

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 156300



(21) Patentansøgning nr.: 1939/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 207/06

(22) Indleveringsdag: 01 maj 1980

(41) Alm. tilgængelig: 05 nov 1980

(44) Fremlagt: 31 jul 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 04 maj 1979 DE 2917997

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

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

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

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede pyrrolidiny-benzoesyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

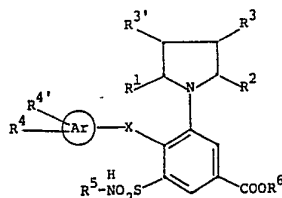
SE ans. nr. 7802175-5

SE freml. skrift nr. 425486

(57) Sammendrag:

1939-80

Substituerede 3-pyrrolidiny-5-sulfamoylbenzoesyrederi-
vater med formlen.



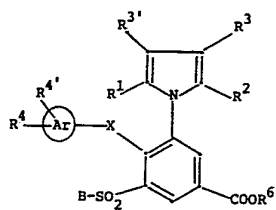
hvor R^1 og R^2 hver er alkyl, idet én af R^1 eller R^2 også kan være hydrogen, R^3 og $R^{3'}$ er hydrogen eller alkyl eller tilsammen danner en carbon-carbon-binding, R^4 og $R^{4'}$ er hydrogen, halogen, CF_3 , C_{1-2} -alkyl eller -alkoxy, hydroxy, amino eller dimethylamino, eller tilsammen betyder 3,4-methylenedioxygruppen, R^5 og R^6 er hydrogen, alkyl eller benzyl, Ar betyder phenyl eller en 5- eller 6-leddet, heteroaromatisk ring med ét O-, S- eller N-atom,

og X er udeladt eller betyder oxygen, svovl, NH eller CH_2 , fremstilles ved, at tilsvarende 3-amino-5-sulfamoylbenzoesyrederivater omsættes med R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, -substituerede 2,5-dialkoxytetrahydrofuraner eller 1,4-diketoner, hvorefter de dannede forbindelser (VI)

DK 156300 B

fortsættes

1939-80



(VI)

reduceres og eventuelt hydrolyseres og forestres.

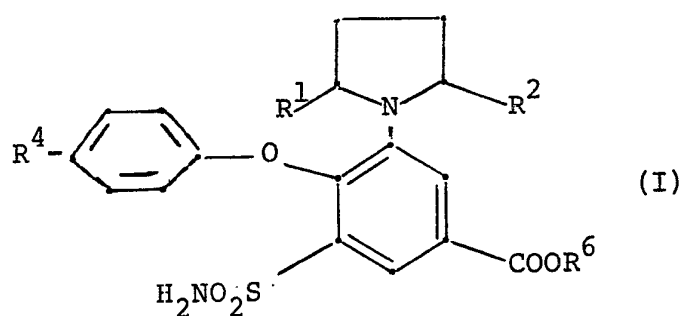
Forbindelserne I og deres salte og forbindelserne (VI) har diuretisk og salidiuretisk virkning og egner sig eksemplevis til behandling af ødemsygdomme.

1

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte substituerede pyrrolidinylsulfamoylbenzoesyrederivater med den almene formel I

5

10



15

hvor

20 R^1 og R^2 begge betyder methyl, eller én af grupperne R^1 eller R^2 betyder methyl, og den anden betyder hydrogen, R^4 betyder hydrogen eller C_{1-2} -alkyl, R^6 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller farmaceutisk acceptable salte deraf med baser eller

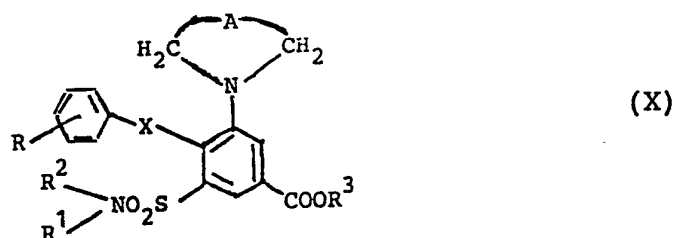
25 syrer.

Substituenterne R^1 og R^2 på pyrrolidinringen kan sidde i alle mulige stereoisomere stillinger.

Fra beskrivelsen til svensk patentansøgning nr. 7.802.175-5, jfr. svensk fremlæggelsesskrift nr. 425.486

30 kendes diuretisk virksomme, heterocyclisk substituerede 5-sulfamoylbenzoesyrederivater med den almene formel X

35



10

hvor

15 R^1 , R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betyder hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer,

X betyder O, S, NH eller CH_2 ,

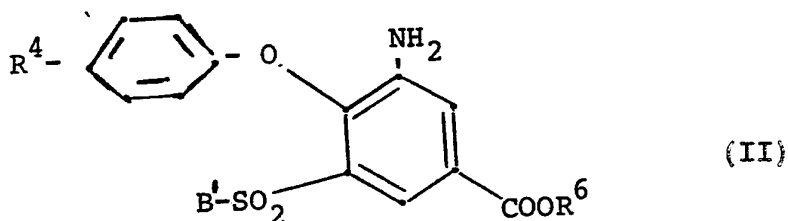
R betyder hydrogen, halogen, hydroxy, CF_3 , alkyl eller alkoxy med 1-4 carbonatomer eller en eventuelt mono- eller dialkyleret aminogruppe, og

20 A betyder en alkylenkæde med 2 eller 3 carbonatomer, der kan være substitueret med halogenatomer eller med alkyl med 1-4 carbonatomer.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede substituerede pyrrolidinylderbindelser udmærker sig i forhold
25 til de fra den ovennævnte svenske patentansøgning kendte forbindelser ved et signifikant højere forhold mellem udskilt Na^+ og K^+ .

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at 3-aminobenzoesyrederivater med den almene formel II

30

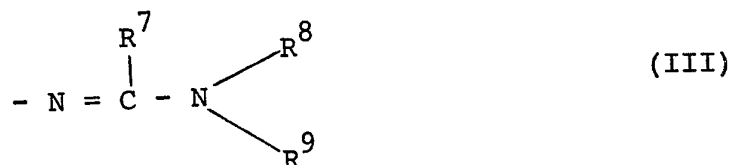


35

hvor

R^4 og R^6 har de ovenfor anførte betydninger, og
 B' enten betyder gruppen NH_2 eller gruppen III

5

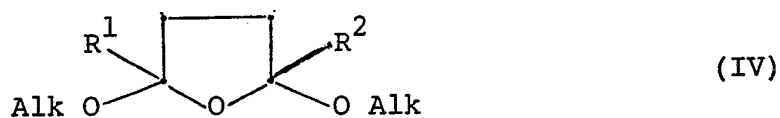


10

hvor

R^7 , R^8 og R^9 betyder lavere alkyl, idet R^7 imidlertid også
 kan betyde hydrogen, og/eller to af substituenterne også kan
 15 være cyklisk forbundet med hinanden,
 omsættes med 2,5-dialkoxytetrahydrofuraner med formlen IV

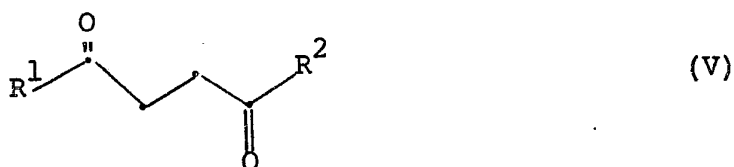
20



25

eller med γ -dioxoforbindelser med formlen V

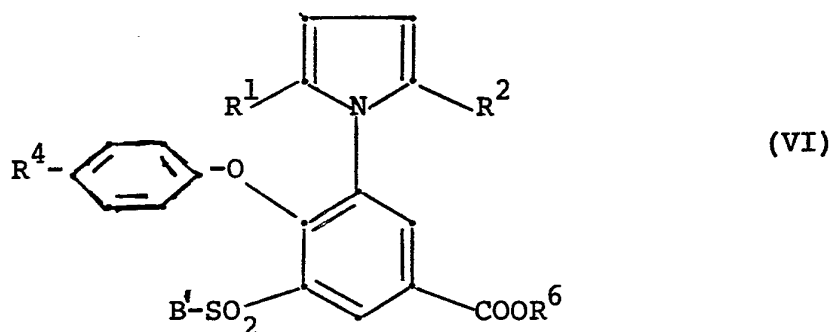
30



35 hvor

R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og

Alk betyder lavere alkyl med 1-4 carbonatomer, og de dannede forbindelser med formlen VI



15 hvori grupperne R^1 - R^6 og B' har de ovenfor anførte betydninger, reduceres og før eller efter reduktionen eventuelt hydrolyseres, og de fremkomne forbindelser med formlen (I), hvor $R^6 = H$, eventuelt forestres med en alkanol med 1-4
20 carbonatomer, og/eller de fremkomne forbindelser med formlen (I) overføres i farmaceutisk acceptable salte med syrer eller baser.

De som udgangsstoffer anvendte aminoforbindelser med formlen (II) er kendt fra litteraturen eller kan fremstilles
25 analogt med de i litteraturen beskrevne fremgangsmåder. Tetrahydrofuranerne (IV) samt diketonerne (V) er ligeledes kendt fra litteraturen.

Såfremt B' i formlerne (II) og (IV) betyder NH_2 -gruppen, og R^6 er hydrogen, kan forbindelser med formlen (I) med $R^6 = H$ fremstilles direkte ved reduktion af forbindelserne med formlen (VI).

30

Hvis B' er gruppen (III), gennemføres enten hydrolyse af forbindelserne med formlen (VI), og de således fremkomne syrer med den almene formel (VI) med $R^6 = H$ reduceres katalytisk til forbindelser med den almene formel (I) med $R^6 = H$, eller der gennemføres først en katalytisk hydrogenering

35

og derefter hydrolyse, da den beskyttede sulfamoylgruppe ikke angribes ved den katalytiske hydrogenering.

Som farmaceutisk uskadelige salte kan først og fremmest anvendes alkalimetalsal- og jordalkalimetalsalte, som f.eks. Na-, K- eller Ca-salte, men også NH_4 -salte og salte af organiske baser, som f.eks. ethanolaminsaltet, kan anvendes.

Omsætningen af aminerne (II) med tetrahydrofuranerne (IV) sker på i og for sig kendt måde ifølge Acta Chem. Scand. 6, 867 (1952). Den gennemføres ved hjælp af fortyndet mineralsyre eller organiske syrer, fortrinsvis iseddike. Det har vist sig særligt fordelagtigt at anvende en blanding af et chloreret opløsningsmiddel, fortrinsvis chloroform eller methylenchlorid, med iseddike. Omsætningen kan gennemføres ved kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel eller opløsningsmiddelblanding eller ved stuetemperatur.

Omsætningen af aminerne (II) med dioxoforbindelserne (V) sker ligeledes på i og for sig kendt måde ifølge Chem. Ber. 109, 3426 (1976). Den gennemføres i svage organiske syrer, fortrinsvis iseddike, eller i et neutralt organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis dioxan, i nærværelse af katalytiske mængder stærke mineralsyrer eller organiske syrer, fortrinsvis p-toluensulfonsyre, altid ved kogetemperatur.

Omsætningen af aminerne med en beskyttet sulfamoylgruppe (B' = gruppen (III)) giver i de fleste tilfælde højere udbytter end ved anvendelse af aminerne med en fri sulfamoylgruppe og er således at foretrække.

De således fremstillede forbindelser med den almene formel (VI) fældes eventuelt ved tilsætning af vand. Der hydrolyseres derpå fortrinsvis med alkalimetalshydroxider. Ved efterfølgende syrning til en pH-værdi på 2-4 kan

0

forbindelserne med formlen (VI) ($R^6 = H$) isoleres.

Reduktionen af forbindelserne med den almene formel (VI), eventuelt også før hydrolysen, sker hensigtsmæssigt ved katalytisk hydrogenering. Som katalysatorer kan anvendes de til katalytisk hydrogenering gængse katalysatorer, f.eks. Pd/aktivt kul, PtO_2 , Rh/aktivt kul eller Pt/aktivt kul. Hydrogeneringen gennemføres ved et hydrogentryk på 1-150 atm., fortrinsvis ved 20-100 atm., samt ved en temperatur i området fra stuetemperatur til $150^{\circ}C$, hensigtsmæssigt ved $60-100^{\circ}C$. Som opløsningsmiddel kan anvendes de ved katalytisk hydrogenering sædvanligvis anvendte opløsningsmidler, f.eks. organiske syrer såsom iseddike, organiske alkoholer, etherer eller estere, som f.eks. methanol, dioxan eller ethylacetat.

Isoleringen af de reducerede forbindelser afhænger af opløsningsmidlets art og sker i mange tilfælde ved, at de udfældes med et ikke-opløsningsmiddel som f.eks. vand eller carbonhydrider såsom petroleums-ether, eller alternativt ved afdampning af det anvendte opløsningsmiddel.

Reduktionen kan også gennemføres med andre til anvendelse ved pyrroler kendte reduktionsmidler, som f.eks. iseddike/zink eller hydrogeniodidsyre og rødt phosphor.

De her omhandlede sulfamoylbenzoesyrederivater med formlen (I) samt deres farmaceutisk acceptable salte er højvirksomme diuretika og salidiuretika, som kan anvendes i human- og veterinærmedicinen.

Forbindelserne (I) kan administreres i doser på 0,5-100 mg i kapsler, dragéer, tabletter eller opløsninger med forskellige tilsætninger, entralt, f.eks. oralt med sonde eller lignende, eller parenteralt (injektion i karsystemet, f.eks. intravenøst, eller injektion i muskulaturen eller under huden og lignende). De egner sig til behandling af ødemsygdomme såsom kardiale, renale eller hepatisk betingede

0

ødemer og andre tilstande, der kan føres tilbage til forstyrrelser i vand- og elektrolyt-balancen. Forbindelserne kan alene eller i kombination med andre salidiuretisk virksomme stoffer også anvendes til anden virkningsretning eller
5 kan indgives med forskellige andre præparater særskilt, alternerende eller i kombination. Især skal nævnes "Spironolacton", "Triameteren", "Amlorid" og andre K^+ -retenderende forbindelser alternerende med langtidsvirkende salidiuretika af "Chlorthalidon"-typen eller andre K^+ -tab-substituerende,
10 kaliumholdige forbindelser (salte eller lignende).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler.

15

Eksempel 1

4-(4-methylphenoxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrro-
lidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

20

a) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-
-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyre-
methylester.

25

25 g (0,064 mol) 3-amino-4-(4-methylphenoxy)-5-
-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethyl-
ester opvarmes i 1 time under tilbagesvaling i 250 ml
iseddike og 20 ml (0,168 mol) acetonylacetone. Opløsning-
gen røres i isvand, og det fremkomne produkt omkrystal-
liseres fra methanol. Der fås hvide krystaller med smp.
190-192°C.

30

b) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-
-5-sulfamoyl-benzoesyre.

35

22 g (0,047 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-
-(4-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenamino-
sulfonylbenzoesyremethylester suspenderes i 250 ml 2 N
NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløs-
ning. Ved neutralisering af opløsningen med 2 N HCl ud-
fældes den fri syre, hvorefter der foretages omkrystal-
lisation fra ether/petroleumsether. Smp. 207-210°C.

0

c) 4-(4-methylphenoxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

5

10 g (0,025 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre opløses i 200 ml methanol, hvorefter der tilsættes 7 g 10% 's palladium/kul og hydrogeneres i 12 timer ved 70°C og 100 atm. Opløsningen filtreres, inddampes og tilsættes vand. Produktet udkrystalliserer. Der fås hvide krystaller med smp. 191-192°C.

10

Eksempel 2

4-(4-methylphenoxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

15

a) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

20

10 g (0,026 mol) 3-amino-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N'-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester opløses i en blanding af 50 ml methylenchlorid og 50 ml iseddike og tilsættes 7 ml (0,048 mol) 2,5-dimethoxy-2-methyltetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur og tilsættes derpå vand. CH₂Cl₂-fasen vaskes flere gange med vand, tørres med Na₂SO₄ og inddampes. Efter til-

25 sætning af ether udkrystalliserer produktet, som består af hvide krystaller med smp. 215°C.

b) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

30

11,1 g (0,024 mol) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N'-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesyremethylester suspenderes i 150 ml 2 N NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløsning. Ved syrning med 2 N HCl udfælder den fri syre. Der foretages omkrystallisation fra methanol/vand.

35 Smp. 217-219°C.

0 c) 4-(4-methylphenoxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

8,2 g (0,024 mol) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre opløses i 150 ml methanol, tilsættes 4 g 10%'s palladium/kul og hydrogenes i 10 timer ved 70°C og 100 atm. Opløsningen filtreres, inddampes til tørhed, og remanensen omkrystalliseres fra methanol/vand. Der fås hvide krystaller med smp. 234-236°C.

10 Eksempel 3

4-Phenoxy-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre

a) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester

15 12,2 g (0,032 mol) 3-amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester opvarmes til tilbagesvaling i 150 ml iseddike og tilsættes 7 ml (0,048 mol) 2,5-dimethoxy-2-methyl-tetrahydrofuran. Efter 15 minutters reaktionsforløb røres blandingen i isvand, og det udfældede produkt omkrystalliseres fra methanol. Smp. 188-189°C.

b) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesyre.

25 10 g (0,023 mol) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester suspenderes i 150 ml 2 N NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløsning. Ved syring med 2 N HCl fås den fri syre. Der omkrystalliseres af methanol. Smp. 265-266°C.

30 c) 4-Phenoxy-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

35 13 g (0,035 mol) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesyre opløses i 200 ml methanol, tilsættes 1 g 10%'s palladium/kul og hydrogenes i 8 timer ved 100°C og 100 atm. Opløsningen filtreres, og opløsningsmidlet fjernes. Remanensen omkrystalliseres af methanol/vand. Der fås hvide krystaller med smp. 221-223°C.

0

Eksempel 4

4-Phenoxy-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-
-5-sulfamoylbenzoesyre.

5 a) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-phenoxy-5-N,N-di-
methylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester
25 g (0,067 mol) 3-amino-4-phenoxy-5-N,N-dimethyl-
aminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester opvarmes
til kogning i 150 ml iseddike og tilsættes 17 ml (0,116
mol) acetonylacetone. Efter 30 minutters reaktionsforløb
10 røres blandingen i isvand, og det udfældede produkt skilles
fra ved sugning. Der omkrystalliseres fra methanol. Smp. 193°C.

b) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-phenoxy-5-sulf-
amoylbenzoesyre.

15 10 g (0,022 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-
-phenoxy-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-ben-
zoesyremethylester forsøbes analogt med den i eksempel
3 b) beskrevne fremgangsmåde. Der omkrystalliseres af
methanol. Smp. 280-292°C (sønderdeling).

20 c) 4-phenoxy-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-
-5-sulfamoylbenzoesyre

14,5 g (0,038 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-
-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesyre opløses i 200 ml
methanol, tilsættes 1 g 10%'s palladium/kul og hydro-
25 generes i 8 timer ved 100°C og 100 atm. Der filtreres,
opløsningsmidlet fjernes, og der omkrystalliseres af
methanol/vand. Smp. 207-210°C (sønderdeling).

Eksempel 5

30 4-(4-methylphenoxy)-3-(2-ethyl-5-methyl-1-
-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

a) 3-N-(2-ethyl-5-methylpyrrolo)-4-(4-methyl-
phenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-
benzoesyremethylester.

35 10 g (0,026 mol) 3-amino-4-(4-methylphenoxy)-
-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyre-
methylester opløses i 60 ml dioxan og tilsættes 50 mg
p-toluensulfonsyre samt 10 ml (0,076 mol) heptan-2,5-

0

-dion. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer og røres i isvand. Det udfældede produkt omkrystalliseres fra methanol. Smp. 192-195°C.

5 b) 3-N-(2-ethyl-5-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

9,1 g (0,019 mol) 3-N-(2-ethyl-5-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester suspenderes i 100 ml 2 N NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløsning. Ved syrning til pH 1-2 fælder den fri syre ud. Der omkrystalliseres fra methanol/H₂O. Smp. 228-231°C.

15

c) 4-(4-methylphenoxy)-3-(2-ethyl-5-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoæsyre

3,2 g (0,008 mol) 3-N-(2-ethyl-5-methylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre opløses i 100 ml methanol og hydrogeneres under tilsætning af 1,7 g 10%'s palladium/kul ved stuetemperatur og 100 atm. Katalysatoren frafiltreres, hvorefter der inddampes til tørhed og tilsættes petroleumsether (kp. 40-60°C) og noget toluen. Produktet udkrystalliserer. Der omkrystalliseres fra methanol/H₂O. Smp. 198-200°C.

25

Eksempel 6

4-(4-methoxyphenoxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

30 a) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

20,0 g (0,049 mol) 3-amino-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester og 12 ml (0,1 mol) acetonylacetone opvarmes under tilbagesvaling i 200 ml iseddike. Efter 45 minutters reaktionstid røres blandingen i isvand. Det udfæl-

35

0 dede produkt omkrystalliseres fra methylenchlorid/diethylether. Der fås farveløse krystaller med smp. 214-216°C.

b) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesyre.

5 5 g (0,010 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesyremethylester suspenderes i 50 ml 2 N NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløsning. Ved syring med 2 N HCl til pH 5-6 fælder den fri
10 syre ud. Der omkrystalliseres fra CH₃OH/H₂O. Der fås hvide krystaller med smp. 207-209°C.

c) 4-(4-methoxyphenoxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

15 3,8 g (0,009 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesyre opløses i 50 ml methanol og hydrogeneres i 8 timer ved 100°C og 100 atm. under tilsætning af 500 mg 10%'s palladium/aktivt kul. Katalysatoren frafiltreres, og opløsningen
20 indampes på en rotationsfordamper til begyndende krystallisation. Der fås krystaller i rosa farvetone. Smp. 179-181°C.

Eksempel 7

4-(4-methylphenoxy)-3-(2-ethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

25 a) 3-N-(2-ethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonylbenzoesyremethylester.

30 10 g (0,026 mol) 3-amino-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminobenzoesyre opløses i en blanding af 75 ml iseddikey og 75 ml methylenchlorid. Der opvarmes i 30 minutter under tilbagesvaling, og inden for dette tidsrum tildryppes 8 ml (0,05 mol) 2,5-dimethoxy-2-ethyl-tetrahydrofuran. Efter yderligere
35 10 minutters kogning under tilbagesvaling vaskes opløsningen med vand, indampes og tilsættes diethylether. Produktet udkrystalliserer i form af hvide krystaller med smp. 193-195°C.

0

b) 3-N-(2-ethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesyre.

5

12,0 g (0,026 mol) 3-N-(2-ethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-N,N'-dimethylaminomethylenamino-sulfonylbenzoesyremethylester suspenderes i 150 ml 2 N NaOH og opvarmes til en klar opløsning. Produktet udfældes ved syring med 2 N HCl til en pH-værdi på 5-6. Der omkrystalliseres fra methanol/H₂O. Smp. 236-237°C.

10

c) 4-(4-methylphenoxy)-3-(2-ethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

15

6,2 g (0,015 mol) 3-N-(3-ethylpyrrolo)-4-(4-methylphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesyre opløses i 100 ml methanol og hydrogeneres i 14 timer under tilsætning af 3 g 10% 's palladium/kul ved 70°C og 100 atm. Opløsningen filtreres, inddampes til tørhed, og remanensen omkrystalliseres fra methanol/H₂O. Smp. 235-237°C.

Eksempel 8

20

4-(4-Methylanilino)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

a) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylanilino)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

25

20 g (0,051 mol) 3-amino-4-(4-methylanilino)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester opløses i 150 ml iseddike, tilsættes 15 ml (0,126 mol) acetonylacetone og opvarmes i 20 minutter under tilbagesvaling. Blandingen røres i isvand, og det udfældede produkt omkrystalliseres fra methanol/H₂O. Der fås farveløse krystaller med smp. 178-180°C.

30

b) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylanilino)-5-sulfamoylbenzoesyre.

35

12,0 g (0,026 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylanilino)-5-N,N-dimethylaminomethylenamino-sulfonyl-benzoesyremethylester opvarmes under tilbagesvaling

0

i 150 ml 2 N NaOH til en klar opløsning. Ved syrning med 2 N HCl udfælder den fri syre. Der omkrystalliseres af methanol/H₂O. Smp. 212-214°C.

5

c) 4-(4-methylanilino)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

10

5,4 g (0,014 mol) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(4-methylanilino)-5-sulfamoylbenzoesyre opløses i 100 ml methanol, tilsættes 3 g 10%'s palladium/kul og hydrogeneres i 16 timer ved 60°C og 150 atm. Efter filtrering og fjernelse af opløsningsmidlet omkrystalliseres remanensen fra toluen. Smp. 212-214°C.

Eksempel 9

15

4-(4-Methoxyphenoxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

a) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

20

8 g (0,020 mol) 3-amino-4-(4-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester opløses i en blanding af 60 ml methylenchlorid og 60 ml iseddike. Der tilsættes 6 ml (0,04 mol) 2,5-dimethoxy-2-methyltetrahydrofuran, og blandingen omrøres i 60 minutter ved stuetemperatur. Ved flere ganges vaskning med vand fraskilles iseddiken, methylenchloridet fjernes, og remanensen omkrystalliseres fra en blanding af ether og lidt methylenchlorid. Smp. 191-192°C.

25

b) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesyre.

30

7,5 g (0,016 mol) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester suspenderes i 100 ml 2 N NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløsning. Ved syrning til pH 3-4 udfælder den fri syre. Der omkrystalliseres fra methanol/vand. Smp. 193-195°C.

35

0

c) 4-(4-methoxyphenoxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

5

3,2 g (0,009 mol) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(4-methoxyphenoxy)-5-sulfamoylbenzoesyre opløses i 50 ml iseddike, tilsættes 1 g 10%'s palladium/kul og hydrogeneres i 10 timer ved 80°C og 20 atm. Efter filtrering røres blandingen i vand. Produktet udkrystalliserer. Smp. 197-199°C.

10

Eksempel 10

4-(2-Thienyl)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

15

a) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(2-thienyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

20

18,4 g (0,05 mol) 3-amino-4-(2-thienyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester opløses i 150 ml iseddike, tilsættes 6,3 g (0,055 mol) acetonylacetone og opvarmes i 60 minutter under tilbagesvaling. Blandingen hældes på isvand, og produktet frafiltreres ved sugning. Der omkrystalliseres fra ethanol under tilsætning af benkul. Smp. 205-207°C.

25

b) 3-N-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-4-(2-thienyl)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

30

10 g "pyrrolester" (10 a) opløses i 250 ml iseddike, tilsættes 7,5 g 10%'s palladium/kul og hydrogeneres i 15 timer ved 80°C og 100 atm. Opløsningen filtreres, indampes til 100 ml, tilsættes 500 ml isvand og filtreres påny. Opløsningen ekstraheres flere gange med eddikesyre-ethylester, og de kombinerede ethylacetatudtræk tørres over magnesiumsulfat og indampes til tørhed. Der omkrystalliseres fra isopropanol. Der fås krystaller med smp. 180-182°C.

35

0

c) 4-(2-thienyl)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

5

2,25 g (0,005 mol) "pyrrolidiner" (10 b) suspenderes i 2 N NaOH og opvarmes under tilbagesvaling til en klar opløsning. Ved syrning med 2 N HCl til pH 1 udfælder den fri syre. Der fås krystaller med smp. 220-222°C.

10

Eksempel 11

4-(3-Pyridyloxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrroli-nyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

a) 5-Dimethylaminomethylenaminosulfonyl-3-nitro-4-(3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester.

15

En opløsning af 200 g (0,57 mol) 4-chlor-5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-3-nitro-benzoesyremethylester og 93 g (0,7 mol) kalium-3-oxypyridin i 1 liter DMF omrøres i 1,5 time ved 80°C og sættes efter afkøling under kraftig omrøring til 4-5 liter isvand. Det udfældede produkt skilles fra ved sugning, vaskes med H₂O og omkrystalliseres fra DMF/CH₃OH. Der fås krystaller med smp. 171-173°C.

20

b) 3-amino-5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-(3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester.

25

150 g 5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-3-nitro-4-(3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester hydrogeneres med Raney-nikkel som katalysator i dimethylformamid ved 50°C og 50 atm. i 15 timer i autoklav. Derpå filtreres der, hvorefter filtratet inddampes, og reanensen omkrystalliseres fra DMF/CH₃OH. Der fås krystaller med smp. 234°C.

30

c) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(3-pyridyloxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

35

Til 20 g (0,053 mol) 3-amino-5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-(3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester i 200 ml iseddike sættes ved kogeværme 19 ml (0,16 mol) acetonylacetone. Efter to timers tilbage-

0

svaling (TLC-kontrol) sættes den fremkomne opløsning til isvand. Ved tilsætning af 5-10 ml 2 N NaOH udfælder et violet bundfald. Råproduktet udkoges med methanol og omkrystalliseres fra acetone. Der fås cremefarvede
5 krystaller med smp. 219-220°C.

d) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(3-pyridyloxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

10 15,3 g af den i eksempel 11 c) fremstillede ester suspenderes i 1 N NaOH og koges under tilbagesvaling til en klar opløsning (30-40 minutter). Derpå udfældes den fri syre kold. Der fås krystaller med smp. 293-294°C.

15 e) 4-(3-pyridyloxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

12 g 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(3-pyridyloxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre i 240 ml iseddike hydrogeneres med 3 g 10% 's palladium/kul ved 100°C og et hydrogen-tryk på 20 atm. i 12 timer i autoklav. Derpå filtreres der,
20 **hvorefter filtratet inddampes, og reanensen omkrystalliseres af** CH₃OH/H₂O. Der fås krystaller med smp. 247-248°C.

Eksempel 12

4-(3-Pyridyloxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

25 a) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(3-pyridyloxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-benzoesyremethylester.

Til 20 g (0,052 mol) 3-amino-5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-(3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester
30 i en opløsning af 100 ml iseddike og 100 ml methylenchlorid sættes ved kogeværme 15 ml (0,102 mol) 2,5-dimethoxy-2-methyltetrahydrofuran. Efter 10 minutters kogning under tilbagesvaling afkøles der (TLC-kontrol), og blandingen sættes til 500 ml isvand. Methylenchlorid-
35 laget fraskilles, den vandige opløsning ekstraheres

0

endnu en gang med 100 ml methylenchlorid, og de kombine-
rede, tørrede methylenchloridekstrakter inddampes, og
remanensen udrides med ether. Der fås krystaller med
smp. 194-196°C.

5

b) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(3-pyridyloxy)-5-
-sulfamoylbenzoesyre.

10

11,6 g af den ifølge eksempel 12 a) fremstillede
ester suspenderes i 1 N NaOH og opvarmes under tilbagesva-
ling til en klar opløsning. Efter afkøling og filtrering af
opløsningen udfældes den fri syre med 4 N HCl (pH 2-3).
Der fås krystaller med smp. 284-285°C.

15

c) 4-(3-pyridyloxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-
-5-sulfamoylbenzoesyre.
Der gås frem analogt med den i eksempel 11 e)
beskrevne fremgangsmåde. Der fås krystaller med smp.
264-265°C.

Eksempel 13

20

4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-3-(2,5-dimethyl-
-1-pyrrolidinyl)-5-sulfamoylbenzoesyre.

a) 5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-4-(6-
-methyl-3-pyridyloxy)-3-nitro-benzoesyremethylester.

25

Der gås frem analogt med den i eksempel 11 a) be-
skrevne fremgangsmåde med kaliumsaltet af 3-hydroxy-6-
-methylpyridin. Efter omkrystallisation af DMF/CH₃OH
fås lysegule krystaller med smp. 149-150°C.

b) 3-amino-5-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-
-4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester.

30

Der gås frem analogt med den i eksempel 11 b) be-
skrevne fremgangsmåde. Der omkrystalliseres af methanol.
Smp. 150°C.

c) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(6-methyl-3-pyri-
dyloxy)-5-N,N-dimethylaminomethylenaminosulfonyl-
-benzoesyremethylester.

35

Til 29,6 g (0,075 mol) "aminester" (13 b) i
300 ml iseddike sættes dråbevis ved kogevarme 26 ml
(0,23 mol) acetonylacetone. Efter 1 1/2 times omrøring

0

under tilbagesvaling sættes blandingen til 1 liter isvand. Efter tilsætning af 2 N NaOH henstilles blandingen natten over i isskab, hvorved et bundfald fælder ud. Der fås krystaller med smp. 212-213°C.

5

d) 3-N-(2,5-dimethylpyrrolo)-4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

20 g af den ifølge eksempel 13 c) fremstillede ester opvarmes under tilbagesvaling i 150 ml 2 N NaOH til en klar opløsning, og den fri syre udfældes kold med 4 N HCl. Der fås krystaller med smp. 292-293°C (omkrystallisation af CH₃OH/H₂O).

e) 4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidiny)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

15 10 g af den ifølge eksempel 13 d) fremstillede forbindelse hydrogeneres i 150 ml iseddike i nærværelse af 3 g 10%'s palladium/kul ved 100°C og 20 atm. hydrogentryk i 15 timer i en autoklav. Efter filtrering indampes der, og remanensen omkrystalliseres af CH₃OH/H₂O. 20 Der fås krystaller med smp. 246-247°C.

Eksempel 14

4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidiny)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

25 a) 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(6-methyl-3-pyridyl)-oxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

Til 19,6 g (0,05 mol) 3-amino-5-dimethylamino-methylenaminosulfonyl-4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-benzoesyremethylester i en opløsning af 100 ml iseddike og 100 ml methylenchlorid sættes ved kogeværme 30 15 ml (0,1 mol) 2,5-dimethoxy-2-methyltetrahydrofuran. Efter 10 minutters kogning under tilbagesvaling afkøles der, og blandingen sættes til 500 ml isvand. Methylenchloridlaget fraskilles, den vandige opløsning ekstraheres endnu en gang med 100 ml methylenchlorid, 35 og de kombinerede, tørrede methylenchloridekstrakter indampes. Remanensen udrides med ether, frafiltres res ved sugning, suspenderes i 2 N NaOH og opvarmes

0 under tilbagesvaling til en klar opløsning. Den fri syre udfældes med 4 N HCl efter afkøling og filtrering af opløsningen. Der fås krystaller med smp. -

176-178°C (omkrystallisation fra CH₃OH/H₂O).

5 b) 4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-3-(2-methyl-1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoyl-benzoesyre.

18 g 3-N-(2-methylpyrrolo)-4-(6-methyl-3-pyridyloxy)-5-sulfamoyl-benzoesyre hydrogeneres i 350 ml is-eddike med 6 g 10%'s palladium/kul ved 100°C og 20 atm. hydrogentryk i 15 timer i en autoklav. Efter filtrering ind-
10 dampes der, og remanensen omkrystalliseres fra CH₃OH/H₂O. Der fås krystaller med smp. 253-254°C.

15 Salidiuretisk virkning

Følgende forbindelser undersøges for deres salidiuretiske virkning:

(1) 4-(4-methylphenoxy))-3-(2-methyl-1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre,

20 (2) 4-(4-methylphenoxy)-3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre,

(3) 4-(4-methylphenoxy)-3-(1-pyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre og

(4) 4-(4-methylphenoxy)-3N(3-methylpyrrolidiny1)-5-sulfamoylbenzoesyre.

25 Forbindelserne nr. 1 og 2 er forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og forbindelserne 3 og 4 er kendt fra svensk patentansøgning nr. 7.802.175-5.

Rotter, som vejer 100 til 200 g, og som man har undraget føde i 24 timer forud for forsøgets begyndelse, men
30 som har modtaget vand ad libitum, modtager 50 mg/kg af forbindelsen ved hjælp af et rør i maven (i 0,5 ml 2%'s stivelsesopløsning) uden yderligere vandtilførsel. Grupper på tre dyr anbringes igen i diuresetrage. I de første fem timer
35 måles urinudskillelsen hver time, derefter måles en urinprøve opsamlet fra 5 til 24 timer. Forbindelsernes saluretiske virkning vises ved de udskilte mængder natrium- og kaliumioner, bestemt flammefotometrisk (Eppendorf flammefotometer), og ved mængden af udskilte chloridioner, målt ved argen-

0

tiometrisk og potentiometrisk endepunkttitrering (Aminco-Cotlove chlorid-titreringsapparat). Udskillelsesværdierne beregnes i ml/kg (urin) og i mmol/kg (ioner).

I tabel I sammenlignes de udskilte værdier af ioner og ionforhold af forbindelserne nr. 1 og 2 med værdierne for forbindelserne nr. 3 og 4.

10 Tabel I: Urinudskillelsesværdier (rotter)

Forbindelse	Urin (ml/kg)	Na ⁺ (*)	K ⁺ (*)	Cl ⁻ (*)	Na ⁺ /K ⁺	$\frac{Cl^-}{Na^+ + K^+}$
1	78,7	8,5	1,8	9,6	4,7	0,9
2	54,3	7,2	1,2	6,6	5,6	0,8
3	64,0	6,4	1,7	8,0	3,7	1,0
4	71,4	7,0	1,8	8,2	4,0	0,9

20 *) (mmol/kg)

Forholdene Na⁺/K⁺ og Cl⁻/(Na⁺ + K⁺) giver oplysninger om de undersøgte forbindelsers egenskaber. Et fordelagtigt Na⁺/K⁺-forhold, dvs. høj natriumudskillelse med lav kaliumudskillelse, er altid ønskeligt. Den udskilte mængde chlorid er en vigtig værdi for den samlede anionudskillelse. Imidlertid giver kvotienten Cl⁻/(Na⁺ + K⁺) ikke et sandt billede af graden af en forbindelses saluretiske virkning, men den indicerer kvaliteten af dens virkning. En kvotient nær 1,0 viser sand salurese; en kvotient, der er klart lavere end 1,0, viser mulig inhibering af kulsyreanhydrase og en mulig bicarbonatudskillelse.

Konklusion

35 Som kvotienten Cl⁻/(Na⁺ + K⁺) viser, er de fire forbindelser typiske saluretika.

0

Forbindelserne nr. 1 og 2 adskiller sig ved signifikant forøgede udskillelsesforhold af Na^+/K^+ i sammenligning med forbindelserne nr. 3 og 4. Som pointeret ovenfor er en høj natriumudskillelse og en lav kaliumudskillelse fordelagtig og altid ønskelig. Forbindelserne ifølge opfindelsen opfylder disse behov og overgår de kendte forbindelser nr. 3 og nr. 4.

10

15

20

25

30

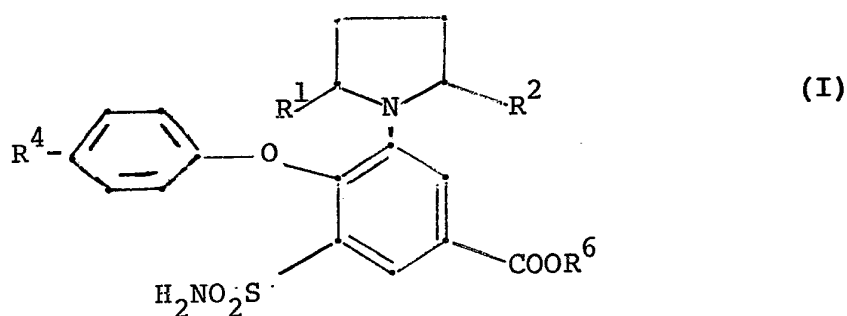
35

P A T E N T K R A V.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede
3-(1-pyrrolidiny1)sulfamoylbenzoesyrederivater med den almene
formel I

5

10

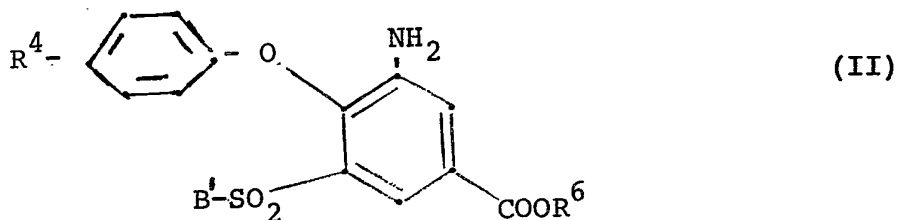


15

hvor

R^1 og R^2 begge betyder methyl, eller én af grupperne R^1
 eller R^2 betyder methyl, og den anden betyder hydrogen,
 R^4 betyder hydrogen eller C_{1-2} -alkyl,
 R^6 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl,
 eller farmaceutisk acceptable salte deraf med baser eller
 syrer, k e n d e t e g n e t v e d, at 3-aminobenzoesyrederi-
 vater med den almene formel II

30

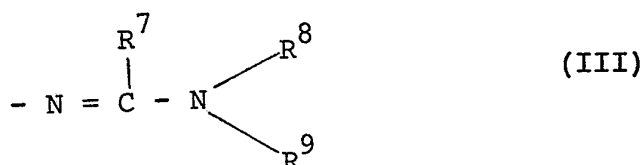


35

hvor

R^4 og R^6 har de ovenfor anførte betydninger, og
 B' enten betyder gruppen NH_2 eller gruppen III

5

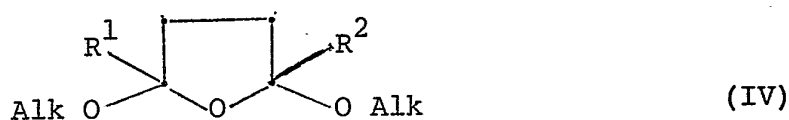


10

hvor

R^7 , R^8 og R^9 betyder lavere alkyl, idet R^7 imidlertid også
 kan betyde hydrogen, og/eller to af substituenterne også kan
 15 være cyclisk forbundet med hinanden,
 omsættes med 2,5-dialkoxytetrahydrofuraner med formlen IV

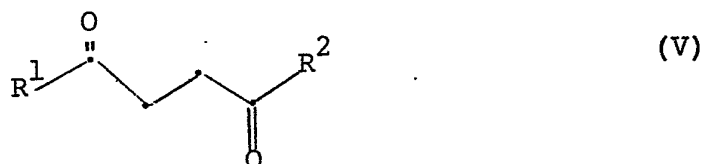
20



25

eller med γ -dioxoforbindelser med formlen V

30



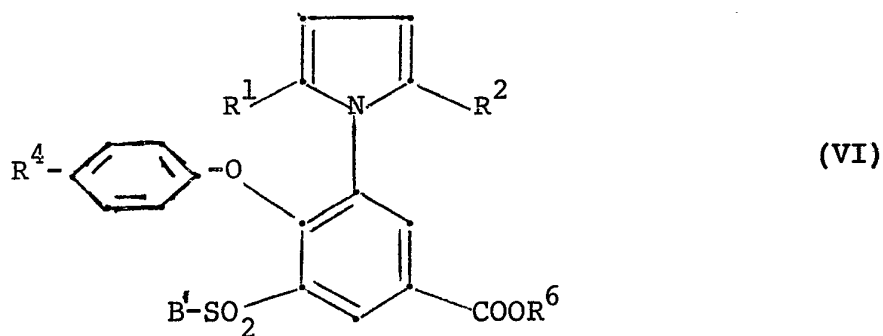
35 hvor

R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og

Alk betyder lavere alkyl med 1-4 carbonatomer, og de dannede forbindelser med formlen VI

5

10



15

hvor i grupperne R^1 - R^6 og B' har de ovenfor anførte betydninger, reduceres og før eller efter reduktionen eventuelt hydrolyseres, og de fremkomne forbindelser med formlen (I), hvor $R^6 = H$, eventuelt forestres med en alkanol med 1-4 carbonatomer, og/eller de fremkomne forbindelser med formlen (I) overføres i farmaceutisk acceptable salte med syrer eller baser.