

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 146592 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 2523/76

(22) Indleveringsdag: 08 jun 1976

(41) Alm. tilgængelig: 10 dec 1976

(44) Fremlagt: 14 nov 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 jun 1975 FR 7517973

(51) Int.Cl.³: C 07 C 143/78
C 07 D 295/12

(71) Ansøger: *CHOAY S.A.; 75782 Paris Cedex 16, FR.

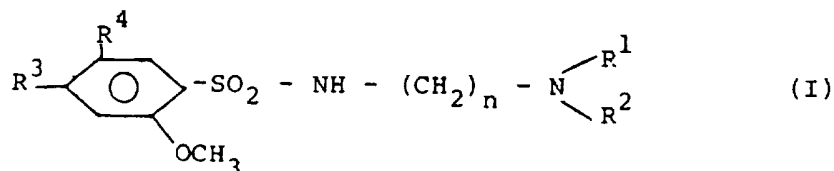
(72) Opfinder: Robert Cesar *Moreau; FR, Jean-Paul *Fournier; FR.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede benzensulfonamider eller syreadditionssalte deraf

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-substituerede benzensulfonamider eller additionssalte deraf med fysiologisk uskadelige, uorganiske eller organiske syrer.

De N-substituerede benzensulfonamider, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, har den almene formel

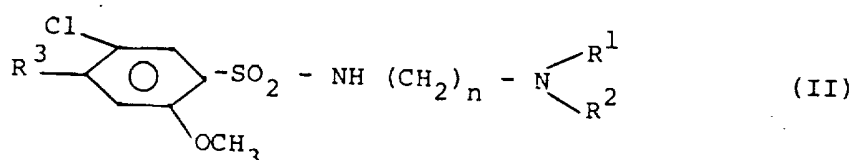


DK 146592 B

i hvilken n betyder 2 eller 3, R^1 og R^2 er hydrogenatomer, methylgrupper eller ethylgrupper eller sammen med nitrogenatomet betyder en piperidino-, pyrrolidino- eller morpholinogruppe, R^3 betyder et hydrogenatom, en NO_2 -gruppe, en NH_2 -gruppe eller halogen, R^4 betyder hydrogen, halogen eller en sulfamoylgruppe.

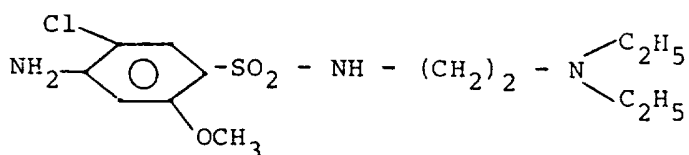
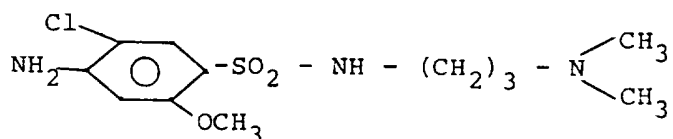
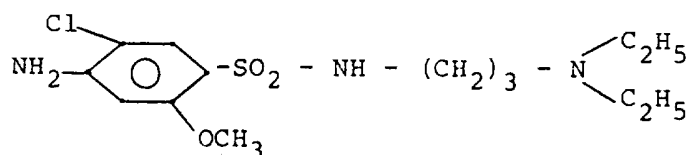
Det har overraskende vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I udviser antiemetiske, lokalt anæstetiske og antikonvulsive egenskaber. De udmærker sig især ved antiemetiske egenskaber. Forbindelserne udmærker sig desuden ved deres meget lille toksicitet.

Af de her omhandlede N-substituerede 2-methoxy-benzensulfonamider foretrækkes forbindelserne med følgende almene formel

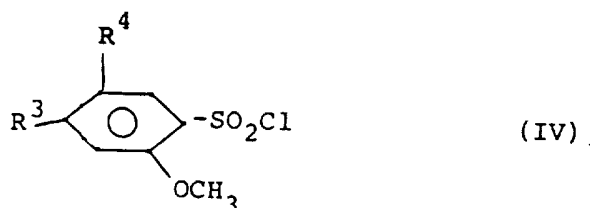


i hvilken n betyder 2 eller 3, R^1 og R^2 betyder methyl eller ethyl, og R^3 betyder hydrogen eller en NH_2 -gruppe.

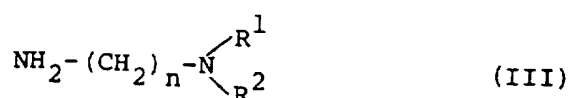
Særlig interessante forbindelser på grund af deres antiemetiske aktivitet er forbindelser med følgende formler



Den her omhandlede fremgangsmåde til fremstilling af de N-substituerede 2-methoxy-benzensulfonamider med formlen I er karakteriseret ved, at et 2-methoxybenzensulfonylchlorid med den almene formel



i hvilken R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger, omsættes med en amin med den almene formel



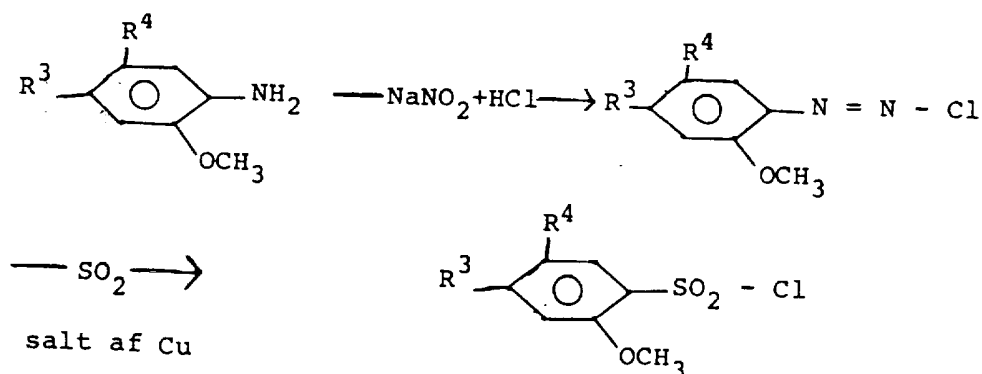
i hvilken R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, hvorefter den fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til et syreadditions-salt deraf med fysiologisk uskadelige, uorganiske eller organiske syrer.

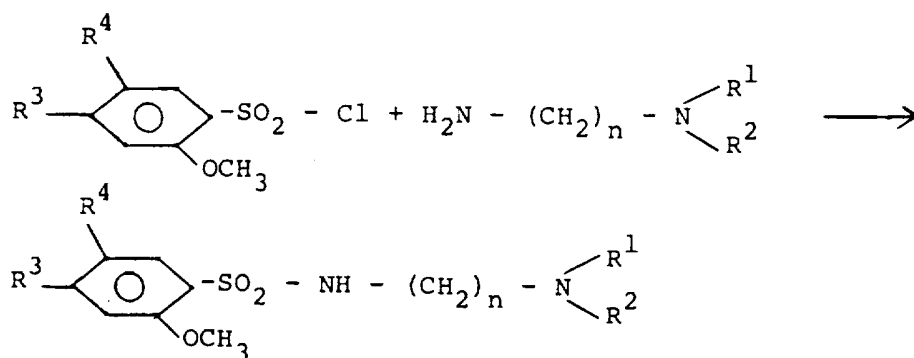
2-Methoxy-benzensulfonylchloriderne (IV) kan fås på sædvanlig måde ved at gå ud fra den tilsvarende arylamin på følgende måde:

a) Ved at gå ud fra arylaminen fremstiller man diazonium-saltet, især ved at omsætte aminen i en opløsning i saltsyre med en opløsning af et nitrit af et alkalimetall, idet reaktionsblandingen holdes ved en temperatur under 10°C .

b) Det således opnåede diazoniumsalt omsættes med en opløsning af svovldioxid. Der arbejdes fortrinsvis i nærværelse af eddikesyre og en katalysator, især baseret på kobber (modificeret Sandmeyer-reaktion).

Det fuldstændige reaktionsskema til fremstilling af de omhandlede benzensulfonamider kan angives som følger:





De foretrukne arylaminer til fremstilling af chloriderne af benzensulfonyl er: 2-aminoanisol, 2-methoxy-4-nitroanilin, 2-amino-4-chlor-5-nitroanisol, 2-amino-4-chlor-anisol og 2-nitroanisol.

De foretrukne aminer til fremstilling af de N-substituerede 2-methoxybenzensulfonamider (I) ved reaktion med et chlorid af benzensulfonyl er: Ethylamin-dimethylamin, propylamin-dimethylamino, ethylamin-dimethylamino, propylamin-diethylamino, propylamin-piperidino, ethylamin-morpholino, propylamin-morpholino og ethylamin-pyrrolidino.

De følgende eksempler skal illustrere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Fremstilling af 2-methoxy-benzensulfonylchlorid.

I en trehalset kolbe på 500 ml udstyret med en omrører, et termometer og en bromampul, anbringes 0,25 mol (30,8 g) 2-aminoanisol i en opløsning i 25 ml eddikesyre. I små portioner tilsættes 55 ml saltsyre ($d = 1,18$). Aminen diazoteres ved -5°C ved tilsætning af 19 g natriumnitrit i en opløsning i 45 ml vand.

Adskilt tilsættes 12 g kobberchlorid opløst i en tilstrækkelig mængde vand til 150 ml ren eddikesyre, og opløsningen mættes i kulden med svovldioxid.

Det frisk fremstillede diazoniumsalt sættes langsomt til eddikesyreopløsningen under god omrøring. Blandingen opvarmes til mellem 50 og 60°C under en svovldioxidstrøm i 4 timer. Opløsningen hældes ud på knust is, og derpå ekstraheres sulfochloridet tre gange med 50 ml chloroform. Den organiske fase tørres, filtreres og afdampes derpå under formindsket tryk. En fraktioneret destillation under vakuum (skovlpumpe) af den opnåede olie tillader isoleringen af to fraktioner:

Den første er sammensat af 2-chlor-anisol med et kogepunkt ved 84°C ved 13 mm Hg, udbytte = 35%;

den anden består af 2-methoxy-benzensulfonylchlorid med koge-

punkt 120°C ved 0,1 mm Hg (ifølge litteraturen 126-129 ved 0,3 mm Hg) og et smeltepunkt ved 50°C . Udbyttet er 30%.

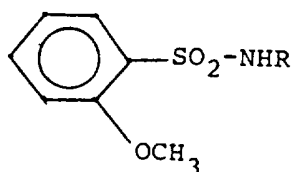
Fremstilling af N-substituerede 2-methoxy-benzensulfonamider.
Generel fremgangsmåde:

0,01 mol 2-methoxy-benzensulfonylchlorid opløses i 20 ml chloroform. Lidt efter lidt tilsættes 0,01 mol af den valgte amin i en opløsning i 10 ml chloroform. Blandingen får lov til at reagere i to timer.

Blandingen inddampes, og der tilsættes 50 ml vand til det opnåede faste stof og vaskes to gange med 10 ml ethylether. Den vandige fase gøres alkalisk med en tilstrækkelig mængde af en kaliumhydroxidopløsning. ($d = 1,38$), indtil det dannede bundfald opløses igen. Opløsningen vaskes to gange med 10 ml ethylether, og derpå tilsættes saltsyre lidt efter lidt indtil dannelse af et bundfald (pH-værdien svagt alkalisk), og man ekstraherer to gange med 30 ml ethylether eller chloroform. Den organiske fase tørres, filtreres og inddampes herpå under formindsket tryk. Man får sulfonamidet af basen i form af en olie eller krystaller. Udbyttet er 59-70% beregnet på aminerne.

Ved tilsætning af en alkoholisk mættet picrinsyreopløsning får man picratet af benzensulfonamidet. Det krystalliseres ved kogning i absolut ethanol.

Eksempler på N-substituerede 2-methoxy-benzensulfonamider fremstillet på den ovenfor beskrevne måde er angivet i den efterfølgende tabel. Forbindelserne har en fælles struktur svarende til formelen



I tabellen vises betydningen af substituenten R for hver forbindelse, den karakteristiske molekylvægt og smeltepunktet af de dannede isolerede krystaller. Udbytterne er angivet for benzensulfonamidbasen.

Nr.	R		Molvægt	Smp. (°C)	Udbytte % af det teo- retiske
1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	picrat	487,42	110	70
2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	picrat base	515,47 286,34	122 62	64
3	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{O}$	picrat	529,46	148	61
4	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$	picrat base	513,46 284,37	115 74	64
5	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$	picrat	527,49	140	62
6	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	picrat	501,45	138	67
7	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	picrat	529,50	132	61
8	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{O}$	picrat	543,48	115	59
9	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$	picrat	541,51	158	59

Eksempel 2

Fremstilling af 2-methoxy-4-nitro-benzensulfonylchlorid.

En opløsning af 0,05 mol (8,6 g) 2-methoxy-4-nitroanilin sættes til 12 ml saltsyre ($d = 1,18$). Aminen diazoteres ved 0°C ved tilsætning af 3,8 g natriumnitrit i en opløsning i 17 ml vand.

Til 40 ml eddikesyre sættes 2 g kobberchlorid opløst i den nødvendige minimale mængde vand. Opløsningen mættes i kulden med svovldioxid.

Det frisk fremstillede diazoniumsalt sættes langsomt til edikesyreopløsningen under omrøring. Efter afslutningen af frigørelsen af nitrogen fortyndes reaktionsblandingen med isvand. Sulfochloridet udfældes og fraskilles og tørres. Udbyttet er 79%, og smeltepunktet er 91°C .

Efter diazoteringen bliver der en ikke-diazoteret aminremanens tilbage, som skal fjernes f.eks. ved dekantering for at undgå bireaktioner med det senere dannede sulfochlorid.

Fremstilling af N-substituerede 2-methoxy-4-nitro-benzensulfonamider.

Generel fremgangsmåde:

0,1 mol 2-methoxy-4-nitro-benzensulfonylchlorid opløses i 150 ml vandfri benzen. Lidt efter lidt tilsættes under omrøring 0,1 mol af den valgte amin. Opløsningen opvarmes og bliver derpå uklar. Det dannede sulfamidhydrochlorid udfældes i form af et gult mikrokrySTALLINSK pulver. Det fraskilles og vaskes derpå to gange med 20 ml ethylether.

Eventuelt kan reaktionen startes med en let opvarmning.

Det opnåede ubytte er 75-90% baseret på aminerne.

Fremstilling af N-substituerede 2-methoxy-4-amino-benzensulfonamider.

Generel fremgangsmåde:

0,1 mol nitreret sulfonamid suspenderes i 50 ml absolut alkohol. Man tilsætter 3 g Raney-nikkel, og blandingen hydrogeneres ved atmosfærisk tryk og stuetemperatur under omrøring. Man fraskiller og vasker derpå katalysatoren to gange med 10 ml kogende ethanol. Den alkoholiske opløsning koncentrerer. Ved tilsætning af ether krystalliserer hydrochloridet i form af hvide nåle.

Eksempler på N-substituerede 2-methoxy-4-nitro- og 4-amino-benzensulfonamider fremstillet på den ovenfor beskrevne måde er givet i den følgende tabel. Forbindelserne har en struktur svarende til følgende formel:



Tabellen viser for hver forbindelse betydningen af substituenten R, molekylvægten og smeltepunktet. For de nitrerede forbindelser svarer smeltepunktet til hydrochloridet. For aminforbindelserne angiver man smeltepunktet for amidbasen og for hydrochloridet.

Nitrerede forbindelser

Nr.	R	Molvægt base	Smp. (°C)	Udbytte % af det teoretiske
10	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$	339,5	152-6	88
11	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	367,5	142-5	75
12	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \diagup \text{ } \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{O}$	381,5	157-62	78
13	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \diagup \text{ } \diagdown \\ \text{ } \end{array}$	365	128-32	90
14	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \diagup \text{ } \diagdown \\ \text{ } \end{array}$	379,8	144-8	88
15	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	353,5	161-4	88
16	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	381,5	155-9	80
17	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \diagup \text{ } \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{O}$	395,5	157-62	78

Aminforbindelser

Nr.	R	Molvægt	Smp. (°C)	Smp. (°C) Hydrochlorid
18	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	273,29	92	127,9
19	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	301,28	115	128,30
20	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{---} \end{array}$	315,32	117	
21	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$	299,32	163	180,4
22	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$	313,35	169	
23	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	287,31	122	162,5
24	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	315,36	124	131
25	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{---} \end{array}$	329,32	150	

Eksempel 3

Fremstilling af 4-chlor-2-nitrophenol.

I en trehalset kolbe på 125 ml udstyret med en omrører og et termometer anbringes 0,125 mol (16 g) 4-chlorphenol, 25 ml vand og 35 ml eddikesyre. Blandingens temperatur bringes til 40°C, og derpå tilsættes lidt efter lidt 14,2 ml salpetersyre (d = 1,38). Blandingen får lov til at reagere i 5 timer. Produktet fraskilles ved filtrering og udkrystalliseres i lidt absolut alkohol. Udbyttet er 98% af det teoretiske, og smeltepunktet er 85°C.

Fremstilling af 4-chlor-2-nitroanisol.

I en trehalset kolbe på 250 ml udstyret med en omrører, et termometer og en afkøler anbringes 0,072 mol (12,16 g) 4-chlor-2-nitrophenol, 40 ml acetone og 9,72 g kaliumcarbonat. Blandingens temperatur bringes til 40°C, og derpå tilsættes lidt efter lidt 9,72 g dimethylsulfat. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer. Kaliumsulfatet fraskilles. Den acetoniske opløsning koncentrerer under formindsket tryk, og 4-chlor-2-nitroanisolen udfældes. Denne fraskilles og udkrystalliseres derpå i en blanding af vand og acetone. Udbyttet er 85% af det teoretiske, og smeltepunktet er 95°C.

Fremstilling af 2-amino-4-chloranisol.

En opløsning af 0,037 mol (7 gram) 4-chlor-2-nitroanisol sættes til 100 ml absolut alkohol, og der tilsættes 3 g Raney-nikkel. Opløsningen hydrogeneres ved atmosfæretryk og stuetemperatur under omrøring. Der fraskilles og katalysatoren vaskes to gange med 20 ml kogende ethanol. Den alkoholiske opløsning koncentrerer under formindsket tryk. 2-Amino-4-chloranisolen udkrystalliserer. Udbyttet er 80% af det teoretiske, og smeltepunktet er 84°C.

Fremstilling af 2-acetamido-4-chloranisol.

I en 150 ml kolbe anbringes 0,2 mol (31,5 g) 2-amino-4-chloranisol, 40 ml absolut alkohol, 20 ml eddikesyreanhydrid og så meget pulveriseret zink, som der kan være mellem to fingre. Opløsningen tilbagesvales i 30 minutter. Reaktionsblandingen hældes ud på knust is. Det opnåede produkt fraskilles og krystalliseres i en blanding af methanol og vand (20:80). Udbyttet er 93% af det teoretiske, og smeltepunktet er 120°C.

Udbyttet kan forbedres yderligere ved at arbejde i et reducerende miljø.

Fremstilling af 2-acetamido-4-chlor-5-nitro-anisol.

I en trehalset kolbe på 1000 ml anbringes 168 ml svovlsyre fra Nordhausen med 20% svovldioxid, som afkøles til 5°C, hvorpå der i små portioner tilsættes 0,42 mol (84 g) 2-acetamido-4-chlor-anisol. Lidt efter lidt tilsættes en blanding, der består af 44,4 ml salpetersyre og 37,2 ml rygende svovlsyre. Blandingen bringes til stuetemperatur og den får lov til at reagere under omrøring i 6 timer. Blandingen hældes ud på knust is, produktet udfældes og fraskilles og vaskes derpå med rigeligt isvand. Udbyttet er 68% af det teoretiske, og smeltepunktet er 185°C.

Under denne reaktion dannes der biprodukter. Ved vask af det opnåede bundfald med fortyndet alkohol isoleres et produkt, som efter behandling med kaustisk soda i vandigt miljø identificeres som 2-amino-4-chloranisol.

Fremstilling af 2-amino-4-chlor-5-nitro-anisol.

I en kolbe på 500 ml anbringes 0,5 mol (99,5 g) 2-acetamido-4-chlor-5-nitro-anisol og 125 ml af en opløsning af kaliumhydroxid (140 g KOH/100 ml vand). Blandingen bringes til mellem 100 og 110°C i løbet af en time og et kvarter. Produktet tørres og vaskes med vand. Udbyttet er 81% af det teoretiske, og smeltepunktet er 131°C.

Fremstilling af 5-chlor-2-methoxy-4-nitro-benzensulfonylchlorid.

En opløsning af 0,1 mol (20,2 g) 2-amino-4-chlor-5-nitro-anisol sættes til 20 ml saltsyre ($d = 1,18$). Aminen diazoteres mellem 0 og 5°C ved tilsætning af 10 g natriumnitrit i en opløsning af 50 ml vand.

Til 100 ml ren eddikesyre tilsættes for sig 7 g kobberchlorid. opløst i en minimal mængde vand. Opløsningen mættes i kulden med svovldioxid.

Det frisk fremstillede diazoniumsalt sættes langsomt til eddikesyreopløsningen under omrøring. Efter afslutningen af nitrogenudviklingen fortyndes reaktionsblandingen med isvand. Sulfochloridet udfældes, fraskilles og tørres. Udbyttet er 66% af det teoretiske, og smeltepunktet er 100°C.

Fremstilling af N-substitueret 2-methoxy-5-chlor-4-nitro-benzensulfonamider.

Generel fremgangsmåde:

0,05 mol 5-chlor-2-methoxy-4-nitro-benzensulfonylchlorid opløses i 60 ml benzen. Lidt efter lidt tilsættes 0,05 mol af den valgte amin. Opløsningen opvarmes og bliver derpå uklar. Det dannede sulfamidhydrochlorid udfældes på pulveriseret krystallinsk form. Det fraskilles og vaskes derpå to gange med 10 ml ethylether. Det opnåede udbytte er 74-90% af det teoretiske henført til aminen.

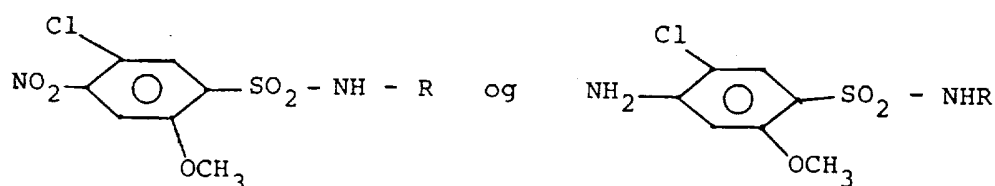
Fremstilling af N-substituerede 2-methoxy-4-amino-5-chlor-benzensulfonamider.

Generel fremgangsmåde:

0,01 mol af den nitrerede sulfonamid suspenderes i 50 ml absolut alkohol, og der tilsættes 3 g Raney-nikkel. Blandingen hydrogeneres under atmosfærisk tryk og stuetemperatur under omrøring. Man fraskiller,

vasker derpå katalysatoren to gange med 10 ml fortyndet alkohol i to lige store portioner. Den opnåede opløsning koncentrerer under formindsket tryk. Ved tilsætning af ether udkrystalliserer hydrochloridet.

Eksempler på N-substituerede 2-methoxy-5-chlor-4-nitro- og 4-aminosulfonamider fremstillet på den ovenfor beskrevne måde er angivet i den følgende tabel. Forbindelserne har en struktur, der svarer til følgende formler



Tabellen viser for hver forbindelse betydningen af substituenten R og molekylvægten og smeltepunktet svarende til hydrochloridet.

Nitroforbindelser

Nr.	R	Molvægt	Smp. (°C)	Udbytte % af det teoretiske
26	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	374,25	240	85
27	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	402,30	219	80
28	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{O} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$	379,82	214	88
29	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$	414,32	198	90
30	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	388,28	198	77
31	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	416,33	182	81
32	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{O} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$	430,29	208	78

Aminforbindelser			
Nr.	R	Molvægt	Smp. (°C)
33	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	344,25	145-8
34	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	372,30	140
35	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array}$	349,82	125-6
36	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	384,32	137-9
37	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	358,28	130-2
38	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	386,33	140-1
39	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array}$	400,31	160-2
40	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$		160-5

Eksempel 4

Fremstilling af 5-chlor-2-methoxy-benzensulfonylchlorid.

I en trehalset kolbe på 250 ml udstyret med en omrører, et termometer og en bromampul anbringes 1 mol (66 ml) chlorsulfonsyre. Blandingen afkøles til 10°C, og derpå tilsættes lidt efter lidt 0,2 mol (29,8 g) 4-chlor-anisol.

Efter afsluttet tilsætning opvarmes blandingen til 60°C i løbet af 2 timer. den opnåede opløsning hældes ud på knust is. Sulfochloridet udfældes i form af et hvidt pulver. Udbyttet er 68%, og smeltepunktet er 104°C.

0,13 mol (21 g) 2-amino-4-chlor-anisol opløses i 42 ml salt-syre (d = 1,18). Aminen diazoteres mellem 0 og 5°C ved tilsætning af 10 g natriumnitrit i en opløsning af 40 ml vand.

Til 150 ml ren eddikesyre tilsættes for sig 6 g kobberchlorid opløst i en minimal mængde vand. Opløsningen mættes i kulden med svovldioxid.

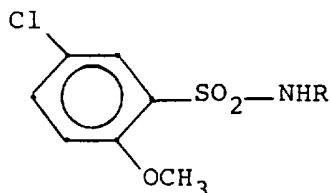
Det frisk fremstillede diazoniumsalt sættes langsomt til eddikesyreopløsningen under omrøring. Efter afslutning af nitrogenudviklingen hældes blandingen ud på knust is. Sulfochloridet udfældes. Udbyttet er 46% af det teoretiske, og smeltepunktet er 102°C .

Fremstilling af N-substituerede 2-methoxy-5-chlor-benzensulfonamider.

Generel fremgangsmåde:

0,05 mol 5-chlor-2-methoxy-benzensulfonylchlorid opløses i 50 ml chloroform. Lidt efter lidt tilsættes 0,05 mol amin. Blandingen får lov til at reagere i 1 time. Det dannede sulfamidhydrochlorid fraskilles efter udfældning. Det omkrystalliseres i ethanol.

Eksempler på N-substituerede 2-methoxy-5-chlor-benzensulfonamider fremstillet på den ovenfor beskrevne måde er angivet i den følgende tabel. Forbindelserne har følgende formel:



Tabellen viser for hver forbindelse betydningen af substituenten R og molekylvægten og smeltepunktet af det tilsvarende salt (hydrochlorid eller methansulfonat).

Nr.	R		Molvægt	Smp. (°C)	Udbytte % af det teoretiske
41	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	,HCl	329,24	247	79
42	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	,CH ₃ SO ₃ H	415,91	133-4	61
43	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$	,HCl	371,27	235	72
44	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$	,HCl	355,27	171	90
45	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$	,HCl	369,30	202	89
46	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	,HCl	343,26	202	75
47	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	base	334,86	80	70
48	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \\ \text{---} \end{array}$	,HCl	385,30	238	60

Eksempel 5

Fremstilling af 4-methoxy-5-nitro-benzensulfonylchlorid.

I en reaktionsbeholder på 1 liter udstyret med en omrører, et termometer og en bromampul anbringes 2,5 mol (165 ml) chlorsulfonsyre, og blandingen afkøles med en issaltblanding til 0°C. Lidt efter lidt tilsættes 0,8 mol (100 ml) 2-nitroanisol. Opløsningen får lov til at vende tilbage til stuetemperatur. Efter en kontakttid på 30 minutter hældes reaktionsblandingen ud på 1/5 af sit rumfang af knust is. Sulfochloridet udfældes i form af en olie, som ekstraheres med chloroform. Efter inddampning af den organiske fase krystalliseres det i en blanding af benzen og petroleumsether. Udbyttet er 40%, og smeltepunktet er 62°C.

Fremstilling af 4-methoxy-5-nitro-benzensulfonamid.

0,04 mol (63 g) 4-methoxy-5-nitro-benzensulfonylchlorid opløses i 250 ml chloroform. Opløsningen afkøles til -5°C , og derpå gennembobles en ammoniakstrøm i 15 minutter. Det opnåede sulfonamid udfældes. Det dannede ammoniumchlorid fraskilles ved vask med isvand. Sulfonamidet krystalliseres i en blanding af alkohol og ether. Udbyttet er 81% af det teoretiske, og smeltepunktet er 135°C .

Fremstilling af 3-amino-4-methoxy-benzensulfonamid.

0,01 mol (23,2 g) 4-methoxy-5-nitro-benzensulfonamid opløses i 300 ml absolut alkohol, og der tilsættes 10 g Raneynikkel. Opløsningen hydrogeneres ved atmosfærisk tryk og stuetemperatur under omrøring. Man fraskiller, vasker derpå katalysatoren to gange med 50 ml alkohol og koncentrerer opløsningen under formindsket tryk. 3-amino-4-methoxy-benzensulfonamidet udkrystalliserer. Udbyttet er 85% af det teoretiske, og smeltepunktet er 142°C .

Fremstilling af 2-methoxy-5-sulfamoyl-benzensulfonylchlorid.

0,05 mol (10,1 g) 3-amino-4-methoxy-benzensulfonamid opløses i 10 ml saltsyre ($d = 1,18$) og 20 ml vand. Aminene diazoteres mellem 0 og 5°C ved tilsætning af 4 g natriumnitrit i en opløsning i 20 ml vand.

Til 40 ml ren eddikesyre tilsættes for sig 3 g kobberchlorid opløst i en minimal mængde vand. Opløsningen mættes i kulde med svovldioxid.

Det frisk fremstillede diazoniumsalt sættes efter en let opvarmning til eddikesyreopløsningen under omrøring. Blandingen får lov til at reagere ved 35°C i 30 minutter. Reaktionsblandingen fortyndes med isvand. Sulfochloridet får lov til at udfældes i et køleskab i 1 1/2 time. Det fraskilles og vaskes derpå med isvand. Man krystalliserer i en blanding af dioxan og petroleumsether. Udbyttet er 36% af det teoretiske, og smeltepunktet er 178°C .

Fremstilling af N-substituerede 2-methoxy-5-sulfamoyl-benzensulfonamider.

Generel fremgangsmåde:

0,05 mol 2-methoxy-5-sulfamoyl-benzensulfonylchlorid suspenderes i 15 ml chloroform. Lidt efter lidt tilsættes under omrøring 0,05 mol af den valgte amin opløst om ønsket i 10 ml absolut alkohol. Blandingen opvarmes, hvorpå der dannes en gummi.

Rensningen foretages

1) Ved fraktioneret krystallisation.

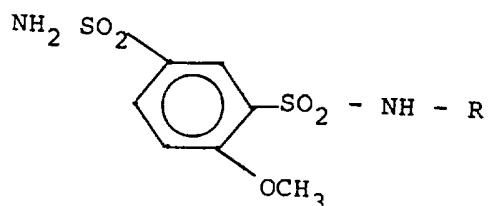
Gummien fraskilles, og opløses derpå i varmen i ethanol. Ved successiv tilsætning af ether opnås det forventede hydrochlorid,

som krystalliserer i form af et mikrokrySTALLINSK pulver.

2) Ved chromatografi på en aluminiumoxidkolonne:

Elueringen udføres med en blanding med chloroform og acetone (95:5) og derpå med en blanding af chloroform og ethanol (90:10).

Eksempler på N-substituerede 2-methoxy-5-sulfamoyl-benzensulfonamider fremstillet på den ovenfor beskrevne måde er angivet i den følgende tabel. Forbindelserne svarer til følgende formel



I tabellen vises for hver forbindelse betydningen af substituenten R, molekylvægten og smeltepunktet.

Nr.	R		Molvægt	Smp. (°C)
49	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	hydrochlorid	373,86	140
50	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	hydrochlorid	401,91	145-6
51	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{O} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$		379,43	165
52	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \end{array}$		377,46	158

Bestemmelser af toksiciteten

Man bestemmer den akutte toksicitet af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen på hangrise med en vægt, der varierer mellem 24 og 26 g. Forbindelserne indgives intravenøst i form af en opløsning i en mængde på 0,5 ml pr. 20 g kropsvægt, idet koncentrationen varieres i injektionsopløsningen.

Hver forbindelse prøves på 5 grise, som undersøges i 6 dage efter injektionen.

Man konstaterer, at DL_{50} hos størstedelen af forbindelserne er over 100 mg/kg og for alle forbindelserne større end 50 mg/kg.

Bestemmelse af den centralantiemetiske aktivitet

Denne prøve foretages på voksne Beagle-hunde, der vejer 7-12 kg og har fastet i 18 timer. Hundene modtager ved intramuskulær injektion en dosis på 1 mg/kg (0,1 ml/kg) af forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen. 30 minutter efter indgiver man subkutan 0,1 mg/kg (0,1 ml/kg) apomorphin i egenskab af centralemetisk forbindelse. Man tæller opkastningerne i 30 minutter efter injektionen af apomorphin. Hos to hunde, der tjener som kontroller og som ikke får andet end apomorphin, tæller man 20 opkastninger. Man konstaterer, at størstedelen af de prøvede forbindelser udviser en vis antiemetisk virkning, især forbindelserne med den almene formel II, og denne aktivitet er endog glimrende for visse produkter, især forbindelsen 2-methoxy-4-amino-5-chlor-N-(β -diethylamino-propyl)-benzensulfonamid. Resultaterne bekræftes ved krydsforsøg, hvor forsøgene gentages, og kontrolhundene ombyttes med de hunde, på hvilke man tidligere prøvede forbindelserne ifølge opfindelsen.

Resultaterne over toksiciteten og den centralantiemetiske aktivitet af forbindelserne angivet ovenfor er præciseret i den følgende tabel. Den antiemetiske aktivitet er udtrykt i form af et middeltal for opkastninger hos to hunde og sammenlignes med antallet 22 opnået for kontroldyrene.

Nr.	Forbindelse	Toksicitet mg/kg	Antiemetisk aktivitet/22
a		100 < -	15
b		100 < -	22
c		50 < - < 100	17
d		100 < -	16
e		100 < -	
f		50 < - < 100	13
g		50 < - < 100	13
h		100 < -	9
i		117	3

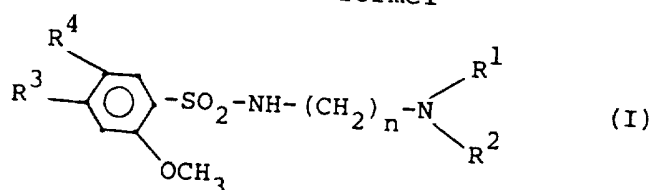
Nr.	Forbindelse	Toksicitet mg/kg	Antiemetisk aktivitet/22
j		100 < -	22
k		100 < -	22
l		100 < -	8
m		uopløselig	12
n		100 < -	
o		80 < - < 100	

Lokalanæstetisk aktivitet

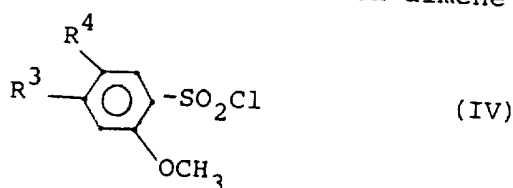
Denne aktivitet måles på hornhinden hos kaniner ifølge metoden af Régnier, der især beskrives i "Principes de la pharmacodynamie, side 204-206, Masson (1959). Hos forbindelserne 2-methoxy-4-amino-N-(2-diethylamino-ethyl)-benzensulfonamid (b) og 2-methoxy-4-amino-N-(3-diethylamino-propyl)-benzensulfonamid (c) måler man hos begge en vis lokal anæstetisk aktivitet.

P a t e n t k r a v .

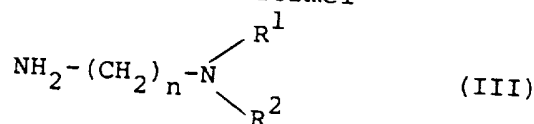
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede benzensulfonamider med den almene formel



i hvilken n betyder 2 eller 3, R^1 og R^2 betyder hydrogenatomer, methylgrupper, ethylgrupper eller sammen med nitrogenatomet betyder en piperidino-, pyrrolidino- eller morpholinogruppe, R^3 betyder et hydrogenatom eller en NO_2 -gruppe, en NH_2 -gruppe eller halogen, R^4 betyder hydrogen, halogen eller en sulfamoyl-gruppe, eller additionssalte deraf med fysiologisk uskadelige, uorganiske eller organiske syrer, k e n d e t e g n e t ved, at et 2-methoxybenzensulfonylchlorid med den almene formel



omsættes med en amin med den almene formel



i hvilken n, R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, hvorefter den fremstillede forbindelse om ønsket omdannes til et syreadditionssalt deraf med fysiologisk uskadelige, uorganiske eller organiske syrer.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 2-methoxy-4-amino-5-chlor-N-(2-diethylaminopropyl)-benzen-sulfonamid, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes udgangsmaterialer, i hvilke n er 3, R^1 og R^2 begge er C_2H_5 , R^3 er NH_2 og R^4 er Cl.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 2-methoxy-4-amino-5-chlor-N-(2-dimethylaminopropyl)-benzen-sulfonamid, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes udgangsmaterialer, i hvilke R^1 og R^2 begge er CH_3 , og n, R^3 og R^4 har den i krav 2 angivne betydning.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 2-methoxy-4-amino-5-chlor-N-(2-diethylaminoethyl)-benzensulfonamid, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes udgangsmaterialer, i hvilke n er 2, og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har den i krav 2 angivne betydning.

Fremdragne publikationer:
