 g (0,1 moolia) NaBH_4 :ää 200 ml:ssa diglyymiä, lämpötila pidetään lisäyksen aikana -10 - +5°C:ssa. Sitten seos saa lämmetä huoneen lämpötilaan, jolloin saadaan kirkas liuos. 1,25 tunnin kuluttua reaktio

on päättynyt. Lisäämällä vettä saadaan tuote saostamaan. Kiteyttämällä metanolista saadaan 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappoesteri, sp. 189-190°C.

h) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyllibentsoehappo

13 g ($\sim$ 0,03 moolia) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 100 ml:aan 2-n NaOH:ta ja saippuoidaan 80-90°C:ssä hyvin sekoittaen. Kun on saatu kirkas liuos, jatketaan sekoitusta samassa lämpötilassa vielä tunnin ajan. Sitten jäädytetään 0°C:een, ja liuokseen lisätään hitaasti ja hyvin sekoittaen 110 ml 2-n suolahappoa. Sekoitetaan vielä 1/2 tuntia voimakkaasti, sitten erittäin hienojakoisena saostunut tuote suodatetaan imulla välittömästi. Se kiteytetään uudelleen metanoli/vesiseoksesta, saadaan vaaleankeltaisia laattamaisia kiteitä, sp. 226-228°C.

Esimerkki 33

Toistetaan esimerkissä ³² esitetty reaktiosarja vaiheeseen c) asti. Sitten saatua 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappometyyliesteriä kuumennetaan kaliumfenolaatin kanssa 2 tuntia 190-200°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään, liuotetaan asetoniin ja epäorgaanisten aineosien erottamisen jälkeen reaktioseosta käsitellään vaiheessa d) kuvatulla tavalla. Saadaan 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappometyyliesteriä, joka voidaan muuttaa analogisesti esimerkissä ³² kuvatun menetelmän mukaan halutuksi lopputuotteeksi.

Esimerkki 34

a) Toistetaan esimerkissä ³² esitetty reaktiosarja sillä erotuksella, että 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleenisulfonyyllibentsoehappometyyliesterin katalyyttinen hydraus suoritetaan autoklaavissa 50°C:ssa ja 50 atm. paineessa. Reaktioseoksen jäädyttyä haluttu 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappoesteri eristetään esimerkissä ³² e) kuvatulla tavalla.

b) Toistetaan esimerkissä ³² esitetty reaktiosarja sillä erotuksella, että 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappometyyliesterin katalyyttinen hydraus suoritetaan dimetyyliformamidissa (DMF) Raney-nikkelin avulla huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa. Katalysaattorin suodattamisen jälkeen DMF-liuos kaadetaan jäälle. Saadaan 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyllibentsoehappometyyliesteriä, sp. 255-256°C.

Esimerkki 35

Esimerkissä ³² esitetty reaktiosarja toistetaan sillä erotuksella, että lähtöaineena käytetään 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-

sulfonylibentsoehappometyyliesteriä.

a) 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

Liukseen, jossa on 74,9 g (0,3 moolia) 4-kloori-5-sulfamoylibentsoehappometyyliesteriä 183 g:ssa (2,5 moolia) dimetyyliformamidia, tiputetaan -10°C :ssä 90 ml (1,25 moolia) tionyylikloridia, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 32 mukaan. Saadaan 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä, sp. $174-176^{\circ}\text{C}$.

b) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

Esimerkissä 32 b) kuvatuissa olosuhteissa saatetaan 36,5 g (0,12 moolia) 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä reaktioon. Saadaan 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehapon ja 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesterin seos. Seos erotetaan käsittelemällä 5 %:sella natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Saadaan 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri, sp. $168-169^{\circ}\text{C}$ ja happameksi tekemällä 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappo, jolla on sp. $270-272^{\circ}\text{C}$, ja joka voidaan esimerkissä 32 c) kuvatulla tavalla muuttaa myös esteriksi. Reaktion jatko tapahtuu sitten esimerkissä 32 kuvatun reaktiosarjan mukaisesti.

Esimerkki 36

Suoritetaan esimerkissä 32 kuvattu nitraus sillä erotuksella, että metyyliesterin sijasta käytetään etyyliesteriä.

a) 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappoetyyliesteri

Liukseen, jossa on 65 g (0,25 moolia) 4-kloori-4-sulfamoylibentsoehappoetyyliesteriä 183 g:ssa (2,5 moolia) DMF:ää, tiputetaan -10°C :ssa 90 ml (1,25 moolia) tionyylikloridia, ja reaktioseoksen jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 32 mukaan. Saadaan kiteistä 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappoetyyliesteriä, sp. $119-121^{\circ}\text{C}$.

b) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappoetyyliesteri

Esimerkissä 35 esitetyissä olosuhteissa saatetaan 38,3 g (0,12 moolia) 4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappoetyyliesteriä reaktioon. Nitroesterin ja nitrohapon erottaminen tapahtuu esimerkissä 35 esitetyllä tavalla. Saadaan kiteistä 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappoetyyliesteriä, sp. $182-184^{\circ}\text{C}$, ja tekemällä vesiliuos happameksi saadaan kiteistä 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyli-

liaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoa, sp. 270-272°C, joka on identtinen sulamispisteen mukaan ja sekoitettuna esimerkin 32 b) karboksyylihapon kanssa.

Esimerkki 37

3-nitro-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehappo

Toistetaan esimerkissä 32 kuvattu reaktiosarja vaiheeseen 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoesteri asti. Tämän jälkeen 100 g 3-nitro-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä keitetään palauttaen 500 ml:ssa 2-n NaOH:ta 2 tuntia. Seoksen jäähtyttyä se tehdään happameksi väkevällä suolahapolla. Saadaan kiteistä 3-nitro-4-fenoksi-5-sulfamyylibentsoehappoa, sp. 254-255°C.

Esimerkki 38

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

36,2 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa liuotetaan 200 ml:aan metanolia ja 7 ml:aan väkevää rikkihappoa ja keitetään 4-6 tuntia palauttan. Jäähtyessä kiteytyy esteri. Uudelleenkiteytys metanolista, sp. 191°C.

Esimerkki 39

4-fenyylimerkapto-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Toistetaan esimerkissä 32 esitetty reaktiosarja 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesterin valmistamiseksi.

a) 3-nitro-4-fenyylimerkapto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Liuosta, jossa on 21 g (0,06 moolia) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä, 7,7 g (0,07 moolia) tiofenolia ja 8,2 g (0,077 moolia) natriumkarbonaattia 100 ml:ssa DMF:ää, keitetään palauttaen 2 tuntia. Liuoksen jäähtyttyä se suodatetaan ja kaadetaan jääveteen, sitten sekoitetaan tunnin ajan. Sakka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Raakatuote kiteytetään asetoni/metanolista. Saadaan kiteistä 3-nitro-4-fenyylimerkapto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 207°C.

b) 3-amino-4-fenyylimerkapto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

2 g (0,0047 moolia) 3-nitro-4-fenyylimerkapto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä hydrataan Raney-nikkelin kanssa 30 ml:ssa DMF:ää huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa 8 tuntia. Katalysaattori suodatetaan imulla, pestään lämpimällä DMF:llä, ja DMF-suodos

kaadetaan jääveteen. 3-amino-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri saadaan kiteisenä asetonista, sp. 214-215°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

35 g (0,089 moolia) 3-amino-4-fenyylimerkaptto-5-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä hienonnetaan yhdessä meripihkahappoanhydridin (26,6 g, 0,2668 moolia) kanssa ja kuumennetaan sitten sulana 2 tuntia 175°C:ssa. Sulatteen jäähdyttyä 150°C:een se laimennetaan 100 ml:lla DMF:ää, ja liuos kaadetaan hitaasti jääveteen. Sakka suodatetaan imulla, kuivataan ja kiteytetään DMF/CH₃OH:sta, sp. 261-263°C.

d) 4-fenyylimerkaptto-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Liuokseen, jossa on 32 g 3-N-sukkinimido-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä ja 17,5 ml BF₃-eteraattia 135 ml:ssa absoluuttista diglyymiä, tiputetaan hyvin sekoittaen 0-10°C:ssä liuos, jossa on 5,1 g NaBH₄:ää 135 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. 2 tunnin kuluttua hydrolysoidaan, ja tuote saostetaan lisäämällä enemmän vettä.

e) Saostunutta raakatuotetta keitetään palauttaen 2-n NaOH:n kanssa, kunnes saadaan kirkas liuos. 4-fenyylimerkaptto-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan 2-n HCl:llä ja kiteytetään CH₃OH/H₂O:sta. Sp. 237-238°C, katso myös esimerkki 18.

Esimerkki 40

4-fenyylimerkaptto-3-[1-(3-metyylipyrrolidinyyli)]-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-amino-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Liuosta, jossa on 110 g 3-nitro-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä 400 ml:ssa DMF:ää, hydrataan Raney-nikkelin (noin 10 g) kanssa 40°C:ssä 100 atm. paineessa 8 tuntia. Katalysaattori suodatetaan pois, ja liuos kaadetaan jäälle. Sakka suodatetaan, kuivataan ja kiteytetään asetonista, sp. 214-215°C.

b) 3-N-(3-metyylisukkinimido)-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

40 g (~ 0,1 moolia) 3-amino-4-fenyylimerkaptto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä sulatetaan yhteen metyyli-meripihkahappoanhydridin (34 g, 0,3 moolia) kanssa ja pidetään 2,5 tuntia

175°C:ssä. Sulatteen jäähdyttyä 150°C:een se laimennetaan 100 ml:lla DMF:ää, ja liuos kaadetaan hitaasti jääveteen. Sakka suodatetaan imulla ja kiteytetään CH₃OH:sta, sp. 206-207°C.

c) 4-fenyylimerkapto-3-[1-(3-metyylipyrrolidinyyli)]-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

Liuokseen, jossa on 29,4 g 3-N-(3-metyylisukkinimido)-4-fenyylimerkapto-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä ja 15,9 ml BF₃-eteraattia 120 ml:ssa abs.diglyymiä, tiputetaan 0-10°C:ssä liuos, jossa on 4,65 g NaBH₄:ää 120 ml:ssa abs.diglyymiä. 2 tunnin sekoituksen jälkeen reaktiotuote saostetaan varovasti vedellä. Uudelleenkiteytys CH₃OH:sta, sp. 147-148°C.

d) 4-fenyylimerkapto-3-[1-(3-metyylipyrrolidinyyli)]-5-sulfamoyylibentsoehappo

4 g esterä (esimerkki 40 c) keitetään palauttaen 40 ml:ssa 2-n NaOH:ta 2 tuntia. Saadaan kirkas liuos. Jäähdyttämisen jälkeen tehdään happameksi 2-n HCl:llä pH 2-3:een, jolloin 4-fenyylimerkapto-3-[1-(3-metyylipyrrolidinyyli)]-5-sulfamoyylibentsoehappo saostuu. Se kiteytetään CH₃OH/H₂O:sta, saadaan keltaisia kiteitä, sp. 216-217°C.

Esimerkki 41

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-pyrrolo-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo

8 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä keitetään palauttaen yhdessä 2,5-dimetoksitetrahydrofuraanin (5 g) kanssa 100 ml:ssa jääetikkaa. 1,5-2 tunnin kuluttua seos sekoitetaan jääveteen. Tällöin saostuvaa raakatuotetta kuumennetaan höyryhauteella 1-n NaOH:n kanssa, kunnes muodostuu kirkas liuos. Tehtäessä liuos happameksi 2-n HCl:llä saostuu 3-N-pyrrolo-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappo. Se voidaan kiteyttää uudelleen metanolista tai jääetikka/vesiseoksesta. Saadaan harmahtavan valkeita kiteitä, sp. 214°C.

b) 8,8 g 3-N-pyrrolo-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä (raakatuote) liuotetaan jääetikkaan ja hydrataan Pd-hiilellä (1 g) normaali-paineessa. Noin 30 tunnin kuluttua reaktio on päättynyt. Jos hydraus suoritetaan autoklaavissa 40-50°C:ssä ja 100 atm. paineessa, reaktio päättyy jo 5 tunnissa. Liuos suodatetaan, haihdutetaan ja kiinteä jäännös saippuoidaan 1-n NaOH:lla höyryhauteella. Kirkas liuos jäähdytetään ja tehdään happameksi 2-n HCl:llä. Saostunut 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo kiteytetään CH₃OH/H₂O:sta, sp. 226-227°C.

Esimerkki 424-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 10 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä keitetään palauttaen yhdessä 1,4-dibromibutaanin (25 g) ja NaJ:n (10 g) kanssa asetoni/DMF-seoksessa useampien päivien ajan. Reaktionkulkua seurataan ohutlevykromatografialla. Reaktion päätyttyä seos haihdutetaan kuiviin, ylimääräinen dibromibutaani uutetaan eetterillä, dekantoidaan ja jäännös saippuoidaan 1-n NaOH:lla. Kirkkaasta liuoksesta saostetaan 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo 2-n HCl:llä.

b) 10 g 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä keitetään palauttaen yhdessä 1,4-dibromibutaanin (25 g) kanssa dimetyyliformamidissa 4 tuntia. Sitten seos haihdutetaan kuiviin, ylimääräinen dibromibutaani uutetaan eetterillä, dekantoidaan ja jäljellejäänyt punainen öljy liuotetaan pieneen määrään metanolia. Seisotettaessa siitä kiteytyy 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri. Se saippuoidaan natriumhydroksidilla, kuten yllä kuvattiin, ja 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan HCl:llä.

Esimerkki 434-fenyylisulfoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Liuosta, jossa on 7,8 g 4-fenyylimerkapto-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa 130 ml:ssa jääetikkaa ja 20 ml:ssa 30 %:sta H_2O_2 , sekoitetaan huoneen lämpötilassa. Reaktionkulkua seurataan ohutlevykromatografialla. 20 tunnin kuluttua liuos kaadetaan ~800 ml:aan jäävettä. Sakka suodatetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan. Kiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan 4-fenyylisulfoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa keltaisina kiteinä, sp. 142-144°C (hajoaa).

Esimerkki 444-fenyylisulfoksi-4-[1-(metyylipyrrolidinyyli)]-5-sulfamoyylibentsoehappo

Liuosta, jossa on 6 g 4-fenyylimerkapto-3-[1-(metyylipyrrolidinyyli)]-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappoa 70 ml:ssa jääetikkaa ja 15 ml:ssa 30 %:sta H_2O_2 , sekoitetaan 5-20°C:ssa. 20 tunnin kuluttua liuos kaadetaan jääveteen. Sakka pestään vedellä, kuivataan ja hydrolysoidaan 30 ml:lla 2-n NaOH:ta 2 tuntia 100°C:ssa. Hydrolysaatti suodatetaan ja tehdään happameksi 2-n HCl:llä pH 2-3:een kylmässä sekoittaen. Tällöin saostuu 4-fenyylisulfoksi-3-[1-(metyylipyrrolidinyyli)]-5-sulfamoyylibentsoehappo. Kiteyttämällä metanoli/-vesiseoksesta saadaan keltaisia kiteitä, sp. 143-145°C (hajoaa).

Esimerkki 45

4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo
3-N-sukkinimido-4-(4'-nitrofenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-
sulfonyylibentsoehappometyyliesteri

35 g:aan 3-N-sukkinimido-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteriä lisätään annoksittain -20° - 10° C:ssa 200 ml savuavaa typpihappoa. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen seos kaadetaan noin 2 litraan jäävettä. Sekoitetaan tunnin ajan, erottunut tuote suodatetaan ja pestään hyvin vedellä, jolloin saadaan 3-N-sukkinimido-4-(4'-nitrofenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä erittäin hyvällä saannolla valkeana kiteisenä jauheena, sp. $260-261^{\circ}$ C.

b) 4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

30 g edellä (esimerkki 45a) saatua imidiä suspendoidaan noin 250 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 22 ml BF_3 -eetteraattia ja sen jälkeen tipoitain $50-60^{\circ}$ C:ssa NaBH_4 :n (3,2 g) liuos 250 ml:ssa diglyymiä. 1,5 tunnin kuluttua ylimääräinen pelkistysaine hydrolysoidaan lisäämällä vähän vettä, ja 4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri saostetaan jäävedellä. Saadaan vaalean-keltaisia kiteitä, sp. $216-217^{\circ}$ C (metanolista).

c) 4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

24 g edellä (esimerkki 45b) saatua esterä kuumennetaan 1,5 tuntia höyryhauteella 200 ml:ssa 1-n natriumhydroksidia, johon on lisätty liuotusvälittäjäksi hieman metanolia, jolloin saadaan kirkas liuos. Liuoksen jäähdyttyä vapaa happo saostetaan 2-n kloorivetyhapolla. Saadaan vaaleanruskeina kiteinä 4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa, sp. $235-238^{\circ}$ C (haj.) (kiteytys glykolimonometyylietteri/vesiseoksesta).

Esimerkki 46

4-(4'-aminofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

4-(4'-nitrofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

(18,5 g) liuotettuna dimetyyliformamidiin hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa huoneen lämpötilassa normaalipaineessa 8 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja

4-(4'-aminofenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan veden avulla. Saadaan ruskeita kiteitä, sp. 234-240°C (haj.) (kiteytys DMF/H₂O-seoksesta). Yhdiste kiteytyy 1/2 moolin kanssa dimetyyliformamidia, jota ei saada poistettua pitkäaikaisella kuumennuksella 120-150°C:ssa tyhjiössä.

Esimerkki 47

4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-bentsyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteri

87,5 g (0,25 mol) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 500 ml:aan vedetöntä dimetyyli-formamidia, ja liuokseen lisätään 77,5 g (9,35 mol) natrium-4-bentsyylioksi-fenolaattia. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä samalla hyvin sekoit-taen 3-4 tuntia. Seoksen jäähdyttyä saatu samea liuos tiputetaan 3 l litraan jäävettä. Saostunut keltainen sakka imusuodatetaan, pestään hyvin vedellä ja ki-teytetään metanolista. Saadaan 94 g 3-nitro-4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä keltaisina ki-teinä, sp. 132°C.

b) 3-amino-4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

94 g 3-nitro-4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 1,5 litraan dimetyyli-formamidia ja hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa huoneen lämpötilassa normaali-paineessa 6-7 tuntia. Seos suodatetaan ja kirkas liuos tiputetaan jääveteen. Saostunut 3-amino-4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteri kiteytetään metanolista. Saadaan 70 g val-keita kiteitä, sp. 170°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliamino-metyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

48,3 g (0,1 mol) 3-amino-4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 250 ml:aan absoluuttista dioksaania. Liuos kuumennetaan kiehuvaan ja siihen tiputetaan hitaasti ja samalla nopeudella meripihkahappokloridin (24,5 g, noin 0,16 mol) liuos 100 ml:ssa absoluuttista asetonia ja pyridiinin (16 ml, noin 0,2 mol) liuos 100 ml:ssa absoluuttista asetonia. Noin 2 tunnin keittämisen jälkeen palautus-jäähdyttämällä reaktioseos haihdutetaan, ja jäännökseen lisätään metanolia. Syntynyt imidi kiteytyy ja voidaan kiteyttää uudelleen metanolista, joka sisältää jonkin verran asetonia. Saadaan 45 g valkeita kiteitä, sp. 228°C.

d) 4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyli-aminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Edellä saatu imidi (25,5 g) suspendoidaan 200 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 16,8 ml BF_3 -eetteraattia ja sitten huoneen lämpötilassa tipoittain NaBH_4 :n (5 g) liuos 200 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. 1/2 tunnin sekoittamisen jälkeen ylimääräinen pelkistysaine hajotetaan lisäämällä varovasti vettä ja hieman laimeata kloorivetyhappoa (vaahtoa), ja lopuksi tuote saostetaan vedellä (1 l). Kiteyttämällä uudelleen metanolista saadaan 31,6 g 4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä, sp. 152°C.

e) 4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo.

31 g edellä saatua esterä (esimerkki 47 d) suspendoidaan 300 ml:aan 2-n natriumhydroksidia, ja suspensiota kuumennetaan höyryhauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. Se jäädytetään, ja 4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa (pH noin 3). Happo kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan kellanvalkeita kiteitä, sp. 226-228°C. NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ : 1,73 (kvasi-s, 4H), 3,24 (kvasi-s, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,6-7,9 (m, 13H).

Esimerkki 48

4-(4'-hydroksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

9,5 g 4-(4'-bentsyylioksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa liuotetaan veteen, johon on lisätty ekvivalenttinen määrä kaliumhydroksidia, ja hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa 50°C:ssa 100 atm paineessa autoklaavissa 5 tunnin ajan. Seos suodatetaan ja 4-(4'-hydroksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan 2-n kloorivetyhapolla (pH noin 3). Kiteyttämällä $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta saadaan tuote vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 271-273°C. NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ : 1,73 (kvasi-s, 4H), 3,24 (kvasi-s, 4H), 6,64 (kvasi-s, 4H), 7,24 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 9,0 (s, leveä, 1H).

Esimerkki 49

4-fenoksi-3-(3-kloori-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-(3-kloorisukkinimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

51,4 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyyli-1-bentsoehappometyyliesteriä ja 62,5 g kloorimeripihkahappoanhydridiä sekoitetaan ja kuumennetaan yhdessä sulana 180°C:ssa 1-2 tuntia. Noin tunnin kuluttua sulate jähmettyy. Lisättäessä metanolia tuote kiteytyy. Kidemassa imusuodatetaan ja pestään hyvin metanolilla. Saatu imidi voidaan kiteyttää asetonin/ $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 247-249°C (haj.).

b) 4-fenoksi-3-(3-kloori-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo-metyyliesteri

33 g (0,075 mol) edellä saatua imidiä suspendoidaan 200 ml:aan diglyymiä, ja suspensioon lisätään 22,7 g (0,16 mol) BF_3 -eetteraattia. Sitten tiputetaan samalla jäillä jäädyttäen NaBH_4 :n (5,9 g, 0,155 mol) liuos 250 ml:ssa diglyymiä, ja seosta sekoitetaan sitten 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, ja lopuksi pelkistysaine hydrolysoidaan 2-n kloorivetyhapolla. Lisäämällä vettä saostuu tuote öljynä. Se erotetaan ja liuotetaan pieneen määrään kuumaa metanolia. Liuoksen jäädytyessä siitä kiteytyy 4-fenoksi-3-(3-kloori-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri, sp. 170-171°C.

c) 4-fenoksi-3-(3-kloori-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Edellä saatu esteri suspendoidaan 1-n natriumhydroksidiin ja suspensiota kuumennetaan höyryhauteella, kunnes saadaan liuos. Sen jäädyttyä tuote saostetaan lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa (pH 3-4), tuote kiteytetään uudelleen $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta. Jos tuote on punertava, niin punainen väri saadaan häviämään suodattamalla asetoniliuos silikageelikerroksen lävitse. Saadaan kellanvalkeita kiteitä, sp. 231-232°C.

Esimerkki 50

4-fenoksi-3-(3-pyrrolidin-1-yyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

4-fenoksi-3-(3-kloori-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo liuotetaan dimetyylisulfoksidiin, ja liuokseen lisätään 5-kertainen moolimäärä kaliumtert-butylaattia. Seosta kuumennetaan 2-3 tuntia 120°C:ssa, seos tehdään happameksi 2-n kloorivetyhapolla, ja tuote saostetaan vedellä. Kiteyttämällä vähäisestä määrästä asetonia tai metanolia saadaan kellanvalkeita kiteitä, sp. 275-277°C.

Esimerkki 51

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3-pyrrolidin-1-yyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-(3-kloorisukkinimidi)-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

25 g 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä ja 25,9 g kloorimeripihkahappoanhydridiä sulatetaan yhdessä 180°C:ssa. Noin 2,5 tunnin kuluttua reaktio on päättynyt ja syntynyt imidi saostetaan metanolilla. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 294-295°C (215-216°C:ssa tuote sintrautuu).

b) 20 g edellä saatua imidiä suspendoidaan diglyymiin, ja suspensioon lisätään 10,3 ml BF_3 -eetteraattia. Sitten tiputetaan huoneen lämpötilassa NaBH_4 :n (3,1 g) diglyymiliuos ja seosta sekoitetaan 2-3 tuntia. Öljymäinen tuote saostuu lisättäessä hieman 2-n kloorivetyhappoa ja paljon vettä. Tuote erotetaan ja saiputetaan välittömästi 2-n natriumhydroksidillä vesihauteella. Saadusta kirkkaasta liuoksesta saostetaan tuote 2-n kloorivetyhapolla, saadaan 4-(4'-metyylifenoksi)-3-pyrrolidin-1-yyli)-5-sulfamoyylibentsoehapon ja 4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3-kloori-

1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehapon seosta. Seos kuivataan, liuotetaan dimetyylisulfoksidiin, ja liuokseen lisätään 5-kertainen moolimäärä kalium-tert-butylaattia. Seosta kuumennetaan 2-3 tuntia 120°C:ssa, sitten seos tehdään happameksi 2-n kloorivetyhapolla huoneen lämpötilassa, ja tuote saostetaan vedellä. Saadaan 4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3-pyrrolidin-1-yyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa, joka kiteytetään uudelleen CH₃OH/H₂O-seoksesta tai asetonista, jolloin saadaan kellanvalkeita kiteitä, sp. 270-272°C.

Esimerkki 52

4-fenoksi-3-(3-fenyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-(3-fenyylisukkinimido)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyli- esteri

20 g 3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä ja 32,2 g fenyyliimeripihkahappoanhydridiä sulatetaan ja kuumennetaan 200-210°C:ssa 3 tuntia. Jäähdytynyt massa liuotetaan metanoliin ja tiputetaan hitaasti ja samalla voimakkaasti sekoittaen jääveteen. Saostunut imidi kuivataan ja kiteytetään uudelleen glykolimonometyylietteristä, saadaan valkeita kiteitä, sp. 187-188°C.

b) 4-fenoksi-3-(3-fenyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo- metyyliesteri

14,4 g (0,03 mol) edellä saatua imidiä liuotetaan 150 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja liuokseen lisätään 16 ml BF₃-eetteraattia (0,1 mol), ja sitten liuokseen tiputetaan 50°C:ssa NaBH₄:n (3 g, noin 0,08 mol) liuos 150 ml:ssa absoluuttista diglyymiä, ja seosta sekoitetaan lisäyksen jälkeen noin 1/2 tuntia 50°C:ssa. Pelkistysaine hydrolysoidaan pienellä määrällä kloorivetyhapoa, ja tuote saostetaan vedellä. Uudelleenkiteyttämällä CH₃OH/asetoni-seoksesta saadaan valkeita kiteitä, sp. 175-176°C.

c) Edellä saatua esterä kuumennetaan 1-n NaOH:n kanssa höyryhauteella, kunnes saadaan kirkas liuos. Lisätään 2-n kloorivetyhapoa pH-arvoon 3, jolloin 4-fenoksi-3-(3-fenyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostuu. Se kiteytetään CHOH/H₂O-seoksesta tai asetonitriilistä, sp. 216-217°C.

Esimerkki 53

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3-fenyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli- bentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfo- nyyliibentsoehappometyyliesteri

3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyyliibentsoehappometyyliesterin (235 g, 0,67 mol) ja kalium-4-metyylifenolaatin (140 g, noin 0,96 mol) liuosta 1 litrassa absoluuttista dimetyylisulfoksidia kuumennetaan sekoittaen 90-100°C:ssa 2 tuntia. Jäähdytetty liuos tiputetaan hitaasti samalla voimakkaasti sekoittaen 4-5 litraan jäävettä. Saostunut tuote imusuodatetaan, pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen metanolista. Saadaan keltaisia kiteitä,

sp. 200-201°C.

b) 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteri

171 g 3-nitro-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteriä hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa CH_3OH /etyyliasetatti/DMF-seoksessa 50°C:ssa 100 atm paineessa 8 tuntia. Seos suodatetaan, sakka pestään dimetyyliformamidilla ja suodos haihdutetaan. Jäännös kiteytetään metanolista, saadaan valkeita kiteitä, sp. 172-173°C.

c) 3-N-(3-fenyylisukkinimido)-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

15 g edellä saatua aminoyhdistettä (esimerkki 53 b) ja 20 g fenyyliimeri-pihkahappoanhydridiä sulatetaan yhteen ja kuumennetaan 2 tuntia 180-190°C:ssa. Lisäämällä metanolia saostetaan imidi. Se kiteytetään etanolista, saadaan valkeita kiteitä, 249-250°C.

d) 4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3-fenyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

24,5 g edellä (esimerkki 69 c) saatua imidiä suspendoidaan 225 ml:aan absoluuttista diglyymiä ja suspensioon lisätään 24 ml BF_3 -eetteraattia. Sitten seokseen tiputetaan huoneen lämpötilassa NaBH_4 :n (4,5 g) liuos 200 ml:ssa absoluuttista diglyymiä, ja seosta kuumennetaan ja sekoitetaan 60-80°C:ssa tunnin ajan. Tuote saostetaan jäävedellä, erotetaan ja saippuoidaan välittömästi 2-n natriumhydroksidilla. Saadusta kirkkaasta liuoksesta saostetaan vapaa happo 2-n kloorivetyhapolla. Kiteyttämällä jääetikka/ H_2O -seoksesta tai $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta saadaan tuote, sp. 204-206°C.

Esimerkki 54

4-(4'-metoksifenyyli)-3-(3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-metoksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteri

Reaktio suoritetaan analogieesti esimerkin 53 a kanssa käyttäen kalium-4-metoksifenolaattia. Raakatuote hydrataan suoraan.

b) 3-amino-4-(4'-metoksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteri

Edellä saatu raaka 3-nitroyhdiste hydrataan dimetyyliformamidissa Raney-nikkelin läsnäollessa 50°C:ssa 50 atm paineessa. Raney-nikkeli suodatetaan ja tuote saostetaan syodoksesta vedellä. Kiteyttämällä metanolista saadaan valkeita kiteitä, sp. 141-143°C.

c) 3-N-(3-metyylisukkinimido)-4-(4'-metoksifenoksi)-5-N,N-dimetyyli-aminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

16 g (noin 0,045 mol) edellä saatua aminoyhdistettä sulatetaan yhdessä metyyliimeripihkahappoanhydridin (14 g) kanssa 180°C:ssa. Noin 2 tunnin kuluttua jäähtyneeseen, vielä juoksevaan seokseen lisätään metanolia. Imidi kiteytyy hitaasti ja se kiteytetään uudelleen CH₃OH/asetoniseoksesta. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 207-208°C.

d) 4-(4'-metoksifenoksi)-3-(3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

16,5 (0,033 mol) edellä saatua imidiä suspendoidaan 150 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 9 ml BF₃-eetteraattia. Sitten tiputetaan sekoittaen 0-10°C:ssa NaBH₄:n (2,7 g) liuos 150 ml:ssa diglyymiä, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa vielä 15 minuuttia. Raakatuote saadaan saostamalla vähäisellä määrällä kloorivetyhappoa ja runsaalla vesimäärällä, se suspendoidaan 2-n natriumhydroksidiin, ja suspensiota kuumennetaan, kunnes on saatu liuos. Lisäämällä happoa pH-arvoon 3 saadaan vapaa happo, joka kiteytetään CH₃OH/H₂O-seoksesta. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 190°C.

Esimerkki 55

4-fenyylisulfonyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

Liuosta, jossa on 11,8 g (0,3 mol) 4-fenyylisulfonyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa jäätetään (130 ml) ja 30-%:isen vetyperoksidin (20 ml) seoksessa, sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 30 tuntia. Reaktionkulkua seurataan ohutkerroskromatografialla (tolueeni/jääetikka 4:1). Reaktion päätyttyä liuos tiputetaan jääveteen, muodostunut sakka imusuodatetaan, pestään vedellä ja kiteytetään CH₃OH/H₂O-seoksesta. Saadaan keltaisia kiteitä, sp. 170-172°C, (haj.).

Esimerkki 56

4-(4'-fluorimfenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-fluorifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Liuosta, jossa on 210 g (0,6 mol) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä ja 120 g natrium-4-fluorifenolaattia 800 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia, sekoitetaan 3-4 tuntia 120-130°C:ssa. Kylmä liuos tiputetaan sitten hitaasti ja samalla voimakkaasti sekoittaen 4-5 litraan jäävettä. Saostunut tuote imusuodatetaan, pestään hyvin vedellä, digeroidaan asetonin kanssa kuumentaen ja kiteytetään sitten glykoli-monometyylieetteristä. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 224-225°C.

b) 3-amino-4-(4'-fluorifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

140 g edellä (esimerkki 56 a) saatua nitroyhdistettä liuotetaan dimetyyli-formamidiin ja hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa 50°C:ssa 50 atm paineessa

8 tuntia. Raney-nikkeli suodatetaan pois, ja suodos tiputetaan jääveteen. Saostunut aine erotetaan, pestään metanolilla ja sitten eetterillä. Käytännöllisesti katsoen puhdas tuote voidaan kiteyttää uudelleen glykolimonometyylietteristä. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 234-236°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-(4'-fluorifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyyleeni-aminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

31,6 g edellä (esimerkki 56 b) saatua aminoyhdistettä ja 20 g meripihkahappoanhydridiä sulatetaan yhdessä 180-200°C:ssa, 1,5-2 tunnin kuluttua sulatteen seen lisätään metanolia ja vähän vettä. Saostunut tuote erotetaan ja kiteytetään glykolimonometyylietteristä. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 291-293°C.

d) 4-(4'-fluorifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

34 g edellä (esimerkki 56 c) saatua imidiä suspendoidaan 300 ml:aan abso-luuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 19 ml BF₃-eetteraattia. Sitten seokseen tiputetaan 0-15°C:ssa NaBH₄:n (5 g) liuos 200 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Seosta sekoitetaan noin tunnin ajan 30-40°C:ssa eli kunnes on saatu kirkas liuos. Tuote saostetaan jäävedellä ja saippuoidaan välittömästi 2-n NaOH:lla. Kirkkaasta liuoksesta saostetaan kylmässä vapaa happo 2-n kloorivetyhapolla.

Kiteyttämällä CH₃OH/H₂O-seoksesta saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 250-252°C.

Esimerkki 57

4-(4'-fluorifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

a) 3-N-(3'-metyylisukkinimido)-4-(4'-fluorifenoksi)-5-N,N-dimetyyli-aminometyyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

Reaktio metyyliimeripihkahappoanhydridin kanssa suoritetaan samoin kuin esi-merkissä 56 c. Saostunut imidi suodatetaan ja pestään metanolilla ja eetterillä. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 228-229°C.

b) 4-(4'-fluorifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

Otsikon yhdiste valmistetaan analogisesti esimerkin 56 d kanssa. Kiteytys CH₃OH/H₂O-seoksesta 60:40 tai asetonitriilistä. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 242-243°C.

Esimerkki 58

4-(4'-kloorifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-kloorifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteri

3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyyleeniaminosulfonylibentsoehappo-metyyliesterin (164 g) ja kalium-p-kloorifenolaatin (117 g) liuosta vastatislatus-sa dimetyyliformamidissa (800 ml) kuumennetaan palautusjäähdyttään 2-3 tuntia.

Reaktioseos tiputetaan samalla voimakkaasti sekoittaen 4-kertaiseen määrään jäävettä. Saostunut tuote erotetaan ja puhdistetaan keittämällä CH_3OH /asetoniseoksessa. Sp. $227-228^\circ\text{C}$.

b) 3-amino-4-(4'-kloorifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteri

130 g edellä saatua (esimerkki 58 a) nitroyhdistettä hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa 1 litrassa dimetyyliformamidia 50°C :ssa 50 atm paineessa 9 tunnin ajan. Raney-nikkeli suodatetaan pois, ja suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan keittämällä metanolissa. Saadaan valkea tuote, sp. $207-208^\circ\text{C}$.

c) 3-N-(3'-metyylisukkinimido)-4-(4'-kloorifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleenisulfonylibentsoehappometyyliesteri

30 g edellä saatua (esimerkki 58 b) aminoyhdistettä ja 27,4 g metyyliimeripihkahaptoanhydridiä kuumennetaan sulana $190-200^\circ\text{C}$:ssa 2 tuntia. Imidi saostetaan lisäämällä metanolia ja vähän vettä. Kiteyttämällä metanolista saadaan valkeita kiteitä, sp. $162-164^\circ\text{C}$ (korkeaviskoosinen öljy, joka vasta $197-198^\circ\text{C}$:ssa muuttuu juoksevaksi).

d) 4-(4'-kloorifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

15,3 g edellä saatua (esimerkki 58 c) imidiä suspendoidaan 150 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 8 ml BF_3 -eetteraattia. Sitten seokseen tiputetaan $0-10^\circ\text{C}$:ssa NaBH_4 :n (2,35 g) liuos 100 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Seosta sekoitetaan 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten tuote saostetaan vedellä. Saatu raakatuote saippuoidaan välittömästi keittämällä palautusjäähdyttämällä 2-n NaOH :n kanssa. Jäähdytneestä kirkkaasta liuoksesta saadaan happo 2-n kloorivetyhapolla. Se kiteytetään $\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta tai asetonitrilistä. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. $257-258^\circ\text{C}$.

Esimerkki 59

3-(1'-pyrrolidinyyli)-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

34,9 g (0,1 mol) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonylibentsoehappometyyliesteriä, 11 g (12,22 ml, 0,11 mol) N-metyylipiperatsiinia, 11,1 g (15,2 ml, 0,11 mol) trietyyliamiinia ja 150 ml dimetyyliformamidia keitetään yhdessä 2,5 tuntia 85°C :ssa. Seos jäähdytetään ja kaadetaan 1 litraan jäävettä. Sakka imusuodatetaan, kuivataan ja kiteytetään etyyliasetaatista. Saadaan keltaisia kiteitä, sp. $181-182^\circ\text{C}$.

b) 3-amino-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteri

78 g edellä saatua nitroyhdistettä (esimerkki 59 a) liuotetaan 700 ml:aan dimetyyliformamidia ja hydrataan 12 tuntia 50°C:ssa 100 atm paineessa Raney-nikkelin läsnäollessa. Katalyysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännöstä digeroidaan eetterissä. Kiteyttämällä metanolista saadaan tuote vaalean-keltaisina kiteinä, sp. 208-209°C.

c) 3-sukkinyyliamino-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-N,N-dimetyyliamino-metyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Edellä saadun aminoyhdisteen (esimerkki 59 b) (9,6 g, 0,25 mol) ja meripihkahappoanhydridin (20 g, 0,2 mol) liuosta 150 ml:ssa asetonitriiliä keitetään palautusjäähdyttämällä 24 tuntia. Seoksen jäähdyttyä muodostunut sakka suodatetaan, pestään eetterillä ja kiteytetään metanoli/jäätikkaseoksesta. Saadaan kiteitä, sp. 225-227°C.

d) 3-sukkinimido-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

5 g 3-sukkinyyliamino-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri sekoitetaan tunnin ajan 70°C:ssa 20 ml:ssa 100-%:ista H₃PO₄:ää. Seos kaadetaan jääveteen, liuoksen pH säädetään 5-n natriumhydroksidilla 7:ksi, ja seos uutetaan metyleenikloridilla (3 x noin 50 ml). Yhdistetyt uutteen pestään kerran noin 50 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään DMF/metanoliseoksesta, jolloin saadaan kiteinen tuote, sp. 257°C.

e) 3-(1'-pyrrolidinyyli)-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-sulfamoyylibentsoehappo

3-sukkinimido-4-(4'-metyylipiperatsino)-5-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesterin (12,6 g) suspensioon 60 ml:ssa diglyymiä lisätään 14 ml BF₃-eetteraattia, ja sitten tiputetaan huoneen lämpötilassa 2 g NaBH₄:ää 50 ml:ssa diglyymiä. 1,5 tunnin sekoittamisen jälkeen liuos kaadetaan jääveteen, sakka suodatetaan ja hydrolysoidaan 50 ml:ssa 1-n NaOH-liuosta 2 tunnin ajan. Vesiliuosta käsitellään aktiivihiehillä, hiili suodatetaan ja suodos tehdään kylmässä happameksi pH-arvoon 3. Sakka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan, saadaan kiteitä, jotka hajoavat 314°C:ssa.

Esimerkki 60

4-fenoksi-3-(3',3'-dimetyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-(3'-3'-dimetyylisukkinimido)-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliamino-metyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

47 g 3-amino-4-fenoksi-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä ja 47,9 g 3,3-dimetyylimieripihkahappoanhydridiä kuumennetaan yhdessä sulana 180-190°C:ssa noin 1-2 tuntia. Imidi saostetaan metanolilla ja

vähäisellä vesimäärällä ja kiteytetään metanolista. Saadaan valkeita kiteitä, sp. 217-218°C.

b) 4-fenoksi-3-(3',3'-dimetyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

43 g edellä saatua imidiä (esimerkki 60 a) suspendoidaan 500 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 35 ml BF_3 -eetteraattia ja sitten tipoittain huoneen lämpötilassa NaBH_4 :n (7 g) liuos 400 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Seosta sekoitetaan noin 2 tuntia 50-60°C:ssa, sitten tuote saostetaan vedellä ja saippuoidaan välittömästi 2-n NaOH -liuoksella. Vapaa happo saostetaan kylmästä kirkkaasta liuoksesta lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa. Tuote kiteytetään $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta tai asetonitriilistä. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 244-246°C (haj.).

Esimerkki 61

4-fenoksi-3-N-pyrrolidino-5-sulfamoyylibentsoehappo

10 g 3-N-(ω -klooributyylimino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä lisätään sekoittaen 2-n natriumhydroksidiin. Joidenkin minuuttien kuluttua saadaan kirkas liuos, josta 4-fenoksi-3-(2-okso-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa. Kiteyttämällä n-butanolista saadaan valkeita kiteitä, sp. 285-287°C (haj.). Happo voidaan muuttaa vastaavaksi metyyliesteriksi lisäämällä ekvivalenttinen määrä diatsometaaniametoksietaanissa tai diglyymissä, ja saatu metyyliesteri voidaan muuttaa pelkistämällä 3-N-pyrrolidino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriksi.

Esimerkki 62

4-bentsyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-sukkinimido-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

3,9 g 3-amino-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä (sp. 194-196°C) ja 3,8 g meripihkahappoanhydridiä kuumennetaan yhdessä sulana tunnin ajan 180°C:ssa. Sulatteen jäähtyttyä siihen lisätään varovasti metanolia ja hieman vettä, jolloin imidi saostuu. Se kiteytetään glykolimonometyylietteristä, sp. 262-265°C (haj.).

b) 4-bentsyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri

2,5 g 3-N-sukkinimido-4-bentsyyli-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 25 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 1,9 ml BF_3 -eetteraattia. Sitten seokseen tiputetaan samalla hyvin sekoittaen 0-5°C:ssa NaBH_4 :n (0,5 g) liuos absoluuttisessa diglyymissä (25 ml). Sekoittamista jatketaan huoneen lämpötilassa vielä 20 minuuttia, sitten tuote saostetaan vedellä. Kiteyttämällä CH_3OH :sta tai CH_3CN :stä saadaan tuote, jonka sp. on 107-109°C.

c) 4-bentsyyli-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

1,7 g edellä saatua esterä liuotetaan 2-n NaOH -liuoksen (20 ml) ja metanolin (10 ml) seokseen, ja liuosta kuumennetaan höyryhauteella 2 tuntia. Liuos suodatetaan, ja suodos tehdään happameksi (pH 3). Erottunut happo suodatetaan ja

kiteytetään uudelleen asetonitriilistä tai nitrometaanista. Saadaan vaalean-keltaisia neulasia, sp. 236-238°C. NMR (D_6 -DMSO), 60 MHz, TMS), δ : 1,72 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 7,1 (m, 5H), 7,57 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

Esimerkki 63

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-bentsyylioksimetyylisulfamoyylibentsoehappo

11 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoa, 30 ml 40-%:sta formaldehydiliuosta ja 100 ml bentsyylialkoholia kuumennetaan yhdessä 100°C:ssa 5 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, ja jäännös liuotetaan kuumentaen vähäiseen määrään asetonitriiliä. Saadaan kiteinen tuote, sp. 148-149°C.

Esimerkki 64

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(4'-syklopentyyllifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-syklopentyyllifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

63 g (0,18 mol) 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä ja 0,2 mol natrium-4-syklopentyyllifenolaattia (32,4 g:sta 4-syklopentyyllifenolia ja 11 g:sta NaOCH₃:a) liuotetaan tai vastavasti suspendoidaan 300 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia ja seosta keitetään 5 tuntia palautusjäähdyttäen. Jäähdytetty samea liuos tiputetaan 2 litraan jäävettä, vaaleankeltainen sakka erotetaan ja kiteytetään metanolista, sp. 198-200°C.

b) 3-amino-4-(4'-syklopentyyllifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

25 g edellä saatua nitroyhdistettä (esimerkki 64 a) hydrataan ravistaen 200 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia Raney-nikkelin läsnäollessa huoneen lämpötilassa normaalipaineessa. Noin 3 tunnin kuluttua laskettu vetymäärä on sitoutunut, reaktioseos suodatetaan ja suodos tiputetaan jääveteen. Saostunut, käytännöllisesti katsoen puhdas amiini voidaan kiteyttää metanolista, sp. 211°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-(4'-syklopentyyllifenoksi)-5-N,N-dimetyyliamino-metyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

19 g edellä saatua amiinia (esimerkki 64 b) ja 10,7 g meripihkahappo-anhydridiä kuumennetaan sulana 170-200°C:ssa tunnin ajan. Jäähdytyneeseen sulatteen lisätään metanolia, erottunut imidi kiteytetään glykolimonometyylieetteristä, sp. 245°C.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(4'-syklopentyyllifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

14 g edellä saatua imidiä (esimerkki 64 c) suspendoidaan 150 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 8,4 g (7,5 ml) BF₃-eetteraattia ja

sitten tipoittain samalla jäällä jäädyttäen NaBH_4 :n (2,1 g) liuos 100 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa, tuote saostetaan sitten vedellä, erotetaan ja liuotetaan välittömästi 2-n NaOH -liuokseen palautusjäähdytyslämpötilassa. Alkalinen liuos suodatetaan, tehdään happameksi (pH 3-4), ja saatu happo kiteytetään asetonitriilistä, sp. 241-243°C.

Esimerkki 65.

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(3',4'-metyleenidioksifenoksi)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

a) 3-nitro-4-(3',4'-metyleenidioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

96 g 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteriä ja 58 g natrium-3,4-metyleenidioksifenolaattia sekoitetaan 500 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia 2 tuntia 120°C:ssa. Seos kaadetaan 4 litraan jäävettä samalla sekoittaen. Erottunut vaaleankeltainen tuote kiteytetään n-butanolista tai CH_3OH /asetoniseoksesta, sp. 216-217°C.

b) 3-amino-4-(3',4'-metyleenidioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

76 g edellä saatua nitroyhdistettä (esimerkki 65 a) liuotetaan noin 500 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia ja hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa huoneen lämpötilassa 50 atm paineessa 8 tuntia. Suodatettu liuos tiputetaan jääveteen, saostunut tuote erotetaan ja kiteytetään metanolista. Saadaan värittömiä kiteitä, sp. 190-191°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-(3',4'-metyleenidioksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminosulfonylibentsoehappometyyliesteri

44 g edellä saatua amiinia (esimerkki 65 b) ja 30 g meripihkahappoanhydridiä sulatetaan yhteen 180°C:ssa. Noin 2,5 tunnin kuumennuksen jälkeen imidi saostetaan lisäämällä metanolia. Kiteytys metanoli/asetoniseoksesta, sp. 256-257°C.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(3',4'-metyleenidioksifenoksi)-5-sulfamoyyli-bentsoehappo

40 g imidiä (esimerkki 65 c) suspendoidaan 300 ml:aan diglyymiä. Suspensio jäädytetään 0-10°C:seen, ja siihen lisätään 21,5 ml BF_3 -eetteraattia ja sitten tipoittain samalla hyvon sekoittaen NaBH_4 :n (6,2 g) liuos 200 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Lämpötila saa tällöin kohota huoneen lämpötilaan. Saadaan lähes kirkas liuos, josta alkaa pian saostua valkea sakka. 1,5 tunnin kuluttua seokseen tiputetaan varovasti (vaahtoa) 50-100 ml vettä, ja aluksi saostunut tuote suodatetaan. Lisäämällä edelleen vettä saadaan emäliuoksesta toinen fraktio. Tuote suspendoidaan 2-n natriumhydroksidiin, ja suspensiota kuumennetaan palautusjäähdyttäen, kunnes saadaan kirkas liuos. Lisäämällä kylmään liuokseen 4-n kloorivetyhappoa pH-arvoon 3-4 saadaan vapaa happo. Se kiteytetään asetonitriilistä tai $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksesta, sp. 237-238°C. NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz, TMS) δ : 1,8 (kvasi-s, 4 H, 3,3

(kvasi-s, 4H), 6,04 (s, 2H), 6,14 (q, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

Esimerkki 66

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(3'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(3'-metoksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Tämä yhdiste valmistetaan analogisesti esimerkin 65 a kanssa käyttäen natrium-3-metoksifenolaattia ja 3 tunnin reaktioaikaa. Saadaan vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 201°C (glykolimonometyylietteristä).

b) 3-amino-4-(3'-metoksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniamino-sulfonyylibentsoehappometyyliesteri

Analogisesti esimerkin 65 b kanssa saadaan värittömiä kiteitä, sp. 176-178°C (glykolimonometyylietteristä).

c) 3-N-sukkinimido-4-(3'-metoksifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

10 g edellä saatua amiinia (esimerkistä 66 b) ja 6,8 g meripihkahappo-anhydridiä sulatetaan 180-200°C:ssa. 3 tunnin kuluttua sulatteeseen lisätään metanolia, jolloin saadaan otsikon imidi, sp. 211-213°C.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(3'-metoksifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

9,1 g edellä saatua imidiä (esimerkki 66 c) suspendoidaan 80 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja 0°C:seen jäädytettyyn suspensioon lisätään 5,4 ml BF₃-etteraattia ja sitten hitaasti NaBH₄:n (1,5 g) liuos 50 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Lämpötila saa kohota huoneen lämpötilaan, ja syntynyt tuote saostetaan vedellä (vaahtoa). Tuote suspendoidaan vielä kosteana 100 ml:aan 2-n NaOH:ta, ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen, kunnes saadaan kirkas liuos. Lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa pH-arvoon 3-4 saadaan vapaa happo, sp. 218°C (metanoli/vesiseoksesta).

Esimerkki 67

3-N-piperidino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-N-glutaramido-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

0,05 mol 3-amino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä ja 0,2 mol glutaarihappoanhydridiä sulatetaan yhteen 180-220°C:ssa. Noin 2 tunnin kuluttua imidi saostetaan lisäämällä metanolia. Kiteytys dimetyyliformamidista, sp. 288-289°C.

b) 3-N-piperidino-4-(4'-metyylifenoksi)-5-sulfamoyylibentsoehappo

9,5 g edellä saatua imidiä (esimerkki 67 a) suspendoidaan 100 ml:aan absoluuttista diglyymiä, ja suspensioon lisätään 5,15 ml BF₃-etteraattia ja sitten tipoitain huoneen lämpötilassa NaBH₄:n (1,5 g) liuos 50 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Liuos lämpenee jonkin verran, 1,5 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan

veteen, jolloin tuote saostuu. Vielä kosteata tuotetta kuumennetaan 2-n NaOH-liuoksessa palautusjäähdyttäen, kunnes saadaan kirkas liuos. Otsikon yhdiste saadaan lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa pH-arvoon 3-4 ja kiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta tai jääetikasta, sp. 222-223°C.

Esimerkki 68

3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(4'-metyylifenyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3-nitro-4-(4'-metyylifenyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

70 g 3-nitro-4-kloori-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan 450 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia. Suspensio kuumennetaan 80°C:seen, ja siihen lisätään tipoitain 40 g kalium-p-tiokresolaattia 400 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia, ja seosta sekoitetaan 2 tuntia 80°C:ssa. Seos kaadetaan 4 litraan jäävettä, saostunut tuote suodatetaan, pestään hyvin vedellä ja kiteytetään jääetikasta. Saadaan keltaisia kiteitä, sp. 163-164°C.

b) 3-amino-4-(4'-metyylifenyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

67,7 g 3-nitro-4-(4'-metyylifenyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 800 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia ja hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa 50°C:ssa 50 atm paineessa 8 tuntia. Katalyysaattori suodatetaan pois, ja suodos sekoitetaan 2 litraan jäävettä. Saostunut tuote eristetään ja kiteytetään metanolista (lisätään aktiivihiiltä). Saadaan värittömiä kiteitä, sp. 179°C.

c) 3-N-sukkinimido-4-(4'-metyylifenyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri

18 g edellä saatua amiinia (esimerkki 68 b) ja 12 g meripihkahappoanhydridiä sulatetaan yhteen 180-200°C:ssa. 90 minuutin kuumennuksen jälkeen imidi saostetaan lisäämällä jäähtyneeseen sulatteeseen metanolia. Saadaan värittömiä kiteitä, sp. 291-293°C.

d) 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(4'-metyylifenyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

12,5 g edellä saatua imidiä (esimerkki 68 c) suspendoidaan 110 ml:aan absoluuttista diglyymiä. 0°C:seen jäähdytettyyn suspensioon lisätään 7 ml BF₃-etteraattia ja sitten tipoitain NaBH₄:n (2 g) liuos 70 ml:ssa absoluuttista diglyymiä. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, sitten tuote saostetaan vedellä. Kiteyttämällä metanolista saadaan lähes puhdas tuote, sp. 196-198°C. Saatua 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-(4'-metyylifenyyli)-5-N,N-dimetyyliaminometyleeniaminosulfonyylibentsoehappometyyliesteri saippuoidaan 2-n NaOH-liuoksella, kunnes saadaan kirkas liuos. Saostamalla 4-n HCl:llä saadaan vapaa happo. Se kiteytetään metanoli/vesiseoksesta, jääetikasta tai CH₃CN:stä, jolloin

saadaan keltaisia kiteitä, sp. 202-204°C.

Esimerkki 69

4-anilino-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

12,8 g 3-amino-4-anilino-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä suspendoidaan jääetikkaan. Palautusjäähdyttäen keitettyyn suspensioon tiputetaan 5,6 ml 2,5-dimetoksitetrahydrofuraania liuotettuna vähäiseen määrään jääetikkaa. Noin 0,5 tunnin reaktioajan jälkeen seos sekoitetaan jääveteen ja saostunut tuote erotetaan.

Saatu epäpuhtas 4-anilino-3-N-pyrrolo-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri liuotetaan metanoliin ja hydrataan Pd/C-katalysaattorin (noin 1 g) läsnäollessa 16 tuntia 100°C:ssa 100 atm paineessa. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 2-n natriumhydroksidiin kuumentaan, kunnes saadaan kirkas liuos. Lisättäessä 2-n kloorivetyhappoa pH-arvoon 4 saostuu 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo.

Tuotteen puhdistamiseksi se liuotetaan vähäiseen määrään asetonia, liuokseen lisätään ylimäärin kyllästettyä HCl-eetteriliuosta ja seos lisätään kaksinkertaiseen eetterimäärään. 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappohydrokloridi saostuu, se erotetaan, pestään asetonilla, liuotetaan 2-n natriumhydroksidiin ja saostetaan lisäämällä 2-n kloorivetyhappoa pH-arvoon 4. Saostunut 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo kiteytetään metanoli/vesiseoksesta, jolloin saadaan keltaisia kiteitä, sp. 214-216°C.

Esimerkki 70

4-(4'-metyylianiilino)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

3-amino-4-(4'-metyylianiilino)-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 2,5-dimetoksitetrahydrofuraanin kanssa esimerkissä 69 kuvatulla tavalla, ja saatu raakatuote saippuoidaan 2-n NaOH-liuoksella. Liuos tehdään happamaksi pH-arvoon 3-4 2-n HCl:llä, jolloin saadaan 4-(4'-metyylianiilino)-3-N-pyrrolo-5-sulfamoyylibentsoehappoa, sp. 226-228°C (metanoli-vesiseoksesta).

Saatu yhdiste liuotetaan etyyliasetaattiin ja hydrataan Rh/C-katalysaattorin läsnäollessa 100°C:ssa 150 atm paineessa 16 tuntia. Suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan vähäiseen määrään vedetöntä asetonia, ja liuokseen lisätään HCl-eetteriliuosta. Lisättäessä eetteriä saostuu 4-(4'-metyylianiilino)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappohydrokloridi. Se erotetaan ja pestään pienellä määrällä asetoni/HCl-eetteriseosta ja liuotetaan sitten 2-n NaOH-liuokseen. Liuos tehdään happamaksi pH-arvoon 3-4, jolloin 4-(4'-metyylianiilino)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostuu. Uudelleenkiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan keltaisia kiteitä, sp. 188-191°C.

Esimerkki 714-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

3,5 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsyylialkoholia suspendoidaan 50 ml:aan vettä ja suspensioon lisätään 1 g natriumhydroksidia. Saatuun liuokseen lisätään sekoittaen annoksittain 8 g nikkeli-peroksidia, ja seosta sekoitetaan lisäyksen päätyttyä vielä 3 tuntia 60°C:ssa. Seos suodatetaan, ja suodos tehdään happameksi pH-arvoon 3-4, jolloin 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostuu. Se kiteytetään metanoli/vesiseoksesta. Saanto 65 %.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsyylialkoholi

Liuokseen, jossa on 38,7 g 3-(1-pyrrolidinyyli)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappometyyliesteriä 500 ml:ssa lisätään 20°C:ssa 32,2 g booritrifluoridieteraattia ja sitten 10 g natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 75°C:ssa 2 tuntia, sitten se jäädytetään, ja siihen lisätään varovasti aluksi 200 ml vettä. Kaasunkehityksen lakattua lisätään vielä 2 litraa vettä, erottuneet kiteet eristetään, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 24,4 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsyylialkoholia, sp. 155°C.

Analogisesti valmistetaan vastaavista bentsyylialkoholeista seuraavat yhdisteet:

- 4-fenoksi-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 207°C,
- 4-(4'-metyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 233-235°C,
- 4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 220-221°C,
- 4-(3'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 218°C,
- 4-(4'-fluorifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo, sp. 250-252°C.

Esimerkki 724-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3,43 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriiliä (sp. 198-200°C) liuotetaan 4-n NaOH-liuokseen ja liuosta keitetään useiden tuntien ajan palautusjäädyttäen. Reaktion päätyttyä (todetaan ohutkerroskromatografialla) 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo saostetaan lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa pH-arvoon 3-4. Kiteyttämällä metanoli/vesiseoksesta saadaan tuotetta 80 %:n saannolla. Sp. 226-227°C.

b) Analogisesti saippuoidaan 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoamidi (sp. 249-251°C).

Esimerkki 734-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

a) 3,43 g 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappoamidia (sp. 249-251°C) liuotetaan väkevään kloorivetyhappoon ja kuumennetaan palautusjäädyttäen. Reaktiota seurataan ohutkerroskromatografialla. Reaktion päätyttyä

pH säädetään arvoon 3-4. Saostunut 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo kiteytetään metanoli/vesiseoksesta, sp. 226-227°C. Saanto 63 %.

b) Analogisesti hydrolysoidaan 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriili.

Esimerkki 74

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriili

muutetaan analogisesti esimerkin 72 kanssa vastaavaksi bentsoehapoksi. Kiteytettynä metanolista tuotteen sp. on 234-237°C.

Esimerkki 75

4-fenoksi-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

4-fenoksi-4-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriili

muutetaan analogisesti esimerkin 52 kanssa vastaavaksi hapoksi. Kiteytys metanoli/-vesiseoksesta, sp. 206-208°C.

Esimerkki 76

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyyli-

bentsoehappo

4-(4'-metyylifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriili muutetaan analogisesti esimerkin 72 kanssa vastaavaksi hapoksi, joka kiteytetään metanoli/vesiseoksesta, sp. 220-221°C.

Esimerkki 77

4-(4'-fluorifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsamidi muutetaan analogisesti esimerkin 72 kanssa vastaavaksi hapoksi, joka kiteytetään metanoli/vesiseoksesta, sp. 250-252°C.

Esimerkki 78

4-(4'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

4-(4'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsamidi

muutetaan analogisesti esimerkin 72 kanssa vastaavaksi hapoksi. Kiteytys metanoli/vesiseoksesta, sp. 228-229°C.

Esimerkki 79

4-(4'-kloorifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoe-

happo

4-(4'-kloorifenoksi)-3-(3'-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriili muutetaan analogisesti esimerkin 72 kanssa vastaavaksi hapoksi. Kiteytys asetonitriilistä, sp. 257-258°C.

Esimerkki 80

4-(3'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsoehappo

4-(3'-metoksifenoksi)-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoyylibentsonitriili

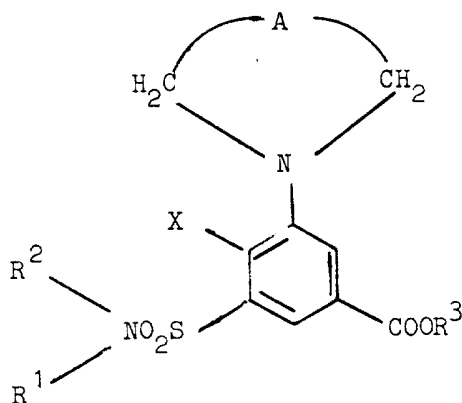
muutetaan analogisesti esimerkin 72 kanssa vastaavaksi hapoksi. Kiteytys metanoli/-vesiseoksesta, sp. 218°C.

Esimerkki 814-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoylibentsaldehydi

0,01 mol 4-fenoksi-3-(1-pyrrolidinyyli)-5-sulfamoylibentsalkoholia lisätään pyridiniumkloorikromaatin (PCC) (0,025 mol) suspensioon 200 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan 2-3 tuntia, jolloin reaktio on ohutkerroskromatografian mukaan päättynyt. Seos suodatetaan, ja suodos haihdutetaan. Kiteyttämällä jäännös metanoli/vesiseoksesta saadaan keltaisia kiteitä, sp. 164-166°C. Aldehydi voidaan suspendoida laimean NaOH-liuokseen ja lisäämällä NiO_2 :ta hapettaa vastavaksi bentsoehapoksi.

Patenttivaatimukset:

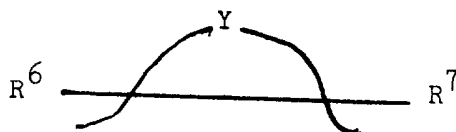
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten heterosyklisesti substituotujen 5-sulfamoylibentsoehappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



I

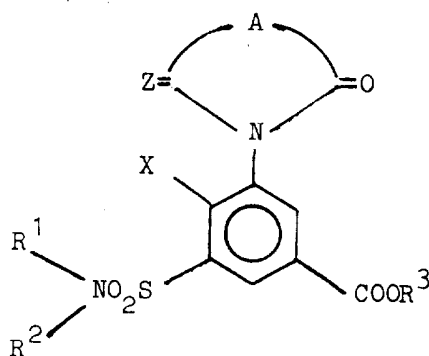
jossa R¹ ja R² ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, ja R¹:n ollessa vety R² voi olla myös 1-4 hiiliatomia alkyylitähteessä sisältävä alkoksimeetti, fenoksimeetti tai fenyyliitiomeetti, R³ on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen tai haarautunut alkyyl, 5-6 renkaanjäsenistä sisältävä sykloalkyl, joista renkaanjäsenistä yksi voi olla korvattu hapella tai rikillä, fenyl, mahdollisesti fenyyliarenkaassa nitroriymillä, 1-3 hiiliatomia sisältävillä alkyyliriymillä, 1-5 hiiliatomia sisältävillä alkoksiriymillä tai halogeenilla substituoitu bentsiyl, bentsihidryyl tai 2-4 hiiliatomia alkyyliosassa sisältävä alkanoyylioksimetii, X on halogeeni, -CF₃, -CCl₃, suoraketjuinen tai haarautunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyl, mahdollisesti fenyyliarenkaassa halogeenilla, hidroksilla, aminolla, alemmalla alkyylillä tai alemmalla alkoksilla substituoitu bentsiyl tai jokin riymistä OR⁴, -SR⁴, -SOR⁴ tai -NR⁴R⁵, joissa R⁴ on mahdollisesti halogeenilla, OH:lla, NH₂:lla, 1-4 C-atomia sisältävällä alkyylillä tai alkoksilla tai SO₂NH₂:lla substituoitu fenyl, suoraketjuinen tai haarautunut 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyllillä, pyridiylillä, furiylillä tai tieniylillä, ja R⁵ on vety, suoraketjuinen tai haarautunut 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, jolloin riymä NR⁴R⁵ voi myös merkitä tyydyttynyttä heterosyklistä 5-6-jäsenistä rengasta, jossa on mahdollisesti renkaan jäseninä O-, N- tai S-atomeja, A on yksinkertainen sidos tai 1-3 hiiliatomia sisältävä mahdollisesti tyydyttymätön alkyleeniketju, jossa on mahdollisesti jäseninä O-, N- tai S-atomeja, tai se on mahdollisesti substituoitu halogeeniatomeilla ja/tai mahdollisesti haarautuneilla alkyyl-, aralkyl-, ariyliriymillä tai yksinkertaisilla heteroaromaatti-

silla renkailla, tai A on ortofenyleenitähde tai ryhmittymä:



jossa Y on yksinkertainen sidos tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä, ja R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, halogeenia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyylia, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emäs- ja happosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

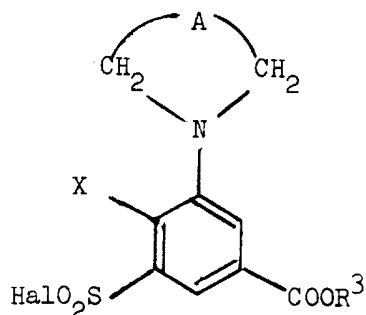
a) 3-substituoitu sulfamoyylibentsoehappojohdannainen, jolla on yleinen kaava II



II

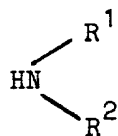
jossa R^1 - R^3 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, jolloin hydroksi-, amino- tai merkaptoryhmät ovat mahdollisesti suojattuja tavanomaisilla suojaryhmillä, ja Z merkitsee kahta vetyatomia tai happiatomia, pelkistetään Lewis-happojen läsnäollessa boorivedyllä tai kompleksisella boorihydridillä, tai

b) yleisen kaavan III



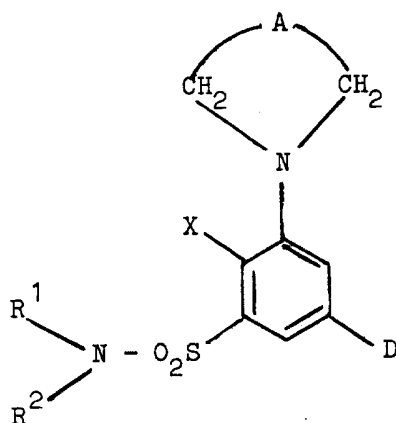
III

mukainen 5-halogeenisulfonylibentsoehappojohdannainen, jossa kaavassa R^3 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja Hal on halogeeniatomi, saatetaan reaktioon kaavan



mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, tai

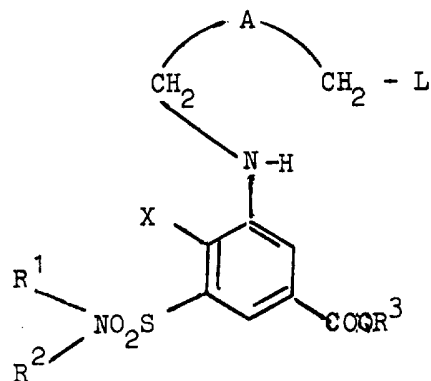
c) yleisen kaavan IV



IV

mukainen sulfamoyyliyhdiste, jossa kaavassa R^1 , R^2 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja D on karboksyylihapoksi muutettavissa oleva ryhmä, muutetaan hydrolyysillä tai lievällä hapetusreaktiolla kaavan I mukaiseksi 3-asemassa heterosyklisesti substituoiduksi 5-sulfamoylibentsoehapoksi ($R^3 = H$), tai

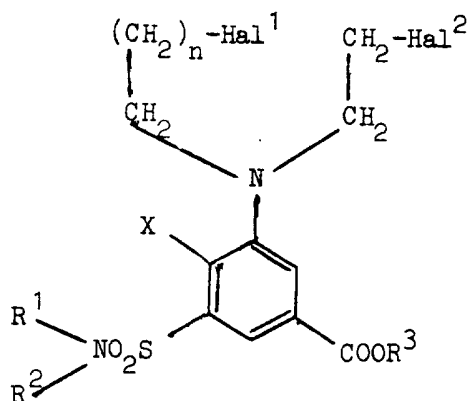
d) yleisen kaavan V



V

mukaista sulfamoyylibentsoehappojohdannaista, jossa kaavassa R^1 - R^3 , A ja X merkitsevät samaa kuin yllä, ja L on poistuva ryhmä, käsitellään hapolla tai emäksellä HL:n lohkaisemiseksi, tai

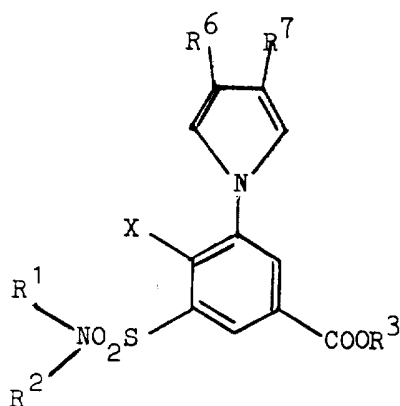
e) yleisen kaavan VI



VI

mukainen sulfamoyylibentsoehappojohdannainen, jossa kaavassa R^1 - R^3 ja X merkitsevät samaa kuin yllä, Hal^1 ja Hal^2 ovat samanlaisia tai erilaisia halogeeneja, edullisesti kloori ja/tai bromi, ja n on luku 0-2, syklisoidaan yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi reaktiossa metallin kanssa Wurtz-Fittig-synteesin olosuhteissa tai reaktiossa primäärisen amiinin, NH_3 :n tai H_2S :n kanssa, tai

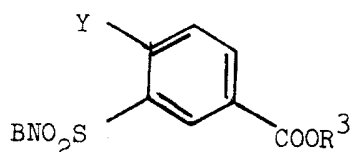
f) pelkistetään vastaava yleisen kaavan VII



VII

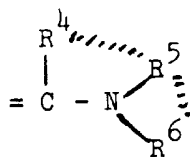
mukainen 3-N-pyrroloyhdiste, tai

g) nitrataan yleisen kaavan VIII

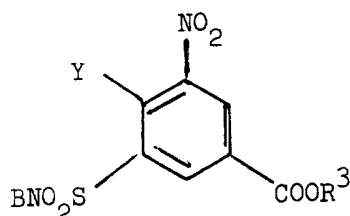


VIII

mukainen sulfamoyylibentsoehappojohdannainen, jossa kaavassa Y on halogeeni-atomi, R^3 merkitsee samaa kuin yllä, ja B on yleisen kaavan

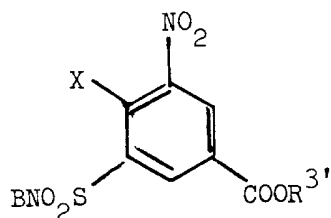


mukainen suojaryhmä, jossa kaavassa R^4 , R^5 ja R^6 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia alkyyliryhmiä, jolloin R^4 voi olla myös vety, ja/tai kulloinkin kaksi substituentaista R^4 , R^5 ja R^6 voi myös muodostaa yhdessä renkaan, ja saatu kaavan IX



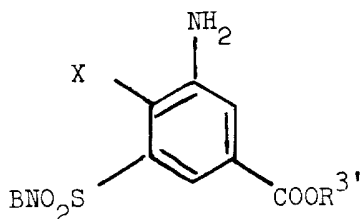
IX

mukainen yhdiste, R^3 :n ollessa vety, esteröidään, ja saatu kaavan IX mukainen yhdiste, jossa B ja Y merkitsevät yllä määriteltäviä ja R^3 on alkyyliryhmä, saatetaan reaktioon kaavan XH mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa X merkitsee samaa kuin yllä, ja saatu kaavan X



X

mukainen yhdiste, jossa kaavassa $R^{3'}$ on mahdollisesti substituoitu, 1-4 C-atomia sisältävä alkyyliryhmä ja B ja X merkitsevät samaa kuin yllä, pelkistetään, ja saatu yleisen kaavan XI

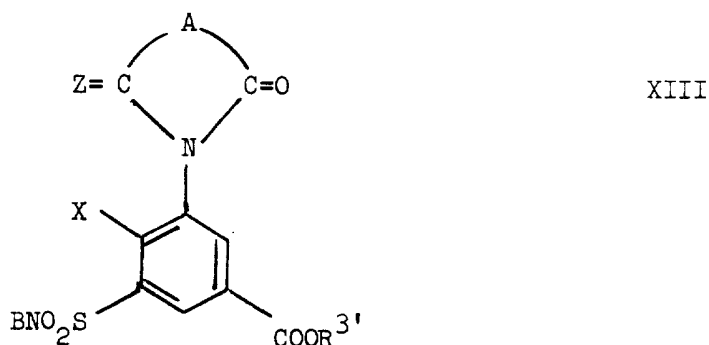


XI

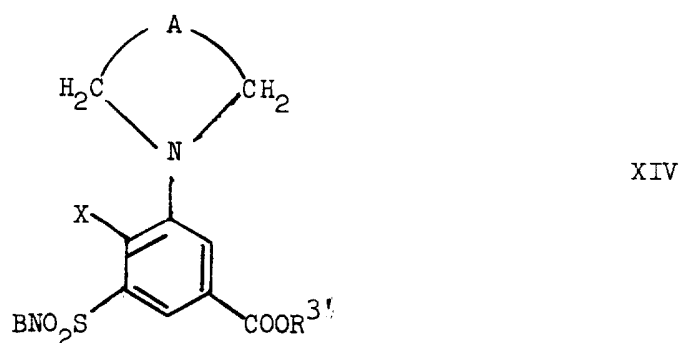
mukainen yhdiste, jossa kaavassa B, X ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin yllä, saate-
taan reaktioon yleisen kaavan XII



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa A ja Z merkitsevät samaa kuin yllä. ja
L on poistuva ryhmä, tai molemmat symbolit L merkitsevät yhdessä happiatomia ja
saatu yleisen kaavan XIII



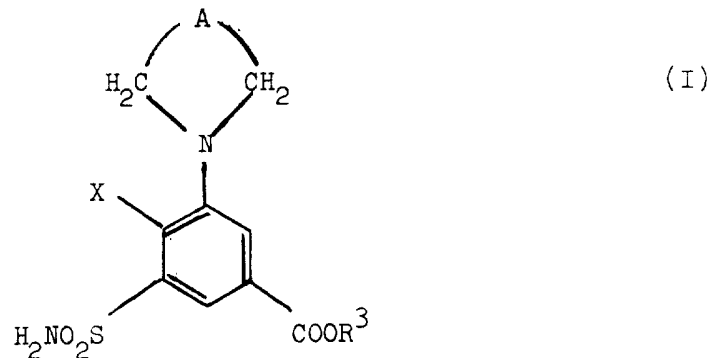
mukainen yhdiste, jossa kaavassa A, B ja $R^{3'}$, X ja Z merkitsevät samaa kuin yllä,
pelkistetään Lewis-hapon läsnäollessa boorivedyllä tai kompleksisella boorihyd-
ridillä, ja saatu yleisen kaavan XIV



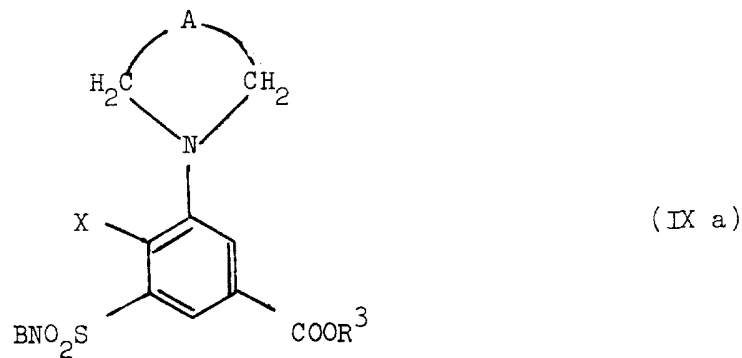
mukainen yhdiste, jossa kaavassa A, B, X ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin yllä,
hydrolysoidaan, ja kohtien a) - g) mukaan saadussa kaavan I mukaisessa yhdistees-
sä mahdollisesti hydrataan kaksoissidokset, tai saatuun yhdisteeseen mahdolli-
sesti muodostetaan kaksoissidoksia eliminaatioreaktioissa, ja/tai kaavan I mukai-
nen karboksyylihappo ($R^3 = \text{H}$) esteröidään, ja yleisen kaavan I mukainen karboksyyli-
happoesteri ($R^3 = R^{3'}$) muutetaan hydrolyysissä tai eliminaatioreaktiossa karbok-
syylihapoksi ($R^3 = \text{H}$), ja/tai lohkaisemalla suojaryhmät vapautetaan hydroksi-, amino-
tai merkaptoryhmät, ja/tai kaavan I mukainen karboksyylihappo ($R^3 = \text{H}$) muutetaan

käsittelemällä emäksellä tai hapolla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I

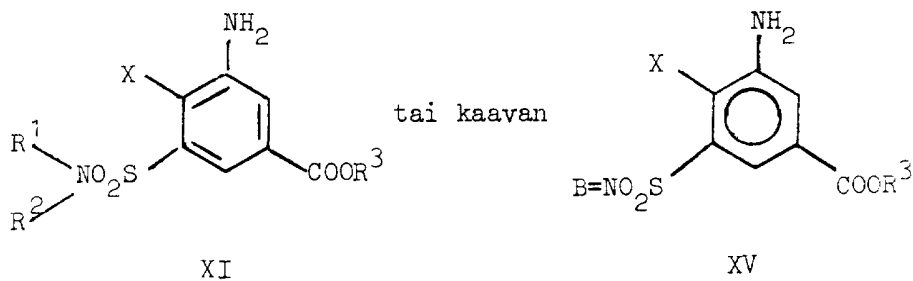


mukaisten sulfamoyylibentsoehappojen valmistamiseksi, jossa kaavassa A, X ja R^3 merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, t u n n e t t u siitä, että kaavan IXa

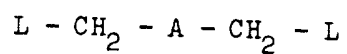


mukainen yhdiste hydrolysoidaan, jossa kaavassa A, B, X ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, ja saatu happo ($R^3=H$) mahdollisesti esteröidään tavallisella tavalla.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten sulfamoyylibentsoehappojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan



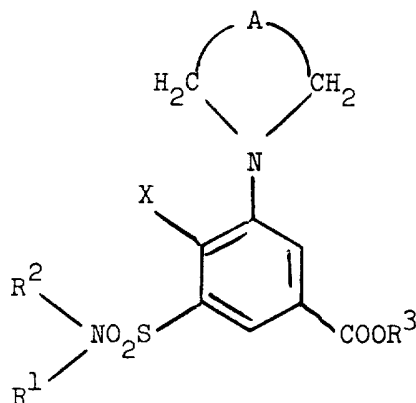
mukainen yhdiste saatetaan reaktioon kaavan



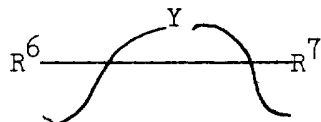
mukaisen yhdisteen kanssa, joissa kaavoissa L, A, R¹-R³, X ja B merkitsevät samaa kuin yllä, ja mahdollisesti suojaryhmä B lohkaistaan.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara heterocykliskt substituerade 5-sulfamoylbensoesydraderivat med den allmänna formeln I

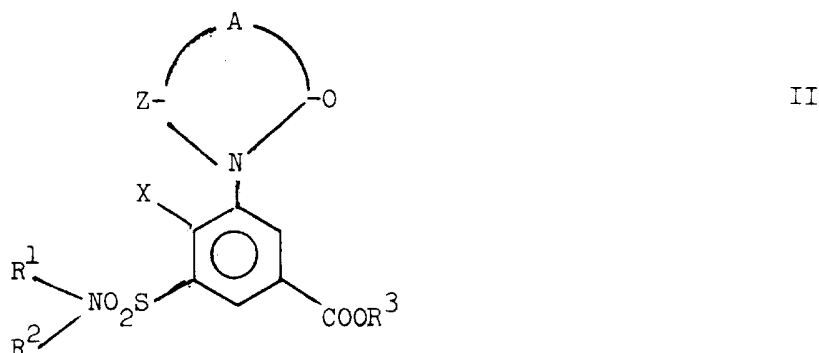


vari R^1 och R^2 är lika eller olika och betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, och då R^1 är väte, kan R^2 också vara alkoximetyl med 1-4 kolatomer i alkylgruppen, fenoximetyl eller fenyltiometyl, R^3 är väte, en rakkedjad eller förgrenad alkyl med 1-4 kolatomer, cykloalkyl med 5-6 ringleder, av vilka en kan vara ersatt med syre eller svavel, fenyl, en eventuellt i fenylringen med nitrogrupper, alkylgrupper med 1-3 kolatomer, alkoxigrupper med 1-5 kolatomer eller halogen substituerad bensyl, benshydryl eller alkanoyloximetyl med 2-4 kolatomer i alkylidenen, X är halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad alkyl med 1-6 kolatomer, en eventuellt i fenylringen med halogen, hydroxi, amino, lägre alkyl eller lägre alkoxi substituerad bensyl eller en av grupperna $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ eller NR^4R^5 , vari R^4 är en eventuellt med halogen, OH, NH_2 , alkyl eller alkoxi med 1-4-C-atomer eller SO_2NH_2 substituerad fenyl, en rakkedjad eller förgrenad alkyl med 1-4 kolatomer, som eventuellt är substituerad med fenyl, pyridyl, furyl eller tienyl, och R^5 är väte, en rakkedjad eller förgrenad alkyl med 1-4 kolatomer, varvid gruppen NR^4R^5 också kan beteckna en mättad heterocyklisk 5-6-ledad ring, som eventuellt har som ringleder O-, N- eller S-atomer, A är en enkel bindning eller en eventuellt omättad alkylkedja med 1-3 kolatomer, som eventuellt har som leder O-, N- eller S-atomer, eller eventuellt är substituerad med halogenatomer och/eller med eventuellt förgrenade alkyl-, aralkyl-, arylgrupper eller med enkla heteroaromatiska ringar, eller A är en ortofenylengrupp eller en gruppering med formeln:



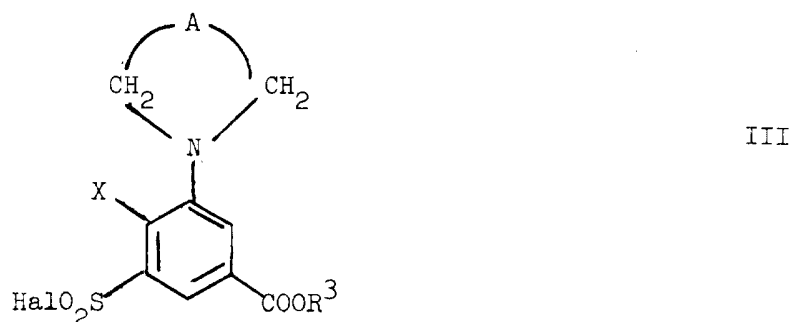
vari Y är en enkel bindning eller en alkylengrupp med 1-4 kolatomer, och R^6 och R^7 är lika eller olika och betecknar väte, halogen eller alkyl med 1-4 kolatomer, och farmaceutiskt godtagbara bas- och syrasalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reducerar i närvaro av en Lewis-syra med borväte eller en komplex borhydrid ett 3-substituerat sulfamoylbensoesyra-derivat med den allmänna formeln II

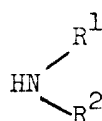


vari R^1 - R^3 , A och X har ovannämnda betydelse, varvid hydroxi-, amino- eller merkaptogrupperna eventuellt är skyddade med konventionella skyddsgrupper, och Z betecknar två väteatomer eller en syreatom, eller

b) omsätter ett 5-halogensulfonylbensoesyra-derivat med den allmänna formeln III

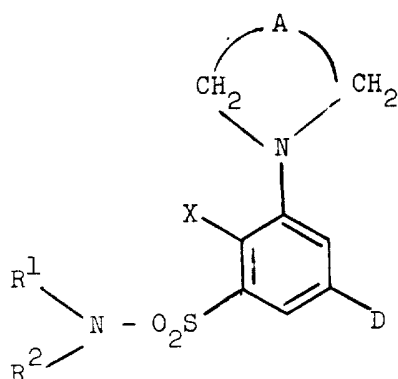


vari R^3 , A och X har ovannämnda betydelse, och Hal är en halogenatom, med en amin med formeln



vari R^1 och R^2 har ovannämnda betydelse, eller

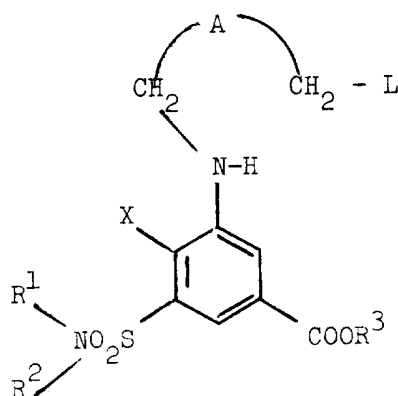
c) omvandlar en sulfamoylförening med den allmänna formeln IV



IV

vari R^1 , R^2 , A och X har ovannämnda betydelse, och D är en grupp, som kan omvandlas till karboxylsyra, med hydrolys eller med mild oxidationsreaktion till en i 3-ställningen heterocykliskt substituerad 5-sulfamoylbensoesyra med formeln I. ($R^3 = H$), eller

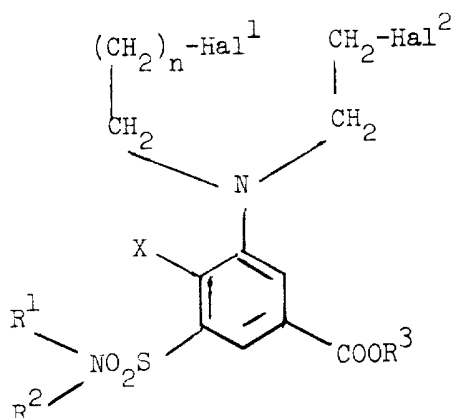
d) behandlar ett sulfamoylbensoesyra-derivat med den allmänna formeln



V

vari R^1 - R^3 , A och X har ovannämnda betydelse, och L är en avgående grupp, med syra eller bas för avlägsnande av HL, eller

e) cykliserar ett sulfamoylbensoesyra-derivat med den allmänna formeln VI

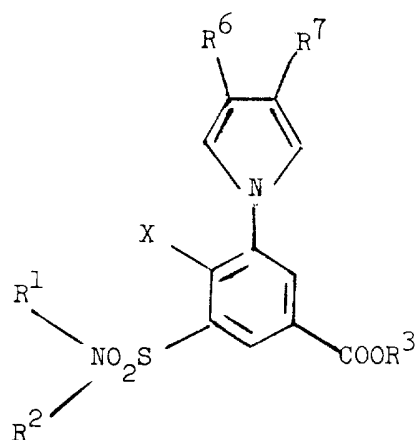


VI

vari R^1 - R^3 och X har ovannämnda betydelse, Hal^1 och Hal^2 är lika eller olika halogener, företrädesvis klor och/eller brom, och n är ett tal 0-2, i reaktionen med en metall i Wurtz-Fittig-syntesens omständigheter eller i reaktionen med en

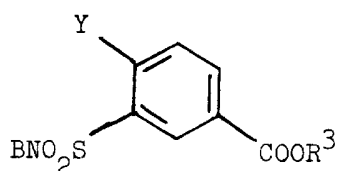
primär amin, NH_3 eller H_2S till en förening med formeln I, eller

f) reducerar en 3-N-pyrroloförening med den allmänna formeln VII



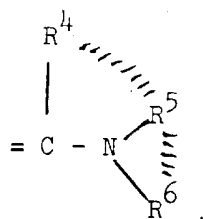
VII

g) niterar ett sulfamoylbensoesydraderivat med den allmänna formeln VIII

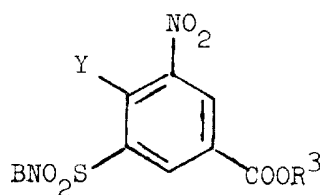


VIII

vari Y är en halogenatom, R^3 har ovannämnda betydelse, och B är en skyddsgrupp med den allmänna formeln

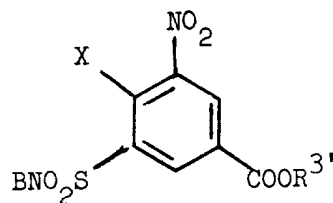


vari R^4 , R^5 och R^6 betecknar lika eller olika alkylgrupper, varvid R^4 också kan vara väte, och/eller två av respektive substituenterna R^4 , R^5 och R^6 också kan bilda tillsammans en ring, och när R^3 är väte, förestår den erhållna föreningen med formeln IX,



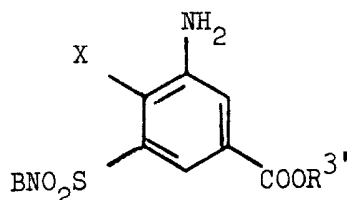
IX

och omsätter den erhållna föreningen med formeln IX, i vilken B och Y har ovan-
nämnda betydelse och R^3 är en alkylgrupp, med en förening med formeln XH, vari X
har ovannämnda betydelse, och reducerar den erhållna föreningen med formeln X



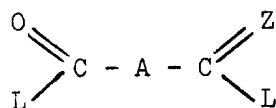
X

vari $R^{3'}$ är en eventuellt substituerad alkylgrupp med 1-4 C-atomer, och B och X
har ovannämnda betydelse, och omsätter den erhållna föreningen med den allmänna
formeln XI



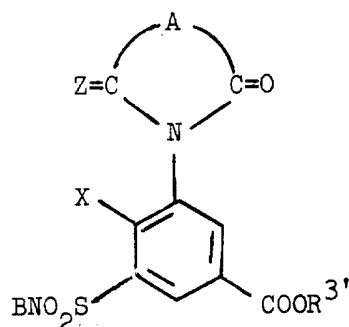
XI

vari B, X och $R^{3'}$ har ovannämnda betydelse, med en förening med den allmänna
formeln XII



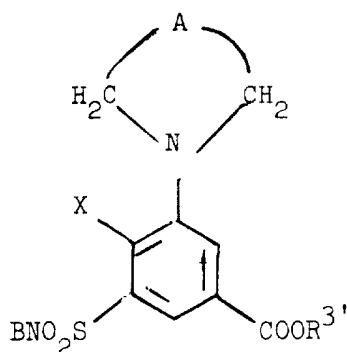
XII

vari A och Z har ovannämnda betydelse, och L är en avgående grupp, eller båda
symbolerna L betecknar tillsammans en syreatom, och reducerar den erhållna
föreningen med den allmänna formeln XIII



XIII

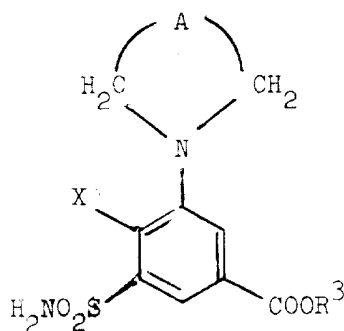
vari A, B och $R^{3'}$, X och Z har ovannämnda betydelse, i närvaro av en Lewis-syra
med borväte eller med en komplex borhydrid, och hydrolyserar den erhållna
föreningen med den allmänna formeln XIV



XIV

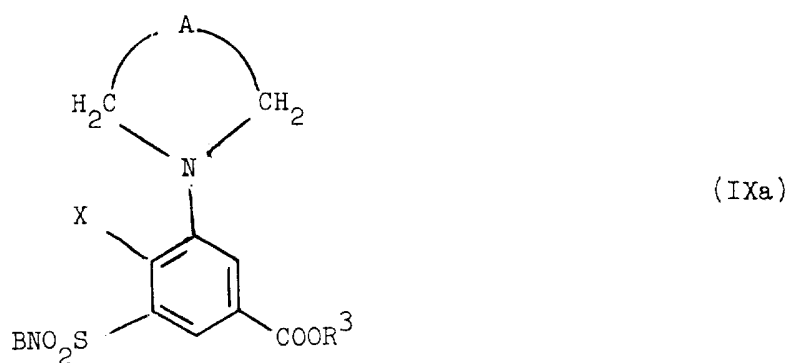
vari A, B, X och R^3 har ovannämnda betydelse, och eventuellt hydrerar dubbelbindningarna i den enligt punkterna a)-g) erhållna föreningen med formeln I, eller bildrar med eliminationsreaktioner dubbelbindningar i den erhållna föreningen, och/eller förestrar en erhållen karboxylsyra med formeln I ($R^3=H$), och omvandlar med hydrolys eller eliminationsreaktion en erhållen karboxylsyraester med formeln I ($R^3=R^3'$) till en karboxylsyra ($R^3=H$), och/eller frigör hydroxi-, amino- eller merkaptogrupperna genom avlägsnande av skyddsgrupper, och/eller omvandlar en erhållen karboxylsyra med formeln I ($R^3=H$) genom behandling med en bas eller en syra till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av sulfamoylbensoesyror med formeln I



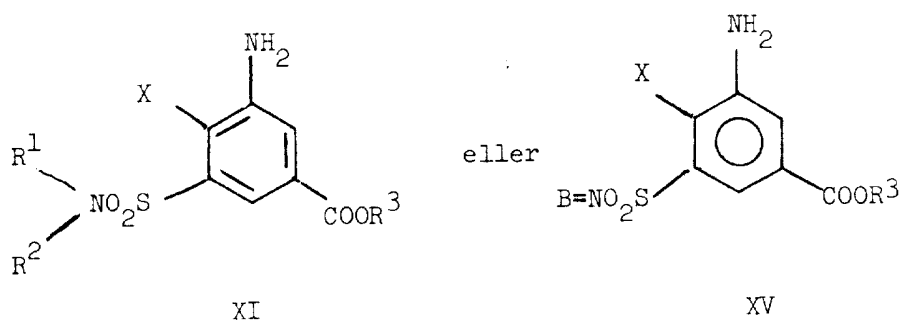
(I)

vari A, X och R^3 har samma betydelse som i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man hydrolyserar föreningen med formeln IXa

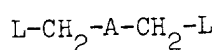


vari A, B, X och R^3 har ovan nämnda betydelse, och eventuellt förestrar på vanligt sätt den erhållna syran ($R^3 = H$).

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av sulfamoylbensoesyror med formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter föreningen med formeln



med föreninggen med formeln



vari L, A, R^1 - R^3 , X och B har ovannämnda betydelse, och eventuellt avspjälkar skyddsgruppen B.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 139 072 (C 07 d 27/04).