



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4031/85

(51) Int.Cl.5 C 07 D 307/85

(22) Indleveringsdag: 04 sep 1985

C 07 D 307/79

(41) Alm. tilgængelig: 06 mar 1986

C 07 D 307/89

(44) Fremlagt: 15 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 sep 1984 JP 186971/84

(71) Ansøger: *Shionogi & Co., Ltd.; 12, 3-chome, Dosho-machi; Higashi-ku; Osaka, JP

(72) Opfinder: Hiroshi *Harada; JP, Yoshihiro *Matsushita; JP, Masuhisa *Nakamura; JP, Yukio *Yonetani; JP

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) 2,3-Dihydrobenzofuran-5-sulfonamidderivater samt antihypertensive og diuretiske midler indeholdende disse

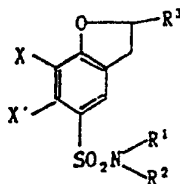
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4237130

(57) Sammendrag:

4031-85

2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamid-derivater med den almene
formel



eller salte deraf, hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver især er hydrogen, lavere alkyl, 4-7-leddet cycloalkyl, substitueret eller usubstitueret phenyl, phenyl (lavere alkyl), lavere alkoxy-carbonyl eller morpholino (lavere alkyl), eller R^1 og R^2 sammen med naboritrogenatomet udgør en substitueret eller usubstitueret 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring, som kan indeholde yderligere et eller flere heteroatomer, R^3 er en gruppe i form af COR^4 eller CH_2R^5 ,

fortsættes

4031-85

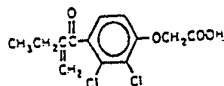
R^4 er hydroxy eller en gruppe i form af OR^6 eller NR^7R^8 , R^5 er hydroxy, lavere alkoxy, lavere alifatisk acyloxy eller halogen, R^6 er lavere alkyl, aryl, carboxymethyl eller en ester deraf, hydroxymethyl eller et alifatisk acylat deraf, eller 1-phthalidyl, R^7 og R^8 , som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller lavere alkyl, og X og X', som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller halogen, har vist sig at besidde diuretisk og antihypertensiv virkning.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 2,3-dihydrobenzo-
furan-5-sulfonamiderivater, der bemærkelsesværdigt både besidder diure-
tisk og antihypertensiv virkning med indflydelse på urinsyreekskretion,
samt diuretiske antihypertensive midler, der indeholder disse forbindel-
ser.

Alle diuretiske antihypertensive midler er med hensyn til virkning
og struktur klassificeret enten som diuretiske thiazider, loop-diuretika
eller kaliumbesparende diuretika, såsom forbindelser af antialdosteron-
typen. Dihydrobenzofuransulfonamiderivaterne ifølge den foreliggende
opfindelse kan med rimelighed klassificeres som et loop-diuretika.
Nedenfor anføres repræsentative eksempler på loop-diuretiske midler, som
anvendes klinisk eller er under undersøgelse og udvikling.

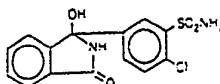
Etakrynsyre: Edecril® (Nippon Merck-Banyu), der har formlen

15



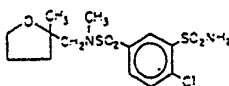
Chlortalidon: Hygroton® (Fujisawa Pharmaceutical Co.Ltd./,
Ciba-Geigy, Japan), der har formlen

20



25

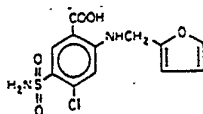
Mefrusid: Baycaron® (Yositomi Pharmaceutical Ind.), der har
formlen



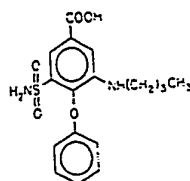
30

Furosemid: Lasix® (Hoechst), der har formlen

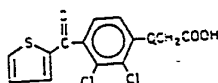
35



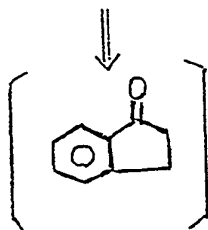
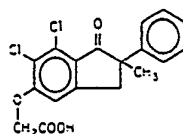
Bumetamid: Lunetoron® (Sankyo Co., Ltd.), der har formlen



Tienilsyre eller ticrynafen: US patentskrift nr. 3.758.506, der har formlen



Indacrinon, der har formlen



og beslægtede forbindelser: Japanske uundersøgte patentbeskrivelser nr. 57-163338, 57-163339, 57-176920, 57-176968, 57-209246 (Merck).

Benzensulfonamidderivater substitueret ved 2-, 3- og 4-stilling-
gerne: Japansk uundersøgt patentskrift nr. 58-124758 (Fujisawa
Pharmaceutical Co., Ltd.)

5-acyl-substitueret-2,3-dihydrobenzofuranderivater: Japansk
uundersøgt patentskrift nr. 52-10261 (Merck).

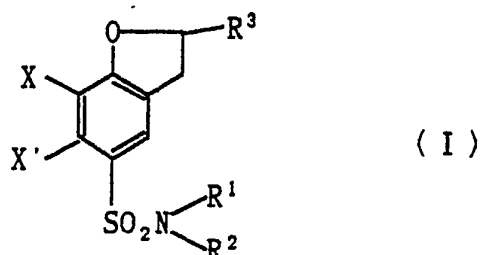
Forbindelserne ifølge opfindelsen tilhører med hensyn til den
grundliggende opbygning de sidstnævnte af de ovenfor anførte forbin-
delser, dvs. 5-acyl-substitueret-2,3-dihydrobenzofuranderivater, men
adskiller sig herfra med hensyn til den partielle opbygning, dvs. sidst-
nævnte er 5-acylforbindelser, mens forbindelserne ifølge opfindelsen er
sulfonamider.

Desuden kendes der fra US-patentskrift nr. 4.237.130 forbindelsen
6,7-dichlor-2,3-dihydro-5-(2-thienylsulfonyl)benzofuran-2-carboxylsyre.
Som det vil fremgå af tabel 8 udviser forbindelserne ifølge nærværende
opfindelsen en overraskende kraftigere aktivitet end denne kendte for-

bindelse, specielt med hensyn til natriumudskillelse.

5-sulfonamid-2,3-dihydrobenzofuranderivaterne ifølge opfindelsen kan administreres oralt i en daglig dosis på 0,5-200 mg, fortrinsvis 1-100 mg, eller parenteralt i en dosis på 0,01-50 mg, fortrinsvis

5 0,1-20 mg, og har følgende formel (I)



10

hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver især er hydrogen, lavere alkyl, 4-7-leddet cycloalkyl, phenyl, som er usubstitueret eller
 15 substitueret med halogen eller alkoxy, phenyl(lavere alkyl), lavere alkoxycarbonyl eller morpholino(lavere alkyl), eller R^1 og R^2 sammen med nabonitrogenatomet danner pyrrolidino, piperidino eller morpholino, som er usubstitueret eller substitueret med lavere alkyl,

20 R^3 er en gruppe betegnet med COR^4 eller CH_2R^5 , R^4 er hydroxy eller en gruppe betegnet med OR^6 eller NR^7R^8 , R^5 er hydroxy, lavere alkoxy, $-O-COR^9$, hvor R^9 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller halogen, R^6 er lavere alkyl, aryl, carboxymethyl eller en lavere alkylester der-
 25 af, hydroxymethyl eller $-CH_2-O-COR^{10}$, hvor R^{10} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller 1-phthalidyl, R^7 og R^8 , som er ens eller forskellige, er hver især hydrogen eller lavere alkyl, og

30 X og X' , som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller halogen.

Opfindelsen angår desuden salte af forbindelserne med formel (I).

Thiazidlægemidler, som er de mest almindeligt anvendte diuretiske og antihypertensive midler, bortset fra antialdosterontypeforbindelserne, accelererer udskillelsen af Na^+ og Cl^- ved indskrænkning af resorptionen deraf i nefronens tubulus contortus, idet denne virkning er
 35 effektiv som diuretisk virkning betragtet, men ofte forårsager forskellige bivirkninger, såsom hyponatriæmi, hypokaliæmi, glykæmi eller urikæmi.

Loop-diuretiske midler kan på den anden side ikke anvendes som førstevalgslægemidler på grund af, at de undertiden svigter med hensyn til formindskelse af blodtrykket, eller fordi den diuretiske virkning deraf er kortvarig, skønt virkningen både er hurtig og kraftig.

- 5 I betragtning af både fordele og ulemper ved disse midler har det været formålet med den foreliggende opfindelse at udvikle hidtil ukendte diuretika, der næppe forårsager sådanne uheldige reaktioner som specielt urinsyreretentionsvirkning eller lignende.

- Saltene af de med formel (I) angivne forbindelser kan alt efter
 10 egenskaberne af deres substituenten være syreadditionssalte eller salte med en alkalimetalkation, jordalkalimetalkation, organisk base eller lignende. Syreadditionssaltene omfatter f.eks. salte med saltsyre, brombrinte, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, perchlorsyre, oxalsyre, malonsyre, ravsyre, æblesyre eller mælkesyre. Salte med en metalkation
 15 eller en organisk base omfatter f.eks. salte med Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , triethylamin, dimethylanilin, N-methylmorpholin eller amilorid.

- Den foreliggende opfindelse tilvejebringer ligeledes et diuretisk antihypertensivt middel, der er ejendommelig ved, at det indeholder enten en forbindelse med formel (I) eller et salt deraf som aktiv be-
 20 standdel.

- I formlen (I) betegner lavere alkyl vist med R^1 eller R^2 C_{1-5} -alkyl med uforgrenet eller forgrenet kæde, såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl. 4- til 7-leddet cycloalkyl betegner cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl.
 25 Substitueret phenyl, hvis substituent er halogen, såsom fluor, chlor eller brom, alkoxy, såsom methoxy, ethoxy, omfatter p-methoxyphenyl, p-chlorphenyl. Phenyl(lavere alkyl) betegner ovennævnte lavere alkyl substitueret med phenyl og omfatter benzyl, phenethyl, phenylpropyl. Lavere alkokycarbonyl betegner alkokycarbonyl dannet af oxycarbonyl og oven-
 30 nævnte lavere alkyl og omfatter methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl. Morpholino(lavere alkyl) betegner ovennævnte lavere alkyl, der er substitueret med morpholino og omfatter morpholinomethyl, morpholinoethyl, morpholinopropyl.

- Den heterocykliske ring, som kan dannes af R^1 og R^2 sammen med
 35 nabo-nitrogenatomet er pyrrolidino, piperidino eller morpholino, som eventuelt er substitueret med lavere alkyl.

Lavere alkoxy omhandlet i definitionen af R^5 angiver alkoxy dannet med ovennævnte lavere alkyl og omfatter methoxy, ethoxy, propoxy,

isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentyloxy. Gruppen $-O-COR^9$, hvor R^9 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, omfatter formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, isovaleryloxy og pivaloyloxy. Halogen omfatter fluor, chlor og brom.

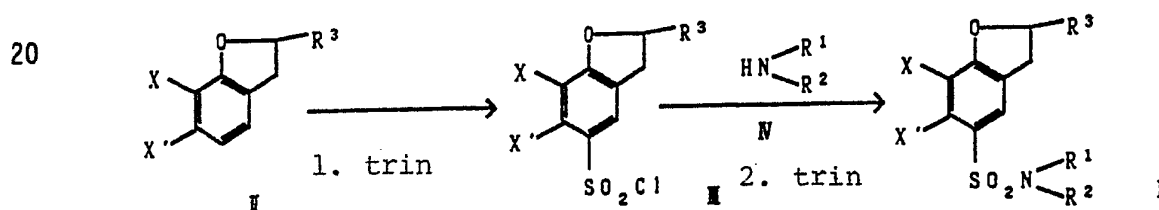
- 5 Det i definitionen af R^6 omhandlede lavere alkyl har samme betydning som i definitionen af R^1 og R^2 , aryl omfatter phenyl, tolyl og xylyl, og en lavere alkylester af carboxymethyl omfatter methylester og ethylester. Acyldelen af gruppen $-CH_2-O-CO-R^{10}$, hvor R^{10} betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, har samme betydning som acyldelen i den alifatiske
- 10 acyloxygruppe, der er defineret for R^5 ovenfor.

Lavere alkyl har under definitionen af R^7 eller R^8 samme betydning som R^1 eller R^2 .

Halogen betegnet med X og X' omfatter fluor, chlor og brom.

- Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles som angivet
- 15 nedenfor.

Fremgangsmåde 1



25

hvor R^1 , R^2 , R^3 , X og X' har de ovenførte angivne betydninger.

- Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen forløber i alt væsentligt som angivet i det ovenfor anførte reaktionsskema, idet der i
- 30 nogle tilfælde med hensyn til substituenterne R^1 , R^2 og R^3 kan være bedre alternative fremgangsmåder. Det ovenfor anførte første trin anbefales især, når R^3 er carboxylsyreester, alkoxymethyl eller acyloxy-methyl. Hvert trin forklares detaljeret nedenfor.

35 Første trin

Et dihydrobenzofuranderivat med formelen (II) chlorsulfoneres selektivt i ringens 5-stilling. Reaktionen kan finde sted ved direkte sulfonering med et chlorsulfoneringsmiddel, såsom chlorsulfonsyre,

svovltrioxid/svovlsyre, phosphorpentaoxid/thionylchlorid eller lignende eller ved chlorsulfonering med svovlsyring/cuprichlorid (CuCl_2) via 5-diazoforbindelsen eller lignende. Reaktionen med chlorsulfonsyre finder sted, f.eks. under følgende betingelser: i et sådant opløsningsmiddel
5 som thionylchlorid, carbontetrachlorid, chloroform, dichlorethan eller lignende; ved -10 til 70°C , fortrinsvis ved -5 til 50°C ; i ca. 1-4 timer, fortrinsvis i ca. $\frac{1}{2}$ til $2\frac{1}{2}$ time. Reaktionsblandingen udhældes i vand, ekstraheres med et opløsningsmiddel, og ekstrakten tørres og indampes så til dannelse af reaktionsproduktet, som kan anvendes i næste
10 trin uden rensning.

Nogle af de i dette trin anvendte udgangsmaterialer med formlen (II) er kendte forbindelser beskrevet af Hoffmann et al. i J. Med. Chem., 24, 865 (1981), og de andre forbindelser kan let fremstilles på samme måde som disse kendte forbindelser.

15

Andet trin

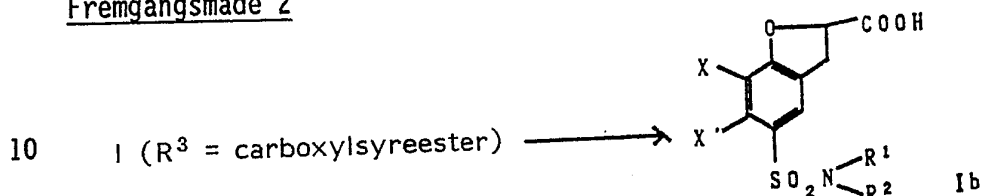
En 5-chlorsulfonylforbindelse (III) fremstillet ved det foregående trin omsættes med ammoniak, amin eller et carbamidsyrederivat betegnet med formel (IV) til dannelse af 5-sulfonamidderivatet med formlen (I).
20 Det foretrækkes generelt at udføre reaktionen i sådanne organiske opløsningsmidler som alkoholer omfattende methanol, ethanol, isopropanol eller lignende, halogenholdige carbonhydrider omfattende dichlormethan, chloroform, dichlorethan eller lignende, eller ethere omfattende tetrahydrofuran (i det følgende benævnt THF), dioxan eller lignende under
25 afkøling eller ved stuetemperatur, fortrinsvis ved -50 til 15°C eller mere foretrukket ved -30 til -20°C , i et tidsrum, der strækker sig fra adskillige minutter til adskillige timer, fortrinsvis i et tidsrum fra 30 minutter til 3 timer. Ammoniumcarbonat kan anvendes ved denne omsætning i stedet for ammoniak.

30 Reaktionsprodukterne kan let isoleres og renses ved sædvanlige teknikker til isolering og rensning ifølge praksis inden for organisk kemi, såsom eluering, vaskning, chromatografi, rekrystallisering eller lignende. Isolerings- og rensningsteknikkerne kan anvendes på produkterne i følgende trin:

35

Hydrolyse af carboxylsyreestre

- Når R^3 betegner en carboxylsyreester i forbindelsen med den ovenfor anførte formel (I), kan esteren underkastes hydrolyse til dannelse af den tilsvarende fri syre med formlen (I) ($R^3 = \text{COOH}$; i det følgende betegnet som (Ib)). Dette kan vises ved følgende reaktionsskema.

Fremgangsmåde 2

hvor R^1 , R^2 , R^3 , X og X' har den ovenfor angivne betydning.

- 15 Reaktionen kan ifølge denne fremgangsmåde udføres i overensstemmelse med sædvanlig hydrolyse af carboxylsyreestre. For eksempel kan udgangsforbindelsen omsættes med et alkalisk middel, såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller lignende, i vand eller i en vandig blanding af et med vand blandbart opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol, THF, dioxan, acetonitril eller dimethylformamid (herefter benævnt som DMF),
- 20 ved stuetemperatur eller under opvarmning, fortrinsvis ved 15 til 70°C.

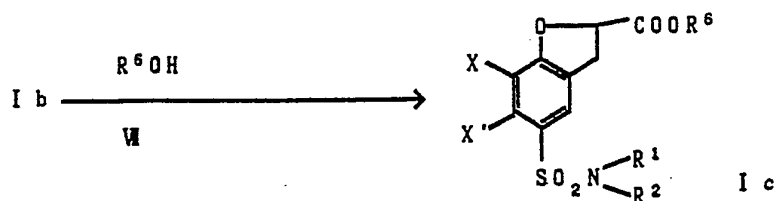
- De frie syrer (Ib), der opnås ved hydrolyse, kan om ønsket omdannes til salte deraf med et alkalimetal, jordalkalimetal eller en organisk
- 25 base som nævnt ovenfor.

Forestring af (Ib)

- Hvis R^3 i forbindelsen med formel (I) er en særlig carboxylsyreester, kan den alternative fremgangsmåde, hvor den fri syre (Ib) fremstilles og derefter forestres, være mere egnet. Fremgangsmåden kan vises ved følgende reaktionsskema:
- 30

Fremgangsmåde 3

5



hvor R^1 , R^2 , R^6 , X og X' har de ovenfor angivne betydninger.

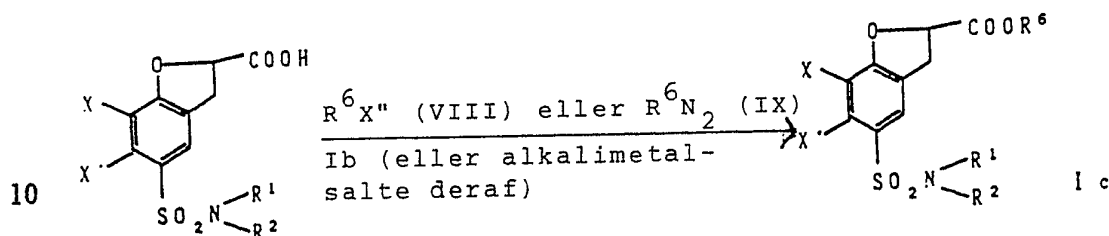
- 10 Forestringen kan ifølge denne fremgangsmåde i almindelighed udføres i overensstemmelse med fremgangsmåderne til forestring af carboxylsyrer, f.eks. fremgangsmåder, hvorunder carboxylsyren med formlen (Ib) bringes på reaktiv form ved omdannelse til syrehalogenid (chlorid, bromid eller lignende), blandet syreanhydrid (syreanhydrid, der opnås
- 15 ved omsætning med ethylchlorformiat eller lignende), aktiveret ester (p-nitrophenylester, 2,4-dinitrophenylester, pentachlorphenylester eller lignende), og derpå omsættes med alkoholer R^6OH (VII), som svarer til den ønskede ester, eller fremgangsmåder, hvor syren med formlen (Ib) direkte omsættes med alkoholen med formlen (VII) i nærvær af et egnet
- 20 kondenseringsmiddel, såsom dicyclohexylcarbodiimid (DCC) eller lignende.

- Til opnåelse af syrehalogenider af carboxylsyren med formlen (Ib) kan syrer omsættes i et inert opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, xilen eller lignende, ved stuetemperatur eller under tilbagesvaling i et
- 25 tidsrum fra ca. 10 minutter og til adskillige timer under anvendelse af et sådant halogeneringsmiddel som thionylchlorid, thionylbromid, phosphortrichlorid, phosphorpentachlorid, phosphoroxychlorid, oxalylchlorid eller lignende, i nærvær af en sådan base som triethylamin, pyridin, dimethylanilin eller N-methylmorpholin. Opløsningsmidlet og
- 30 reagensrester fjernes fra reaktionsblandingen til opnåelse af syrehalogenidet i form af en remanens, der uden rensning kan anvendes ved den efterfølgende kondensation med en alkohol med formlen (VII).

- Kondensationen af syrehalogeniderne med en alkohol med formlen (VII) udføres ved tilbagesvaling i et tidsrum fra ca. 10 minutter og til
- 35 adskillige timer i et sådant inert opløsningsmiddel som benzen, toluen, ether, THF eller lignende, fortrinsvis i nærvær af en uorganisk base (f.eks. natriumcarbonat eller kaliumcarbonat) eller en organisk base (f.eks. triethylamin, pyridin eller dimethylaminopyridin), under afkø-

ling eller ved stuetemperatur. Når alkoholen (VII) er phenol, kan dens alkalimetalsalte, f.eks. salte med natrium, kalium eller lignende anvendes, hvorved ingen base kræves til denne omsætning.

5 Fremgangsmåde 4

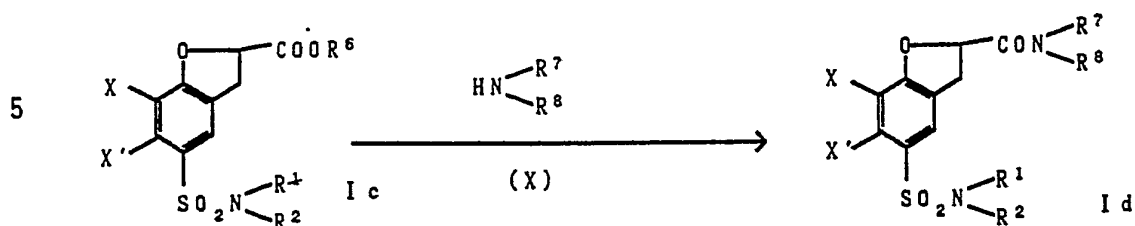


hvor X'' er halogen, såsom chlor, brom eller iod, og R^1 , R^2 , R^6 , X og X' har de ovenfor angivne betydninger.

15 Omsætningen af carboxylsyren (Ib) eller alkalimetalsalte deraf med halogenider $\text{R}^6\text{X}''$ (VIII) eller diazoalkaner R^6N_2 (IX) kan anvendes som en alternativ fremgangsmåde til fremstilling af esterderivatet med formlen (Ic). For eksempel omsættes halogeniderne med formlen (VIII) i almindelighed med alkalimetalsalte (natrium, kalium eller lignende) af carboxylsyrer med formlen (Ib). Denne omsætning kan udføres ved stuetemperatur eller ved tilbagesvalingstemperatur i sådant et polært opløsningsmiddel som methanol, ethanol, acetonitril, DMF, dimethylsulfoxid (i det følgende benævnt som DMSO) eller lignende.

25 Ved omsætning med diazoalkaner med formlen (IX) anvendes carboxylsyren med formlen (Ib) som fri syre, og omsætningen udføres i almindelighed under afkøling eller ved stuetemperatur i et æterisk opløsningsmiddel, som ether, THF eller lignende, eller i et halogeneret carbonhydrid som dichlormethan, dichlorethan eller lignende. Eksempler på diazoalkaner med formlen (IX) er diazomethan, diazoethan, ethyldiazoacetat, diphenyldiazomethan og lignende.

30

Fremstilling af carboxylsyreamidFremgangsmåde 5

10 hvor R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , X og X' har de ovenfor angivne betydninger.

En carboxylsyreester omsættes med en forbindelse med formlen (X), såsom monoalkylamin, dialkylamin, ammoniak eller lignende, til dannelsen af det tilsvarende carboxylsyreamid med formlen (Id). Ved denne omsætning foretrækkes det, at substituenten R^6 i esteren med formlen (Ic) er lavere alkyl, såsom methyl eller ethyl, eller aryl, såsom phenyl eller tolyl. Omsætningen udføres i et alkoholisk opløsningsmiddel, såsom methanol eller ethanol, ved stuetemperatur i 10 til 30 timer. Ved omsætningen kan anvendes opvarmning til afkortning af reaktionstiden.

Alternativt kan carboxylsyren med formlen (Ib) som anført ved omsætningen ifølge fremgangsmåde 3 omdannes til syrehalogenidet, der så kan omsættes med ovennævnte aminer eller ammoniak.

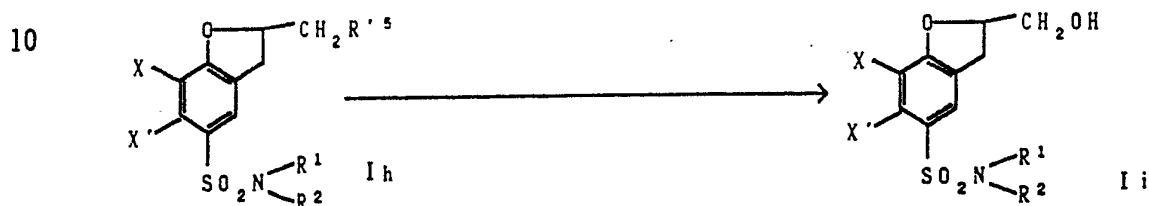
Alkylering eller acylering af sulfonamid

Når enten R^1 eller R^2 er hydrogen, kan alkylering eller acylering finde sted i sulfonamidets N-stilling. Af hensyn til alkylerings- eller acyleringsmetoden kan det være bedre at omdanne sulfonamidet til salt med lithium eller natrium ved omsætning med lithiumhydrid, natriumhydrid, natriumamid eller lignende ved N-H-stillingen, og underkaste saltet omsætning med et alkyleringsmiddel (ethylbromid, propylbromid eller lignende) eller et acyleringsmiddel (ethylchlorformiat eller lignende). Omsætningen udføres i almindelighed i et aprot polært opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, acetonitril, DMSO, DMF eller lignende, ved -30 til 50°C , fortrinsvis ved en temperatur imellem isafkøling og stuetemperatur, i 1 til 3 timer. Det er åbenbart, at følsomme funktionelle grupper i forbindelsens molekyle må beskyttes med en passende beskyttende gruppe før udførelse af omsætningen.

Fremstilling af en forbindelse med formelen (Ii), hvor R^3 betegner CH_2OH

- Forbindelsen med formel (I), hvor R^3 betegner CH_2OH , kan fremstilles direkte ud fra udgangsmaterialet med formelen (II) ($R^3 = CH_2OH$) på den ovenfor under fremgangsmåde 1 beskrevne måde, eller ud fra
- 5 forbindelsen med formelen (I) ($R^3 =$ lavere alifatisk acyloxymethyl) ved hydrolyse som vist i følgende reaktionsskema.

Fremgangsmåde 6



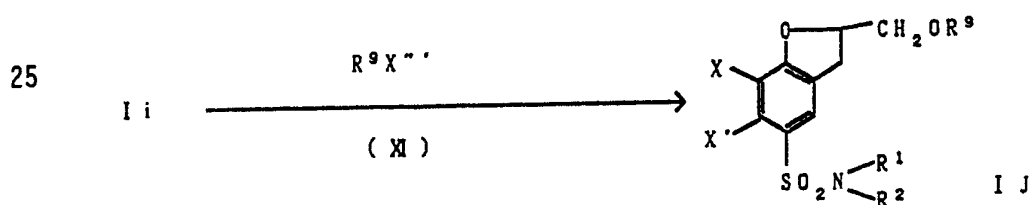
- 15 hvor R^5 betegner alifatisk acyloxy, og R^1 , R^2 , X og X' har de ovenfor angivne betydninger.

Hydrolysen kan finde sted under samme betingelser som den ovenfor under fremgangsmåde 2 omhandlede hydrolyse af carboxylsyreestere.

20

Etherisering af forbindelsen med formelen (Ii)

Fremgangsmåde 7



30

hvor R^9 betegner lavere alkyl, X'' halogen, og R^1 , R^2 , X og X' har de ovenfor angivne betydninger.

- Forbindelser med formelen (Ii) behandles med lithiumhydrid, natriumhydrid, natriumamid eller lignende, til dannelse af alkalimetalsalte, såsom lithiumsalte, natriumsalte eller lignende, i hydroxystillingen, hvilke salte så omsættes med halogenerede alkyler R^9X'' (XI) til dannelse af etherderivatet med formelen (Ij). Omsætningen kan udføres i et sådant aprot opløsningsmiddel som ether, THF, DMF, DMSO, acetonitril
- 35

eller lignende, fortrinsvis fra under isafkølingstemperatur til stuetemperatur i 10-30 timer.

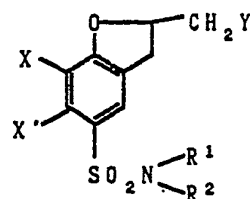
Etherderivatet med formlen (Ij) kan også fremstilles ud fra forbindelsen med formlen (II) (R^3 = lavere alkoxyethyl) på den under fremgangsmåde 1 angivne måde.

Halogenering af (Ii)

Fremgangsmåde 8

10

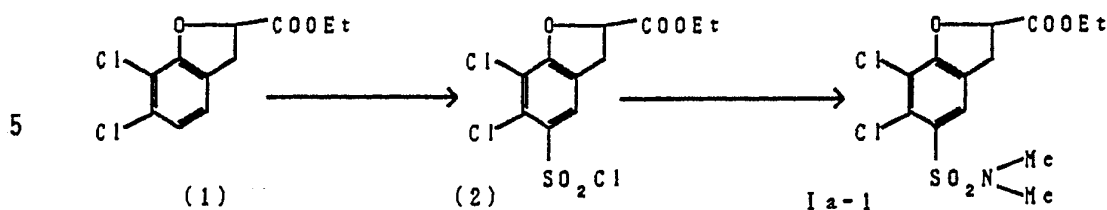
I i



15 hvor Y betegner halogenatom, og R^1 , R^2 , X og X' har de ovenfor angivne betydninger.

Hydroxyforbindelsen med formlen (Ii) behandles med et halogeneringsmiddel til dannelse af det halogenerede derivat med formlen (Ik) deraf. Omsætningen kan udføres under samme betingelser som sædvanlig
 20 halogenering af alkoholer, hvor f.eks. thionylchlorid, thionylbromid, phosphortrichlorid, phosphortribromid, phosphorpentachlorid, phosphor-pentabromid, phosphoroxychlorid, phosphoroxybromid eller lignende, anvendes som halogeneringsmiddel. Ydermere kan omsætningen udføres i sådant et opløsningsmiddel som benzen, toluen, xylen, THF, chloroform,
 25 dichlormethan, dichlorethan, DMF eller N-methylmorpholin, ved stuetemperatur eller under opvarmning.

Ved ovennævnte omsætninger er det åbenbart, at en specifik funktionel gruppe om nødvendigt kan beskyttes på konventionel måde, og omvendt kan den beskyttende gruppe fjernes, idet både udvælgelsen af anvendte beskyttende grupper, beskyttelsesmåden samt fjernelsen deraf er
 30 velkendte for fagmanden.

Eksempel 1

Til en opløsning (2,5 ml) af 1 g (3,83 mmol) ethyl 6,7-dichlor-2,3-
 10 dihydrobenzofuran-2-carboxylat (1) i 2,5 ml thienylchlorid sættes dråbe-
 vis 1,25 g chlorsulfonsyre under isafkøling, og blandingen får lov at
 reagere ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen udhældes i
 isafkølet vand og ekstraheres med 60 ml ethylacetat. Det organiske lag
 tørres og indampes, hvilket giver ca. 1,4 g ethyl-4-chlorsulfonyl-6,7-
 15 dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-carboxylat (2) som en olie.

En opløsning af det olieagtige produkt i 8 ml dichlormethan afkøles
 til en temperatur mellem -30 og -20°C, dråbevis tilsættes en 30%
 ethanolopløsning af dimethylamin [0,518 g (3,83 x 3 mmol)], og blandin-
 gen får lov at reagere én time. Det kontrolleres ved tyndtlagschromato-
 20 grafi (i det følgende benævnt TLC) (silicagel/dichlormethan), at reak-
 tionen er løbet til ende, hvorefter reaktionsblandingsens pH-værdi ind-
 stilles til ca. 5, og der ekstraheres så med dichlormethan. Det orga-
 niske lag tørres, indampes under reduceret tryk, hvilket efterlader en
 olieagtig remanens, som renses ved chromatografi på silicagel (dichlor-
 25 methan som elueringsmiddel), hvilket giver 1,0 g ethyl 5-(N,N-dimethyl-
 sulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat som et kry-
 stallinsk produkt (71% udbytte), smp. 124-125°C.

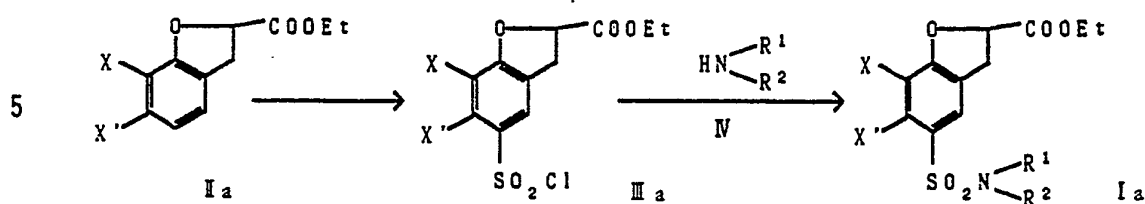
Analyse (%) for $C_{13}H_{15}NSCl_2O_5$:

Beregnet: C, 42,40; H, 4,11; N, 3,80; S, 8,71; Cl, 19,26.

30 Fundet: C, 42,11; H, 4,19; N, 3,82; S, 8,61; Cl, 19,28.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 1,33 (t, 3H, J = 7,0) 2,90 (s, 6H), 3,30-
 3,90 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, J=7,0), 5,40 (dd, 1H, J=10 og 7,0), 7,88 (t,
 1H, J=1,0).

Eksempel 2- 27



Til en opløsning af 3,83 mmol af et 6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzo-

10 furanderivat med formlen (IIa) opløst i 2,5 ml thionylchlorid sættes
dråbevis 1,25 g chlorsulfonsyre under isafkøling, og blandingen får lov
at reagere i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen udhældes i
isafkølet vand og ekstraheres derefter med 60 ml ethylacetat. Det orga-
nisme lag tørres og inddampes til dannelse af en 5-chlorsulfonylforbin-

15 delse med formlen (IIIa). En opløsning af forbindelsen med formlen
(IIIa) opløst i ca. 8 ml dichlormethan køles til en temperatur mellem
-30 og -20°C, hvortil der sættes ca. 11,5 mmol af det ønskede slutpro-
dukt svarende til ammoniak eller amin, og den resulterende blanding får
lov at reagere i ca. $\frac{1}{2}$ til 3 timer. Det kontrolleres ved TLC, at reak-

20 tionen er løbet til ende, hvorefter blandingen indstilles til en pH-
værdi på ca. 5 ved tilsætning af dichlormethan og ekstraheres med di-
chlormethan. Det organiske lag vaskes med vand, tørres, og inddampes til
dannelse af et produkt, som så renses ved chromatografi (silicagel-
søjle) og verificeres som det ønskede 5-sulfamoyl-6,7-dichlorbenzofuran-

25 derivat med formlen (Ia). Reaktionsbetingelserne i hvert trin og produk-
ternes fysiske egenskaber er anført i tabellerne 1 og 2.

TABEL 1

Forb. I a	Substituent			Reaktionsbetingelser			Chromatografi	Udbytte %
	X	X'	R ₁	R ₂	Temp. °C	Tid (timer)		
2	C ₁	C ₁	H	H	-30	2	Ether / CH ₂ Cl ₂ (1:20)	50
3	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-30	1,5	CH ₂ Cl ₂	70
4	"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-35	0,5	CH ₂ Cl ₂	75
5	"	"	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-35 / r.t.	3 / n.o.	CH ₂ Cl ₂	28
6	"	"	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-20	1,5	CH ₂ Cl ₂ : n-hexan (1:1)	85
7	"	"	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C ₆ H ₅	-20 / r.t.	1 / 1,5	CH ₂ Cl ₂	75
8	"	"	CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	-30	2	CH ₂ Cl ₂	76
9	"	"	CH ₃	C ₆ H ₅	-30	2,5	CH ₂ Cl ₂	50
10	"	"	CH ₃	cyclohexan	-20	1,5	CH ₂ Cl ₂	73
11	"	"	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-20	1,5	CH ₂ Cl ₂	56
12	"	"	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	-20	1	CH ₂ Cl ₂	67
13	"	"	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	-30	1,5	CH ₂ Cl ₂	70
14	"	"	H	CH ₃	-30	1	CH ₂ Cl ₂	75
15	"	"	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-30	1	CH ₂ Cl ₂	70
16	"	"	H	-CH(CH ₃) ₂	-20	1	CH ₂ Cl ₂ : n-hexan (1:1)	80
17	"	"	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	-30	1	CH ₂ Cl ₂	73
18	"	"	H	C ₆ H ₅	-30	2	CH ₂ Cl ₂ : n-hexan (2:1)	64
19	"	"	H	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-20 / r.t.	48 / 48	CH ₂ Cl ₂ : n-hexan (2:1)	58
20	"	"	H	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-20 / r.t.	1 / 48	CH ₂ Cl ₂	80
21	"	"	H	morpholinoethyl	-30 ~ -10	3	CH ₂ Cl ₂ : acetone (20:1)	53
22	C ₁	H	CH ₃	CH ₃	-30	1	ethylacetat/hexan (omkryst)	81
23	C ₁	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-30	0,5	CH ₂ Cl ₂ : ether (20:1)	76
24	H	C ₁	CH ₃	CH ₃	-30	1	CH ₂ Cl ₂ : acetone (100:1)	36
25	H	C ₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-30	1	CH ₂ Cl ₂ : acetone (100:1)	37
26	Br	H	CH ₃	CH ₃	-30	1,5	CH ₂ Cl ₂ : ether (20:1)	81
27	Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-30	1	CH ₂ Cl ₂ : ether (20:1)	79

n.o. = natten over

r.t. = stuetemperatur

TABEL 2 (nr. 1)

Forb. I a	Smeltepunkt °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)				NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	
2	167~168	$C_{11}H_{10}NO_5C_{12}S$ $1/2H_2O$ (348.181)	37,94 38,27	3,18 3,09	4,02 4,13	9,21 9,18	(d_8 -acetone): 1,25(3H, t, J=7,2), 3,45 ~4,05(2H, m), 4,21(2H, q, J=7,2), 5,51(1H, dd, J=10,1 & 6,5), 6,62(2H, bs), 7,87(1H, t, J=1,2)
3	olie	$C_{16}H_{19}NSC_{12}O_6$ (396.292)	45,46 45,08	4,83 4,76	3,53 3,58	8,09 8,21	(CDCl ₃): 1,12(6H, t, J=7,0), 1,30(3H, t, J=7,0), 3,32(4H, q, J=7,0), 3,10~ 3,90(2H, m), 4,25(2H, q, J=7,0), 5,35 (1H, dd, J=10 & 7,0), 7,86(1H, t, J=1,0)
4	87~88	$C_{17}H_{23}NSC_{12}O_6$ (424.347)	48,12 47,98	5,46 5,41	3,30 3,40	7,56 7,64	(CDCl ₃): 0,83(6H, t, J=7,0), 1,31(3H, t, J=7,0), 1,40~1,80(4H, m), 3,00~4,00 (2H, m), 4,30(2H, q, J=7,0), 5,38(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,92(1H, t, J=1,0)
5	olie	$C_{17}H_{23}NSC_{12}O_6$ $1/2H_2O$ (433.355)	47,11 47,24	5,58 5,36	3,23 3,38	7,40 7,45	(CDCl ₃): 1,28(12H, d, J=7,0), 1,30(3H, t, J=7,0), 3,25~4,00(4H, m), 4,26(2H, q, J=7,0), 5,35(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,90(1H, t, J=1,0)
6	olie	$C_{18}H_{25}NSC_{12}O_6$ (410.319)	46,84 46,77	5,16 5,21	3,41 3,32	7,81 7,54	(CDCl ₃): 0,90(3H, t, J=7,0), 1,31(3H, t, J=7,0), 1,10~1,75(4H, m), 2,85(3H, s), 3,22(2H, t, J=7,0), 3,30~3,85(2H, m), 4,28(2H, q, J=7,0), 5,37(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,88(1H, t, J=1,0)
7	olie	$C_{26}H_{28}NSO_6C_{12}$ $1/2H_2O$ (529.444)	56,71 56,96	4,57 4,51	2,65 2,72	6,06 6,02	(CDCl ₃): 1,31(3H, t, J=7,0), 3,20~ 3,80(2H, m), 4,26(2H, q, J=7,0), 4,37 (4H, s), 5,35(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,00~7,36(10H, m), 7,78(1H, t, J=1,0)

TABEL 2 (nr. 2)

Forb. I a	Smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)					NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	Ct	
8	102~103	$C_{19}H_{19}NSCl_2O_6$ (444.337)	51,36 51,11	4,31 4,18	3,15 3,21	7,22 7,38	15,96 16,13	(CDCl ₃): 1,32(3H, t, J=7,0), 2,75(3H, s), 3,26~3,93(2H, m), 6,30(2H, q, J=7,0), 6,42(2H, s), 5,38(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,35(5H, s), 7,92(1H, t, J=1,0)
9	olie	$C_{18}H_{17}NSCl_2O_6$ H_2O (448.325)	48,22 48,47	4,27 3,95	3,12 3,24	7,15 6,97		(CDCl ₃): 1,28(3H, t, J=7,0), 3,13~3,80(2H, m), 3,38(3H, s), 4,24(2H, q, J=7,0), 5,32(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,25(5H, s), 7,63(1H, t, J=1,0)
10	olie	$C_{18}H_{18}NSCl_2O_6$ (436.358)	49,55 49,37	5,31 5,28	3,21 3,29	7,35 7,17	16,25 16,24	(CDCl ₃): 1,30(3H, t, J=7,0), 0,8~1,9(10H, b), 2,77(3H, s), 3,20~3,86(3H, m), 4,25(2H, q, J=7,0), 5,35(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,86(1H, t, J=1,0)
11	135~136	$C_{18}H_{17}NSCl_2O_6$ (394.276)	45,70 45,40	4,35 4,27	3,55 3,52	8,13 7,95	17,98 18,24	(CDCl ₃): 1,31(3H, t, J=7,0), 1,80~2,10(4H, m), 3,30~3,55(4H, m), 3,30~3,90(2H, m), 4,28(2H, q, J=7,0), 5,37(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,88(1H, t, J=1,0)
12	131~132	$C_{18}H_{18}NSCl_2O_6$ (408.303)	47,07 46,96	4,69 4,67	3,43 3,31	7,85 7,65	17,37 17,50	(CDCl ₃): 1,33(3H, t, J=7,0), 1,59(6H, b), 3,26(4H, b), 3,30~3,93(2H, m), 4,30(2H, q, J=7,0), 5,38(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,86(1H, t, J=1,0)
13	141~142	$C_{18}H_{17}NSCl_2O_6$ (410.275)	43,91 43,45	4,18 4,03	3,41 3,48	7,82 7,76		(CDCl ₃): 1,32(3H, t, J=7,0), 3,20~4,00(10H, m), 4,30(2H, q, J=7,0), 5,40(1H, dd, J=10 & 7,0), 7,84(1H, t, J=1,0)

TABEL 2 (nr. 3)

Forb. I a	Smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)				NMR δ p.p.m (J Hz)
			C	H	N	S	
14	140~141	C ₁₂ H ₁₈ NSC ₂ O ₆ (354.212)	40.69 40.62	3.70 3.70	3.95 3.96	9.05 9.00	(CDCl ₃): 1.31(3H, t, J=7.0), 8.63(3H, d, J=5.0), 3.30~3.93(2H, m), 4.30(2H, q, J=7.0), 5.03(1H, q, J=5.0), 5.41(1H, dd, J=10&7.0), 7.88(1H, t, J=1.0)
15	102~103	C ₁₄ H ₁₇ NSC ₂ O ₆ (382.265)	43.99 43.88	4.48 4.46	3.66 3.69	8.39 8.24	(CDCl ₃): 0.88(3H, t, J=7.0), 1.33(3H, t, J=7.0), 1.20~1.70(2H, m), 2.78(2H, q, J=7.0), 3.30~3.90(2H, m), 4.30(2H, q, J=7.0), 5.05(1H, t, J=7.0), 5.41(1H, dd, J=10&7.0), 7.90(1H, t, J=1.0)
16	169~170	C ₁₄ H ₁₇ NSC ₂ O ₆ (382.265)	43.99 43.60	4.48 4.41	3.66 3.67	8.39 8.17	(d ₆ -acetone): 1.06(6H, d, J=7.0), 1.26(3H, t, J=7.0), 3.20~4.00(3H, m), 4.25(2H, q, J=7.0), 5.56(1H, dd, J=10&7.0), 6.53(1H, d, J=7.0), 7.92(1H, t, J=1.0)
17	167.5~168.5	C ₁₈ H ₁₇ NSC ₂ O ₆ (430.310)	50.24 49.96	3.98 3.98	3.26 3.27	7.45 7.33	(CDCl ₃): 1.33(3H, t, J=7.0), 3.23~3.86(2H, m), 4.10(2H, d, J=5.0), 4.31(2H, q, J=7.0), 5.35(1H, t, J=5.0), 5.38(1H, dd, J=10&7.0), 7.25(5H, s), 7.80(1H, t, J=1.0)
18	141~142	C ₁₇ H ₁₆ NSC ₂ O ₆ (416.284)	49.05 48.93	3.63 3.66	3.36 3.43	7.70 7.61	(d ₆ -acetone): 1.23(3H, t, J=7.0), 3.30~3.97(2H, m), 4.23(2H, q, J=7.0), 5.53(1H, dd, J=10&7.0), 6.90~7.50(5H, m), 7.95(1H, t, J=1.0)

TABEL 2 (nr. 4)

Forb. I n	Smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)				NMR δ ppm (J Hz)	
			C	H	N	S		
19	164~165	$C_{17}H_{14}NSCl_2O_6$ (450.729)	45.30 44.91	3.13 3.13	3.11 2.94	7.11 7.05	23.60 23.89	(d ₆ -acetone): 1.26(3H, t, J=7.0), 3.20 ~4.00(2H, m), 4.20(2H, q, J=7.0), 5.52(1H, dd, J=10 & 7.0), 7.25(4H, s), 7.91(1H, t, J=1.0)
20	109~110	$C_{18}H_{17}NSCl_2O_6$ (446.309)	48.44 48.33	3.84 3.84	3.14 3.15	7.18 7.11	15.89 15.92	(d ₆ -acetone): 1.23(3H, t, J=7.0), 3.20 3.95(2H, m), 4.18(2H, q, J=7.0), 5.50 (1H, dd, J=10 & 7.0), 6.75, 7.14(4H, ABq, J=9.0), 7.77(1H, t, J=1.0), 8.90 (1H, b)
21	olie	$C_{17}H_{22}N_2SCl_2O_6$ $1/2H_2O$ (462.349)	44.16 44.04	5.04 4.87	6.05 5.88			(CDCl ₃): 1.31(3H, t, J=7.0), 2.20~ 2.60(6H, m), 3.00(2H, t, J=5.0), 3.25 ~4.00(6H, m), 4.30(2H, q, J=7.0), 5.42(1H, dd, J=10 & 7.0), 5.85(1H, b), 7.87(1H, t, J=1.0)
22	74~75	$C_{18}H_{16}NO_6Cl_2S$ (333.790)	46.78 46.74	4.83 4.80	4.20 4.06	9.60 9.84	10.62 10.39	(CDCl ₃): 1.31(3H, t, J=7.0), 2.71(6H, s), 3.46(1H, dd, J=16.6 & 7.5), 3.71 (1H, dd, J=16.6 & 9.8), 4.28(2H, q, J= 7.0), 5.36(1H, dd, J=9.8 & 7.5), 7.49 (1H, bs), 7.64(1H, bs)
23	olie	$C_{16}H_{20}NO_6Cl_2S$ (361.844)	49.79 49.62	5.57 5.56	3.87 3.85	8.86 8.72	9.80 9.99	(CDCl ₃): 1.13(6H, t, J=7.2), 1.30(3H, t, J=7.1), 3.22(4H, q, J=7.2), 3.44 (1H, dd, J=17.4 & 7.5), 3.70(1H, dd, J=17.4 & 10.0), 4.28(2H, q, J=7.1), 5.34(1H, dd, J=10.0 & 7.5), 7.51(1H,, m), 7.67(1H, m)

TABEL 2 (nr. 5)

Forb. I ^a	Smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	(%)					NMR δ p.p.m (J Hz)
			C	H	N	S	C ₁	
24	42~43	C ₁₈ H ₁₆ NO ₆ Cl ₂ S (333.794)	46.78 46.69	4.83 4.61	4.20 4.22	9.61 9.59	10.62 10.80	(CDCCl ₃): 1.30(3H, t, J=7.2), 2.86(6H, s), 3.20~3.80(2H, m), 4.27(2H, q, J=7.2), 5.30(1H, dd, J=10.2 & 7.0), 7.01(1H, s), 7.88(1H, t, J=1.2)
25		C ₁₅ H ₂₀ NO ₆ Cl ₂ S (361.841)	49.79 49.66	5.57 5.29	3.87 3.89	8.86 8.84	9.80 9.96	(CDCCl ₃): 1.11(6H, t, J=7.1), 1.30(3H, t, J=7.1), 3.17~3.75(6H, m), 4.25(2H, q, J=7.1), 5.27(1H, dd, J=10.2 & 7.5), 6.97(1H, s), 7.91(1H, t, J=1.2)
26	96.5~97.5	C ₁₈ H ₁₆ NO ₆ Br ₂ S (378.246)	41.28 41.19	4.26 4.19	3.70 3.78	8.48 8.40	Br 21.13 Br 21.04	(CDCCl ₃): 1.31(3H, t, J=7.1), 2.72(6H, s), 3.49(1H, dd, J=16.3 & 7.2), 3.75(1H, dd, J=16.3 & 9.9), 4.28(2H, q, J=7.1), 5.36(1H, dd, J=9.9 & 7.2), 7.53(1H, m), 7.79(1H, m)
27		C ₁₆ H ₂₀ NO ₆ Br ₂ S (406.300)	44.34 44.34	4.96 4.96	3.45 3.53	7.89 7.76	Br 19.67 Br 20.00	(CDCCl ₃): 1.13(6H, t, J=7.0), 1.30(3H, t, J=7.2), 3.22(4H, q, J=7.0), 3.47(1H, dd, J=16.2 & 7.3), 3.72(1H, dd, J=16.2 & 9.9), 4.28(2H, q, J=7.2), 5.34(1H, dd, J=9.9 & 7.3), 7.55(1H, m), 7.81(1H, m)

Eksempel 28

5



Til en opløsning af 1 g ethyl-5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formelen (Ia-1) opløst i 9 ml tetrahydrofuran sættes 14 ml 15% vandigt kaliumcarbonat, og blandingen omrøres i 72 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentrerer under reduceret tryk, hvilket efterlader en remanens, som gøres sur (pH 5,0) med 10% saltsyre og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag tørres og indampes under reduceret tryk, hvilket giver en olie, som så omkrystalliseres fra ether til opnåelse af 0,868 g 5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylsyre med formelen (Ib-28), udbytte: 94%, sm. 154°C .

Analyse (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Cl}_2\text{S}$:

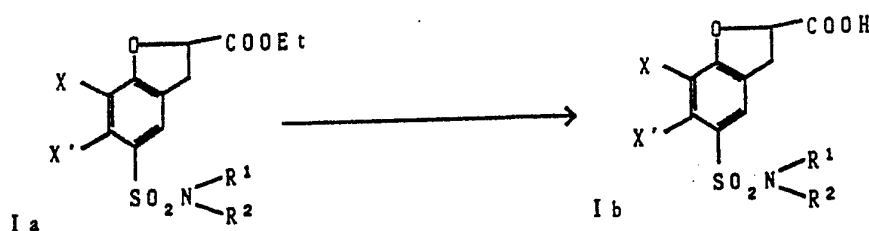
20 Beregnet: C, 38,84; H, 3,26; N, 4,12; Cl, 20,84; S, 9,43.

Fundet: C, 38,64; H, 2,99; N, 4,31; Cl, 20,92; S, 9,66.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 2,85 (s, 6H), 3,30-4,00 (m, 2H), 5,55 (q, 1H, $J=10$ og 7); 7,87 (t, 1H, $J=1,0$) 8,40 (b, 1H).

25 Eksempel 29-54

30



Til en opløsning af 1 g af en forbindelse med formelen (Ia) opnået i hvert af eksemplerne 2 til 21 opløst i 8-12 ml tetrahydrofuran (THF) sættes 8-20 ml 15% vandigt kaliumcarbonat, og blandingen omrøres ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, efter det er bekræftet ved TLV, at reaktionen er løbet til ende. Den resulterende remanens gøres sur (pH 5,0) med 10% saltsyre og ekstra-

heres med ethylacetat. Det organiske lag tørres og inddampes så under reduceret tryk til opnåelse af en olie, som omkrystalliseres fra vand, ether og/eller n-hexan, hvilket giver den ønskede 5-sulfamoyl-6,7-dichlorbenzofuran-2-carboxylsyre med formlen (Ib) som en fri syre. Når
5 den fri syre er ikke-krystallinsk, kan den omdannes til og isoleres som kaliumsaltet eller natriumsaltet deraf ved, at den opløses i acetonitril og forenes med en til fremskyndelse af krystaldannelsen mere end ækvimolær mængde kaliumcarbonat eller natriumhydroxid i vandig opløsning. Reaktionsbetingelserne og fysiske egenskaber for hvert produkt opregnes
10 i tabellerne 3 og 4.

TABEL 3

Forb.	Substituent				Reaktionsbetingelser				Opløsningsmiddel til omkrystal.	Udbytte %	Note
	X	X'	R ₁	R ₂	15% K ₂ CO ₃ (wt)	THF (wt)	Temp °C r.t.	Tid (tm)			
1 b	Ct	Ct	H	H	14	9	"	72	ether/n-hexan	91	
29	"	"	H	H	16	8	"	17	vand	96	K-salt
30	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	16	12	"	48	ether/n-hexan	84	
31	"	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	20	20	"	23	ether/n-hexan	80	
32	"	"	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	14	8	"	17	n-hexan	76	
33	"	"	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	18	10	"	17	ether/n-hexan	72	
34	"	"	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C ₆ H ₅	16	12	"	48	ether	80	
35	"	"	CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	10	8	"	17	ether	80	K-salt
36	"	"	CH ₃	C ₆ H ₅	18	10	"	17	ether/n-hexan	52	
37	"	"	CH ₃	cyclohexan	10	10	"	17	ether	100	
38	"	"	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	12	10	"	17	ether/n-hexan	100	
39	"	"	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	16	12	"	48	vand	89	
40	"	"	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	15	9	"	17	ether	88	
41	"	"	H	CH ₃	14	8	"	17	ether/n-hexan	95	
42	"	"	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	16	8	"	20	ether/n-hexan	95	
43	"	"	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	15	8	"	17	ether	85	
44	"	"	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	16	8	"	21	ether/n-hexan	86	
45	"	"	H	C ₆ H ₅	16	8	"	21	ether/n-hexan	94	
46	"	"	H	p-Cl-C ₆ H ₄	16	8	"	21	ether/n-hexan	91	
47	"	"	H	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	14	8	"	17	vand	87	
48	"	"	H	morpholinoethyl ¹⁾	16	8	"	17	acetone/hexan	97	
49	Ct	II	CH ₃	CH ₃	14	8	"	17	acetone/hexan	91	
50	Ct	II	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	24	12	"	17	ethylacetat/ether	94	
51	II	Ct	CH ₃	CH ₃	16	8	"	17	ethylacetat/ether	87	
52	II	Ct	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	14	7	"	17	acetone/hexan	93	
53	Br	II	CH ₃	CH ₃	14	7	"	17	ethylacetat/ether	99	
54	Br	II	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	14	7	"	17	ethylacetat/ether	99	

1) som hydrochlorid

2) r.t.: stuetemperatur

3) tm: timer

TABEL 4

Forb. I b	smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)				NMR	
			C	H	N	S	Ct	δ ppm (J Hz)
29	209	$C_9H_7NO_6Cl_2S$ $1/4H_2O$ (316.631)	34,14 34,22	2,39 2,44	4,42 4,51	10,13 10,02	22,39 22,81	(d ₆ -acetone): 3.27~4.05 (2H, m), 5.55 (1H, dd, J=10.2 & 6.6), 6.4 (1H, b), 6.67 (2H, bs), 7.90 (1H, t, J=1.2)
30	235~236	$C_{18}H_{14}NSCl_2O_6K$ H_2O (424.348)	36,79 36,64	3,80 3,81	3,30 3,29	7,56 7,89	16,70 16,92	(d ₆ -DMSO): 1.03 (6H, t, J=7.0), 3.26 (4H, q, J=7.0), 3.00~3.70 (2H, m), 4.95 (1H, dd, J=10 & 7.0), 7.71 (1H, t, J=1.0)
31	120~121	$C_{15}H_{19}NSCl_2O_6$ (396.292)	45,46 45,36	4,83 4,80	3,53 3,25	8,09 8,12	17,89 17,83	(d ₆ -acetone): 0.80 (6H, t, J=7.0), 1.00 ~1.80 (4H, m), 3.26 (4H, t, J=7.0), 3.25~4.20 (2H, m), 5.57 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.94 (1H, t, J=1.0), 8.93 (1H, b)
32	176~177	$C_{15}H_{19}NSCl_2O_6$ (396.292)	45,46 45,23	4,83 4,75	3,53 3,48	8,09 7,91	17,89 17,95	(d ₆ -acetone): 1.27 (12H, d, J=7.0), 3.40~4.10 (4H, m), 5.57 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 8.00 (1H, t, J=1.0)
33	92~93	$C_{17}H_{17}NSCl_2O_6$ (382.265)	43,99 43,85	4,48 4,35	3,66 3,77	8,39 8,33	18,55 18,43	(d ₆ -acetone): 0.87 (3H, t, J=7.0), 1.05 ~1.80 (4H, m), 2.85 (3H, s), 3.25 (2H, t, J=7.0), 3.40~4.10 (2H, m), 5.60 (1H, dd, J=10 & 7.0), 7.93 (1H, t, J=1.0), 8.00~9.80 (1H, b)
34	127~128	$C_{23}H_{19}NSCl_2O_6$ (492.381)	56,11 56,01	3,89 3,81	2,84 2,83	6,51 6,31	14,40 14,62	(d ₆ -acetone): 3.30~4.05 (2H, m), 4.44 (4H, s), 5.55 (1H, dd, J=10 & 7.0), 7.00~7.35 (10H, m), 7.85 (1H, t, J=1.0), 7.30~8.50 (1H, b)

TABEL 4 (nr. 2)

Forb. I b	smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)				NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	
35	148~149	$C_{17}H_{16}NSCl_2O_6$ (416.284)	49,05 48,90	3,63 3,72	3,36 3,42	7,70 7,56	(d ₆ -acetone): 2.73 (3H, s), 3.30~4.05 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.57 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.32 (5H, s), 7.95 (1H, t, J=1.0), 9.37 (1H, b)
36	194~195	$C_{16}H_{12}NSCl_2O_6K \cdot H_2O$ (458.365)	41,93 41,73	3,08 3,14	3,05 3,30	6,99 7,06	(d ₆ -DMSO): 3.00~3.70 (4H, m), 3.28 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.10~7.50 (5H, m), 7.62 (1H, t, J=1.0)
37	148~149	$C_{16}H_{19}NSCl_2O_6$ (408.303)	47,07 47,34	4,69 4,73	3,43 3,41	7,85 7,50	(d ₆ -acetone): 0.70~1.90 (10H, m), 2.80 (3H, s), 3.00~4.10 (3H, m), 5.51 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 6.10 (1H, b), 7.91 (1H, s)
38	181~182	$C_{18}H_{18}NSCl_2O_6$ (366.223)	42,64 42,44	3,58 3,59	3,02 3,77	8,76 8,56	(d ₆ -acetone): 1.65~2.15 (4H, m), 3.10~3.60 (4H, m), 3.30~4.25 (2H, m), 5.56 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.90 (1H, t, J=1.0), 8.86 (1H, b)
39	199~200	$C_{14}H_{16}NSCl_2O_6$ (380.25)	44,22 44,17	3,98 3,95	3,68 3,71	8,43 8,23	(d ₆ -DMSO): 1.50 (6H, b), 3.15 (4H, b), 3.10~3.85 (2H, m), 5.05 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.76 (1H, t, J=1.0)
40	228~229	$C_{18}H_{18}NSCl_2O_6$ (382.222)	40,85 40,43	3,43 3,39	3,66 3,60	8,39 8,28	(d ₆ -DMSO): 2.80~3.40 (4H, m), 3.40~4.10 (6H, m), 5.52 (1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.83 (1H, t, J=1.0)

TABEL 4 (nr. 3)

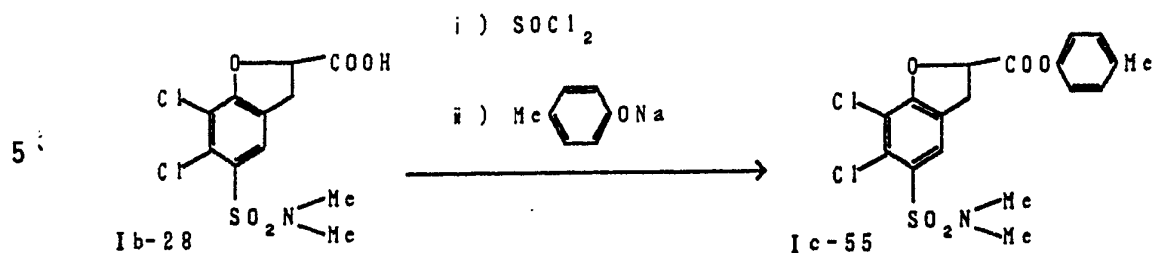
Forb. I b	°C	Molekylformel (Molekylvægt)	Elementaranalyse					NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	Cl	
41	215~216	$C_{10}H_9NSCl_2O_6$ (326.157)	36,83 36,93	2,78 3,04	4,29 4,17	9,83 9,51	21,74 21,09	(d ₆ -acetone): 2.57(3H, d, J=5.0), 3.35~4.20(2H, m), 5.57(1H, dd, J=1.0 & 7.0), 6.50(1H, q, J=5.0), 7.92(1H, t, J=1.0), 7.90~8.95(1H, b)
42	200~201	$C_{12}H_{18}NSCl_2O_6$ (354.212)	40,69 40,52	3,70 3,73	3,95 3,91	9,05 8,82	20,02 19,96	(d ₆ -acetone): 0.83(3H, t, J=7.0), 1.25~1.70(2H, m), 2.86(2H, q, J=7.0), 3.30~4.05(2H, m), 5.55(1H, dd, J=1.0 & 7.0), 6.85(1H, bt), 7.90(1H, t, J=1.0)
43	184~185	$C_{14}H_{17}NSCl_2O_6$ (354.212)	40,69 40,53	3,70 3,68	3,95 4,00	9,05 8,89	20,02 19,72	(d ₆ -acetone): 1.06(6H, d, J=7.0), 3.20~4.10(3H, m), 5.60(1H, dd, J=1.0 & 7.0), 6.52(1H, bd, J=7.0), 7.95(1H, t, J=1.0), 9.25~10.05(1H, b)
44	199~200	$C_{16}H_{18}NSCl_2O_6$ (402.256)	47,78 47,90	3,26 3,47	3,48 3,40	7,97 7,59	17,63 17,68	(d ₆ -acetone): 3.25~4.10(2H, m), 4.15(2H, d, J=6.0), 5.52(1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.17(5H, s), 7.75(1H, t, J=1.0), 7.30~9.10(1H, b)
45	201~202	$C_{16}H_{11}NSCl_2O_6$ (388.229)	46,41 46,31	2,86 2,92	3,61 3,61	8,26 8,06	18,26 17,96	(d ₆ -acetone): 3.30~4.00(2H, m), 5.51(1H, dd, J=1.0 & 7.0), 6.85~7.35(5H, m), 7.93(1H, t, J=1.0), 8.60(1H, b), 9.20(1H, bs)
46	189~190	$C_{16}H_{10}NSCl_2O_6$ (422.670)	42,63 42,93	2,38 2,71	3,31 3,20	7,59 7,42	25,16 24,55	(d ₆ -acetone): 3.35~4.10(2H, m), 5.56(1H, dd, J=1.0 & 7.0), 7.27(4H, s), 7.93(1H, t, J=1.0), 7.50~9.30(1H, b), 9.40(1H, b)

TABEL 4 (nr. 4)

Forb. l b	smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse					C t	NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	(%)		
47	173~174	C ₁₆ H ₁₈ NSCl ₂ O ₆ · (418.255)	45,95 45,99	3,13 3,23	3,35 3,34	7,67 7,52	16,95 16,74	(d ₆ -acetone): 3.30~4.20 (2H, m), 3.67 (3H, s), 5.53 (1H, dd, J=10 & 7.0), 6.77, 7.15 (4H, ABq, J=9.0), 7.82 (1H, t, J=1.0), 8.75 (1H, b), 8.92 (1H, bs)	
48	250~251	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ SCl ₂ O ₆ · HCl (461.75)	39,01 38,96	4,15 4,17	6,07 6,06	6,94 7,07		(d ₆ -DMSO): 2.80~3.40 (8H, m), 3.40~4.10 (6H, m), 5.53 (1H, dd, J=10 & 7.0), 7.86 (1H, t, J=1.0), 8.10 (1H, t, J=5.0)	
49	164~166	C ₁₁ H ₁₂ NO ₈ Cl ₅ (305.736)	43,21 43,01	3,96 4,00	4,58 4,57	10,49 10,21	11,60 11,51	(d ₆ -acetone): 2.70 (6H, s), 3.58 (1H, dd, J=16.8 & 6.9), 3.90 (1H, dd, J=16.8 & 10.2), 5.56 (1H, dd, J=10.2 & 6.9), 7.63 (2H, s), 7.6~9.3 (1H, b)	
50	164~165	C ₁₈ H ₁₆ NO ₆ Cl ₅ (333.790)	46,78 46,59	4,83 4,85	4,20 4,21	9,60 9,34	10,62 10,30	(d ₆ -acetone): 1.11 (6H, t, J=7.0), 3.23 (4H, q, J=7.0), 3.55 (1H, dd, J=16.5 & 6.8), 3.89 (1H, dd, J=16.5 & 10.5), 5.53 (1H, dd, J=10.5 & 6.8), 7.66 (2H, s)	
51	145	C ₁₁ H ₁₂ NO ₆ Cl ₅ (305.733)	43,21 42,85	3,96 4,02	4,58 4,59	10,49 10,30	11,60 11,75	(d ₆ -acetone): 2.80 (6H, s), 3.25~3.93 (2H, m), 5.43 (1H, dd, J=10.2 & 6.8), 7.03 (1H, s), 7.88 (1H, t, J=1.2)	
52	83~85	C ₁₈ H ₁₆ NC ₂ O ₆ S · 3/4 H ₂ O (347.305)	44,96 44,92	5,08 4,93	4,03 4,32	9,23 9,49	10,21 10,17	(d ₆ -acetone): 1.08 (6H, t, J=7.2), 3.20~3.90 (6H, m), 5.43 (1H, dd, J=10.5 & 7.0), 7.00 (1H, s), 7.91 (1H, t, J=1.2), 4.2~5.3 (b)	

TABEL 4 (nr. 5)

Forb. I b	smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementaranalyse (%)					NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	Cl	
53	194~195	$C_{11}H_{12}NO_6$ Br S (350.192)	37,73	3,45	4,00	9,16	Br 22,82	(d ₈ -acetone): 2,70 (6H, s), 3,60 (1H, dd, J=16,6 & 7,0), 3,93 (1H, dd, J=16,6 & 10,5), 5,54 (1H, dd, J=10,5 & 7,0), 7,66 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,2~8,5 (1H, b)
			37,73	3,57	3,87	9,20	Br 22,97	
54	161~162	$C_{13}H_{16}NO_6$ Br S (378.246)	41,28	4,26	3,70	8,48	Br 21,13	(d ₈ -acetone): 1,10 (6H, t, J=7,1), 3,23 (4H, q, J=7,1), 3,57 (1H, dd, J=16,5 & 6,8), 3,90 (1H, dd, J=16,5 & 10,5), 5,52 (1H, dd, J=10,5 & 6,8), 7,70 (1H, m), 7,79 (1H, m), 7,2~8,5 (1H, b)
			41,26	4,37	3,78	8,35	Br 20,42	

Eksempel 55

Til en blandet opløsning af 10 ml benzen med 1,5 ml (21,5 mmol) thionylchlorid sættes 1 g (2,94 mmol) 5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlorobenzofuran-2-carboxylsyre med formelen (Ib-28), og blandingen tilbagesvales i 40 minutter under opvarmning. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, hvilket giver en olieremanens, hvortil der derefter sættes 10 ml benzen. Natrium-p-cresol (500 mg) til-

15 sættes under afkøling, og blandingen får lov at henstå i 20 minutter. Blandingen indampes under reduceret tryk, hvilket giver en remanens, som ekstraheres med ethylacetat/vand. Ethylacetatlaget vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, filtreres for at

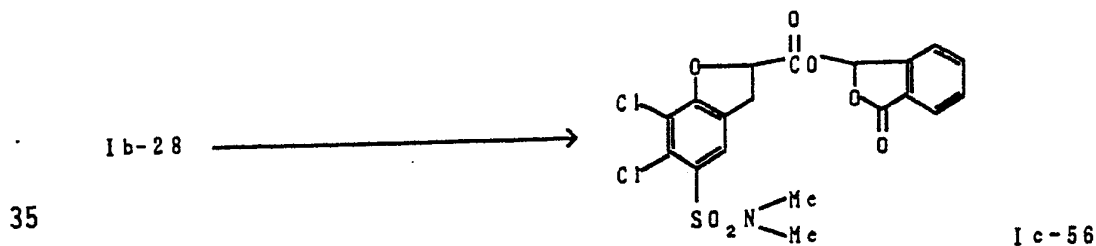
20 opnåelse af en krystallinsk remanens, som så vaskes med ether og opsamles ved filtrering, hvilket til slut giver 1,028 g p-tolyl-5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlorobenzofuran-2-carboxylat med formelen (Ic-55), udbytte: 82%, smp. 176-177°C.

Analyse (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NSCl}_2\text{O}_5$:

25 Beregnet: C, 50,24; H, 3,98; N, 3,26; S, 7,45; Cl, 16,48.

Fundet: C, 50,25; H, 4,04; N, 3,21; S, 7,14; Cl, 16,24.

NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,33 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,25-4,00 (m, 2H), 5,58 (dd, 1H, $J=10$ og 7,0); 9,67 og 7,20 (hver d, 4H, $J=1,0$).

30 Eksempel 56

Til en opløsning af 1 g (2,94 mmol) af forbindelsen med formlen (Ib-28) opløst i 10 ml acetonitril sættes 425 mg (2,94 x 2,1 mmol) kaliumcarbonat, og blandingen omrøres en time ved stuetemperatur. Efter at det ved TLC (silicagel; dichlormethan/ethanol (10:1)/1% eddikesyre) er bekræftet, at der ikke er fri syre tilbage, opsamles de udfældede krystaller (1,35 g) ved filtrering. Krystallerne sættes til 20 ml acetonitril og afkøles til -20°C. Til blandingen sættes 1,32 g (2,94 x 2,1 mmol) 1-phthalidylbromid (= 1,3-dihydro-3-oxisobenzofuran-1-yl), og der omrøres så ved stuetemperatur. Dimethylformamid (6 ml) tilsættes, og den resulterende blanding tilbagesvales under opvarmning i 30 minutter. Efter fjernelse af opløselige stoffer ved filtrering koncentrerer reaktionsblandingen under reduceret tryk, hvilket giver en remanens, som så ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat, og afdampes til tørhed under reduceret tryk. Den resulterende remanens chromatograferes på silicagel med dichlormethan som elueringsmiddel, hvorved der opnås 770 mg af det ønskede 1-phthalidyl-5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (Ic-56), udbytte 56%, smp. 152-154°C.

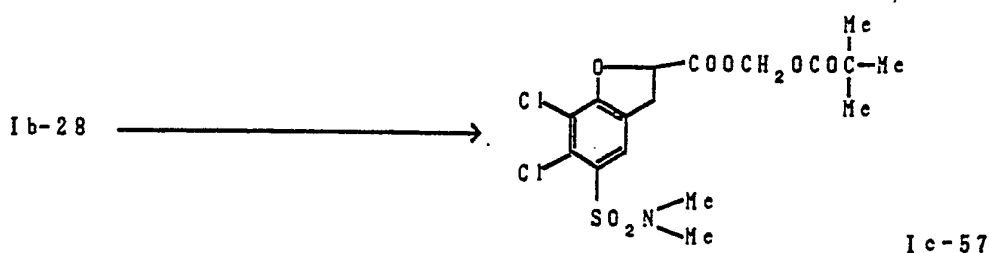
Analyse (%) for $C_{19}H_{15}NSCl_2O_7 \cdot 1/3H_2O$:

Beregnet: C, 47,71; H, 3,45; N, 2,92; S, 6,70; Cl, 14,82.

Fundet: C, 47,88; H, 3,26; N, 2,99; S, 6,50; Cl, 14,61.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 2,83 (s, 6H), 3,15-4,15 (m, 2H), 5,60-5,90 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60-8,00 (m, 5H).

25 Eksempel 57



Til en opløsning af kaliumsaltet af forbindelsen med formlen (Ib-28) (1 g, 2,94 mmol) opløst i 10 ml acetonitril sættes dråbevis 1,5 g (2,94 x 2,1 mmol) pivaloyloxymethyliodid ved 20°C, og blandingen tilbagesvales i 2½ time under omrøring. De uopløselige stoffer frafiltrereres, og reaktionsopløsningen ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes til

tørhed under reduceret tryk til opnåelse af en krystallinsk remanens, som chromatograferes på silicagelsøjle med dichlormethan som elueringsmiddel, hvilket giver 911 mg af det ønskede pivaloyloxymethyl-5-(N,N-dimethyl-sulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med

5 formlen (Ic-57), udbytte 69%, smp. 113-114°C.

Analyse (%) for $C_{17}H_{21}NSCl_2O_7$:

Beregnet: C, 44,94; H, 4,66; N, 3,08; S, 7,06; Cl, 15,61.

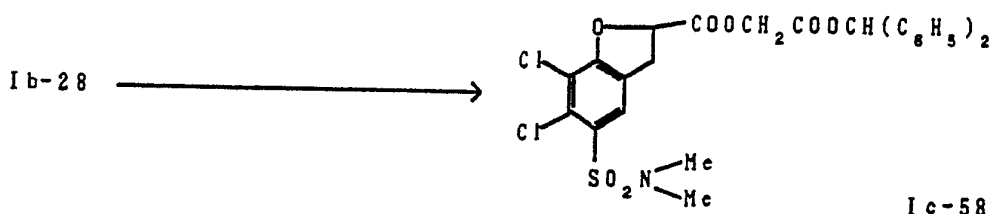
Fundet: C, 44,93; H, 4,65; N, 3,14; S, 6,98; Cl, 15,73.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 1,16 (s, 9H), 2,84 (s, 6H), 3,10-4,10 (m, 2H), 5,62 (dd, 1H, J=10 og 7,0), 5,84 (s, 2H), 7,88 (t, 1H, J=1,0).

10

Eksempel 58

15



20 1 g af forbindelsen med formlen (Ib-28) behandles med 1,5 ml thionylchlorid i 5 ml benzen til dannelsen af det tilsvarende syrechlorid, og denne opløsning opløst i 8 ml benzen sættes dråbevis ved 0°C til en opløsning af benzhydrylglycolat (855 mg), triethylamin (300 mg) og 4-dimethylaminopyridin (35 mg) i 5 ml benzen. Blandingen omrøres 1

25 time under isafkøling og ekstraheres så med dichlormethan. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes til tørhed under reduceret tryk til opnåelse af en remanens, som chromafotograferes på silicagelsøjle med dichormethan som elueringsmiddel, hvilket giver 1,35 g af det ønskede diphenylmethyloxycarbonylmethyl-5-(N,N-dimethyl-

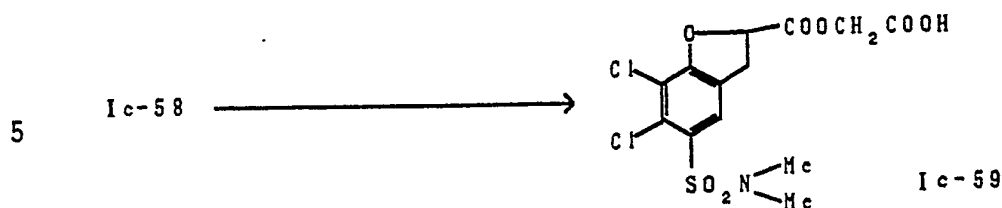
30 sulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (Ic-58), udbytte 81%, smp. 56-58°C.

Analyse (%) for $C_{26}H_{23}NSCl_2O_7$:

Beregnet: C, 55,33; H, 4,11; N, 2,48; S, 5,68; Cl, 12,56.

Fundet: C, 55,82; H, 4,22; N, 2,60; S, 5,51; Cl, 12,29.

35 NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,82 (s, 6H), 3,10-3,90 (m, 2H), 4,67 og 4,92 (hver d, 2H, J=16), 5,43 (dd, 1H, J=10 og 6,3), 6,87 (s, 1H), 7,27 (s, 10H), 7,75 (t, 1H, J=1,0).

Eksempel 59

Til en opløsning i 1 ml anisol af 850 mg af forbindelsen med
formlen (Ic-58) fremstillet ifølge eksempel 58 sættes 1 ml trifluor-
10 eddikesyre under omrøring og isafkøling. Efter en times tilbagesvaling
ved stuetemperatur indampes reaktionsblandingen til tørhed under
reduceret tryk. Remanensen omkrystalliseres fra ether/n-hexan, hvilket
giver 599 mg af den ønskede 5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-
dihydro-benzofuran-2-yl-carboxyloxyeddikesyre med formelen (Ic-59),
15 udbytte 100%, smp. 149-150°C.

Analyse (%) for $C_{13}H_{13}NSCl_2O_7$:

Beregnet: C, 39,21; H, 3,29; N, 3,52; S, 8,05; Cl, 17,81.

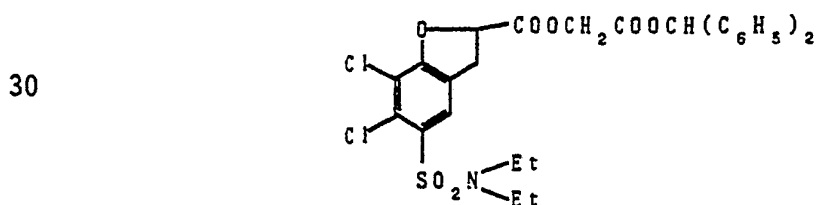
Fundet: C, 39,16; H, 3,42; N, 3,60; S, 7,98; Cl, 17,65.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 2,85 (s, 6H), 3,30-4,15 (m, 2H), 4,67 og
20 4,87 (ABd, 2H, J=16), 5,67 (dd, 1H, J=10 og 6,3), 7,88 (t, 1H, J=1,0).

Eksempel 60 og 61

På den i eksempel 58 og 59 angivne måde omdannes 5-(N,N-diethyl-
sulfamoyl)-6,7-dichlorbenzofuran-2-carboxylsyre med formelen ((Ib-30) an-
25 vendt som den fri syre) til følgende forbindelser:

Diphenylmethyloxycarbonylmethyl-5-(N,N-diethylsulfamoyl)-6,7-di-
chlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formelen (Ic-60)



smp. 49-50°C.

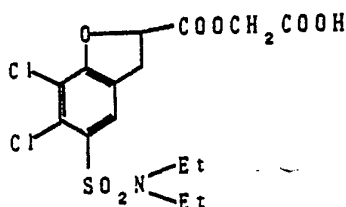
35 Analyse (%) for $C_{28}H_{27}NSCl_2O_7$:

Beregnet: C, 56,76; H, 4,59; N, 2,36; S, 5,41; Cl, 11,97.

Fundet: C, 56,69; H, 4,64; N, 2,47; S, 5,26; Cl, 12,26.

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,12 (t, 6H, $J=7,0$), 3,32 (q, 4H, $J=7,0$), 3,20-3,80 (m, 2H), 4,70 og 4,93 (ABd, 2H, $J=17$), 5,44 (dd, 1H, $J=10$ og 7,0), 6,90 (s, 1H), 7,24 (s, 10H), 7,82 (t, 1H, $J=1,0$).

5-(N,N-diethylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-carbonyloxyeddikesyre med formlen (Ic-61)



smp. 102-103°C.

Analyse (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NSCl}_2\text{O}_7$:

Beregnet: C, 42,27; H, 4,02; N, 3,29; S, 7,52; Cl 16,63.

Fundet: C, 42,03; H, 4,04; N, 3,32; S, 7,45; Cl, 16,80.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 1,10 (t, 6H, $J=7,0$), 3,35 (q, 4H, $J=7,0$), 3,40-4,20 (m, 2H), 4,76 (d, 2H, $J=1,0$), 5,68 (dd, 1H, $J=10$ og 7,0), 7,93 (t, 1H, $J=1,0$).

Eksempel 62



En blanding af 500 mg (1,358 mmol) ethyl-5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlorbenzofuran-2-carboxylat med formlen (Ia-1) og 50 ml 20% ammoniak/methanolopløsning omrøres i 17 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed under reduceret tryk til opnåelse af en krystallinsk remanens, som suspenderes i ether og så opsamles ved filtrering, hvilket til slut giver 448 mg 5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonamid med formlen (Id-62), udbytte: 97%, smp. 209-210°C.

Analyse (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NSCl}_2\text{O}_4$:

Beregnet: C, 38,95; H, 3,57; N, 8,26; S, 9,45; Cl 20,90.

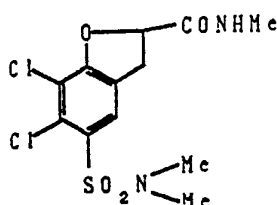
Fundet: C, 38,70; H, 3,62; N, 8,22; S, 9,52; Cl, 21,16.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 2,86 (s, 6H, 3,25-3,96 (m, 2H), 5,45, (dd, 1H, $J=10$ og 7,0), 6,50-7,50 (b, 2H), 7,90 (t, 1H, $J=1,0$).

Under de ovenfor angivne betingelser omsættes forbindelsen (Ia-1) med methylamin og dimethylamin til dannelsen af følgende forbindelser:

- 5 5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-N'-methyl-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonamid med formlen (Id-63)

10



smp. 182-184°C.

Analyse (%) for $C_{12}H_{14}NSCl_2O_4$:

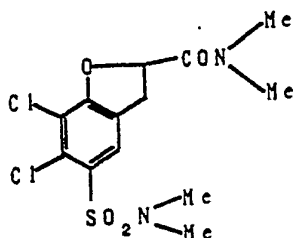
- 15 Beregnet: C, 40,80; H, 4,00; N, 7,93; S, 9,08; Cl 20,07.

Fundet: C, 40,59; H, 4,01; N, 7,91; S, 8,96; Cl, 20,03.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,85 (s, 6H), 2,87 (d, 3H, $J=7,0$), 3,30-4,00 (m, 2H), 5,35 (dd, 1H, $J=10$ og 7,0), 6,60 (b, 1H), 7,84 (t, 1H, $J=1,0$).

- 20 5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-N',N'-dimethyl-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonamid med formlen (Id-64)

25



smp. 171-172°C.

Analyse (%) for $C_{13}H_{16}NSCl_2O_4, 1/4H_2O$:

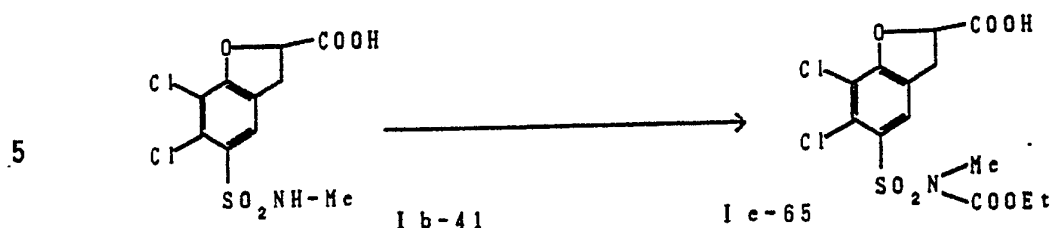
- 30 Beregnet: C, 41,95; H, 4,28; N, 7,54; S, 8,63.

Fundet: C, 42,26; H, 4,48; N, 7,53; S, 8,62.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,78 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,20-4,15 (m, 2H), 5,67 (dd, 1H, $J=10$ og 7,0), 7,77 (t, 1H, $J=1,0$).

35

Eksempel 65



Til en opløsning af 1,5 g 5-(N-methylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-
 10 dihydrobenzofuran-2-carboxylsyre med formlen (Ib-41) opløst i 20 ml
 dichlormethan sættes forsigtigt 1,3 g diphenyldiazomethan ved 4°C. Blan-
 dingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, hvorefter det resterende
 reagens dekomponeres ved tilsætning af 10% saltsyre. Blandingen forenes
 med 60 ml dichlormethan, vaskes derefter med vand, tørres over magne-
 15 siumsulfat, og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvilket giver
 en olieagtig remanens, som chromatograferes på 30 g silicagel. Frak-
 tioner elueret med dichlormethan behandles med ether/hexan, hvilket
 giver 2,06 g (udbytte 91%) af den ønskede esterforbindelse, dvs. benz-
 hydryl-5-(N-methylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carb-
 20 oxylat, smp. 132-133°C.

Til en opløsning af 1,655 g af esterforbindelsen opløst i 20 ml
 dimethylformamid sættes forsigtigt 180 mg natriumhydrid (50% suspension)
 ved 4°C, og blandingen omrøres 1 time ved stuetemperatur. Efter dråbevis
 tilsætning af 401 mg ethylchlorformiat (ClCOOEt), hældes reaktionsblan-
 25 dingen på vand og ekstraheres med 300 ml ether. Det organiske lag tørres
 over magnesiumsulfat, inddampes under reduceret tryk til opnåelse af en
 olieagtig remanens, som chromatograferes på 100 g silicagel med dichlor-
 methan som elueringsmiddel. Fraktionerne opsamles og behandles med n-
 hexan, hvilket giver 1,314 g (udbytte 69%) af den ønskede urethanforbin-
 30 delse, dvs. benzhydryl-5-(N-methyl-N-ethoxycarbonylsulfamoyl)-6,7-
 dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat, smp 111-112°C.

Analyse (%) for $C_{26}H_{23}NO_7Cl_2S$:

Beregnet: C, 55,33; H, 4,11; N, 2,48; S, 5,68; Cl, 12,56.

Fundet: C, 55,50; H, 4,17; N, 2,43; S, 5,61; Cl, 12,54.

35 NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (t, 3H, J=7,0), 3,20-3,90 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,05 (q, 2H, J=7,0), 5,48 (dd, 1H, J=10 og 7,0), 6,93 (s, 1H), 7,30 (s, 5H), 7,36 (s, 5H), 7,96 (t, 1H, J=1,0).

Til en opløsning af 1,314 g urethanforbindelse opløst i 3 ml anisol sættes dråbevis 2,5 ml trifluoreddikesyre under afkøling til 4°C, og blandingen omrøres så ved stuetemperatur 1 time. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk til opnåelse af en remanens, som behandles med n-hexan, hvilket giver 943 mg af den ønskede 5-(N-methyl-N-ethoxycarbonylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylsyre med formlen (Ie-65), i kvantitativt udbytte. Denne omkrystalliseres fra acetone/ether/n-hexan til opnåelse af krystaller, smpt. 199-201°C.

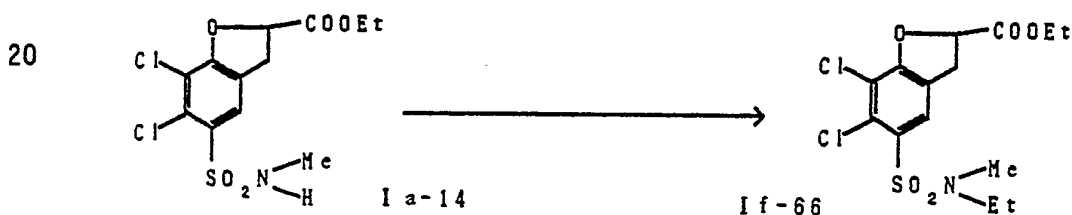
10 Analyse (%) for $C_{13}H_{13}NO_7Cl_2S$:

Beregnet: C, 39,21; H, 3,29; N, 3,52; S, 8,05; Cl, 17,81.

Fundet: C, 39,40; H, 3,43; N, 3,54; S, 7,92; Cl, 17,66.

NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 1,07 (t, 3H, J=7,0), 3,40 (s, 3H), 3,40-4,05 (m, 2H), 4,05 (q, 2H, J=7,0), 5,62 (dd, 1H, J=10 og 7,0), 8,03 (t, 1H, J=1,0), 9,30-10,20 (b, 1H).

Eksempel 66 og 67



25

Til en opløsning af 1,0 g ethyl-5-(N-methylsulfamoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (Ia-14) opløst i 10 ml vandfrit dimethylformamid sættes 149 mg 50% natriumhydrid og derpå omrøres i 30 minutter. Efter tilsætning af 396 mg ethylbromid under isafkøling omrøres blandingen successivt i 30 minutter under isafkøling og i yderligere 30 minutter ved stuetemperatur. 1,0 ml 10% saltsyre og derefter 10 ml vand sættes til reaktionsblandingen, som derefter ekstraheres med 80 ml ether. Etherlaget tørres over magnesiumsulfat, indampes til tørhed under reduceret tryk til opnåelse af en remanens. En opløsning af remanensen i ether forenes med en etheropløsning af diazoethan og får lov at reagere i 30 minutter. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk til dannelsen af en remanens, som chromatograferes på silicagel med ether/dichlormethan som elueringsmiddel. Fraktionerne

opsamles og behandles med n-hexan, hvilket giver 905 mg af det ønskede krystallinske produkt, dvs. ethyl-5-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (If-66), udbytte: 84%, smp. 80-81°C.

5 Analyse (%) for $C_{14}H_{17}NCl_2O_5S$:

Beregnet: C, 43,99; H, 4,48; N, 3,66; S, 8,39; Cl, 18,55.

Fundet: C, 43,77; H, 4,47; N, 3,84; S, 8,41; Cl, 18,71.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,16 (t, 3H, J=7,0), 1,30 (t, 3H, J=7,0), 2,86 (s, 3H), 3,27 (q, 2H, J=7,0), 3,20-3,90 (m, 2H), 4,28 (q, 2H, J=7,0),

10 6,22 (dd, 1H, J=10 og 7,0), 7,87 (t, 1H, J=1,0).

Under de ovenfor angivne reaktionsbetingelser omsættes forbindelsen med formlen (Ia-14) med propylbromid til dannelse af følgende forbindelse.

Ethyl-5-(N-methyl-N-propylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzo-
15 furan-2-carboxylat med formlen (If-67), smp. 70-71°C.

Analyse (%) for $C_{15}H_{19}NCl_2O_5S$:

Beregnet: C, 45,46; H, 4,83; N, 3,53; S, 8,09; Cl, 17,89.

Fundet: C, 45,41; H, 4,75; N, 3,63; S, 8,10; Cl, 18,10.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,87 (t, 3H, J=7,0), 1,30 (t, 3H, J=7,0), 1,30-
20 1,90 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,19 (t, 2H, J=7,0), 3,20-3,85 (m, 2H) 4,27 (q, 2H, J=7,0), 5,37 (dd, 1H, J=10 og 7,0), 7,87 (t, 1H, J=1,0).

Eksempel 68-69

25



30

Til en opløsning af 600 mg ethyl-5-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (If-66) opløst i 2 ml acetonitril sættes 1,65 ml 1N natriumhydroxid, og blandingen omrøres så i 30 minutter. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under
35 reduceret tryk, hvilket giver en remanens, som gøres sur ved tilsætning af 10% saltsyre og ekstraheres med 50 ml ethylacetat. Ethylacetatlaget tørres over magnesiumsulfat og indampes til opnåelse af en viskos remanens. Remanensen opløses i 10 ml acetonitril, forenes så med 1,6 ml 1N

natriumhydroxid, og blandingen omrøres i 30 minutter under isafkøling. De udfældede krystaller opsamles ved filtrering. Natrium-5-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (Ig-68) (591 mg). Dette omkrystalliseres fra vand/ethanol, hvilket giver den ønskede forbindelse, udbytte: 91%, smp. 176-177°C.

Analyse (%) for $C_{12}H_{12}NCl_2O_5S \cdot H_2O$:

Beregnet: C, 36,56; H, 3,58; N, 3,55; S, 8,13.

Fundet: C, 36,58; H, 3,47; N, 3,41; S, 8,37.

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 1,06 (t, 3H, $J=7,0$), 2,80 (s, 3H), 3,20 (q, 2H, $J=7,0$), 3,20-3,75 (m, 2H), 3,36 (s), 5,06 (dd, 1H, $J=11$ og 7,0), 7,76 (t, 1H, $J=1,0$).

Under de ovenfor angivne reaktionsbetingelser hydrolyseres forbindelsen med formlen (If-67) til dannelse af den følgende forbindelse.

Natrium-5-(N-methyl-N-propylsulfamoyl)-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylat med formlen (Ig-69), smp. 162-163°C.

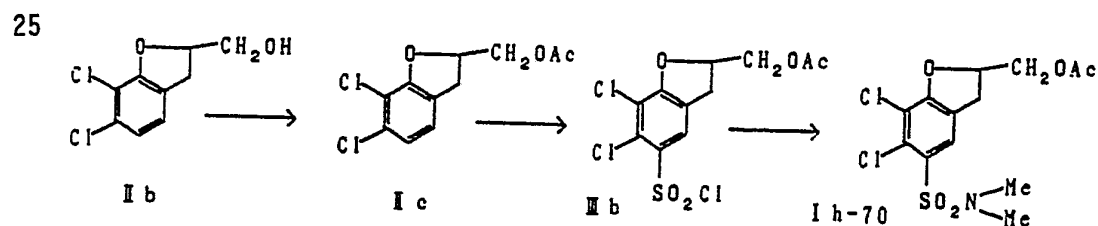
Analyse (%) for $C_{13}H_{14}NCl_2NaO_5S \cdot 2H_2O$:

Beregnet: C, 36,63; H, 4,26; N, 3,29; Cl, 16,63; S, 7,52.

Fundet: C, 36,70; H, 4,15; N, 3,28; Cl, 16,76; S, 7,74.

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 0,80 (t, 3H, $J=7,0$), 1,25-1,80 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,12 (t, 2H, $J=7,0$), 3,32 (s), 3,10-3,75 (m, 2H), 5,04 (dd, 1H, $J=10$ og 7,0), 7,74 (t, 1H, $J=1,0$).

Eksempel 70



Til en opløsning af 10 g (45,65 mmol) 2-hydroxymethyl-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran og 11,13 g (45,65 x 2 mmol) 4-dimethylaminopyridin opløst i 100 ml dichlormethan sættes dråbevis 5,37 g (45,65 x 1,5 mmol) acetylchlorid under isafkøling, og reaktionsblandingen omrøres i 1 time. Dichlormethan (100 ml) sættes dertil, og blandingen vaskes 7 gange med vand. Den resulterende blanding tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvilket giver et olieagtigt produkt, som renses ved silicagelchromatografi (eluering med dichlormethan), hvorved opnås

11,04 g olieagtigt 2-acetoxymethyl-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran, udbytte: 93%.

Analyse (%) for $C_{11}H_{12}O_2Cl_2$:

Beregnet: C, 53,46; H, 4,89; Cl, 28,69.

5 Fundet: C, 53,28; H, 4,93; Cl, 28,90.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (t, 3H, $J=7,0$), 2,90-3,50 (m, 2H), 3,59 (q, 2H, $J=7,0$), 3,55 (d, 2H, $J=5,0$), 4,85-5,25 (m, 1H), 6,92 (s, 2H).

Til en opløsning af 1 g af den olieagtige 2-acetoxymethyl-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran i 2 ml thionylchlorid sættes 1,25 ml chlor-
 10 sulfonsyre under isafkøling, og der omrøres så ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen udhældes i isvand (ca. 50 g) og ekstraheres med ether. Etherlaget vaskes med vand, tørres over calciumchlorid og indampes under reduceret tryk. Til en opløsning af det således opnåede
 15 olieagtige produkt opløst i 10 ml dichlormethan sættes dråbevis en 30% ethanolopløsning af dimethylamin ($3,83 \times 3$ mmol) ved $-30^\circ C$, og blandingen omrøres i 2 timer. Efter tilsætning af dichlormethan vaskes reaktionsblandingen med 10% saltsyre. Dichlormethanlaget tørres og indampes under reduceret tryk til opnåelse af et olieagtigt produkt, som behan-
 20 les med ether, hvilket giver den ønskede 2-acetoxymethyl-6,7-dichlor-5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-2,3-dihydrobenzofuran med formlen (Ih-70), udbytte 88%, smp. $159-160^\circ C$.

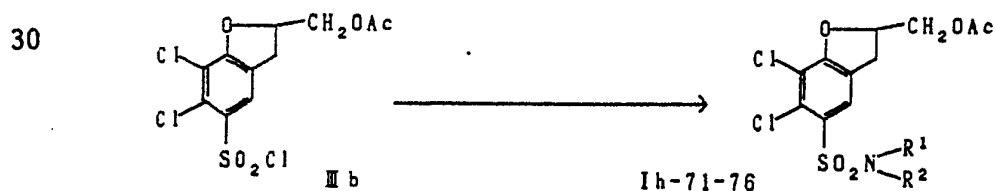
Analyse (%) for $C_{13}H_{15}NO_5Cl_2S$:

Beregnet: C, 42,40; H, 4,11; N, 3,80; Cl, 19,26; S, 8,71.

Fundet: C, 42,27; H, 4,05; N, 3,67; Cl, 19,49; S, 8,52.

25 NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,08 (s, 3H) 2,90 (s, 6H), 2,95-3,70 (m, 2H), 4,34 (d, 2H, $J=5,0$), 5,06-5,45 (m, 1H), 7,85 (t, 1H, $J=1,0$).

Eksempel 71-76



35

Til en opløsning i 10 ml dichlormethan af 2-acetoxymethyl-5-chlor-sulfonyl-6,7-dichlor-2,3-dihydrobenzofuran, som fremstilles på den i eksempel 70 angivne måde, sættes dråbevis en amin ($3,83 \times 3$ mmol) og der

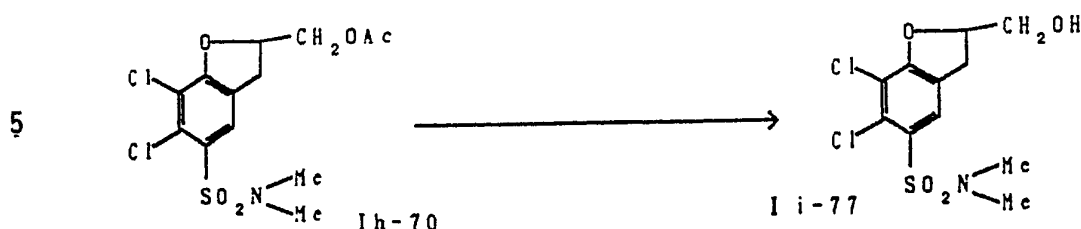
- omrøres i så 1 til 4½ time. Efter tilsætning af dichlormethan vaskes reaktionsblandingen med 10% saltsyre og derefter med vand. Dichlormethanlaget tørres og indampes under reduceret tryk, hvilket giver et olieagtigt produkt, som krystalliseres fra ether eller chromatograferes
- 5 på silicagel [med dichlormethan eller med dichlor methan/acetone (20/1) som elueringsmiddel] til opnåelse af en af de ønskede forbindelser med formlen (Ih-71 til 76). Reaktionsbetingelserne og forbindelsernes fysiske egenskaber er opregnet i tabellerne 5 og 6.

TABEL 5

Forb. I h	Substituent		Reaktionsbetingelser		Metode til rensning	Udbytte (%)
	R ₁	R ₂	Temp. °C	Tid (timer)		
7 1	H	H	-20	2	OmkrySTALLISATION fra ether	55
7 2	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	-30	2	OmkrySTALLISATION fra ether	75
7 3	CH ₃	C ₆ H ₅	-30	2.5	SiO ₂ -CH ₂ Cl ₂ (Chromatografi)	55
7 4	H	CH ₃	-30	1	SiO ₂ -CH ₂ Cl ₂ , SiO ₂ -CH ₂ Cl ₂ / acetone (20:1) (Chromatografi)	55
7 5	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	-30	1.5	SiO ₂ -CH ₂ Cl ₂ /acetone (20:1) (Chromatografi)	55
7 6	H	C ₆ H ₅	-20	4.5	SiO ₂ -CH ₂ Cl ₂ (Chromatografi)	92

TABEL 6

Forb. l h	Smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementaranalyse (%)					NMR δ ppm (J Hz)
			C	H	N	S	Cl	
71	164 ~ 166	$C_{11}H_{11}NO_6Cl_2S$ (340.181)	38.84 38.64	3.26 3.11	4.12 4.07	9.43 9.25	20.84 21.03	(d ₆ -acetone): 2.00 (3H, s), 3.07 ~ 3.77 (2H, m), 4.15 ~ 4.56 (2H, m), 5.16 ~ 5.53 (1H, m), 6.64 (2H, bs), 7.87 (1H, t, J=1.2)
72	106 ~ 107	$C_{19}H_{18}NSCl_2O_6$ 1/4 H ₂ O (447.833)	51.16 50.96	4.34 4.16	3.24 3.13	7.16 7.16	15.92 15.83	(CDCl ₃): 2.07 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.95 ~ 3.70 (2H, m), 4.35 (2H, d, J=5.0), 4.32 (2H, s), 5.05 ~ 5.45 (1H, m), 7.35 (5H, s), 7.91 (1H, t, J=1.0)
73	011	$C_{18}H_{17}NSCl_2O_6$ (430.310)	50.24 49.98	3.98 3.99	3.26 3.16	7.45 7.25		(CDCl ₃): 2.03 (3H, s), 2.80 ~ 3.60 (2H, m), 3.30 (3H, s), 4.27 (2H, d, J=5.0), 5.00 ~ 5.37 (1H, m), 7.25 (5H, s), 7.64 (1H, t, J=1.0)
74	121 ~ 122	$C_{12}H_{18}NSCl_2O_6$ (354.212)	40.69 40.43	3.70 3.71	3.95 3.95	9.05 8.89	20.02 20.34	(CDCl ₃): 2.07 (3H, s), 2.60 (3H, d, J=5.0), 3.00 ~ 3.70 (2H, m), 4.34 (2H, d, J=5.0), 5.00 (1H, q, J=5.0), 5.00 ~ 5.43 (1H, m), 7.86 (1H, t, J=1.0)
75	122 ~ 123	$C_{18}H_{17}NSCl_2O_6$ (430.310)	50.24 49.95	3.98 4.09	3.26 3.27	7.45 7.26	16.48 16.87	(CDCl ₃): 2.08 (3H, s), 2.90 ~ 3.60 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0), 4.33 (2H, d, J=5.0), 5.05 ~ 5.45 (2H, m), 7.24 (5H, s), 7.80 (1H, t, J=1.0)
76	169 ~ 170	$C_{17}H_{15}NSCl_2O_5$ 1/2 H ₂ O (425.292)	48.01 47.88	3.79 3.57	3.29 3.18	7.54 7.42		(CDCl ₃): 1.97 (3H, s), 2.85 ~ 3.60 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=5.0), 4.95 ~ 5.30 (1H, m), 6.80 ~ 7.50 (1H, m), 7.13 (5H, s), 7.73 (1H, t, J=1.0)

Eksempel 77

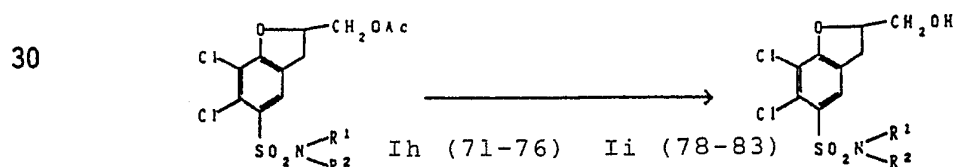
En blanding af 2,94 g af forbindelsen med formlen (Ih-70) og en
 10 blandet opløsning af tetrahydrofuran (15 ml) og 5% natriumhydroxid
 (7,5 ml) omrøres ved stuetemperatur i 2 timer og 10 minutter. Reaktions-
 blandingen bliver transparent. Efter fjernelse af tetrahydrofuran ved
 indampning under reduceret tryk gøres reaktionsblandingen sur ved til-
 sætning af 10% saltsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetat-
 15 laget vaskes med vand, tørres og indampes under reduceret tryk til op-
 næelse af et olieagtigt produkt, som krystalliseres fra ether og opsam-
 les ved filtrering, hvilket giver 2,15 g af den ønskede 6,7-dichlor-5-
 (N,N-dimethylsulfamoyl)-2-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzofuran med
 formlen (Ii-77). Denne omkrystalliseres fra ethylacetat/ether til op-
 20 næelse af den rene forbindelse, udbytte 89%, smp. 133-134°C.

Analyse (%) for $C_{11}H_{13}NSCl_2O_4$:

Beregnet: C, 40,50; H, 4,02; N, 4,29; S, 9,83; Cl, 21,74.

Fundet: C, 40,32; H, 3,98; N, 4,21; S, 9,71; Cl, 21,56.

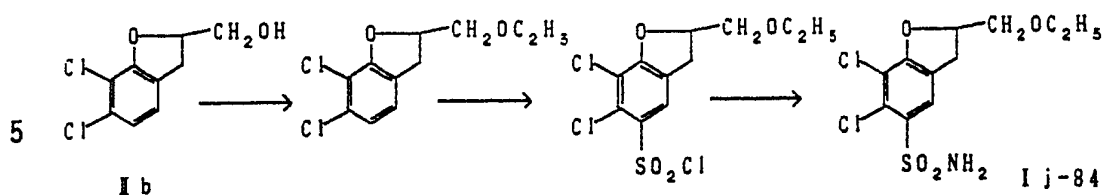
NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 2,85 (2, 6H), 3,00-4,10 (m, 4H), 4,20 (t,
 25 1H, $J=5,0$), 5,00-5,35 (m, 1H), 7,80 (t, 1H, $J=1,0$).

Eksempel 78-83

35 Forbindelserne med formlen (Ih-71) til (Ih-76) i tabel 5 hydroly-
 seres på samme måde som i eksempel 77 til dannelse af de dertil svarende
 forbindelser med formlen (Ii-78) til (Ii-83) Forbindelsernes fysiske
 egenskaber er opregnet i tabel 7.

TABEL 7

Forb. nr. i	smp. °C	Molekylformel (molekylvægt)	Elementæranalyse (%)				NMR	
			C	H	N	S	C _i	δ ppm (J Hz)
78	183~185	C ₉ H ₉ NSC ₂ O ₄ (298.147)	36.26 36.09	3.06 3.12	4.70 4.70	10.75 10.57	23.78 23.48	(d ₈ -acetone): 3.13~4.17(4H,m), 4.21 (1H,dd,J=6.2&5.3), 5.00~5.35(1H, m), 6.62(2H,bs), 7.83(1H,t,J=1.2)
79	73~74	C ₁₇ H ₁₇ NSC ₂ O ₄ 1/4H ₂ O (406.804)	50.19 50.11	4.34 4.33	3.44 3.62	7.88 7.76		(CDCl ₃): 2.35(3H,s), 3.00~4.15(4H, m), 4.38(2H,s), 4.38(1H,t,J=7.0), 4.95~5.35(1H,m), 7.35(5H,s), 7.87 (1H,t,J=1.0)
80	117~118	C ₁₆ H ₁₆ NSC ₂ O ₄ (388.273)	49.50 49.46	3.89 3.79	3.61 3.50	8.26 8.26	18.26 18.18	(d ₈ -acetone): 3.20~4.00(4H,m), 3.37 (3H,s), 4.21(1H,t,J=6.0), 5.00~ 5.35(1H,m), 7.31(5H,s), 7.68(1H, t,J=1.0)
81	118~119	C ₁₀ H ₁₁ NSC ₂ O ₄ (312.174)	38.48 38.36	3.55 3.50	4.49 4.41	10.27 10.00	22.71 22.72	(d ₈ -acetone): 2.56(3H,d,J=6.0), 3.10 ~3.70(2H,m), 3.60~4.00(2H,m), 4.20(1H,t,J=7.0), 5.33~5.00(1H,m), 6.42(1H,b), 7.83(1H,t,J=1.0)
82	55~56	C ₁₅ H ₁₅ NSC ₂ O ₄ 1/4H ₂ O (392.777)	48.93 49.06	3.98 4.09	3.57 3.45	8.16 7.90	18.05 17.60	(d ₈ -acetone): 3.00~3.60(2H,m), 3.60~ 4.30(2H,m), 4.25(2H,d,J=7.0), 5.00 ~5.35(1H,m), 7.21(5H,s), 7.73(1H, t,J=1.0)
83	161~162	C ₁₅ H ₁₅ NSC ₂ O ₄ (374.246)	48.14 48.10	3.50 3.58	3.74 3.69	8.57 8.31	18.95 19.07	(d ₈ -acetone): 2.40~5.20(b), 3.15~4.05 (4H,m), 4.90~5.40(1H,m), 6.70~7.40 (5H,m), 7.90(1H,t,J=1.0), 8.40~ 9.80(1H,b)

Eksempel 84

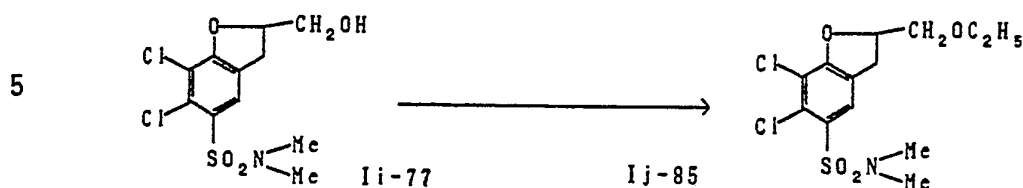
Til en opløsning af 2,88 g 6,7-dichlor-2-hydroxymethyl-2,3-dihydro-
 10 benzofuran opløst i 22 ml DMF sættes 790 mg natriumhydrid (50% suspen-
 sion), og der omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter. Efter tilsætning
 af 1,73 g ethylbromid omrøres reaktionsblandingen ved stuetemperatur i
 17 timer og ekstraheres med vand og ether. Etherlaget vaskes med vand,
 tørres over magnesiumsulfat og indampes under reduceret tryk til op-
 15 nåelse af en remanens, som chromatograferes på silicagel med dichlor-
 methan som elueringsmiddel, hvilket giver 2,0 g olieagtig 2-ethoxy-
 methyl-2,3-dihydrobenzofuran. Til en opløsning af 2,0 g 6,7-dichlor-2-
 ethoxymethyl-2,3-dihydrobenzofuran opløst i 5 ml thionylchlorid sættes
 dråbevis 3 g chlorsulfonsyre under isafkøling. Reaktionsblandingen om-
 20 røres ved stuetemperatur i 2 timer, udhældes så i isvand og ekstraheres
 med ethylacetat. Ethylacetatlaget vaskes med vand, tørres og indampes
 under reduceret tryk til opnåelse af en olie, som så opløses i 30 ml
 dichlormethan. Efter tilsætning af 30 ml ammoniak ved -30 til -20°C får
 blandingen lov at stå ved stuetemperatur natten over og indampes under
 25 reduceret tryk, hvilket giver en olieagtig remanens, som derefter oplø-
 ses i ethylacetat og vaskes med vand. Ethylacetatlaget tørres og ind-
 dampes til tørhed, hvilket giver 2,7 g af et olieagtigt produkt, som
 chromatograferes på silicagel med dichlormethan (1000 ml) og derefter
 med dichlormethan/acetone (20/1) som elueringsmidler, hvilket giver 900
 30 mg af den ønskede 6,7-dichlor-2-ethoxymethyl-5-sulfamoyl-2,3-dihydro-
 benzofuran med formlen (Ij-84) som krystaller, udbytte 24%, smt. 148-
 149°C.

Analyse (%) for C₁₁H₁₃NSCl₂O₄:

Beregnet: C, 40,50; H, 4,02; N, 4,29; S, 9,83; Cl, 21,74.

35 Fundet: C, 40,37; H, 3,95; N, 4,22; S, 9,79; Cl, 21,50.

NMR (d₆-acetone) δ ppm: 1,12 (t, 3H, J=7,0), 3,05-3,75 (m, 2H) 3,71
 (d, 2H), J=5,0), 5,05-5,45 (m, 1H), 6,60 (b, 2H), 7,82 (t, 1H, J=1,0).

Eksempel 85

- 10 Til en opløsning af 1 g (3,07 mmol) 6,7-dichlor-(N,N-dimethylsulfamoyl)-2-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzofuran med formelen (Ii-77) opløst i 8 ml DMF sættes 200 mg (3,07 x 1,3 mmol) natriumhydrid (50% suspension), og der omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter. Efter tilsætning af 450 mg (3,07 x 1,3 mmol) ethylbromid omrøres reaktionsblandingen ved
- 15 stuetemperatur i 24 timer og forenes med ether/vand. Etherlaget vaskes to gange med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes under reduceret tryk til opnåelse af et olieagtigt produkt, som chromatograferes på silicagel [med dichlormethan og derefter dichlormethan/acetone (20/1) som elueringsmidler], hvilket giver 464 mg af den ønskede 6,7-dichlor-5-
- 20 (N,N-dimethylsulfamoyl)-2-ethoxymethyl-2,3-dihydrobenzofuran med formelen (Ij-85) som krystaller, udbytte 43%, smp. 91-92°C.

Analyse (%) for $C_{13}H_{17}NSCl_2O_4$:

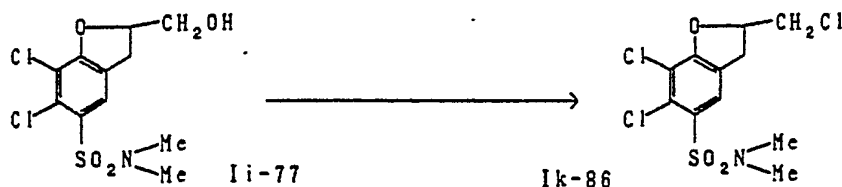
Beregnet: C, 44,08; H, 4,84; N, 3,95; S, 9,05; Cl, 20,02.

Fundet: C, 44,19; H, 4,87; N, 4,05; S, 8,82; Cl, 20,13.

- 25 NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (t, 3H, $J=7,0$), 8,87 (s, 6H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,60 (q, 2H, $J=7,0$), 3,70 (d, 2H, $J=5,0$), 5,00-5,35 (m, 1H), 7,83 (t, 1H, $J=1,0$).

Eksempel 86

30



35

Til en opløsning af 1 g 6,7-dichlor-(N,N-dimethylsulfamoyl)-2-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzofuran med formelen (Ii-77) i 10 ml pyridin sættes dråbevis 1 ml thionylchlorid ved 4°C, og blandingen omrøres ved

- stuetemperatur i 21 timer. Efter tilsætning af 10% saltsyre ekstraheres blandingen med ethylacetat (200 ml). Ethylacetatlaget vaskes med yderligere 10% saltsyre og så vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed. Det olieagtige produkt chromatograferes på silicagel [med
- 5 dichlormethan som elueringsmiddel], hvilket giver 663 mg af den ønskede 2-chlormethyl-6,7-dichlor-5-(N,N-dimethylsulfamoyl)-2,3-dihydrobenzofuran med formlen (Ik-86), udbytte 63%, smp. 77-78°C.

Analyse (%) for $C_{11}H_{12}NO_3Cl_3S$:

Beregnet: C, 38,34; H, 3,51; N, 4,06; Cl, 30,86; S, 9,30.

- 10 Fundet: C, 38,09; H, 3,54; N, 4,10; Cl, 30,63; S, 9,22.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,87 (s, 6H, 3,05-3,85 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, $J=5,0$), 5,10-5,45 (m, 1H), 7,85 (t, 1H, $J=1,0$).

Forbindelsen med formlen (Ii-78) omsættes under de samme betingelser som ovenfor til dannelse af følgende forbindelse:

- 15 2-chlormethyl-6,7-dichlor-5-sulfamoyl-2,3-dihydrobenzofuran med formlen (Ik-87), udbytte 66%, smp. 195-196°C.

Analyse (%) for $C_9H_8NO_3Cl_3S$:

Beregnet: C, 34,14; H, 2,55; N, 4,42; Cl, 33,60; S, 10,13.

Fundet: C, 34,09; H, 2,71; N, 4,40; Cl, 33,22; S, 10,20.

- 20 NMR (d_6 -acetone) δ ppm: 3,15-3,90 (m, 2H), 3,85-4,20 (m, 2H), 5,15-5,60 (m, 1H), 6,67 (bs, 2H), 7,87 (t, 1H, $J=1,0$).

Forsøg 1

Diuretisk virkning på rotter

25 Testmetode

- 8 uger gamle Slc:SD rotter (hankøn, hver især ca. 250 g legemsvægt) anvendtes ved testen. Om morgenen på dagen før testdagen blev i stedet for normal diæt givet nogle få stykker sukker, og 5% glucoseopløsning blev indgivet oralt i et forhold på 20 ml/kg om aftenen (ca. kl. 16.00)
- 30 på testdagen. Om morgenen for testen administreredes en prøve, der var fremstillet ved suspendering eller opløsning af en testforbindelse i 2% gummiarabikum, oralt til hver rotte i en dosis på 20 ml/kg. Til en kontrolgruppe administreredes tilsvarende en 2% gummiarabikumprøve uden testforbindelse i en dosis på 20 ml/kg. Umiddelbart efter administreringen anbragtes testdyrene i et plastbur til metaboliske tests, og deres
- 35 urinprøver opsamledes i 5 timer. Det kumulative urinvolumen, urinnatrium og urinkalium bestemtes kvantitativt.

Testresultater

- Resultaterne for nogle typiske forbindelser ifølge opfindelsen samt den kendte forbindelse thienylsyre vises i tabel 8. Til sammenligning vises også resultaterne opnået på samme måde med den nærliggende fra US-
- 5 patent nr. 4.237.130 kendte forbindelse 6,7-dichlor-2,3-dihydro-5-(2-thienylsulfonyl)benzofuran-2-carboxylsyre. Når resultaterne sammenholdes fremgår det at forbindelserne ifølge opfindelsen udviser en overraskende kraftigere aktivitet end sammenligningsforbindelsen, især med hensyn til natriumudskillelse.

Tabel 8

Forbin- delse nr.	Dosis mg/kg BW	Urinvolumen		Urin Na ⁺		Urin-K ⁺	
		ml/kg BW	T/R (%)	m eq./kg BW	T/R (%)	m eq./kg BW	T/R (%)
Ib-28	50	38,6	141	3,03	489	0,87	451
	10	28,3	121	1,00	169	0,39	139
Ib-30	50	39,7	163	3,01	602	1,13	452
Ib-39	50	28,7	115	1,26	274	0,50	208
Ii-78	50	43,4	158	3,27	529	0,74	444
	10	28,0	120	1,06	180	0,33	118
Ii-77	50	37,0	124	2,43	368	0,56	235
Thienyl- syre	100	31,4	115	1,15	186	0,81	157
	32	32,4	118	1,03	166	0,63	122
B	10	28,4		0,62		0,11	
	50	27,6		0,76		0,19	

Note: BW betyder "legemsvægt, T og R betyder hhv. "Testet gruppe" og "Referencegruppe"

Forbindelse nr. B er den fra US-patent nr. 4.237.130 kendte nærliggende forbindelse 6,7-dichlor-2,3-dihydro-5-(2-thienylsulfonyl)benzofuran-2-carboxylsyre, hemihydrat.

Forsøg 2Diuretisk effekt på musTestmetode

- 5 uger gamle Slc:dddy mus (hunkøn, hver især ca. 20 g legemsvægt)
- 5 anvendtes til denne test. Fra om morgenen dagen før testdagen underkastedes musene faste bortset fra vand. Om morgenen på testdagen administreredes oralt en prøve, der var fremstillet ved suspendering eller opløsning af en testforbindelse i 2% gummiarabikum, til hver mus i en dosis på 30 ml/kg. Til en kontrolgruppe administreredes 2% gummiarabikum
- 10 uden testforbindelse i en dosis på 30 ml/kg. Umiddelbart efter administreringen anbragtes 5 testmus i et plastbur for metaboliske tests, og deres urinprøver opsamledes i 4 timer. Det kumulative urinvolumen, urinnatrium og urinkalium bestemtes kvantitativt.

15 Testresultater

Resultaterne for nogle typiske forbindelser ifølge opfindelsen, samt den kendte forbindelse thienylsyre, vises i tabel 9.

TABEL 9

Forbindelse nr.	Dosis mg/kg BW	Urinvolumen		Urin-Na ⁺		Urin-K ⁺	
		ml/kg BW	T/R (%)	m eq./kg BW	T/R (%)	m eq./kg BW	T/R (%)
I b-28	30	48.4	186	4.74	912	1.19	220
I b-30	30	84.5	285	9.31	1058	2.14	297
I b-39	30	65.9	234	6.66	793	1.88	232
I i-78	30	35.4	126	2.62	460	1.27	212
I i-77	30	25.6	96	3.26	466	0.90	191
Thienyl-syre	30	36.4	236	3.85	535	1.19	189

Note: BW betyder "legemsvægt"

T og R henholdsvis "Testet gruppe" og "Referencegruppe"

Forsøg 3Hyperurikosurisk virkning på rotter

9 uger gamle hanrotter anvendtes ved denne test. Kaliumoxonat administreredes intraperitonealt til dyrene i en dosis på 250 mg/kg for at måle urinsyreclearance og inulinclearance. Inden for 2 timer efter administreringen af kaliumoxonatet anbragtes kanyler i hvert dyrs højre femorale arterie, venstre femorale vene og urinblære under anæstesi med pentobarbital henholdsvis til opsamling af blodet, infusion af lægemidlet og opsamling af urinen. Nøjagtigt to timer efter den første administration administreredes kaliumoxonat atter i samme dosis, og derpå injiceredes subkutant 60% urethan (2 ml/kg) og 15% inulin (4 ml/kg). En blanding af 4% mannitol/1,5% inulin/0,9% saltvand indgaves ved infusion med en flowhastighed på 0,1 ml/min. til dyret, som var anbragt på en plade, der holdt en temperatur på 30°C. Efter ækvilibrering i 40 minutter opsamledes arterielle blodprøver (0,2 ml pr. prøve) 6 gange hvert 10. minut og fem 20 minutters urinprøver. Umiddelbart efter opsamlingen af hver blodprøve separeredes serum, og serumprøver og urinprøver opbevaredes i et køleskab.

Umiddelbart efter første urinprøveopsamling administreredes en testforbindelse suspenderet i 1% gummiarabikum intraperitonealt i en dosis på 2 ml/kg.

Urinsyre både i serum og i urinen analyseredes kvantitativt ifølge metoden beskrevet af Yonetani et al. [Yonetani, Y.; Ishii, M. Iwaki, K., Japanese Pharmacology 30, 829-840 (1980)]. Inulin bestemtes i alt væsentligt ifølge metoden beskrevet af Vurek og Pegram [Vurek, G.G., Pegram, S.E., Anal. Biochem. 16, 409-419 (1966)]. For at analysere urinsyre blandedes 0,1 ml fortyndet opløsning af deproteniseret serum eller urin med 1% dimedon/orthorsyreopløsning, og den resulterende blanding opvarmedes i 5 minutter. Blandingen afkøledes så i iskoldt vand, forenedes med 2,0 ml eddikesyre og fluorescensen målt ved 410 nm under anvendelse af en excitationbølgelængde på 360 nm.

Testresultater

Resultater for nogle typiske forbindelser ifølge opfindelsen samt den kendte forbindelse thienylsyre vises i tabel 10.

Som det tydeligt fremgår af ovenstående forsøg, er forbindelserne ifølge opfindelsen signifikante diuretiske med urikosurisk aktivitet og kan derfor anvendes som et diuretisk antihypertensivt middel til behand-

ling af eller profylakse for essentiel eller renal hypertension, nefro-disk ødem, cardial eller heparisk ødem, gestose eller lignende lidelser.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan administreres oralt eller parenteralt (intravenøst eller intramuskulært) på en egnet form, såsom

- 5 tabletter, granulater, fine granulater, pulvere, kapsler, injektioner eller lignende formuleringer. De kan administreres oralt i en enkelt dosis eller i delte daglige doser på 0,5-200 mg, fortrinsvis 1-100 mg eller parenteralt i en mængde på 0,01-50 mg, fortrinsvis 0,1-20 mg.

Tabel 10

Forbin- delse nr.	Dosis mg/kg BW	U V 1)		U a V 2)		F E u a 3)	
		max 4) (mg/min · kg BW)	forøgelse 5) (%)	max 4) (mg/min · kg BW)	forøgelse 5) (%)	max 4)	forøgelse 5) (%)
I b--28	50	1.04	130	0.26	78	0.99	33
I b--29	50	0.88	48	0.33	110	1.08	70
I b--30	50	0.94	111	0.20	35	0.86	15
I b--33	50	0.68	42	0.34	41	0.79	10
I b--38	50	0.86	65	0.27	50	0.82	20
I b--39	50	0.67	45	0.28	83	0.93	33
I b--41	50	1.08	139	0.22	99	1.04	50
I b--42	50	0.97	125	0.24	74	1.06	56
I b--51	50	0.82	59	0.39	66	1.14	35
I c--56	50	0.56	60	0.20	ingen for- andring	0.72	16
I c--59	50	1.06	115	0.24	16	0.77	8
I d--62	50	0.47	29	0.18	31	0.76	20
I i--77	50	0.52	81	0.30	124	0.88	33
I i--78	50	0.43	20	0.23	36	0.87	26
Thienil- syre 6)	100	0.37	9	0.37	70	0.74	8
(Reference)	0	0.30	0	0.19	0	0.66	0

1) Urinvolumen

2) Urinsyre i urin

3) Urinsyresekretionsbrøk: Urinsyreclearance/inulin-clearance

4) Maksimum blandt 4 målinger efter administrering

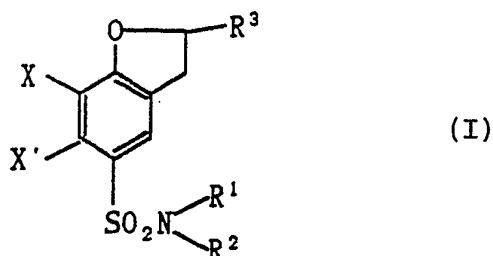
5) Forøgelse (%) af middelværdien af 4 målinger efter administrering i forhold til før administrering

6) Suspensionsmidlet for testforbindelsen, dvs. 1% gummiarabikumopløsning anvendtes alene

BW betyder "legemsvægt"

PATENTKRAV

1. 2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamidderivater med den almene formel (I)



10

eller salte deraf,

hvor

- R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver især er hydrogen, lavere alkyl, 4-7-leddet cycloalkyl, phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med halogen eller alkoxy, phenyl(lavere alkyl), lavere alkoxycarbonyl eller morpholino(lavere alkyl), eller
- 15 R^1 og R^2 sammen med nabonitrogenatomet danner pyrrolidino, piperidino eller morpholino, som er usubstitueret eller substitueret med lavere alkyl,
- 20 R^3 er en gruppe i form af COR^4 eller CH_2R^5 ,
 R^4 er hydroxy eller en gruppe i form af OR^6 eller NR^7R^8 ,
 R^5 er hydroxy, lavere alkoxy, $-\text{O}-\text{COR}^9$, hvor R^9 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller halogen,
 R^6 er lavere alkyl, aryl, carboxymethyl eller en lavere alkylester deraf, hydroxymethyl eller $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COR}^{10}$, hvor R^{10} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller 1-phthalidyl,
 R^7 og R^8 , som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller lavere alkyl, og
 X og X' , som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller
- 30 halogen.

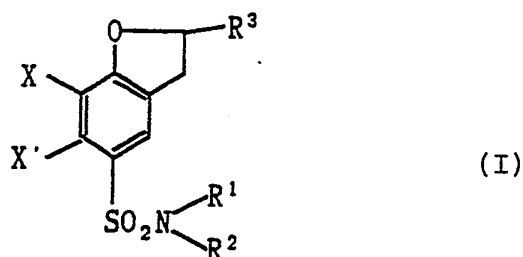
2. Derivat ifølge krav 1 eller et salt deraf, KENDETEGNET ved, at X og X' hver især er chlor.

35 3. Derivat ifølge krav 1 eller et salt deraf, KENDETEGNET ved, at R^3 er carboxy.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt deraf, KENDETEGNET ved, at R^3 er hydroxymethyl.

5. Derivat ifølge krav 1 eller et salt deraf, KENDETEGNET ved, at både R^1 og R^2 samtidig er hydrogen, methyl eller ethyl.

6. Antihypertensivt diuretisk middel, KENDETEGNET ved at det indeholder et 2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamidderivat med den almene formel



eller et salt deraf som aktiv bestanddel,

hvor

R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver især er hydrogen, lavere alkyl, 4-7-leddet cycloalkyl, phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med halogen eller alkoxy, phenyl(lavere alkyl), lavere alkoxycarbonyl eller morpholino(lavere alkyl), eller

R^1 og R^2 sammen med nabonitrogenatomet danner pyrrolidino, piperidino eller morpholino, som er usubstitueret eller substitueret med lavere alkyl,

R^3 er en gruppe i form af COR^4 eller CH_2R^5 ,

R^4 er hydroxy eller en gruppe i form af OR^6 eller NR^7R^8 ,

R^5 er hydroxy, lavere alkoxy, $-O-COR^9$, hvor R^9 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller halogen,

R^6 er lavere alkyl, aryl, carboxymethyl eller en lavere alkylester deraf, hydroxymethyl eller $-CH_2-O-COR^{10}$, hvor R^{10} er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, eller 1-phthalidyl,

R^7 og R^8 , som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller lavere alkyl, og

X og X' , som er ens eller forskellige, hver især er hydrogen eller halogen.