



Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 10.VI.1964 (P 104 835)

Pierwszeństwo: 11.VI.1963 Szwajcaria

Opublikowano: 30. I. 1967

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c 143/78

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Adolf J. Lindenmann, dr Conrad Brüsche-
weiller

Właściciel patentu: SANDOZ A.G., Bazyleja (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania amidów kwasów 3-sulfamoylo-4-chloro- i 3-sul-
famoylo-4-fluorobenzoowego**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania amidów kwasów 3-sulfamoylo-4-chlorobenzoowego i 3-sulfamoylo-4-fluorobenzoowego o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub fluoru, a Het oznacza jedno- lub dwucykliczną, nasyconą lub nienasyconą resztę heterocykliczną, która przez zawarty w niej atom azotu lub przez jeden z zawartych w niej atomów azotu związana jest z azotem grupy benzamidowej.

Według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1 w ten sposób, że haloidek 3-halogenosulfonylo-4-halogenobenzoilu o ogólnym wzorze 2, w którym Hal posiada wyżej podane znaczenie a Hal' oznacza chlor lub brom, kondensuje się z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym Het posiada wyżej podane znaczenie, i tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 4, w którym Hal, Hal' i Het posiadają wyżej podane znaczenie, zadaje się amoniakiem. Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 mogą być w znany sposób przeprowadzone w sole kwasów nieorganicznych lub organicznych, jeżeli reszta heterocykliczna posiada jeszcze dalszy atom azotu poza azotem związanym z atomem azotu grupy benzamidowej. Aminy o ogólnym wzorze 3 mogą być stosowane zarówno jako wolne zasady jak też w postaci soli.

Sposób według wynalazku korzystnie prowadzi się następująco: Do zawiesiny lub roztworu haloideku 3-halogenosulfonylo-4-halogenobenzoilu o wzorze 2 w obojętnym rozpuszczalniku, jak na przykład

2

acetonie, chloroformie, benzenie lub chlorobenzenie, dodaje się sól aminy o ogólnym wzorze 3 i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu kilku godzin. Po ochłodzeniu albo odsącza się na nuczcy wykryształizowany produkt reakcji, albo odparowuje się roztwór reakcyjny do sucha. Odsączony osad lub pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w chloroformie, i roztwór wprowadza do nadmiaru ciekłego amoniaku. Całość pozostawia się następnie w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku, odparowuje roztwór do sucha i oczyszcza otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 znanymi metodami na przykład przez krystalizację lub chromatografię.

Jako haloideki 3-halogenosulfonylo-4-halogenobenzoilu można w sposobie według wynalazku stosować, na przykład chlorek 3-chlorosulfonylo 4-chlorobenzoilu, chlorek 3-bromosulfonylo-4-chlorobenzoilu, bromek 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, bromek 3-bromosulfonylo-4-chlorobenzoilu, chlorek 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzoilu, bromek 3-bromosulfonylo-4-fluorobenzoilu lub bromek 3-bromosulfonylo-4-fluorobenzoilu.

Chlorek 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu można otrzymywać, na przykład przez ogrzanie roztworu kwasu 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoowego w chlorku tionylu do temperatury 100° lub przez reakcję równocząsteczkowych ilości kwasu 3-chloro-

sulfonylo-4-chlorobenzoowego i chlorku tionylu w obecności niewielkiej ilości dwumetyloformamidu, w chlorobenzenie jako rozpuszczalniku. Jednocyklicznymi aminami o wzorze 3, które według wynalazku mogą być stosowane, są na przykład 1-aminopiperydyna, 1-aminopiprol, 1-aminopirolidyna, 4-aminomorfolina, 4-aminotiomorfolina, 1-aminopiperazyna, 4-amino-1,2,4-triazol, 3-amino-2-keto-1-3-oksazolidyna 1-amino-2-ketoimidazolidyna, 1-amino-2-ketoimidazolidyna, 1-amino-2-tioimidazolidyna, 1-amino-2,4-dwuketoimidazolidyna (1-aminohydantoina), 1-amino-2-keto-czterowodoro (1H) pirymidyna, 1-aminoazacyklooktan, 1-amino-1,4-diazacykloheptan, 1-amino-1,5-diazacyklooktan oraz ich podstawione przy jednym atomie węgla niższe pochodne jedno-, dwu-, trój- lub czteroalkilowe.

Jako aminy dwupierścieniowe o ogólnym wzorze 3 mogą być stosowane na przykład 8-amino-8-azadwucyklo (3,2,1) oktan, 6-metoksy-8-amino-8-azadwucyklo (3,2,1) oktan, 3-amino-3-metylo-3,8-dwuaazadwucyklo-(3,2,1) oktan, 9-amino-9-azadwucyklo (3,3,1) nonan, 1-amino-1,2,3,4-czterowodorochinolina, 2-amino-1,2,3,4-czterowodorozochinolina lub 2-amino-izochinolina.

Sposób według wynalazku jest znacznie korzystniejszy od dotychczas znanych sposobów wytwarzania heterocyklicznych związków o ogólnym wzorze 1. Stosowane jako produkty wyjściowe haloidki 3-halogenosulfonylo-4-halogenbenzoilu o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się łatwo w skali technicznej i oczyszcza przez zwykłą destylację. Również produkty końcowe, związki sulfamylowe o ogólnym wzorze 1, można otrzymywać w jednym procesie przez reakcję związku wyjściowego o ogólnym wzorze 2 z aminą o ogólnym wzorze 3 i dodatkowe zadziałanie amoniakiem, bez konieczności wyosobniania powstających przy tym produktów przejściowych o ogólnym wzorze 4. Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 są w temperaturze pokojowej stałymi krystalicznymi związkami i jeżeli reszta heterocykliczna posiada jeszcze dalszy atom azotu, poza azotem związanym z atomem azotu grupy benzamidowej, mogą one z organicznymi i nieorganicznymi kwasami tworzyć stałe w temperaturze pokojowej krystaliczne sole. Jako sole wytwarza się przede wszystkim chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, maloniany, fumarany, maleiniany, winiany, sześciowodorobenzoesany lub p-toluenosulfoniany.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki i ich sole odznaczają się przede wszystkim silnym działaniem salidiuretycznym, mają więc zastosowanie jako środki moczopędne. Ponadto pochodne te wykazują silne działanie obniżające ciśnienie krwi. Działanie to występuje również po podaniu doustnym co jest bardzo ważne w terapeutycznym zastosowaniu. Szczególnie ważna jest niewielka toksyczność i dobre znoszenie przez organizm związków otrzymanych sposobem według wynalazku. Amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego znalazł już szerokie kliniczne zastosowanie jako salureticum. Amid kwasu N-[trans-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego może mieć zastosowanie w terapii jako środek obniżający ciśnienie krwi. Nowe związki mogą być stosowane

jako leki bezpośrednio lub w postaciach odpowiednich do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego. Celem otrzymania odpowiednich postaci leku związki otrzymane sposobem według wynalazku miesza się z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi.

Jako środki pomocnicze stosuje się np. do tabletek i drażetek cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy i tym podobne substancje. Do syropów stosuje się roztwory cukru trzcinowego, cukru inwertowanego, glukozy i tym podobne, do preparatów iniekcyjnych-wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd. do czopków naturalne lub utwardzone oleje i woski itd. Zestawy te mogą poza tym zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, zapachowe itd. Następujące przykłady wyjaśniają przeprowadzenie sposobu według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Amid kwasu N-[piperydylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego

Zawiesinę 5,5 g chlorku-3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu w 20 ml chloroformu zadaje się podczas mieszania i chłodzenia małymi porcjami 2,8 g chlorowodorku N-aminopiperydyny. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną podczas dalszego mieszania w ciągu 2,5 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Roztwór reakcyjny odparowuje się następnie do sucha i pozostałość rozpuszcza w 15 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy zadaje się 60 ml ciekłego amoniaku i pozostawia w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia nadmiaru amoniaku, po czym odparowuje do sucha i pozostałość chromatografuje na tlenku glinu. Amid kwasu N-[piperydylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego eluuje się mieszaniną chloroformu i metanolu w stosunku 9:1. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru naftowego pochodna kwasu benzoowego topnieje w temperaturze 237-238°.

Używany jako materiał wyjściowy chlorek 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu otrzymuje się następująco: mieszaninę 10,2 kwasu 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoowego i 23,2 g chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu godziny podczas mieszania do temperatury 100°, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się następnie w próżni w temperaturze 40° i pozostały chlorek 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu destyluje w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia 150-152° przy 0,6 mm słupa rtęci.

Przykład II. Amid kwasu N-[tiomorfolinylo-4']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego

Do roztworu 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu w 20 ml chloroformu dodaje się podczas mieszania w temperaturze pokojowej małymi porcjami 3,1 g chlorowodorku N-aminotiomorfoliny. Następnie ogrzewa się zawiesinę w ciągu 2,5 godzin do temperatury 130°, odparowuje do sucha i rozpuszcza stałą pozostałość w 15 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy dodaje się powoli do 60 ml ciekłego amoniaku i pozostawia w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się amoniaku, po czym odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość chro-

matografuje się na tlenku glinu, przy czym amid kwasu N-[1-chloromorfolinyl-4']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego eluuje się mieszaniną chloroformu i metanolu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu i metanolu pochodna benzoowa topnieje w temperaturze 239 - 240° (z rozkładem).

Przykład III. Amid kwasu N-[2'-metylomorfolinyl-4']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego. Roztwór 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoilu w 20 ml benzenu zadaje się w temperaturze pokojowej podczas mieszania porcjami 3,1 g chlorowodoru 4-amino-2-metylmorfoliny. Następnie ogrzewa się zawiesinę do wrzenia w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje mieszaninę reakcyjną w próżni do sucha. Pozostałość zawiesza się w 15 ml chloroformu, dodaje powoli do 60 ml ciekłego amoniaku i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po ulotnieniu się nadmiaru amoniaku odparowuje się w próżni do sucha, pozostałość zawiesza w mieszaninie 100 ml wody i 200 ml octanu etylu i dobrze wytrząsa, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Po oddzieleniu fazy wodnej suszy się roztwór octanu etylu w próżni i chromatografuje pozostałość na tlenku glinu. Amid kwasu N-[2-metylomorfolinyl-4']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego przy przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 260 - 261° (z rozkładem).

Przykład IV. Amid kwasu N-[4'-n-butylo-piperazynyl-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego. Roztwór 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoilu w 20 ml chlorobenzenu zadaje się w temperaturze pokojowej podczas mieszania porcjami dwuchlorowodoru 4,6 g 1-n-butylo-4-aminopiperazyny. Następnie ogrzewa się zawiesinę w ciągu 12 godzin w temperaturze 100°. Krystaliczny amid kwasu N-[4'-n-butylo-piperazynyl-1']-3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoowego odsącza się, zawiesza w 10 ml chloroformu i dodaje powoli do 60 ml ciekłego amoniaku.

Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku i następnie odparowuje do sucha. Stałą pozostałość zawiesza się w 150 ml wody i 200 ml octanu etylu i dobrze wstrząsa. Po odsączeniu nierozpuszczonych substancji przesącz chromatografuje się na tlenku glinu, przy czym amid kwasu N-[4'-n-butylo-piperazynyl-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego eluuje się mieszaniną chloroformu i metanolu w stosunku 9:1. Temperatura topnienia 196 - 198° (z rozkładem) z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład V. Amid kwasu N-[4'-izopropyl-piperazynyl-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego.

Roztwór 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoilu w 20 ml benzenu zadaje się w temperaturze pokojowej podczas mieszania 4,3 g dwuchlorowodoru 1-izopropyl-4-aminopiperazyny. Zawiesinę ogrzewa się następnie do wrzenia w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Krystaliczny amid kwasu N-[4'-izopropyl-piperazynyl-1']-3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoowego odsącza się, zawiesza w 10 ml chloroformu i dodaje powoli do 60 ml ciekłego amoniaku, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Roztwór pozostawia się

w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku, po czym odparowuje do sucha. Stałą pozostałość zawiesza się w mieszaninie 150 ml wody i 250 ml octanu etylu i dobrze wytrząsa, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Po oddzieleniu fazy wodnej roztwór octanu etylu suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Pozostały amid kwasu N-[4'-izopropyl-piperazynyl-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru w temperaturze 213-214°.

Przykład VI. Amid kwasu N [cis-2', 6'-dwumetylo-piperidylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzo-

a) do roztworu 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoilu w 20 ml chlorobenzenu dodaje się podczas mieszania w temperaturze pokojowej małymi porcjami 3,3 g chlorowodoru 1-amino-cis-2,6-dwumetylo-piperidylo-1'-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego. Po wysuszeniu w próżni w temperaturze 100° zawiesza się sulfochlorek w 15 ml chloroformu i ostrożnie wprowadza do 60 ml ciekłego amoniaku. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku i następnie odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość chromatografuje się na tlenku glinu, przy czym amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylo-piperidylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego eluuje się mieszaniną chloroformu i metanolu w stosunku 9:1. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru pochodna kwasu benzoowego topnieje w temperaturze 235-237°.

b) Do roztworu 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoilu w 20 ml benzenu dodaje się podczas mieszania w temperaturze pokojowej małymi porcjami 3,3 g chlorowodoru 1-amino-cis-2,6-dwumetylo-piperidylo-1'-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego. Następnie ogrzewa się zawiesinę w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, odsącza się krystaliczny amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylo-piperidylo-1']-3-chlorosulfonilo-4-chlorobenzoowego i odparowuje przesącz w próżni do sucha. Po krótkim wysuszeniu dodaje się krystaliczną pozostałość po odsączeniu ostrożnie do 60 ml ciekłego amoniaku, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku. Następnie zawiesza się stałą pozostałość w mieszaninie 125 ml wody i 250 ml octanu etylu, dobrze wytrząsa, odsącza i po oddzieleniu wodnej fazy suszy roztwór octanu etylu nad siarczanem magnezowym oraz odparowuje octan etylu w próżni. Pozostałość i odsączony osad łączy i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i eteru. Amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylo-piperidylo-1']-3-sulfamyl-4-chlorobenzoowego topnieje w temperaturze 236°.

Pozostałość po odparowaniu przesączonego roztworu benzenowego daje po analogicznej przeróbce i po działaniu amoniakiem również jeszcze nie-

wielką ilość amidu kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego.

c) Do roztworu 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu w 20 ml chlorobenzenu dodaje się podczas mieszania w temperaturze pokojowej małymi porcjami 3,3 g chlorowodoru 1-amino-cis-2,6-dwumetylopiperydydy. Roztwór ogrzewa się następnie w ciągu 2,5 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość zawiesza się w 15 ml chloroformu i dodaje ostrożnie do 60 ml ciekłego amoniaku. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku i odparowuje następnie w próżni do sucha. Pozostałość chromatografuje się na tlenku glinu, przy czym amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego eluuje się mieszaniną chloroformu i metanolu w stosunku 9:1. Temperatura topnienia 235—236°, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru.

d) Do roztworu 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu w 20 ml absolutnego benzenu dodaje się podczas mieszania w temperaturze pokojowej małymi porcjami 3,3 g chlorowodoru 1-amino-cis-2,6-dwumetylopiperydydy. Zawiesinę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Odsąca się krystaliczny amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoesowego i odparowuje przesącz w próżni do sucha. Pozostałość po sączeniu zawiesza się w 10 ml chloroformu i dodaje ostrożnie do 60 ml ciekłego amoniaku. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku. Chloroform oddestylowuje się w próżni, stałą pozostałość zawiesza w mieszaninie 100 ml wody i 250 ml octanu etylu i dobrze wytrząsa. Oddziela się roztwór octanu etylu, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość stanowi amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru topnieje w temperaturze 232—234°C.

e) Do roztworu 5,5 g chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu w 15 ml benzenu wkrapla się w temperaturze pokojowej podczas mieszania roztwór 2,58 g 1-amino-cis-2,6-dwumetylopiperydydy w 5 ml benzenu, przy czym następuje lekkie podwyższenie temperatury i zabarwienie się roztworu na czerwono. Po 12 godzinach ogrzewania pod chłodnicą zwrotną i ochłodzeniu odsąca się krystaliczny amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoesowego, zawiesza go w 10 ml chloroformu i powoli wprowadza do 60 ml ciekłego amoniaku, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej aż do ulotnienia się nadmiaru amoniaku, a następnie odparowuje w próżni do sucha.

Pozostałość zawiesza się w mieszaninie 100 ml wody i 200 ml octanu etylu i dobrze wstrząsa, sączy i po oddzieleniu fazy wodnej osusza roztwór w octanie etylu nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość

i nierozpuszczony osad łączy się i przekrystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru. Otrzymany amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego topnieje w temperaturze 234—235°.

f) W sposób analogiczny jak w przykładzie VI e można otrzymać amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego z chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu i chlorowodoru 1-amino-cis-2,6-dwumetylopiperydydy przy zastosowaniu acetonu jako rozpuszczalnika.

Przykład VII. Amid kwasu N-[2', 2', 6', 6'-czterometylopiperydylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego. Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu, 1-amino-2, 2, 6, 6-czterometylopiperydydy i amoniaku. Temperatura topnienia 279—280° z mieszaniny chloroformu i metanolu.

Przykład VIII. Amid kwasu N-[2', 6'-dwumetylomorfolinilo-4'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego. Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną pochodną z chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu, 4-amino-2,6-dwumetylomorfoliny i amoniaku. Temperatura topnienia 263—265° (z rozkładem) z metanolu.

Przykład IX. Amid kwasu N-[2', 5'-dwumetylopirolilo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego. Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu, 1-amino-2,5-dwumetylopirolu i amoniaku. Temperatura topnienia 209—211° z mieszaniny chloroformu i metanolu.

Przykład X. Amid kwasu N-[pirolidynylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego. Analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu, chlorowodoru 1-aminopirolidyny, (temperatura topnienia 116—118°) i amoniaku. Temperatura topnienia 185—186° z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład XI. Amid kwasu N-[azacyklooktylo-1'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego. Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chlorku 3-chlorobenzoiu, 1-aminoazacyklooktanu i amoniaku. Temperatura topnienia 143—144° z mieszaniny etanolu i eteru.

Przykład XII. Amid kwasu N-[8'-azadwucyklo-3, 2, 1/ oktylo-8'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego

Analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chlorku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoiu, chlorowodoru 8-amino-8-azadwucyklo-8-azadwucyklo (3, 2, 1) oktanu (temperatura topnienia 240—242°) i amoniaku. Temperatura topnienia 234—236° z mieszaniny chloroformu i eteru.

Przykład XIII. Amid kwasu N-[1', 2', 4', -triazolilo-4'/]-3-sulfamilo-4-chlorobenzoesowego. Analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chlorku 3-chlo-

rosulfonylo-4-chlorobenzoilu, chlorowodorku 4-amino- 1, 2, 4-triazolu (temperatura topnienia 150—152°) i amoniaku. Uzyskany produkt topnieje w temperaturze 297—298° z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody.

Przykład XIV. Amid kwasu N-[1', 2', 3', 4'-czterowodorochinolo-1']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymujemy wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 1-amino-1, 2, 3, 4-czterowodorochinolin i amoniaku. Temperatura topnienia 270—272° z mieszaniny metanolu i chloroformu.

Przykład XV. Amid kwasu N-[tiomorfolino-4']-3-sulfamilo-4-fluorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzoilu chlorowodorku N-amino-tiomorfoliny i amoniaku. Temperatura topnienia 250—252° z metanolu.

Stosowany jako substancja wyjściowa chlorek 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzoilu otrzymuje się następująco: mieszaninę 23,8 g kwasu 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzooesowego i 58,0 g chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu godziny, podczas mieszania, do temperatury 100°, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się następnie w próżni w temperaturze 40° i pozostały chlorek 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzoilu destyluje w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia 127—129° przy 0,7 mm Hg.

Przykład XVI. Amid kwasu N-[cis-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1']-3-sulfamilo-4-fluorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzoilu, cis-2,6-dwumetylo-1-aminopiperydiny i amoniaku. Temperatura topnienia 248—250° z mieszaniny etanol/ eter naftowy.

Przykład XVII. Amid kwasu N-[2'-etylopiperydylo-1']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 1-amino-2-etylopiperydiny i amoniaku. Temperatura topnienia 230—232° z mieszaniny etanolu i eteru.

Przykład XVIII. Amid kwasu N-[3', 5'-dwumetylomorfolinylo-4']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 4-amino-3,5-dwumetylomorfoliny i amoniaku. Temperatura topnienia 220—222° z mieszaniny metanolu i eteru dwuizopropylowego.

Przykład XIX. Chlorowodorek amidu kwasu N-[5-metylo-1', 5'-dwaazacyklooktylo-1']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się amid kwasu N-[5'-metylo-1', 5'-dwaazacyklooktylo-1']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 1-amino-5-metylo-dwaazacyklooktanu i amoniaku. Następnie tworzy się w znany sposób chlorowodorek za pomocą etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego. Temperatura topnienia 170° (z rozkładem) z mieszaniny etanolu i eteru.

Przykład XX. Amid kwasu N-[morfolinylo-4']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, N-amino-morfoliny i amoniaku. Temperatura topnienia 267—268° z acetonu.

Przykład XXI. Amid kwasu N-[piperydylo-1']-3-sulfamilo-4-fluorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-fluorobenzoilu, chlorowodorku N-aminopiperydiny i amoniaku. Temperatura topnienia 220° z etanolu.

Przykład XXII. Amid kwasu N-[2'-keto-1', 3'-oksyzolidinylo-3']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 3-amino-1', 3'-oksazolidonu-2/ i amoniaku. Temperatura topnienia 182—183°, z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład XXIII. Amid kwasu N-[2-metylopiperydylo-1']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie VI pod c) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 1-amino-2-metylopiperydiny i amoniaku. Temperatura topnienia 207—209° z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład XXIV. Amid kwasu N-9-azadwucyklo [3, 3, 1] nonylo-9'-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

Analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, chlorowodorku 9-amino-9-azadwucyklo [3, 3, 1] nonanu i amoniaku. Temperatura topnienia 259—260° z mieszaniny chloroformu i metanolu.

Przykład XXV. Amid kwasu N-[trans-2', 6'-dwumetylopiperydylo-1']-3-sulfamilo-4-chlorobenzooesowego

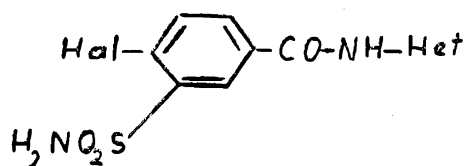
Analogicznie jak w przykładzie VI pod e) otrzymuje się wymienioną w tytule pochodną z chloroku 3-chlorosulfonylo-4-chlorobenzoilu, 1-amino-trans-2,6-dwumetylopiperydiny i amoniaku. Temperatura topnienia 234—236°, z mieszaniny metanolu i chloroformu.

Zastrzeżenia patentowe

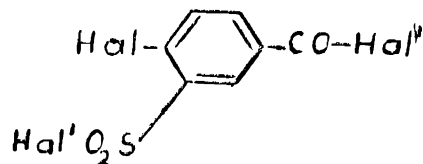
Sposób wytwarzania amidów kwasów 3-sulfa-

mylo-4-chloro- i 3-sulfamilo-4-fluorobenzoeso-
wego o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza
atom chloru lub fluoru, a Het oznacza jedno-
lub dwucykliczną, nasyconą lub nienasyconą he-
terocykliczną resztę, związaną przez zawarty w
niej atom azotu lub przez jeden z zawartych
w niej atomów azotu z azotem grupy benzami-
dowej, **znamienny tym**, że haloidek 3-halogenosul-
fonylo-4-halogenobenzoilu o ogólnym wzorze 2,
w którym Hal posiada wyżej wymienione zna-

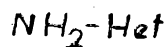
czenie, a Hal' oznacza chlor lub brom, kondensuje
się z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym Het
posiada wyżej podane znaczenie, w postaci wolnej
zasady lub soli i utworzony związek o ogólnym
wzorze 4 poddaje się reakcji z amoniakiem i otrzy-
many związek o ogólnym wzorze 1 przepro-
wadza się w sól addycyjną, jeżeli reszta hete-
rocykliczna posiada jeszcze dalszy atom azotu
poza azotem związanym z atomem azotu grupy
benzamidowej.



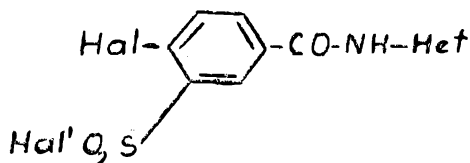
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4