

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLmányi
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLmány

(11) Lajstromszám:

198197 B

(51) Int. CL⁴

(22) Bejelentés napja: 1987.07.22. (21) (3382/87)

C 07 D 307/79

C 07 D 311/04

C 07 D 263/56

C 07 D 265/36

C 07 D 317/62

C 07 D 319/18

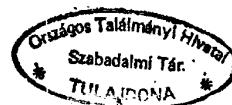
C 07 B 45/04

(30) Bejelentés elsőbbsége:

(889 141) 1986.07.23. US

(40) Közzététel napja: 1987.11.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1989.11.28.



(72) Feltalálók:

AIKINS James Abraham,
TAO Eddie Vi-Ping, Indianapolis,
Indiana, US

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana, US

(54) ELJÁRÁS BICIKLUSOS AROMÁS SZULFONAMIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

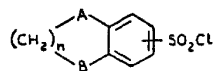
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (VI) általános képletű - ahol

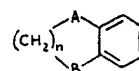
n jelentése 1 vagy 2,

A és B jelentése oxigénatom, és az -SO₂Cl csoport a fenilgyűrűnek az A vagy B oxigénatomhoz képest p-helyzetű szénatomján helyezkedik el -

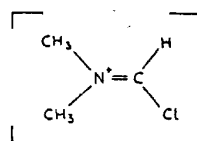
kétgyűrűs, aromás szulfonamidok előállítására, melynek során a (IV) általános képletű vegyületet - ahol n, A és B a fenti - 1 - 1,2 mólegyenértéknyi (V) képletű Vilsmeier reagenssel reagáltatják, 80 - 125 °C hőmérsékleten, majd a keletkezett (III) általános képletű szulfonil-kloridot ammóniával vagy ammónium-hidroxiddal reagáltatják.



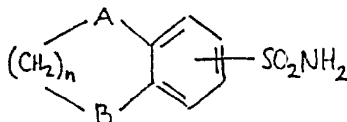
(III)



(IV)



Cl⁻ SO₃ (V)



(VI)

A leírás terjedelme: 3 oldal, 1 rajz-6 ábra

HU 198197 B

A találmány tárgya eljárás (VI) általános képletű kétgyűrűs, aromás szulfonamidok előállítására.

Az (I) általános képletű benzolszulfonil-karbamidok, ahol R jelentése egy szerves gyök, jól ismertek a szakterületen. E vegyületek néhány előállítási módszere ismert, és ezeket Kurzer foglalja össze (Chem.Rev., 50:1 /1952/). Egyik eljárás szerint a (II) általános képletű szubsztituált benzolszulfon-amidot $O=C=N-R_1$ általános képletű izocianáttal reagáltatjuk.

Sok esetben a kívánt szulfonamid kereskedelmi forgalomból nem szerezhető be, és meg kell szintetizálni. Az ilyen vegyületeket rutinszerűen előállíthatjuk a szulfonil-klorid származék előállításával, majd ammónium-hidroxiddal vagy ammóniával történő ammonolízissel.

A szulfonil-kloridok előállítására ismert néhány módszer a szakirodalomban: Sah és munkatársai ismertetnek egy eljárást a szulfonil-kloridok szintézisére (J.Med.Chem., 12: 938 /1969/), ami Meerwein eljárásaként ismert. A Meerwein eljárás szerint analint diazotálnak, majd réz(II)-kloridot, tömény sósavat és kéndioxidos jégecetet tartalmazó oldattal reagáltatják.

Breuer és munkatársai (Chimie Therapeutique, 659 /1979/) két módszert írnak le a kétgyűrűs aromás szulfonil-kloridok szintézisére. Az első módszer szerint a kétgyűrűs, aromás vegyületeket magas hőmérsékleten hidrogén-szulfáttal szulfonálják, és a szulfonsav köztiterméket klórozzák. A második módszer szerint alacsony hőmérsékleten klór-szulfonálnak, klór-szulfonsavat alkalmazva úgy a szulfonáláshoz, mint a klórozáshoz.

Breuer és munkatársai oxigéntartalmú, kétgyűrűs, aromás szulfon-amidot is szintetizáltak, nevezetesen dihidrobenzofurán-6-szulfon-amidot. A szintézisben a 3-amino-4-(β -klór-etil)-benzolszulfonamid diazóniumsóját használták, és a szintézis nem igényli a megfelelő szulfonil-kloridot.

A szakterületen eddig ismert eljárásokkal az oxigéntartalmú, kétgyűrűs, aromás szulfonil-kloridok előállítására nincs lehetőség. Sem a Shah és munkatársai által alkalmazott Meerwin eljárás, sem Breuer és munkatársai klór-szulfonálási módszere nem alkalmas az oxigéntartalmú, kétgyűrűs, aromás szulfonil-kloridok előállítására, minthogy az alkalmazott reakciókörülmények között az oxigéntartalmú gyűrű tönkremegy.

A találmány tárgya eljárás a (VI) általános képletű - ahol

n jelentése 1 vagy 2,

A és B jelentése oxigénatom, és az $-SO_2NH_2$ csoport a fenilgyűrűnek az A vagy B oxigénatomhoz képest p-helyzetű szénatomján helyezkedik el -

kétgyűrűs, aromás szulfonil-kloridok előállítására, mely abból áll, hogy a (IV) általános

képletű vegyületet (V) képletű Vilsmeier reagenssel reagáltatjuk, majd a kapott (III) általános képletű szulfonil-kloridot ammóniával vagy ammónium-hidroxiddal reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárás lehetőséget nyújt oxigéntartalmú, kétgyűrűs, aromás szulfonamidok előállítására, minthogy az alkalmazott körülmények között az oxigéntartalmú gyűrű nem károsul.

A találmány szerinti eljárás lehetőséget nyújt olyan kétgyűrűs, aromás szulfonil-kloridok előállítására, amiket, mint köztitermékeket felhasználhatunk a szulfonil-karbamidok szintézisében. A találmány szerinti eljárásnál a kétgyűrűs, aromás vegyületet Vilsmeier reagenssel reagáltatjuk, amit ekvimoláris mennyiségű szulfuril-klorid és dimetil-formamid (DMF) reagáltatásával állítunk elő. A Vilsmeier reagenst 20%-os mólféslegben alkalmazhatjuk. A klór-szulfonálást 80 - 125 °C hőmérsékleten végezzük. A reakció általában 5-9 perc alatt teljes, de a hosszabb reakcióidő nem káros.

Ha kívánt, a szulfonil-kloridot elválaszthatjuk, de nem szükséges, és könnyen átalakítható szulfon-amiddá ammónium-hidroxiddal vagy ammóniával végzett ammonolízisen keresztül az ismert módszerek szerint. Miután a szulfon-amid létrejött, izocianáttal reagáltatjuk, hogy szulfonil-karbamidhoz jussunk, mely vegyületek jól ismertek. Általában a szulfonil-karbamidokról ismeretes, hogy orálisan hipoglükémiás hatásuk van. Ezen kívül bizonyos antimikotikus hatásukat is említik. A vegyületeket mint karbodiimid származékokat is előállították.

A Vilsmeier reagens kiindulási reagensei, a dimetil-formamid és a szulfuril-klorid kereskedelmi forgalomból beszerezhetők. A kétgyűrűs, aromás kiindulási vegyületek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy az irodalomból ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti módszerrel előállított legelőnyösebb vegyület - ahol n jelentése 1 - az 1,3-benzodioxol-5-szulfonamid és a dihidrobenzo-furán-5-szulfonamid, illetve - ahol n jelentése 2 - az 1,4-benzodioxán-6-szulfonamid.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető jellegűek és a találmány általni körét semmi módon nem korlátozzák.

1. példa

Az 1,3-benzodioxol-5-szulfon-amid előállításához 38,7 g (0,52 mól) dimetil-formamidot adunk egy 500 milliliteres gömblobbikba, a lombikot lehűtjük 0 °C hőmérsékletűre, és 70,18 g (0,52 mól) szulfuril-kloridot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a reakciókeverék hőmérséklete 20 °C alatt maradjon. A teljes szulfuril-klorid mennyiség hozzáadása után a reakciókeveréket még 10 percen át

kevertetjük, mialatt a hőmérsékletét 10 °C-on tartjuk.

Miután a Vilsmeier reagens megképződött, 61,06 g (0,5 mól) 1,3-benzodioxolt adunk hozzá 5 perc alatt, cseppenként. A reakciókeveréket 10 percen át 80 °C, majd 5 percen át 110 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció alatt az oldat vöröses barnává színeződik.

15 perc elmúltával az oldatot 40 °C hőmérsékletűre hűtjük és 450 g jégdarát, 200 ml vizet és 200 ml kloroformot tartalmazó keverékhez öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és cseppenként 200 ml tömény ammónium-hidroxidot adunk hozzá. A lúgos oldatot kilenc percig kevertetjük. A szerves és vizes fázist hagyjuk elválni, a két fázis határán sárga szemcsés csapadék válik ki.

A szilárd anyagot kiszűrjük és 100 ml vízzel mossuk. A nyert szilárd anyagot egy éjszakán át 40 °C hőmérsékleten szárítjuk, így 26,9 g 1,3-benzodioxol-5-szulfonamidhoz jutunk (26,7% kitermelés).
Op.: 158-160 °C.

A tömegspektrum és az NMR spektrum megfelel az 1,3-benzodioxol-5-szulfonamidénak.

2. példa

Az 1,4-benzodioxán-6-szulfonamid előállításához 27,78 g (0,38 mól) dimetil-formamidot mérünk egy 500 milliliteres gömb lombikba. A dimetil-formamidot 0 °C hőmérsékletűre hűtjük, és 51,3 g (0,38 mól) szulfuril-kloridot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a reakciókeverék hőmérséklete 20 °C alatt maradjon. A szulfonil-klorid teljes mennyiségének a hozzáadása után a reakciókeveréket további 10 percen át kevertetjük, mialatt a hőmérsékletét 10 °C-on tartjuk.

Miután a Vilsmeier reagens megképződött, 50,0 g (0,36 mól) 1,4-benzodioxánt adunk cseppenként hozzá öt perc alatt. A reakciókeveréket kevertetjük és 75 percen át 125 °C hőmérsékleten tartjuk.

A reakciókeveréket 40 °C hőmérsékletűre hűtjük, és hozzáöntjük 500 g jégdarához és 200 ml kloroformhoz. A szerves fázist elválasztjuk és cseppenként 450 ml tömény ammónium-hidroxid és 200 ml víz elegyét adjuk hozzá. A lúgos oldatot 25 °C hőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán keresztül. A szerves és szervetlen fázist hagyjuk elválni, és sárga szemcsés csapadék válik ki a két fázis határán.

A szilárd anyagot az 1. példában leírtak szerint összegyűjtjük, mossuk és szárítjuk, 26,3 g 1,4-benzodioxán-6-szulfonamidot nyerve (34,0% kitermelés).
Op.: 196-198 °C.

A termék tömegspektruma és NMR spektruma megfelel az 1,4-benzodioxán-6-szulfonamidnak.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
R-4852 - KJK

3. példa

500 ml-es háromnyakú lombikba 38,8 g (0,52 mól) dimetil-formamidot töltünk. A lombik tartalmát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 70,18 g (0,52 mól) szulfuril-kloridot adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 20 °C alatt maradjon. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 10 percen át keverjük, miközben hőmérsékletét 10 °C értéken tartjuk.

A Vilsmeier-reagens képződése után ahhoz 5 perc alatt 50,8 g (0,42 mól) 1,3-benzodioxolt adunk. Az elegyet 10 percen át 80 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd további 5 percen át 110 °C hőmérsékleten folytatjuk a keverést.

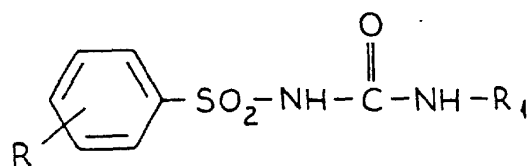
Ezután a reakcióelegyet 40 °C-ra hűtjük, és 450 g tört-jég, 200 ml víz és 200 ml kloroform elegyére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és 200 ml tömény ammónium-hidroxid-oldathoz csepegtetjük. A lúgos oldatot 90 percen át keverjük. A szerves és vizes fázisokat elválasztjuk, miközben a két fázis határán sárga, szemcsés csapadék képződik.

A csapadékot szűrővel elválasztjuk, és 80 ml vízzel mossuk. A kapott szilárd anyagot egy éjszakán át 40 °C hőmérsékleten szárítjuk, és így 1,3-benzodioxol-5-szulfonamidot nyerünk, melynek fizikai állandói és kitermelése megegyezik az 1. példában megadottal.

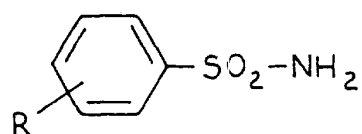
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás (VI) általános képletű - ahol n jelentése 1 vagy 2, A és B jelentése oxigénatom, és az -SO₂NH₂ csoport a fenilgyűrűnek az A vagy B oxigénatomhoz képest p-helyzetű szénatomján helyezkedik el - kétgyűrűs, aromás szulfonamidok előállítására, azzal jellemezve, hogy (IV) általános képletű vegyületet - ahol n, A és B a fenti - 1 - 1,2 mólegyenértéknyi (V) képletű Vilsmeier reagenssel reagáltatunk, 80 - 125 °C hőmérsékleten, majd a keletkezett (III) általános képletű szulfonil-kloridot ammóniával vagy ammónium-hidroxiddal reagáltatjuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reagenseket mólegyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk.
- A 2. igénypont szerinti eljárás az 1,3-benzodioxol-5-szulfonamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált reagenseket reagáltatjuk egymással.
- A 2. igénypont szerinti eljárás az 1,4-benzodioxán-6-szulfonamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált reagenseket reagáltatjuk egymással.

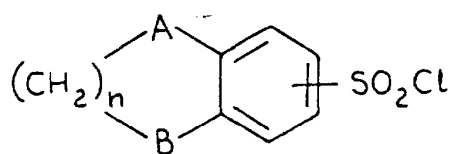
HU 198197 B
 Int Cl⁺: C 07 D 307/79
 C 07 D 311/04
 C 07 D 263/56
 C 07 D 265/36
 C 07 D 317/62
 C 07 D 319/18
 C 07 B 45/04



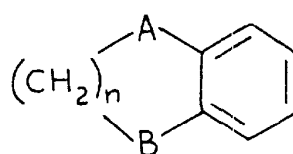
(I)



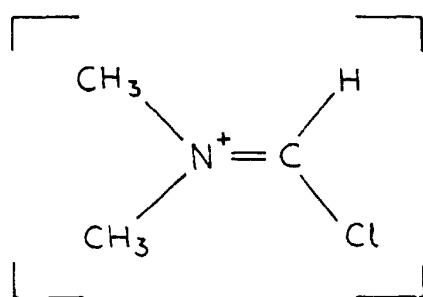
(II)



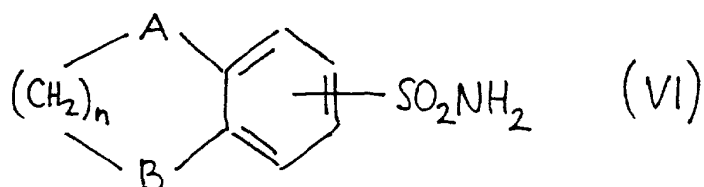
(III)



(IV)



Cl⁻ SO₃ (V)



(VI)