



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.12.1967 (P. 123925)

Pierwszeństwo: 05.12.1966 dla zastrz. 2—20
16.10.1967 dla zastrz. 1,
21—23
Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.03.1976

MKP C07c 143/80

Int. Cl.² C07C 143/86

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania kwasu 4-chlorowco-5-sulfamoiloantranilowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego kwasu 4-chlorowco-5-sulfamoiloantranilowego o ogólnym wzorze 1, w którym każdy z symboli R_1 , R_2 i R_4 oznacza resztę o charakterze alifatycznym, lub resztę aryloalifatyczną lub resztę alifatyczną podstawioną jedną grupą heterocykliczną o charakterze aromatycznym, z tym, że każdy z symboli R_2 i R_4 może również oznaczać atom wodoru, a R_1 i R_2 razem, mogą oznaczać jedną dwuwartościową resztę o charakterze alifatycznym, R_3 oznacza atom chloru lub bromu, a R_5 oznacza resztę aromatyczną lub resztę heterocykliczną o charakterze aromatycznym, jak i pochodnych niskoalkanoilowych lub niskoalkenoilowych, oraz estrów i soli tych związków.

Pochodne kwasu 4-chlorowco-5-sulfamoiloantranilowego o niepodstawionej grupie sulfamoilowej lub N-podstawionej resztą alifatyczną są znane np. z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 3 058 882, związki te charakteryzują się zdolnością wywoływania diurezy jak i usuwania tą drogą soli. Nowe pochodne kwasu 4-chlorowco-5-sulfamoiloantranilowego wytworzone sposobem według wynalazku wykazują również cenne własności farmakologiczne, a zwłaszcza zdolność wywoływania diurezy o zmiennej zawartości sodu i chloru w moczu, przy czym odznaczają się szybkim działaniem i wysoką ilością wydalanego moczu o małej zawartości usuwanego potasu. Wymienione właściwości nowych związków stwierdzono w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, ssakach takich, jak np. szczury i psy

2

i dlatego też związki te mogą być stosowane jako środki moczopędne zmieniające zawartość chloru i sodu w wydalonym moczu, jak również jako półprodukty do wytwarzania innych, nowych, farmakologicznych związków.

Reszta o charakterze alifatycznym stanowi resztę, której atom węgla połączony z atomem azotu, z którym ta reszta o charakterze alifatycznym jest związana, nie jest częścią układu aromatycznego. Taką resztą jest np. reszta alifatyczna, jak reszta węglowodoru alifatycznego i przedstawia np. niższą grupę alkilową, jak grupa metylowa lub etylowa lub prostą albo rozgałęzioną grupę propylową, butylową, pentylową, heksylową albo heptylową, izopropylową, izobutylową albo neopentylową, niższą grupę alkenylową, np. grupę winylową, alilową, metallilową lub 2-butenylową, bądź też niższą grupę alkinyłową, np. propargilową.

Inną resztą o charakterze alifatycznym jest reszta cykloalifatyczna, przy czym może to być jednocykliczna lub dwucykliczna, np. reszta węglowodoru cykloalifatycznego, korzystnie zawierająca 5—7 członów pierścienia węglowego i ewentualnie może być podstawiona np. do czterech niższymi grupami alkilowymi. Takimi resztami są np. reszta cykloalkilowa, jak cyklopropylowa, cyklobutylowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa, cykloheptylowa, cyklo-oktylowa, 2-norbornanyłowa, 7-norbornanyłowa, 1-dziesięćwodoronaftyłowa, 2-dziesięćwodoronaftyłowa, lub cykloalkenylowa, jak 1- lub 2-cyklo-pentenylowa, 2,4-cyklopentadienylowa, 1-, 2- lub 3-cy-

kloheksenyłowa, 2,5-cykloheksadienyłowa lub 5-norbornenyłowa-2. Wymienione grupy cykloalkilowe i cykloalkenyłowe mogą być podstawione, jak już wspomniano, np. jedną lub dwoma lub trzema grupami metylowymi.

Inną resztą o charakterze alifatycznym jest reszta cykloalifatyczno-alifatyczna, np. reszta węglowodoru cykloalifatyczno-alifatycznego, w którym część alifatyczną stanowi np. niższa reszta alifatyczna, zwłaszcza metylowa, jak też etylowa lub prosta albo rozgałęziona reszta propylowa albo butylowa. Takie reszty alifatyczne mogą być podstawione w jakiegokolwiek pozycji nadającej się do podstawienia wyżej wymienionymi resztami cykloalifatycznymi, np. resztą cykloalifatycznego węglowodoru, jak wymienione grupy cykloalkilowe lub cykloalkenyłowe. Są to reszty cykloalifatyczno-alifatyczne tego rodzaju jak np. reszta cykloalkilo — niższe alkilowe lub cykloalkenylo — niższe alkilowe.

Dwuwartościową resztą o charakterze alifatycznym jest np. dwuwartościowa reszta alkilowa jak dwuwartościowa reszta węglowodoru alifatycznego, np. niższa reszta alkilenowa, jak reszta 1,2-etylenowa lub prosta albo rozgałęziona reszta propylenowa, butylenowa, pentylenowa, heksylenowa lub heptylenowa, albo niższa reszta alkenyłowa, jak reszta butenylenowa-1,4, 2-pentylenowa-1,5, 3-heksenylenowa-1,6 lub 3-heptylenowa-2,6.

Wspomniane reszty o charakterze alifatycznym mogą być podstawione i/albo ich łańcuch węglowy może być przerywany heteroatomem np. tlenem, siarką i/albo azotem ewentualnie podstawionym np. niższym alkilem. Podstawnikami są np. grupy funkcyjne, jak grupy wolne lub funkcyjnie przemienione, np. zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy hydroksylowe, merkaptowe, jak atomy chlorowca, np. atom fluoru, chloru, bromu albo jodu, niższe grupy alkoksylowe, np. grupa metoksylowa, etoksylowa, n-propyloksylowa, izopropyloksylowa, n-butyloksylowa lub izobutyloksylowa, niższe grupy chlorowcoalkoksylowe, niższe alkilomerkapto, np. grupy metylomerkapto albo etylomerkapto, niższe grupy chlorowcoalkilomerkapto, albo grupy hydroksylowe lub merkaptowe zestryfikowane niższymi kwasami alkanokarboksylowymi, np. kwasem octowym, propionowym, masłowym lub piwalinowym, jak też niższymi kwasami alkenokarboksylowymi, np. kwasem akrylowym lub metakrylowym, lub kwasami R_6 — benzoesowymi, niższymi R_6 — fenylalkenokarboksylowymi, w których R_6 stanowi atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą alkoksylową, niższą grupę alkilomerkapto, trójfluorometyłową, nitrową, aminową lub niższą dwualkiloaminową, np. dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową, np. zestryfikowane kwasem benzoesowym, fenylloctowym lub cynamonowym. Innymi grupami funkcyjnymi, które stanowią podstawniki reszt o charakterze alifatycznym są np. wolne lub funkcyjnie przemienione, jak zestryfikowane lub zamidowane grupy karboksylowe lub aminowe, korzystnie drugo- lub trzeciorzędowe grupy aminowe.

Resztami o charakterze alifatycznym, które zawierają podstawniki i/lub są przerywane heteroatomami są np. reszty alifatyczne, jak reszty węglo-

wodorów alifatycznych, zwłaszcza niższe grupy alkilowe posiadające podstawniki i/albo przerywane heteroatomami jak niższe grupy chlorowcoalkilowe, np. 2-chloroetyłowa, 2-bromoetyłowa, 3,3-dwufuoropropylowa lub 4-chlorobutylowa, niższe grupy alkoksyalilowe np. 2-etoksyetyłowa, 3-metoksypropylowa, niższe grupy alkilomerkaptoalkilowe, np. 2-etylomerkaptoetyłowa, niższe grupy chlorowcoalkoksyalilowe, np. 2-/2-chloroetoksy/-etyłowa, lub 2-/2,2-dwuchloroetoksy/-etyłowa, niższe grupy chlorowcoalkilomerkaptoalkilowe, np. 2-/2,2,2-trójfluorometylo-merkapt/-etyłowa, niższe grupy karbamoiłalkilowe albo niższe, N,N-dwualkiloalkilomerkaptoalkilowe, np. grupa karbamoiłometyłowa, N,N-dwumetylokarbamoiłometyłowa, 2-karbamoiłometyłowa, albo 2-N,N-dwumetylokarbamoiłometyłowa, niższe grupy monoalkiloaminoalkilowe, niższe dwualkiloaminoalkilowe, lub niższe alkilenoaminoalkilowe, jak też niższe oksaalkilenoaminoalkilowe, niższe tiaalkilenoaminoalkilowe lub ewentualnie azapodstawione np. niższe azaalkilenoaminoalkilowe podstawione przy grupie aza niższą grupą alkilową, przy czym atom tlenu, siarki lub azotu oddzielany jest co najmniej dwoma atomami węgla od grupy aminowej, a więc np. grupa 2-etyloaminoetyłowa, 2-dwumetyloaminoetyłowa, 3-dwuetyloaminopropylowa, 2-pirolidynoetyłowa, 2-piperidynoetyłowa, 2-/4-metylo-piperazyno/-etyłowa lub 2-morfolinoetyłowa.

Innymi resztami o charakterze alifatycznym posiadającymi podstawniki i/albo przerywanymi przez heteroatomy są reszty cykloalifatyczne, jak reszty węglowodorów cykloalifatycznych, zwłaszcza grupy cykloalkilowe lub cykloalkenyłowe o korzystnie 5—7 atomach węgla w pierścieniu, zwłaszcza takie, które przerywane są heteroatomami, przede wszystkim atomem tlenu, jak też ewentualnie podstawione np. niższą grupą alkilową. Takimi resztami są np. 5—7 — członowe reszty monooksacykloalkilowe lub monooksacykloalkenyłowe, jak 2- lub 3-czterowodorofuryłowa, 2,3-dwuwodoro-2-piranyłowa, albo czterowodoro-2-piranyłowa.

Ponadto resztami o charakterze alifatycznym posiadającymi podstawniki i/lub poroizdzielanymi heteroatomami są również reszty cykloalifatyczno-alifatyczne, jak reszty węglowodorów cykloalifatyczno-alifatycznych, zwłaszcza grupy niższe cykloalkiloalkilowe lub niższe cykloalkenyloalkilowe o korzystnie 5—7 członach w pierścieniu, przy czym heteroatom stanowi w pierwszym rzędzie atom tlenu, przy czym te reszty mogą być podstawione ewentualnie np. niższymi grupami alkilowymi. Takimi resztami są np. niższa reszta monooksacykloalkiloalkilowa lub monooksacykloalkenyloalkilowa korzystnie o 5—7 członach w pierścieniu np. grupa 2-czterowodorofurfuryłowa, 2-metylo-2-czterowodorofurfuryłowa, 2,3-dwuwodoro-2-piranylo-metyłowa lub 2-czterowodoropiranylo-metyłowa.

Dwuwartościowymi resztami o charakterze alifatycznym, które mogą być przerywane przez heteroatomy mogą być np. dwuwartościowe reszty alifatyczne, jak dwuwartościowe reszty węglowodorów alifatycznych, w których atomy węgla mogą być przerywane przez tlen, siarkę i/lub azot podstawiony ewentualnie np. przez niższą grupę alkilową. Takimi resztami są np. niższe reszty monooksalki-

lenowe, monotiaalkilenowe lub niższe reszty azaalkilenowe ewentualnie podstawione przy azocie niższą grupą alkilową, przy czym heteroatomy jak tlen, siarka i azot oddzielone są co najmniej dwoma atomami węgla od atomu azotu, z którym ta dwuwartościowa reszta jest połączona, np. grupa 3-oksa-1,5-pentyleńska, 3-tia-1,5-pentyleńska, 3-aza-1,5-pentyleńska, 3-etylo-3-aza-1,5-pentyleńska lub 3-aza-1,6-heksyleńska.

W wyżej podanych resztach o charakterze alifatycznym występujące heteroatomy są oddzielone korzystnie co najmniej dwoma atomami węgla od atomu azotu, z którym te reszty jak podstawniki są połączone.

W resztach aralifatycznych część alifatyczną stanowią np. reszty węglowodorów alifatycznych jak niższe grupy alkilowe lub alkenylowe, które korzystnie zawierają do czterech atomów węgla, zwłaszcza grupa metylowa. Razem z częścią aromatyczną tworzą te reszty przede wszystkim niższe grupy aryloalkilowe albo aryloalkenylowe, w których reszta aryłowa może być jednocykliczna lub dwucykliczna, jak np. grupa benzylowa, 1-fenyl-oetylowa, 2-fenyl-oetylowa, 3-fenyl-propylowa, 2-fenyl-2-propylowa, 4-fenyl-butylowa, 2-fenyl-2-butylowa, jak też styrylowa lub cynamylowa.

Reszta aryłowa we wspomnianych wyżej grupach aralifatycznych może być podstawiona ewentualnie jedną lub więcej takimi samymi lub różnymi podstawnikami, jak niższe grupy alkilowe, np. te wyżej wymienione, wolne lub funkcyjnie zmienione np. zetyfikowane lub zestyfikowane grupy hydroksylowe lub merkaptowe jak niższe grupy alkoksylowe, np. wyżej wymienione, niższe alkenodwuoksyłowe np. metylenodwuoksyłowa, 1,1-etylenodwuoksyłowa lub 1,2-etylenodwuoksyłowa, niższe grupy alkilomerkapto, np. te wyżej wymienione lub atomy chlorowców, np. te wyżej wymienione, grupa trójfluorometylowa, nitrowa, pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowa grupa aminowa, zwłaszcza niższa dwualkiloaminowa, np. te wyżej wymienione albo acyloaminowa, w której acyl stanowi resztę acylową wyżej wymienionych kwasów, jak niższa reszta alkanoilowa, niższa alkenoilowa, ale także R_4 — benzoilowa, niższa R_4 — fenylalkanoilowa lub R_4 — fenylalkenilowa, w których R_4 ma wyżej podane znaczenie, grupa sulfamoilowa, karbamoilowa, cyjanowa lub aromatyczne grupy zwłaszcza monocykloaryłowa np. fenylowa, które ewentualnie mogą zawierać wyżej wymienione podstawniki. Wyróżniającymi się resztami aromatycznymi w grupach aralifatycznych są grupy R_4 — fenylowe, w których R_4 ma wyżej podane znaczenie.

Reszta aralifatyczna w części aromatycznej, zwłaszcza w części aromatycznej dwupierścieniowej lub trójpierścieniowej może być częściowo nasycona i połączona z atomem azotu poprzez swą nasyconą część alifatyczną. Takimi resztami są np. 1-indanylowa, 2-indanylowa, 1,2,3,4-czterowodoro-1-naftyłowa, 1,2,3,4-czterowodoro-2-naftyłowa albo 9-fluorenyłowa, jak też 2-indolinylowa.

W reszcie alifatycznej podstawionej grupą heterocykliczną o charakterze aromatycznym część alifatyczną stanowi korzystnie reszta węglowodoru ali-

fatycznego jak niższa grupa alkilowa lub niższa alkenylowa zawierająca zwłaszcza do 4 atomów węgla, korzystnie grupa metylowa. Heterocyklicznymi grupami o charakterze aromatycznym są reszty jedno- lub dwupierścieniowe a zwłaszcza jednooksacykliczne, jednoazacykliczne lub jednocykliczne o charakterze aromatycznym. Razem z częścią alifatyczną tworzą one np. grupy jednopierścieniowe lub dwupierścieniowe niższe jednooksacykloalkilowe, jednocykloalkilowe lub jednoazacykloalkilowe lub jednopierścieniowe albo dwupierścieniowe grupy niższe jednooksacykloalkenylowe, jednoazacykloalkenylowe, jednocykloalkenylowe.

Heterocykliczne grupy będące podstawnikami reszt alifatycznych mogą być ewentualnie podstawione w taki sam sposób jak wyżej wymienione grupy aromatyczne: stanowią one np. grupę pirydylową, jak 2-, 3- lub 4-pirydylową, furyłową, jak 2- lub 3-furyłową albo tienylową jak 2- lub 3-tienylową, ale również izoksazolilową, jak 5-izoksazolilową, oksazolilową, jak 2-oksazolilową, tiazolilową, jak 2-tiazolilową, tianaftylową, jak 6-tianaftylową lub 2,3-dwuwodoro-6-tianaftylową lub benzimidazolilową, jak 2-benzimidazolilową.

Ponadto część grup heterocyklicznych zwłaszcza policyklicznych może być nasycona, przy czym taka grupa może być przyłączana nasyconą częścią o alifatycznym charakterze i tak stanowi resztę alifatyczną podstawioną grupą heterocykliczną o charakterze aromatycznym.

Aromatyczna reszta R_4 przedstawia korzystnie grupę aryłową jedno- lub dwucykliczną, np. jedną z wyżej wymienionych reszt, podczas gdy grupa heterocykliczna R_4 o charakterze aromatycznym stanowi jedną z wyżej wymienionych, jedno- lub dwupierścieniowych grup o charakterze aromatycznym zwłaszcza monooksacyklicznych, jednocyklicznych lub monoazacyklicznych, jak reszty wyżej wspomniane. R_4 jest zwłaszcza resztą R_4 — fenylową, przy czym R_4 ma wyżej podane znaczenie.

Pochodnymi acylowymi związków według wynalazku są zwłaszcza takie, które zawierają reszty acylowe niższych kwasów alkanokarboksylowych, np. kwasu octowego, propionowego, masłowego lub piwalinowego, jak również niższych kwasów alkanokarboksylowych np. kwasu akrylowego, metakrylowego. Acylowymi pochodnymi są również acylowe pochodne pierwszorzędowych lub drugorzędowych grup aminowych.

Określenie „niski” lub „niższe” użyte w odniesieniu do organicznych grup, reszt lub związków, jeśli nie podano inaczej, oznacza grupy, reszty lub związki korzystnie o 7 atomach węgla, a zwłaszcza o nie więcej jak 4 atomach węgla.

Szczególnie cenne, zwłaszcza ze względu na właściwości farmakologiczne, przede wszystkim działanie moczopędne i zmieniające zawartość chloru i sodu w moczu są związki o wzorze 2, w którym R'_4 oznacza niższą grupę alkilową lub alkenylową, grupę cykloalkilową lub cykloalkenylową o 5—7 atomach węgla w pierścieniu, niższą grupę cykloalkiloalkilową lub cykloalkeniloalkilową o 5—7 atomach węgla w pierścieniu i 1—4 atomach węgla

w łańcuchu, niższą grupę R'_6 -fenylo/-alkilową, w której R'_6 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilomerkapto, grupę trójfluorometylową lub niższą dwualkiloaminową, albo atom chlorowca, a niższa reszta alkilowa połączona z grupą R'_6 -fenylową zawiera 1—4 atomów węgla w łańcuchu, niższa grupa alkilowa zawierająca 1—4 atomów węgla w łańcuchu jest podstawiona jednopierścieniową resztą R''_6 -monooksacykliczną o charakterze aromatycznym, jednopierścieniową resztą R''_6 -monotiacykliczną o charakterze aromatycznym lub jednopierścieniową resztą R''_6 -monoazacykliczną o charakterze aromatycznym, przy czym R''_6 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową; ponadto R'_1 oznacza niższą grupę fluoroalkilową, chloroalkilową, niższą grupę alkoksylalkilową lub alkilomerkaptoalkilową, fluoroalkoksylalkilową, chloroalkoksylalkilową, fluoroalkilomerkaptoalkilową lub chloroalkilomerkaptoalkilową, niższą grupę dwualkiloaminoalkilową lub alkilenoaminoalkilową, jak też niższą monooksacykloalkiloalkilową, w której reszta oksacykloalkilowa zawiera 5—7 członów pierścienia a niższa reszta alkilowa 1—4 atomów węgla w łańcuchu, R'_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, jak też niższą R'_6 -fenylo/-alkilową, w której niższa reszta alkilowa łączona z grupą R'_6 -fenylową zawiera 1—4 atomów węgla w łańcuchu, R'_4 przede wszystkim oznacza atom wodoru, jak też niższą grupę alkilową lub R'_6 -fenylo/-alkilową, w której niższa reszta alkilowa łączona z grupą R'_6 -fenylową zawiera 1—4 atomów węgla w łańcuchu, zaś R'_5 oznacza grupę R'_6 -fenylową, jednopierścieniową grupę R''_6 -monooksacykliczną o charakterze aromatycznym, jednopierścieniową grupę R''_6 -monotiacykliczną o charakterze aromatycznym, lub jednopierścieniową grupę R''_6 -monoazacykliczną o charakterze aromatycznym, lub ich niższe pochodne alkanoilowe, zwłaszcza takie w których R'_2 stanowi niższą resztę alkanoilową oraz sole, jak sole nadające się do stosowania farmaceutycznego, sole nietoksyczne np. sole metali alkalicznych, ziem alkalicznych lub sole amonowe tych związków.

Szczególnie cenne z uwagi na ich farmakologiczne działanie, zwłaszcza moczopędne i zmieniające zawartość chloru i sodu w moczu są związki o ogólnym wzorze 2, w którym R'_1 stanowi resztę benzylową, 1-fenyloetylową, 2-fenyloetylową, furfurylową, tenyloową, 2-furylo-2-etylową, 2-tenylo-2-etylową, 2-czterowodorofurfurylową, 2-metylo-2-czterowodorofurfurylową lub 2,3-dwuwodoro-2-piranylo-metylową, R'_2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub benzylową, R'_4 przedstawia atom wodoru lub grupę metylową a R'_5 grupę fenylową, metylofenyloową, metoksyfenyloową, fluorofenyloową, chlorofenyloową, trójfluorometylofenyloową, nitrofenyloową, aminofenyloową, dwufenyliową lub tianaftylową, jak też 2,3-dwuwodorotianaftylową, bądź niższe pochodne alkanoilowe tych związków lub sole, zwłaszcza sole farmakologicznie dozwolone, nietoksyczne, np. sole metali alkalicznych, ziem alkalicznych albo amonowe obydwu powyższych grup tych związków.

Szczególnie wybitne, farmakologiczne działanie zwłaszcza moczopędne i regulujące zawartość chloru i sodu w moczu wykazują kwas 4-chloro-N-

-furfurylo-5-fenylo-sulfamoiloantranilowy i kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metoksyfenylo-sulfamoilo/-antranilowy i sole tych kwasów, zwłaszcza sole sodowe, przy czym związki te podawane per os zwierzętom doświadczalnym, na przykład psom, w dawkach dziennych około 0,0002-0,002 g/kg wykazują wyjątkowe działanie moczopędne, regulujące zawartość chloru i sodu w moczu.

Stwierdzono, że można wytworzyć nowy kwas 4-chlorowco-5-sulfamoiloantranilowy, jeśli związek o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie fluoru lub chloru, lub pochodną związku o wzorze 3, taką jak ester, amid, hydrazyd lub sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo związek o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza pierwszorzędową grupę aminową lub ester, amid, hydrazyd albo sól wymienionego związku o wzorze 3 poddaje się reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1OH , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, zwłaszcza takim jak ester kwasu chlorowcowodorowego lub organiczne kwasu sulfonowego, albo związek o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę iminową stanowiącą resztę zasady Schiffa, w skład której wchodzi podstawnik oznaczony wyżej symbolem R_1 , lub ester, amid, hydrazyd albo sól tego związku poddaje się redukcji katalitycznie uaktywnionym wodorem lub wodorem in statu nascendi i podstawnik oznaczony wyżej symbolem X przeprowadza w grupę iminową o wzorze R_1-NH- , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i związek o wzorze 1 otrzymany ewentualnie w postaci amidu lub hydrazynu ewentualnie poddaje się hydrolizie za pomocą zasady i przeprowadza w wolny kwas lub otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_2 i/lub R_4 oznaczają atomy wodoru, a R_1 , R_3 i R_5 mają wyżej podane znaczenie ewentualnie poddaje się acylowaniu, za pomocą reaktywnej, funkcjonalnej pochodnej niskiego kwasu alkanowego lub alkenowego zwłaszcza w postaci halogenku kwasowego lub bezwodnika i/lub otrzymany ester albo pochodną acylową ewentualnie poddaje się hydrolizie za pomocą alkalicznego środka hydrolizującego i/lub otrzymany wolny związek ewentualnie przeprowadza się w jego sól lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek lub w inną sól.

Estry substancji wyjściowych mogą być np. takimi samymi jak ester produktu końcowego. Substancje wyjściowe w postaci amidów lub hydrazydów mogą nie być podstawione przy azocie, albo na przykład mogą być podstawione jedną lub wieloma resztami o charakterze alifatycznym, aralifatycznym lub aromatycznymi resztami, jak na przykład wyżej wymienione.

Reszta X w pierwszym wariantcie sposobu według wynalazku jest korzystnie atomem chlorowca, zwłaszcza atomem fluoru lub chloru, natomiast w drugim wariantcie może nią być również pierwszorzędowa grupa aminowa, podczas gdy w trzecim wariantcie resztą tą może być grupa iminowa reszty zasady Schiffa zdolna do przeprowadzenia w resztę iminową $NH-R_1$, w której R_1 ma wyżej

podane znaczenie. Związek wyjściowy, w którym X oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, podczas gdy substancję wyjściową, w której X oznacza pierwszorzędową grupę aminową poddaje się reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_1-OH , np. z estrem kwasu halogenowodorowego, jak chlorowodorowego, bromowodorowego, jodowodorowego lub estrem organicznego kwasu sulfonowego, jak metanosulfonowego, etanosulfonowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego. Substancję wyjściową, w której X stanowi resztę grupy iminowej zasady Schiff'a, przeprowadza się w żądany związek za pomocą reakcji, np. przez traktowanie katalitycznie uaktywnionym wodorem lub wodorem in statu nascendi.

Reakcje w sposobie według wynalazku prowadzi się ewentualnie w obecności rozcieńczalników chemicznie obojętnych wobec reagentów, charakteryzujących się zdolnością ich rozpuszczania i/lub ewentualnie w obecności katalizatorów lub środków kondensujących i jeśli jest potrzebne, w atmosferze gazu obojętnego, np. azotu, podczas chłodzenia lub w podwyższonej temperaturze i/lub pod zwiększonym ciśnieniem.

W reakcji według pierwszego wariantu w celu zobojętnienia powstającego kwasu, korzystnie stosuje się aminę w nadmiarze. W przypadku gdy stosowane są równoważne ilości może być konieczna obecność dodatkowego środka kondensującego, takiego jak zasada organiczna lub nieorganiczna np. węglan metalu alkalicznego lub wodorowęglan metalu alkalicznego, lub trzeciorzędowa zasada zawierająca azot, jak niższa trójalkiloamina, N,N-dwualkiloanilina lub pirydyna.

Otrzymany amid lub hydrazyd przeprowadza się w wolne kwasy jak podano np. przez hydrolizę w znany sposób, jak traktowanie zasadą przykładowo wodnym roztworem wodorotlenku metalu al-

kalicznego lub metalu ziem alkalicznych, jak też czwartorzędowym wodorotlenkiem amoniowym.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być przekształcane w ramach definicji określonych ogólnym wzorem 1. Tak więc np. związki w których R_2 i/lub R_4 oznaczają atom wodoru mogą być poddawane reakcji z reaktywnym estrem alkoholu, w którym reszta organiczna jest zgodna z jedną z grup R_2 i R_4 odpowiadającym organicznym resztom R_2 względnie R_4 i np. z kwasem chlorowcowodorowym lub organicznym kwasem sulfonowym. Otrzymane związki z grupą hydroksylową lub pierwszorzędową albo drugorzędową grupą aminową mogą być acylowane np. za pomocą reaktywnej funkcyjnej pochodnej odpowiedniego kwasu, takiego jak halogenek lub bezwodnik kwasu, np. chlorek tionylu, chlorek acetylu lub bezwodnik octowy. Pochodna acylowa lub ester może być zhydrolizowana np. przez traktowanie kwaśnym lub alkalicznym środkiem hydrolizującym, podczas gdy ester można w znany sposób przeestryfikować zaś kwasy zestryfikować.

Spośród nowych związków wytworzonych sposobem według wynalazku szczególnie cenne są związki, jak kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiloantranilowy wytwarzany przez poddanie reakcji kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowego, z furfuryloaminą w obecności 2-etoksyetanolu lub przez alkaliczną hydrolizę N-fenyloamidu kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiloantranilowego, jak i kwas N-benzylo-4-chloro-5-fenylosulfamoiloantranilowy otrzymywany zwłaszcza przez poddanie reakcji kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilowego, z benzyloaminą w obecności 2-etoksyetanolu lub przez alkaliczną hydrolizę N-fenyloamidu kwasu 4-chloro-N-benzylo-5-fenylosulfamoiloantranilowego, oraz związki wymienione w kolumnie I niżej podanej tablicy uzyskiwane przez poddanie reakcji kwasu wymienio-

Tablica

I	II	III
Kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-benzoesowy	furfuryloamina
Kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metoksyfenylosulfamoilo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-metoksyfenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-5-/4-fluorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-fluorofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-5-/2-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/2-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-5-/3-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/3-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-5-/4-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/3-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/3-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-nitrofenylosulfamoilo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-nitrofenylosulfamoilo/-benzoesowy	— „ —
Kwas 5-/2-dwufenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy	Kwas 5-/2-dwufenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowy	— „ —

I	II	III
Kwas 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy	Kwas 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowy	— „ —
Kwas 5-/4-aminofenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy	Chlorowodorek kwasu 5-/4-aminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego	-- „ —
Kwas 4-chloro-5-fenylosulfamoilo/-N-/2-tetrahydrofurfurylo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilo-benzoesowy	2-tetrahydrofurfuryloamina
Kwas 4-chloro-N-/2-metylo-2-tetrahydrofurylo/-5-fenylosulfamoilo-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilo-benzoesowy	2-metylo-2-tetrahydrofurfuryloamina
Kwas 4-chloro-N-/2,3-dwuwodoro-2-piranylometylo/-5-fenylosulfamoilo-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilo-benzoesowy	2,3-dwuwodoro-2-piranylometyloamina
Kwas N-benzylo-4-chloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoilo/-antranilowy	Kwas 2,4-dwuchloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoilo/-benzoesowy	benzyloamina

nego w kolumnie II tej tablicy z aminą wymienioną w kolumnie III, w obecności 2-metoksy-etanolu.

Jako substancję wyjściową o wzorze 3, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie korzystnie stosuje się ester niskoalkilowy lub aryloniskoalkilowy lub ewentualnie N-podstawiony amid lub hydrazyd tego kwasu. 2-chlorowcopochodną kwasu benzoesowego o wzorze 3, korzystnie poddaje się reakcji z nadmiarem aminy o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być otrzymane w postaci wolnej lub jako sole, w zależności od warunków reakcji. Jako sole odpowiednie są sole farmakologicznie dozwolone, jak sole wolnych kwasów z organicznymi lub nieorganicznymi zasadami, zwłaszcza sole metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, np. sole sodowe, potasowe, magnezowe lub wapniowe albo amonowe, z amoniakiem lub aminami, np. o wzorze R_1-NH-R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Odpowiednimi aminami są np. niższe jedno-, dwu-, lub trójalkiloaminy, jedno-, dwu-, trójcykloalkiloaminy, niższe jedno-, dwu- lub trójcykloalkiloaminy, jedno-, dwu- lub trójjaralkiloaminy, aminy mieszane lub trzeciorzędowe zasady azotowe o charakterze aromatycznym jak pirydyna, kolidyna lub lutydyna. Otrzymywane związki z grupami zasadowymi mogą tworzyć również sole addycyjne z kwasami, zwłaszcza sole addycyjne, farmakologicznie dozwolone, jak sole z kwasami nieorganicznymi, jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy lub nadchlorowy lub z kwasami organicznymi, alifatycznymi lub aromatycznymi, karboksylowymi lub sulfonowymi jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, 4-aminobenzoesowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy lub N-cykloheksylosulfonowy, jak też metanina, tryptofan, lizyna, arginina albo kwas askorbinowy.

Ze względu na ścisłą zależność pomiędzy nowymi

związkami w postaci wolnej i w postaci ich soli, określenie takie jak „wolny związek” obejmuje również sole tych związków.

Jest również oczywiste, że wynalazek obejmuje te wszystkie warianty, według których jako produkt wyjściowy stosuje się produkt pośredni otrzymany w jakimkolwiek etapie sposobu, albo według których produkt wyjściowy tworzy się w warunkach reakcji lub stosuje się w postaci pochodnej jak np. soli.

W sposobie według wynalazku stosuje się zwłaszcza takie substancje wyjściowe, które prowadzą do związków opisanych uprzednio jako szczególnie cenne. Substancje wyjściowe są nowe i stanowią również przedmiot niniejszego wynalazku. Produkty te wytwarza się np. przez poddanie reakcji kwasu 2,4-dwuhalogenobenzoesowego lub jego funkcyjnej pochodnej, z kwasem chlorosulfonowym, i następne traktowanie tak otrzymanego kwasu 5-chlorosulfonylo-2,4-dwuhalogenobenzoesowego lub jego funkcyjnej pochodnej aminą o wzorze R_4-NH-R_5 , przy czym otrzymuje się substancję wyjściową o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca albo funkcyjną pochodną tego związku. Ten ostatni, np. ester, halogenek, amid lub hydrazyd można wytworzyć w znany sposób wychodząc z odpowiedniego kwasu o wzorze 3. Kwas 2,4-dwuchlorowco-5-sulfamoilobenzoesowy może być przekształcony za pomocą amoniaku w odpowiedni związek wyjściowy, w którym X oznacza grupę aminową. Przez traktowanie zwykłym aldehydem lub ketonem można utworzyć ze związku aminowego substancję wyjściową, w której X oznacza grupę iminową.

Związki otrzymywane według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych, odpowiednich dla ludzi lub zwierząt. Preparaty te zawierają substancję czynną razem ze stałymi lub ciekłymi nośnikami stosowanymi w farmacji, które nadają się zwłaszcza do podawania drogą dojelitową np. doustnie, jak też pozajelitowo. Nośnikami są zwłaszcza substancje obojętne wobec farmakologicznie aktywnych związków, jak np. woda, żelatyna, cukier, jak cukier mlekowy, glukoza lub sacharoza, skrobia, jak skrobia kukurydziana, pszeniczna lub ryżowa, kwas stearowy lub jego sole jak stearynian magnezu lub wapnia, talk,

oleje lub tłuszcze roślinne, guma, kwas alginowy, alkohol benzylowy, glikole, jak glikol polietylenowy lub polipropylenowy, lub jakiegokolwiek inne znane nośniki. Preparaty mogą występować w formie stałej, np. jako tabletki, drażetki lub kapsułki, albo w formie ciekłej, jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Preparaty te mogą być sterylizowane i/lub mogą zawierać substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające albo emulgujące, roztwarzające, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub bufor, jak też inne substancje czynne farmakologicznie i cenne terapeutycznie. Farmaceutyczne preparaty wytwarza się w znany sposób; jak zwykle zawierają one około 0,1—75% korzystnie jednak 1—50% substancji aktywnej.

Tabletki zawierające 0,05 g substancji czynnej mogą być otrzymane następująco.

Skład (dla 10 000 tabletek)

4-chloro-N-furfurylo-5-fenilo-sulfamoiloantranilan sodowy	500 g
cukier mlekowy	1706 g
skrobia kukurydziana	90 g
glikol polietylenowy 6000	90 g
talk (w proszku)	90 g
stearynian magnezu	24 g
oczyszczona woda	q.s.

Składniki w postaci proszku przesiewa się przez sito (oczka o średnicy 0,6 mm). Sól sodową kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-sulfamoiloantranilowego, laktozę, talk, stearynian magnezu i połowę skrobi kukurydzianej wymieszano w zwykłym mieszalniku. Drugą połowę skrobi kukurydzianej zawieszono w 45 ml wody i zawiesinę dodano do wrzącego roztworu glikolu polietylenowego w 180 ml wody. Mieszaninę proszków zadano otrzymaną pastą i zgranulowano, przy czym, jeśli potrzeba, dodano niewielką ilość wody. Granulat suszono w ciągu 16 godzin w temperaturze 35°, następnie rozdrobiono na sicie o średnicy oczek 1,2 mm i poddano obróbce w celu otrzymania tabletek, przy czym stosowano wklęsły stempel o średnicy 7,1 mm.

Sposób według wynalazku wyjaśniają, ale nie ograniczają niżej podane przykłady, w których temperatury podano w stopniach Celsjus'a.

Przykład I. Mieszaninę 2,4 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenilosulfamoilobenzoesowego, 10 ml 2-etoksyetanolu i 2,7 g furfuryloaminy w atmosferze azotu, utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wiano mieszaninę do 50 ml 2-n kwasu solnego, zdekantowano ustalą ciecz a pozostałość rozpuszczono w 50 ml 2 n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego; roztwór przemyto dwukrotnie eterem i zakwaszono kwasem solnym. Otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu; kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-fenilosulfamoiloantranilowy o wzorze 5 topi się w temperaturze 210—212° (z rozkładem). Jeśli w tym przykładzie furfuryloaminę zastąpi się odpowiednią ilością benzylloaminy, to otrzymuje się kwas N-benzyllo-4-chloro-5-fenilosulfamoiloantranilowy o wzorze 6, który po przekrystalizowaniu z uwodnionego etanolu topi się w temperaturze 226—228°.

Zastosowana powyżej substancja wyjściowa może

być otrzymana następująco: podczas mieszania w temperaturze pokojowej 250 g kwasu chlorosulfonowego zadano porcjami 50 g kwasu 2,4-dwuchlorobenzoesowego. Otrzymany roztwór ogrzano do temperatury około 180° i mieszano w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, następnie ochłodzono do temperatury pokojowej i wylano na lód. Wodną mieszaninę przesączono, pozostałość przemyto wodą i rozpuszczono w 400 ml octanu etylu. Roztwór wysuszono, przesączono i odparowano. Pozostałość zadaną heksanem, przy czym otrzymano kwas 5-chloro-sulfonylo-2,4-dwuchlorobenzoesowy.

Mieszaninę 5,8 g kwasu 5-chlorosulfonylo-2,4-dwuchlorobenzoesowego, 7,5 g aniliny i 50 ml octanu etylu mieszano w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, następnie przesączono. Pozostałość przemyto octanem etylu a przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozprowadzono w 2 n kwasie solnym, wodny roztwór zdekantowano a pozostałość roztworzono w 100 ml 10% wodnego roztworu węglanu potasu i przesączono, przy czym otrzymano pozostałość A. Przesącz przemyto eterem i warstwę wodną zakwaszono kwasem solnym. Osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z wodnego etanolu, otrzymując kwas 2,4-dwuchloro-5-fenilosulfamoilobenzoesowy o temperaturze topnienia 211—213°C. Pozostałość A przekrystalizowano z wodnego etanolu uzyskując N-feniloamid kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenilosulfamoilobenzoesowego o temperaturze topnienia 173—175°C.

Przykład II. Mieszaninę 3 g N-feniloamidu kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenilosulfamoiloantranilowego, 30 ml 2 n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, 10 ml wody i 10 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w atmosferze azotu, w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w atmosferze, a następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę poreakcyjną wiano do 60 ml 2 n kwasu solnego. Otrzymany osad odsączono, przemyto wodą i rozpuszczono w 35 ml 10%-owego roztworu wodnego węglanu potasu. Roztwór przemyto octanem etylu, wodną warstwę oddzielono i zakwaszono kwasem solnym. Otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z wodnego etanolu, przy czym otrzymano kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-fenilosulfamoiloantranilowy o temperaturze topnienia 212—214° (z rozkładem). Produkt ten jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu I.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco: mieszaninę 6 g N-feniloamidu kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenilosulfamoilobenzoesowego, 5,6 g furfuryloaminy i 20 ml 2-metoksyetanolu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu i w ciągu 16 godzin pozostawiono w temperaturze pokojowej a następnie zalano 100 ml 2 n kwasu solnego. Otrzymany osad odsączono, pozostałość po sączeniu rozpuszczono w eterze i ten organiczny roztwór przemyto 0,5 n kwasem solnym, 10%-wym roztworem węglanu potasu i wodą, wysuszono, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano N-feniloamid kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenilosulfamoiloantranilowego, który topi się w temperaturze 114—117°.

Przykład III. Mieszaninę 3,1 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-benzoesowego, 3,4 g furfuryloaminy i 10 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w atmosferze azotu, w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej zadano 2 n kwasem solnym, a otrzymany osad oddzielono i rozpuszczono w 2 n roztworze wodnym wodorotlenku sodowego. Roztwór przemyto eterem, oddzielono warstwę wodną i zakwaszono kwasem solnym, osad odsączono i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Otrzymany kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-antranilowy, o wzorze 7, topi się w temperaturze 218—220°.

Substancję wyjściową otrzymano jak następuje: roztwór 5,8 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-chlorosulfonolobenzoesowego w 50 ml octanu etylu, mieszając zadano 8,6 g p-toluidyny a następnie 100 ml octanu etylu i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin a następnie ochłodzono i przesączono. Pozostałość po sączeniu przemyto octanem etylu, przesącz odparowano pod obniżonym ciśnieniem a pozostałość potraktowano 10 ml stężonego kwasu solnego, i ekstrahowano octanem etylu. Warstwę organiczną oddzielono i ekstrahowano 10% w/w roztworem wodnym węglanu potasu. Wodny roztwór zakwaszono kwasem solnym a osad przesączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-benzoesowy topi się w temperaturze 202—204°.

W analogiczny sposób można wytworzyć niżej wymienione związki, jeśli jako produkt wyjściowy stosuje się równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych:

kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metoksyfenylosulfamoilo/-antranilowy o temperaturze topnienia 208—209° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancja wyjściowa zastosowany został kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-metoksyfenylosulfamoilo/-benzoesowy o temperaturze topnienia po przekrystalizowaniu z metanolu 224—226°,

kwas 4-chloro-5-/4-fluorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy o temperaturze topnienia 207—208° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-fluorofenylosulfamoilo/-benzoesowy topiący się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 231—233°,

kwas 4-chloro-5-/2-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy o temperaturze topnienia 201—203° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/2-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy topiący się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 168—170°,

kwas 4-chloro-5-/3-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy o temperaturze topnienia 216—218° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/3-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy topiący się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 190—192°,

kwas 4-chloro-5-/4-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy o temperaturze topnienia 218—220° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfurylobenzoesowy topiący się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 238—240°,

kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/3-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-antranilowy o temperaturze topnienia 236—232° (z rozkładem), po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/3-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-benzoesowy topiący się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 214—216°,

kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-antranilowy o temperaturze topnienia 223° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-trójfluorometylofenylosulfamoilo/-benzoesowy topiący się w temperaturze 238—239° po przekrystalizowaniu z etanolu,

kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-nitrofenylosulfamoilo/-antranilowy o temperaturze topnienia 225° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-nitrofenylosulfamoilo/-benzoesowy topiący się w temperaturze 269—271° po przekrystalizowaniu z etanolu oraz kwas 5-/2-dwufenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy o temperaturze topnienia 188—189° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z etanolu; jako substancję wyjściową zastosowano kwas 5-/2-dwufenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowy topiący się po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 175—176°.

Przykład IV. Mieszaninę 4 g kwasu 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego, 3,9 g furfuryloaminy i 10 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a po ochłodzeniu potraktowano 2 n kwasem solnym. Otrzymany osad oddzielono i rozpuszczono w 2 n wodnym roztworze wodorotlenku sodowego. Roztwór przemyto eterem, warstwę wodną oddzielono i zakwaszono kwasem solnym. Osad przekrystalizowano z wodnego etanolu, przy czym otrzymano kwas 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy o wzorze 8, który topi się w temperaturze 248° (z rozkładem).

Substancję wyjściową można wytworzyć następująco: roztwór 5,8 g kwasu 5-chlorosulfonolobenzoesowego w 50 ml octanu etylu potraktowano 12 g 4-aminoacetanilidu, następnie 50 ml octanu etylu. Mieszaninę tę mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i ogrzewano we wrzeniu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną a następnie ochłodzono do temperatury pokojowej i przesączono. Pozostałość (A) przemyto octanem etylu; przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość (B) rozcierano wodą i 10 ml stężonego kwasu solnego, następnie przesączono, przemyto wodą i wysuszono. Połączone pozostałości (A) i (B) rozpuszczono w 60 ml 10% wodnego roztworu węglanu potasu, roztwór przemyto eterem i zakwaszono kwasem solnym. Osad odsączono i przemyto wodą, przy czym otrzymano kwas 5-/4-ace-

tyloaminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego o temperaturze topnienia około 150°.

Przykład V. Mieszaninę 5,3 g chlorowodoru kwasu 5-/4-aminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego, 5,4 g furfuryloaminy i 15 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu, po czym odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość potraktowano 30 ml 2 n kwasu solnego, uzyskany osad odsączono i w temperaturze pokojowej rozprowadzono w 40 ml wody, po czym ponownie odsączono, przemyto niewielką ilością lodowatej wody i eterem i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas 5-/4-aminofenyloaulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy o wzorze 9 topi się w temperaturze około 230°.

Substancję wyjściową można wytworzyć następująco: mieszaninę 7,1 g kwasu 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego i 60 ml 2 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 90 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej zakwaszono stężonym kwasem solnym, otrzymany osad odsączono a pozostałość po sączeniu rozprowadzono w etanolu i następnie przesączono. Przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem otrzymano chlorowoderek kwasu 5-/4-aminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego o temperaturze topnienia 185° (z rozkładem).

Przykład VI. Mieszaninę 6,5 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowego, 8 g 2-czterowodorofurfuryloaminy i 30 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej całość wylano do 180 ml 2 n kwasu solnego, osad odsączono i rozdrobniono w moździerzu, przemyto wodą i wielokrotnie przekrystalizowano z etanolu. Tak otrzymany kwas 4-chloro-5-fenylosulfamoilo-N-/2-czterowodorofurfurylo/-antranilowy o wzorze 10 topi się w temperaturze 238—239°.

Przykład VII. Mieszaninę 3,5 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowego, 4,6 g 2-metylo-2-czterowodorofurfuryloaminy i 10 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu, po czym w ciągu 16 godzin mieszano w temperaturze pokojowej a następnie wylano do 80 ml 2 n kwasu solnego. Osad oddzielono i rozpuszczono w 2 n wodnym roztworze wodorotlenku sodowego. Roztwór przemyto eterem, odsączono i zakwaszono stężonym kwasem solnym. Otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas 4-chloro-N-/2-metylo-2-czterowodorofurfurylo/-5-fenylosulfamoiloantranilowy o wzorze 11 topi się w temperaturze 207—208°.

Przykład VIII. Mieszaninę 6,5 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowego, 9,05 g 2,3-dwuwodoro-2-piranyloaminy i 30 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej i wylano całość do 180 ml 2 n kwasu

solnego, powstały osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas 4-chloro-N-/2,3-dwuwodoro-2-piranylo-metylo/-5-fenylosulfamoiloantranilowy o wzorze 12 topi się w temperaturze 115—117° (z rozkładem)

Przykład IX. Mieszaninę 81,4 g kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiloantranilowego, 110 ml 2 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 100 ml wody utrzymywano w temperaturze około 50—60° aż do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór przesączono, przesącz ochłodzono i zaszczipiono kilkoma kryształami uprzednio przyrządzonej soli sodowej kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiloantranilowego i pozostawiono w chłodzie. Powstały osad odsączono, przemyto niewielką ilością lodowatej wody i rozpuszczono w 100 ml izopropanolu w temperaturze 60°. Otrzymany roztwór powoli ochłodzono, a następnie utrzymywano w temperaturze około 0—5°C. Osad odsączono, rozprowadzono w 75 ml zimnego izopropanolu, ponownie przesączono i wysuszono. Tak otrzymana sól sodowa kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiloantranilowego topi się w temperaturze 244—246° (z rozkładem).

Przykład X. Mieszaninę 2 g kwasu N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiloantranilowego, 2 ml bezwodnika octowego i 8 ml pirydyny ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 1 godziny, następnie ochłodzono i wylano do wody. Mieszaninę słabo zakwaszono stężonym kwasem solnym, otrzymany osad odsączono i rozpuszczono w etanolu. Roztwór zadano wodą i kilkoma kroplami kwasu solnego, osad odsączono i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Otrzymany kwas N-acetylo-N-benzyl-4-chloro-5-/N-acetylo-N-fenylosulfamoilo/-antranilowy o wzorze 13 topi się w temperaturze 206—208°.

Przykład XI. Mieszaninę 113,2 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowego, 500 ml 2-metoksyetanolu i 126 g furfuryloaminy ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu. Ochłodzoną mieszaninę wylano powoli jednocześnie mieszając do 2500 ml 2 n kwasu solnego, powstały osad odsączono, przemyto wodą i rozpuszczono w 1000 ml 2 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Ciemno zabarwiony roztwór przemyto trzykrotnie po 125 ml chlorku metylenu. Warstwę wodną zakwaszono ostrożnie stężonym kwasem solnym a powstały osad odsączono i rozpuszczono w 1000 ml etanolu. Roztwór alkoholowy odbarwiono za pomocą węgla aktywnego i odsączono na gorąco. Przesącz zadano 1000 ml gorącej wody. Przy ochładzaniu do temperatury 15° wykrystalizowuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiloantranilowy, który odsączono i wysuszono. Topi się on w temperaturze około 206°, przy czym temperatura topnienia po dalszym przekrystalizowaniu przesuwą się do 208—210°.

Substancję wyjściową można otrzymać następująco: mieszaninę 150 g kwasu 2,4-dwuchlorobenzoesowego i 600 g kwasu chlorosulfonowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 150—155°. Następnie 223 g kwasu chlorosulfonowego oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem a zimną pozostałość wylewa do mieszaniny 1650 g lodu i 125 ml wody. Otrzymany osad odsącza się, przemywa zim-

na wodą i rozpuszcza w 800 ml octanu etylu. Roztwór suszy się i sący, przesącza rozcieńczając się 600 ml octanu etylu a roztwór zawierający kwas 2,4-dwuchloro-5-chlorosulfonilobenzoesowy chłodzi się na łaźni wodnej. Mieszaninę 216 g aniliny i 220 ml octanu etylu dodaje się w taki sposób aby temperatura pozostawała poniżej 30°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 25–30°, następnie zadaje się 4 g węgla aktywnego i sący. Pozostałość po sączeniu przemywa się 125 ml octanu etylu, połączone przesącza przemywa się początkowo 450 ml 3 n kwasu solnego, następnie 550 ml wody i wreszcie ekstrahuje się 700 ml 7% wodnego roztworu węglanu sodowego. Alkaliczny ekstrakt wodny oddziela się i ostrożnie zakwasza się kwasem solnym. Osad odsącza się i suszy w temperaturze 75° pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoiłobenzoesowy topi się w temperaturze 212–216°.

Przykład XII. Mieszaninę 2,9 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoił/-benzoesowego, 1 ml 2-metoksyetanolu i 0,5 ml benzyloaminy ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze 130°, po czym ochłodzono dodano 5 ml 2 n kwasu solnego i 5 ml wody, otrzymany osad odsączo, przemyto wodą i rozprowadzono 2 n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Alkaliczny roztwór przesączo, przesącza zakwaszono kwasem solnym a osad odsączo, przemyto wodą i wysuszono. Tak otrzymany kwas N-benzylo-4-chloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoił/-antranilowy o wzorze 14 topi się w temperaturze 150° (z rozkładem).

Substancję wyjściową otrzymano jak następuje: roztwór 1,9 g 6-amino-2,3-dwuwodorotionaftenu w 25 ml octanu etylu i 3 ml pirydyny, mieszając, zadano powoli 2,9 g kwasu 5-chlorosulfonilo-2,4-dwuchlorobenzoesowego i mieszano dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, następnie pozostawiono w spokoju na okres 16 godzin, po czym silnie zakwaszono kwasem solnym i ekstrahowano octanem etylu. Organiczny ekstrakt przemyto wodą, wysuszono i odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozprowadzono w 1 n wodnym roztworze wodorotlenku sodowego i przesączo, przesącza zakwaszono a osad odsączo. Po przekrystalizowaniu z wodnego etanolu, następnie, z metanolu otrzymano kwas 2,4-dwuchloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoił/-benzoesowy.

Przykład XIII. Mieszaninę 3,6 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-/N-metylo-N-fenylosulfamoił/-benzoesowy, 3,9 g furfuryloaminy i 10 ml 2-metoksyetanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu całość wylano do 50 ml 2 n kwasu solnego, otrzymany osad odsączo, przemyto wodą i ogrzewano razem z 50 ml 2 n wodnego roztworu NaOH. Otrzymaną zawiesinę rozcieńczano wodą i eterem tak, aby utworzyły się dwie klarowne warstwy. Warstwę wodną oddzielono, przemyto eterem i zakwaszono kwasem solnym. Osad odsączo i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/N-metylo-N-fenylosulfamoił/-antranilowy o wzorze 15 topi się w temperaturze 171–172°.

W podobny sposób można otrzymać kwas N-benzylo-4-chloro-5-/N-metylo-N-fenylosulfamoił/-antranilowy o temperaturze topnienia 164–166°.

Substancję wyjściową można wytworzyć jak następuje: roztwór 11,6 g kwasu 5-chlorosulfonilo-2,4-dwuchlorobenzoesowego w 100 ml octanu etylu powoli zadaje się 17,1 g N-metyloaniliny i miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej a następnie sący. Przesącza odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozprowadza się w wodzie i 20 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt organiczny przemywa się wodą i wytrząsa z 10% wodnym roztworem węglanu potasu. Zasadową warstwę wodną oddziela się i zakwasza stężonym kwasem solnym. Osad wytrącony odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego etanolu, przy czym otrzymuje się kwas 2,4-dwuchloro-5-/N-metylo-N-fenylosulfamoił/-benzoesowy o temperaturze topnienia 170–171°.

Przykład XIV. 3 g kwasu N-benzylo-4-chloro-5-/N-metylo-N-fenylosulfamoił/-antranilowego, 12 g pirydyny i 3 ml bezwodnika octowego, mieszając, ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę ochłodzono, wylano do 120 ml wody i zakwaszono stężonym kwasem solnym. Otrzymany osad odsączo i przekrystalizowano z wodnego metanolu uzyskując kwas N-acetylo-N-benzylo-4-chloro-5-/N-metylo-N-fenylosulfamoił/-antranilowy który topi się w temperaturze 176–177° (z rozkładem), produkt określa wzór 16.

Przykład XV. 6,9 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoiłobenzoesowego, 20 ml 2-metoksyetanolu i 9,7 g N-benzylo-N-metyloaminy, mieszając, utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu wylano całość do 100 ml 2 n kwasu solnego, osad odsączo, przemyto wodą i rozpuszczono w 2 n roztworze wodnym NaOH. Mieszaninę przemyto eterem, warstwę wodną oddzielono i zakwaszono stężonym kwasem solnym. Utworzony osad odsączo i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas N-benzylo-4-chloro-5-/N-metylo-5-fenylosulfamoiłantranilowy o wzorze 17 topi się w temperaturze 183–184° (z rozkładem).

Przykład XVI. Mieszaninę 3 g kwasu N-benzylo-4-chloro-5-/N-metylo-5-fenylosulfamoiłantranilowego, 12 ml pirydyny i 3 ml bezwodnika octowego, mieszając, ogrzewano na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu całość wylano do 120 ml wody, mieszaninę zakwaszono stężonym kwasem solnym a osad odsączo. Pozostałość po sączeniu rozpuszczono w minimalnej ilości gorącego etanolu, roztwór przesączo i ochłodzono do temperatury pokojowej. Otrzymany osad odsączo i przemyto wodnym etanolem. Tak otrzymany kwas 5-/N-acetylo-N-fenylosulfamoił/-N-benzylo-4-chloro-5-/N-metylo-5-fenylosulfamoiłantranilowy o wzorze 18 topi się w temperaturze 191–192° (z rozkładem).

Przykład XVII. Mieszaninę 2,2 g 4-chloro-5-fenylosulfamoiłantranilanu metylu i 12 ml benzaldehydu utrzymywano w ciągu 1 godziny w temperaturze 200° a następnie odparowano pod obni-

żonym ciśnieniem. Pozostałość rozprowadzono w 75 ml octanu etylu i odsączono. Przesącz, zawierający N-benzylidenoamino-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilan metylu, poddano uwadarnianiu w temperaturze pokojowej w obecności 0,3 g dwutlenku platyny aż do zwolnienia przyjmowania wodoru (około 30 minut). Mieszaninę reakcyjną przesączono, przesącz odparowano pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozprowadzono w mieszaninie chloroformu i dwuetyloaminy w stosunku 9:1 i chromatografowano na żelu krzemionkowym. Jako główny eluat otrzymano bezpostaciowy N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilan metylu o wzorze 19, który w widmie podczerwonym wykazuje pasma przy 1750 i 1250 cm^{-1} .

Roztwór 1,8 g N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilanu metylu w 20 ml metanolu i 10 ml 2 n roztworu wodnego NaOH ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Następnie zatężono pod obniżonym ciśnieniem. Wodny koncentrat rozcieńczono wodą, przemyto eterem i zakwaszono kwasem solnym. Utworzony osad odsączono i przekrystalizowano z wodnego etanolu. Tak otrzymany kwas N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilowy o temperaturze 226–228° jest identyczny z produktem otrzymanym sposobem opisanym w przykładzie I.

Substancję wyjściową można wytworzyć następująco: mieszaninę 1 g kwasu 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoiobenzoowego i 25 ml stężonego wodnego amoniaku ogrzewano w temperaturze 120° w zamkniętej rurze w ciągu 4 godzin, a następnie odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość roztworzono w 25 ml nasyconego, bezwodnego roztworu chlorowodoru w metanolu i mieszaninę ogrzewano do lekkiego wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowano z metanolu i otrzymano w ten sposób 4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilan metylu o temperaturze topnienia 183–186°.

Przykład XVIII. Mieszaninę 2 g 4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilanu metylu i 5 ml chlorku benzylu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin a następnie odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość roz tarto z eterem, odsączono i przemyto eterem. Tak otrzymany N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilan metylu zaczyna spiekać się w temperaturze 185° a topić się około 200°, jest on identyczny ze związkiem opisanym w przykładzie XVII.

Mieszaninę 1,3 g N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilanu metylu, 5 ml metanolu, 5 ml wody i 1,5 ml 6 n roztworu wodnego NaOH ogrzewano na łaźni wodnej w ciągu 30 minut, a w ciągu godziny pozostawiono w spokoju w temperaturze 25°. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem, koncentrat rozcieńczono wodą i przemyto eterem. Warstwę wodną przesączono, przesącz zakwaszono kwasem solnym do pH=5 a osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu. Tak otrzymany kwas N-benzyl-4-chloro-5-fenylosulfamoiolantranilowy topi się w temperaturze 226° i jest identyczny ze związkiem opisanym w przykładzie I.

1. Sposób wytwarzania kwasu 4-chlorowco-5-sulfamoiolantranilowego o ogólnym wzorze 1, w którym każdy z symboli R_1 , R_2 i R_4 oznacza resztę o charakterze alifatycznym, resztę aryloalifatyczną lub resztę alifatyczną podstawioną jedną grupą heterocykliczną o charakterze aromatycznym, z tym, że każdy z symboli R_2 i R_4 może również oznaczać atom wodoru a R_1 i R_2 razem mogą oznaczać jedną dwuwartościową resztę o charakterze alifatycznym, R_3 oznacza atom chloru lub bromu, a R_5 oznacza resztę aromatyczną lub resztę heterocykliczną o charakterze aromatycznym, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie fluoru lub chloru lub pochodną związku o wzorze 3, taką jak ester, amid, hydrazyd lub sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo związek o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie a X oznacza pierwszorzędową grupę aminową lub ester, amid, hydrazyd albo sól wymienionego związku o wzorze 3, poddaje się reakcji z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze $R_1\text{CH}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, zwłaszcza takim jak ester kwasu chlorowcowodorowego lub organicznego kwasu sulfonowego, albo związek o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę iminową stanowiącą resztę zasady Schiffa, w skład której wchodzi podstawnik oznaczony wyżej symbolem R_1 , lub ester, amid, hydrazyd albo sól tego związku poddaje się redukcji katalitycznie uaktywnionym wodorem lub wodorem in statu nascendi i podstawnik oznaczony wyżej symbolem X, przeprowadza się w grupę iminową o wzorze $R_1\text{—NH—}$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i związek o wzorze 1 otrzymany ewentualnie w postaci amidu lub hydrazynu ewentualnie poddaje się hydrolizie za pomocą zasady i przeprowadza w wolny kwas lub otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_2 i/lub R_4 oznaczają atomy wodoru, a R_1 , R_3 i R_5 mają wyżej podane znaczenie ewentualnie poddaje się acylowaniu za pomocą reaktywnej, funkcjonalnej pochodnej niskiego kwasu alkanowego lub alkenowego zwłaszcza w postaci halogenku kwasowego lub bezwodnika i/lub otrzymany ester albo pochodną acylową ewentualnie poddaje się hydrolizie za pomocą alkalicznego środka hydrolizującego i/lub otrzymany wolny związek ewentualnie przeprowadza się w jego sól lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek lub w inną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoiobenzoowy, z furfuryloaminą w obecności 2-etoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiolantranilowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się alkalicznej hydrolizie N-fenyloamid kwasu 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiolantranilowego i uzyskuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-fenylosulfamoiolantranilowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowy, z benzyloaminą w obecności 2-etoksyetanolu i otrzymuje kwas N-benzylo-4-chloro-5-fenylosulfamoiloantranilowy.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metylofenylosulfamoilo/-antranilowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-metoksyfenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-metoksyfenylosulfamoilo/-antranilowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-fluorofenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-5-/4-fluorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/2-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-5-/2-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/3-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-5-/3-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-chlorofenylosulfamoilo/-benzoesowy z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-5-/4-chlorofenylosulfamoilo/-N-furfuryloantranilowy.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/3-trójsfluorometylofenylosulfamoilo/-benzoesowy z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/3-trójsfluorometylofenylosulfamoilo/-antranilowy.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-trójsfluorometylofenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-furfurylo-5-/4-trójsfluorometylofenylosulfamoilo/-antranilowy.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/4-nitrofenylosulfamoilo/-benzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-etoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chlo-

ro-N-furfurylo-5-/4-nitrofenylosulfamoilo/-antranilowy.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 5-/2-dwufenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 5-/2-dwufenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowy, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 5-/4-acetyloaminofenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji chlorowodorek kwasu 5-/4-aminofenylosulfamoilo/-2,4-dwuchlorobenzoesowego, z furfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 5-/4-aminofenylosulfamoilo/-4-chloro-N-furfuryloantranilowy.

17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowy, z 2-tetrahydrofurfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-5-fenylosulfamoilo-N-/2-tetrahydrofurfurylo/-antranilowy.

18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowy, z 2-metylo-2-tetrahydrofurfuryloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-/2-metylo-2-tetrahydrofurfurylo/-5-fenylosulfamoiloantranilowy.

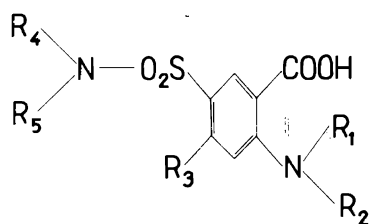
19. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-fenylosulfamoilobenzoesowy, z 2,3-dwuwodoro-2-piranylo-metyloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas 4-chloro-N-/2,3-dwuwodoro-2-piranylo-metylo/-5-fenylosulfamoiloantranilowy.

20. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 2,4-dwuchloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoilo/-benzoesowy, z benzyloaminą w obecności 2-metoksyetanolu i otrzymuje kwas N-benzylo-4-chloro-5-/2,3-dwuwodoro-6-tionafenylosulfamoilo/-antranilowy.

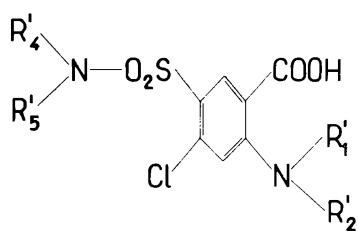
21. Sposób według zastrz. 1, 2, 4, 6—21, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o wzorze 3, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie jak w 1 zastrz. stosuje się ester niskoalkilowy lub arylo-niskoalkilowy.

22. Sposób według zastrz. 1, 2, 4, 6—21, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o wzorze 3, w którym wszystkie podstawniki mają znaczenie jak w 1 zastrz., stosuje się ewentualnie N-podstawiony amid lub hydrazyd.

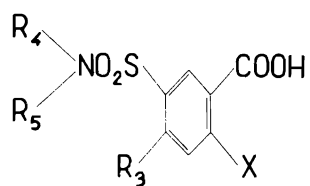
23. Sposób według zastrz. 1—23, **znamienny tym**, że 2-chlorowopochodną kwasu benzoowego o wzorze 3 poddaje się reakcji z nadmiarem aminy.



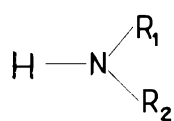
Wzór 1



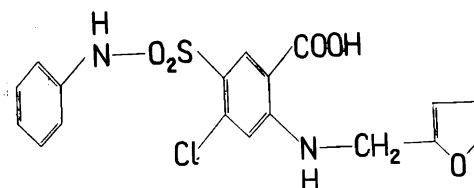
Wzór 2



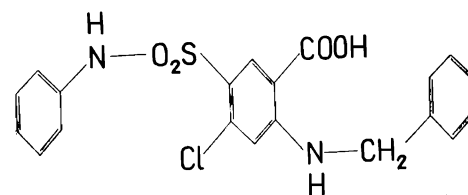
Wzór 3



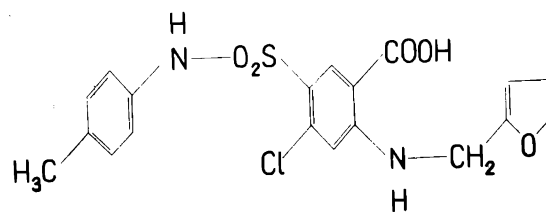
Wzór 4



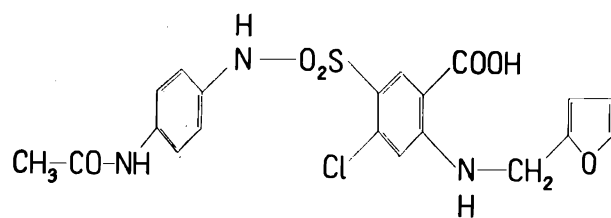
Wzór 5



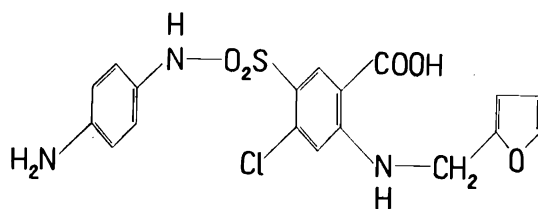
Wzór 6



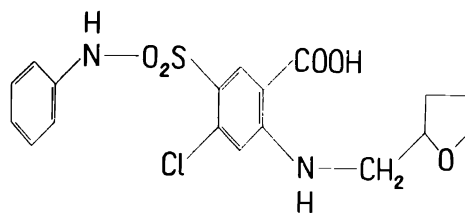
Wzór 7



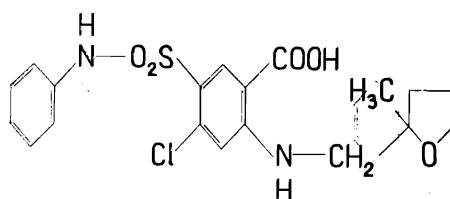
Wzór 8



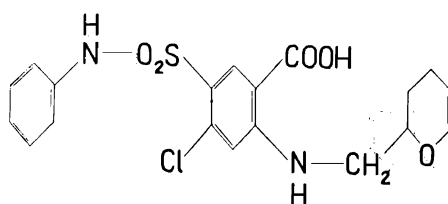
Wzór 9



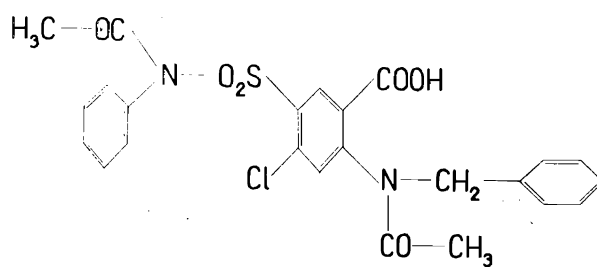
Wzór 10



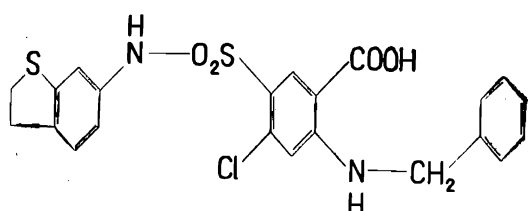
Wzór 11



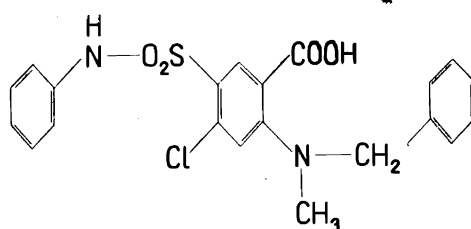
Wzór 12



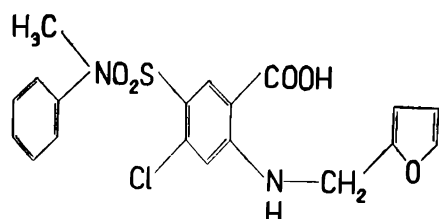
Wzór 13



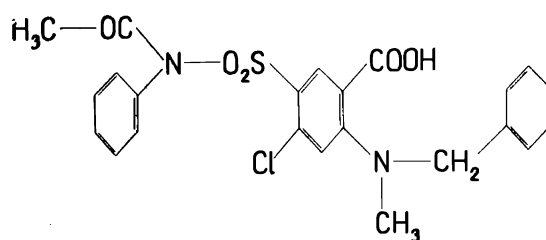
Wzór 14



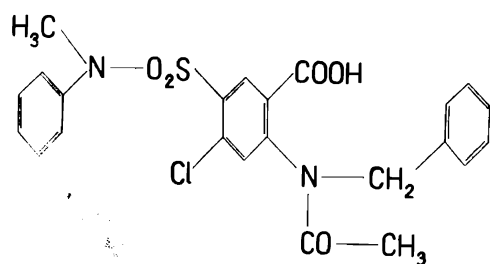
Wzór 17



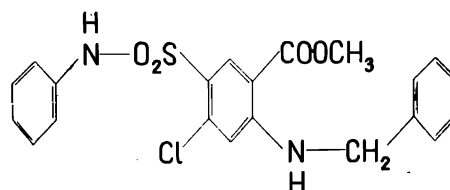
Wzór 15



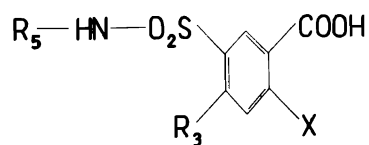
Wzór 18



Wzór 16



Wzór 19



Wzór 20