

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158787 B

(21) Patentansøgning nr.: 0366/78

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 207/327

(22) Indleveringsdag: 25 jan 1978

(24) Løbedag: 24 apr 1975

(41) Alm. tilgængelig: 25 jan 1978

(44) Fremlagt: 16 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1798/75

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

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

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

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

(54) **3-Pyrrolo-5-sulfamoylbenzoesyrederivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af de tilsvarende pyrrolodinferbindelser**

(56) Fremdragne publikationer

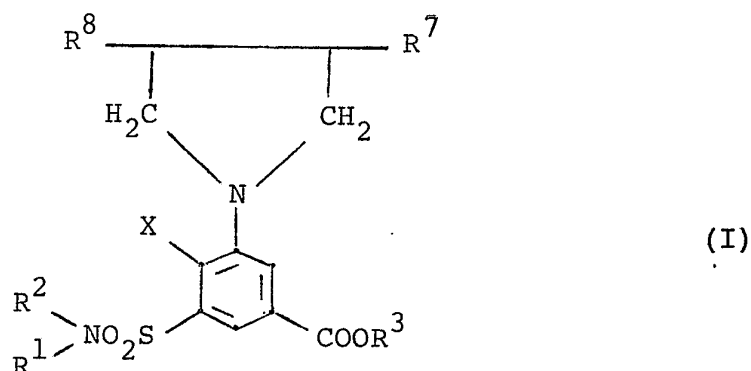
DK 158787 B

Den foreliggende opfindelse angår 3-pyrrolo-5-sulfamylbenzoesyrederivater til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af de tilsvarende pyrrolidinforbindelser med den almene formel

5

10

15



20

hvor grupperne R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^3 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, X betyder benzyl eller en af grupperne $O-R^4$, $S-R^4$ eller NR^4R^5 , hvor R^4 betyder eventuelt med halogen, OH , alkyl eller alkoxy med 1-4 carbonatomer substitueret phenyl, og R^5 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, R^7 og R^8 betyder hydrogen, halogen eller alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, eller de frie syrers farmaceutisk acceptable salte med baser.

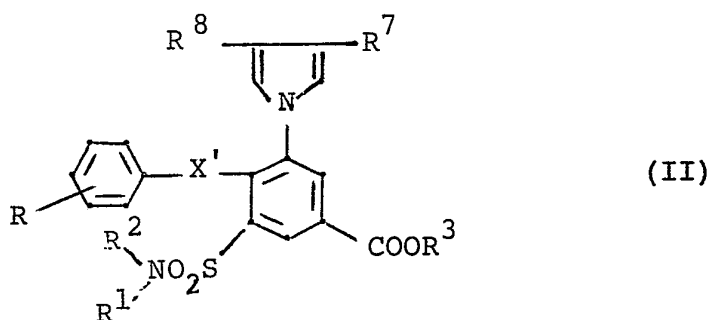
Forbindelserne med formel (I) er hidtil ukendte og er virksomme diuretika.

De her omhandlede forbindelser (mellemprodukter) har den almene formel

35

5

10



15

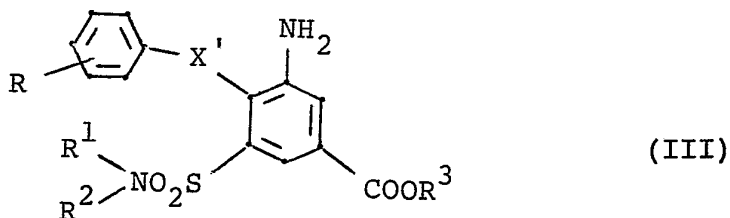
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^7 og R^8 har den ovenfor angivne betydning, X' betyder O, S, NH eller CH_2 , R betyder hydrogen eller, når X' betyder O, S eller NH, tillige halogen, alkyl eller alkoxy med 1-4 carbonatomer eller OH.

20

Foretrukne, her omhandlede forbindelser med formel (II) er sådanne, hvor R^3 betyder hydrogen, X' betyder oxygen, R betyder hydrogen eller methyl, og R^7 og R^8 betyder hydrogen eller methyl.

Forbindelser med formel (II) fås ud fra 3-amino-5-
25 -sulfamylbenzoesyrederivaterne med formlen

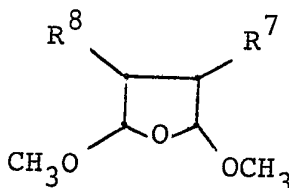
30



35

hvor R - R³ og X' har den ovenfor angivne betydning, idet man på gængs måde omsætter dem med 2,5-dimethoxytetrahydrofuranerne med formlen

5



10

hvor R⁷ og R⁸ har den angivne betydning.

Reduktionen af de fremkomne pyrroloforbindelser sker fortrinsvis ved katalytisk hydrogenering med de til dette
15 formål gængse katalysatorer, hvorved forbindelserne med formel (I) fremkommer.

Udgangsforbindelserne med formel (III) er kendte fra litteraturen.

20

Eksempel 1

3-N-Pyrrolo-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre

8 g 3-amino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester opvarmes under tilbagesvaling sammen med 5 g 2,5-dimethoxytetrahydrofuran i 100 ml iseddike. Efter 1½ til 2
25 timer udrøres blandingen i isvand. Det råprodukt, der fremkommer derved, opvarmes på dampbad med 1 N NaOH, indtil der er dannet en klar opløsning. Ved syring med 2 N HCl udfælder 3-N-pyrrolo-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyren. Den kan omkrystalliseres fra methanol eller en blanding af iseddike og
30 vand.

Hvidgrå krystaller med smp.: 214°C.

Omdannelse til 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre

35 8,8 g 3-N-pyrrolo-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester (råprodukt) opløses i iseddike og hydrogeneres

ved normaltryk med 1 g Pd-kul. Efter ca. 30 timer er reaktionen afsluttet. Hvis man hydrogenerer i en autoklav ved 40-50°C og 100 atm, er reaktionen allerede afsluttet efter 5 timer.

5 Opløsningen filtreres, koncentreres, og den faste remanens forsæbes på dampbad med 1 N NaOH. Den klare opløsning afkøles og syrnes med 2 N HCl. Den fremkomne 4-phenoxy-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre omkrystalliseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O.

10 Smp.: 226-227°C.

Eksempel 2

4-Anilino-3-N-pyrrolo-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester

12,8 g 3-amino-4-anilino-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester suspenderes i iseddike og opvarmes til tilbagesvaling. Dernæst tildryppes 5,6 ml 2,5-dimethoxytetrahydrofuran opløst i en ringe mængde iseddike. Efter ca. ½ times reaktionstid udrøres blandingen i isvand, og det udfældede produkt fraskilles.

20 Omdannelse til 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre

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

30 Til rensning opløses produktet i en ringe mængde acetone, et overskud af mættet etherisk HCl-opløsning tilsættes, og blandingen udrøres i den dobbelte mængde ether. Hydrochloridet af 4-anilino-3-(1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyren udfælder. Det fraskilles, vaskes med acetone, 35 opløses i 2 N NaOH og indstilles på en pH-værdi på 4 med

2 N HCl. Den udfældede 4-anilino-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoyl-benzoesyre omkrystalliseres fra en blanding af CH₃OH og H₂O.

Gule krystaller med smp.: 214-216°C.

5

Eksempel 3

4-(4'-Methylanilino)-3-N-pyrrolo-5-sulfamoyl-benzoesyre

3-Amino-4-(4'-methylanilino)-5-sulfamoyl-benzoesyre-methylester omsættes med 2,5-dimethoxytetrahydrofuran analogt med eksempel 2, og dernæst forsæbes det udfældede råprodukt med 2 N NaOH. Efter syrning med 2 N HCl til en pH-værdi på 3-4 fremkommer 4-(4'-methylanilino)-3-N-pyrrolo-5-sulfamoyl-benzoesyren med smp. 226-228°C (fra en blanding af CH₃OH og H₂O).

15 Omdannelse til 4-(4'-methylanilino)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoyl-benzoesyre

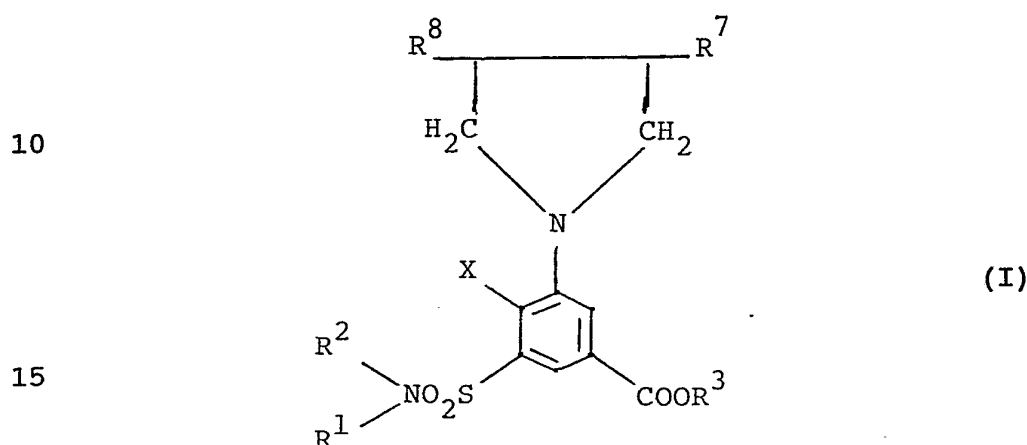
Syren opløses i ethylacetat og hydrogeneres ved 100°C og 150 atm i 16 timer i nærværelse af rhodium/kul. Filtratet koncentrerer, remanensen tages op med en ringe mængde acetone (absolut), og etherisk HCl tilsættes. Ved yderligere ether-tilsætning udfælder hydrochloridet af 4-(4'-methylanilino)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoyl-benzoesyren. Det fraskilles, vaskes med en ringe mængde af en blanding af acetone og etherisk HCl og opløses dernæst i 2 N NaOH. Ved syrning til 25 en pH-værdi på 3-4 udfældes 4-(4'-methylanilino)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoyl-benzoesyren.

OmkrySTALLISATION fra en blanding af CH₃OH og H₂O, gule krystaller med smp.: 188-191°C.

P a t e n t k r a v .

1. 3-Pyrrolo-5-sulfamylbenzoesyrederivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af de tilsvarende pyrrolidinforbindelser med den almene formel

5



20

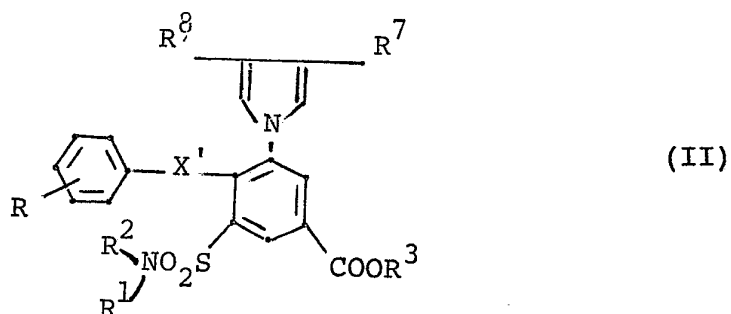
hvor grupperne R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R^3 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, X betyder benzyl eller en af grupperne $O-R^4$, $S-R^4$ eller NR^4R^5 , hvor R^4 betyder eventuelt med halogen, OH, alkyl eller alkoxy med 1-4 carbonatomer substitueret phenyl, og R^5 betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, R^7 og R^8 betyder hydrogen, halogen eller alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, eller de frie syrer's

25

30 farmaceutisk acceptable salte med baser, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

5

10



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^7 og R^8 har den ovenfor angivne betydning,
 15 X' betyder O, S, NH eller CH_2 , R betyder hydrogen eller,
 når X' betyder O, S eller NH, tillige halogen, alkyl eller
 alkoxy med 1-4 carbonatomer eller OH.

2. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at de har den almene formel (II), hvor X' betyder oxy-
 20 gen, R og R^3 betyder hydrogen eller methyl, og R^7 og R^8
 begge betyder hydrogen, eller den ene betyder hydrogen og
 den anden methyl.

25

30