

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 115437

Int. Cl. C 07 d 31/42

Kl. 12 p-1/01

Patentsøknad nr. 153 593 Inngitt 9. juni 1964

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. juli 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 7. oktober 1968

Prioritet begjært fra: 11/6-63 Sveits, nr. 7258/63

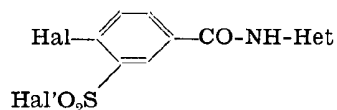
Sandoz A.G., 4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Dr. Adolf J. Lindenmann, Birsigstr. 116, Basel, og
Dr. Conrad Brüscheiler, Rheinparkstr. 5, Birsfelden, Sveits.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye 3-halogensulfonyl-4-halogenbenzoesyreamidderivater som er egnede mellomprodukter for fremstilling av tilsvarende 3-sulfamylforbindelser.

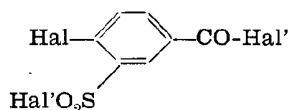
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye 3-halogensulfonyl-4-halogenbenzoesyreamid-derivater med den alminnelige formel I



I

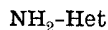
hvor Hal betyr et klor- eller fluoratom, Hal' betyr et klor- eller bromatom og Het betyr en 5—8 leddet monocyklisk eller 8—10 leddet bicyklisk nitrogenholdig heterocyklisk rest, hvilken rest med sitt nitrogenatom er forbundet med amino-gruppen i benzamidresten og eventuelt inneholder oksygen, svovel eller nitrogen som ytterligere heteroatom. Forbindelser med formel I er egnede mellomprodukter for fremstilling av tilsvarende 3-sulfamylforbindelser.

Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at et 3-halogensulfonyl-4-halogen-benzoyl-halogenid med den alminnelige formel II



II

hvor Hal og Hal' har den ovennevnte betydning, omsettes med et amin med den alminnelige formel III



III

hvor Het har den ovennevnte betydning, i form av den fri base eller som et salt.

Som 3-halogensulfonyl-4-halogen-benzoyl-halogenid kan anvendes f. eks. 3-klorosulfonyl-4-

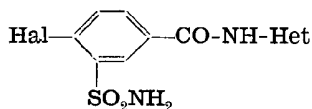
klor-benzoylchlorid, 3-bromsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid, 3-klorsulfonyl-4-klorbenzoylbromid, 3-bromsulfonyl-4-klor-benzoylbromid, 3-klorsulfonyl-4-fluor-benzoylchlorid, 3-bromsulfonyl-4-fluor-benzoylbromid, 3-klorsulfonyl-4-fluor-benzoylbromid eller 3-bromsulfonyl-4-fluor-benzoylbromid.

3-klorsulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid kan f. eks. fremstilles ved oppvarming av en løsning av 3-klorsulfonyl-4-klorbenzoesyre i tionylchlorid ved 100°C eller ved omsetning av ekvimolare mengder 3-klorsulfonyl-4-klorbenzoesyre og tionylchlorid i nærvær av litt dimetylformamid og i klorbenzen som løsningsmiddel.

Som monocykliske aminer med formel III kan anvendes f. eks. 1-aminopiperidin, 1-aminopyrrol, 1-amino-pyrrolidin, 4-amino-morfolin, 4-amino-tio-morfolin, 1-amino-piperazin, 4-amino-1,2,4-triazol, 3-amino-2-okso-1,3-oksazolidin, 1-amino-2-okso-imidazolidin, 1-amino-2-tia-imidazolidin, 1-amino-2,4-dioksoimidazolidin (1-aminohydantoin), 1-amino-2-okso-tetrahydro-(1H)pyrimidin, 1-amino-azacykloktan, 1-amino-1,4-diazacykloheptan, 1-amino-1,5-diaza-cyklo-oktan såvel som deres på et karbonatom substituerte mono-, di-, tri- eller tetra- (lavere) alkyl-derivater. Som bicykliske aminer med den alminnelige formel III kan også f. eks. anvendes 8-amino-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktan, 6-metoksy-8-amino-8-azabicyklo[3,2,1]oktan, 3-amino-8-metyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan, 9-amino-9-aza-bicyklo[3,2,1]nonan, 1-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin, 2-amino-2,3,4-tetrahydroisokinolin eller 2-amino-isindolin.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen kan med fordel utføres ved at det til en suspensjon eller en løsning av et 3-halogensulfonyl-4-halogen-benzoylhalogenid med den alminnelige formel II i et indifferent løsningsmiddel som f. eks. aceton, kloroform, benzen eller klorbenzen, tilsettes et salt av et amin med den alminnelige formel III og reaksjonsblandingen oppvarmes i flere timer. De erholdte sluttprodukter med formel I er derved karakteristiske at de ved behandling med flytende amoniakk danner de tilsvarende 3-sulfamyl-benzosyrederivater som krystalliserer godt.

De ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare nye forbindelser med formel I er verdifulle mellomprodukter for fremstilling av legemidler. Ved behandling med flytende amoniakk i nærvær av et indifferent organisk løsningsmiddel lar de seg lett overføre i de tidligere kjente 4-halogen-3-sulfamyl-benzosyrederivater med den alminnelige formel IV



som er farmakodynamisk virksomme forbindelser.

Således har N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)] 3-sulfamyl-4-klor-benzosyreamid allerede funnet anvendelse i den medisinske praksis som høyvirksomt saluretikum. I henhold til det

norske patentskrift nr. 103 630 fremstilles disse 3-sulfamyl-benzosyrederivater ved omsetning av 4-halogen-3-sulfamyl-benzosyrehalogenider med den tilsvarende aminkomponent.

Den enkle fremgangsmåte for fremstilling av heterocykliske forbindelser med den alminnelige formel IV under anvendelse av de nye forbindelser med den alminnelige formel I frembyr like overfor tidligere kjente fremgangsmåter betydelige fordeler, jfr. det med det norske patentskrift 103 630 overensstemmende østerrikske patentskrift 230 888. Således lar seg de som utgangsførbindelser anvendte 3-halogensulfonyl-4-halogen-benzoylhalogenider med den alminnelige formel II seg lett fremstille i teknisk målestokk, idet bare to reaksjonstrinn er nødvendige, dvs. halogensulfonylering av en p-halogenbenzoesyre og påfølgende omsetning av 3-halogen-sulfonyl-4-halogen-benzoesyre med tionylhalogenid. Denne fremstilling er videre meget billig, og de erholdte utgangsprodukter med formelen II kan videre renses ved enkel destillering.

Med hensyn til fremgangsmåtettrinnet ved kondenseringen av utgangsproduktet med formelen II med det heterocykliske amin med formel III skal ytterligere fremheves følgende kjennsgjerning: Forbindelsen med formel II besitter foruten CO-Hal-gruppen ennå en reaksjonsdyktig SO₂Hal'-rest som man skulle forvente også ville tre i reaksjon med aminet med formel III. Det var derfor overraskende og ikke å vente at kondenseringen av forbindelsen med formel II med forbindelsen med formel III forløper i den ønskede retning til forbindelsen med formel I, dvs. at den reaksjonsdyktige halogensulfonylgruppe forblir intakt.

I de følgende eksempler som skal illustrere utførelsen av fremgangsmåten er alle temperaturangivelser i °C.

Eksempel 1.

N-[piperidyl-(1)]3-klorsulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

En suspensjon av 5,5 g 3-klorsulfonyl-4-klorbenzoyl-klorid i 20 ccm kloroform tilsettes under røring og kjøling 2,8 g N-amino-piperidin-hydroklorid i små porsjoner. Deretter oppvarmes reaksjonsblandingen under fortsatt røring i 2½ t under tilbaketrekning til koking, hvorved fullstendig løsning inntreffer. Reaksjonsløsningen inndampes deretter til tørrhet. Det erholdte N-[piperidyl-(1)]-3-klorsulfonyl-4-klor-benzosyreamid behandles for karakterisering med flytende amoniakk i kloroform, hvorved N-[piperidyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klorbenzosyreamid dannes. Etter kromatografisk rensing på aluminiumoksyd og omkrystallisering fra metanol/petroleter smelter benzosyrederivatet ved 237—238°C.

Det som utgangsmaterial anvendte 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid fremstilles på følgende måte: En blanding av 10,2 g 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoesyre og 23,2 g tionylchlorid oppvarmes i 1 t under røring ved 100°C hvorved

det inntreffer fullstendig løsning. Overskytende tionylklorid avdestilleres deretter i vakuum ved 40°C og resten, 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid destilleres i høyvakuu. Kokepunkt 150—152°C ved 0,6 mm/Hg.

Eksempel 2.

N-[tiomorfolinyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.

En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid i 20 ccm kloroform tilsettes under røring ved romtemperatur 3,1 g N-amino-tiomorfolin-hydroklorid i små porsjoner. Deretter oppvarmes suspensjonen i 2½ t ved 130°C og inndampes til tørrhet. Det erholdte N-[tiomorfolinyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid behandles for karakterisering ved flytende amoniakk i kloroform, hvorved N-[tiomorfolinyl-(4)]-3-sulfamyl-4-klor-benzosyreamid dannes. Etter kromatografisk rensing på aluminiumoksyd og omkrystallisering fra kloroform/metanol smelter benzosyrederivatet ved 239—240°C (spalting).

Eksempel 3.

N-[2-metyl-morfolinyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.

En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid i 20 ccm benzen tilsettes ved romtemperatur under røring porsjonsvis 3,1 g 4-amino-2-metyl-morfolin-hydroklorid. Deretter kokes suspensjonen i 12 timer under tilbakesløp og reaksjonsblandingen inndampes deretter i vakuum til tørrhet. Det erholdte N-[2-metyl-morfolinyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid behandles for karakterisering med flytende amoniakk i kloroform. N-[2-metyl-morfolinyl-(4)]-3-sulfamyl-4-klor-benzosyreamid smelter etter kromatografisk rensing og omkrystallisering fra metanol/eter ved 260—261°C (spalting).

Eksempel 4.

N-[4-n-butyl-piperazinyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.

En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid i 20 ccm klorbenzen tilsettes ved romtemperatur under røring porsjonsvis 4,6 g 1-n-butyl-4-amino-piperazin-dihydroklorid. Deretter oppvarmes suspensjonen i 12 timer ved 100—110°C og den krystalline andel, N-[4-n-butyl-piperazinyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid frafiltreres. Forbindelsen behandles for karakterisering med flytende amoniakk i kloroform. Det erholdte N-[4-n-butyl-piperazinyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klorbenzosyreamid smelter etter kromatografisk rensing på aluminiumoksyd og omkrystallisering fra metanol/eter ved 196—198°C (spalting).

Eksempel 5.

N-[4-isopropyl-piperazinyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid i 20 ccm benzen tilsettes ved romtemperatur under røring 4,3 g 1-isopropyl-4-amino-piperazin-dihydroklorid. Suspensjonen oppvarmes deretter i 12 timer under tilbakesløp og den krystalline andel, N-[4-isopropyl-piperazinyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid frafiltreres. Forbindelsen behandles for karakterisering med flytende amoniakk i kloroform. Det erholdte N-[4-isopropyl-piperazinyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klorbenzosyreamid smelter etter omkrystallisering fra metanol/eter ved 213—214°C.

Eksempel 6.

N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

a) En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid i 20 ccm klorbenzen tilsettes under røring ved romtemperatur 3,3 g 1-amino-cis-2,6-dimetyl-piperidin-hydroklorid (smeltepunkt 155—157°C) i små porsjoner, hvorved fullstendig løsning inntreffer. Løsningen oppvarmes deretter i 8 timer under tilbakesløp ved 100—105°C og etter avkjøling til romtemperatur frafiltreres det krystallinske utskilte N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid. Det smelter under spalting ved 210—212°C (spalting), fra etylacetat/petroleter. For videre karakterisering behandles den erholdte forbindelse med flytende amoniakk i kloroform. Det dannede N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klor-benzosyreamid smelter etter kromatografisk rensing på aluminiumoksyd og omkrystallisering fra metanol/eter ved 235—237°C.

b) En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klorbenzoyl-klorid i 20 ccm benzen tilsettes under røring ved romtemperatur 3,3 g 1-amino-cis-2,6-dimetyl-piperidin-hydroklorid i små porsjoner. Suspensjonen kokes deretter i 12 timer under tilbakesløp. Deretter frafiltreres den krystalline andel, N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid: Smeltepunkt 210—212°C (spalting) fra etylacetat/petroleter. Ved behandling av forbindelsen med amoniakk for karakterisering erholdes som beskrevet under a) 3-sulfamyl-benzosyrederivatet: Smeltepunkt 236°C fra metanol/eter.

c) En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoyl-klorid i 20 ccm klorbenzen tilsettes under røring ved romtemperatur i små porsjoner 3,3 g 1-amino-cis-2,6-dimetyl-piperidin-hydroklorid. Reaksjonsløsningen kokes deretter i 2½ t under tilbakesløp og deretter inndampes i vakuum til tørrhet. Resten N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid (smeltepunkt 210—212°C under spalting fra etylacetat/petroleter), overføres som beskrevet under a) ved hjelp av flytende amoniakk i kloroform for karakterisering til N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klor-benzosyreamid.

Benzosyrederivatet smelter etter kromatografisk rensing og omkrystallisering fra metanol/eter ved 235—236°C.

d) En løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid i 20 ccm abs. benzen tilsettes under røring ved romtemperatur 3,3 g 1-amino-cis-2,6-dimetyl-piperidin-hydroklorid i små porsjoner. Suspensjonen kokes deretter i 24 timer under tilbakesløp. Den krystalline andel fra N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid, frafiltreres. Smeltepunkt 210—212°C (spalting) fra etylacetat/petroleter. Ved behandling av forbindelsen med amoniakk for karakterisering erholdes som beskrevet under a) N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klor-benzosyreamid: Smeltepunkt 232—234°C fra metanol/eter.

e) Til en løsning av 5,5 g 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid i 15 ccm benzen tildryppes i romtemperatur under røring en løsning av 2,58 g 1-amino-cis-2,6-dimetyl-piperidin i 5 ccm benzen, hvorved det inntreffer lett temperaturøkning og rødfarging av reaksjonsløsningen. Etter 12 timers koking under tilbakesløp og påfølgende avkjøling frafiltreres den krystalline andel. N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid. Smeltepunkt 210—212°C (spalting) fra etylacetat/petroleter. Ved behandling av forbindelsen med flytende amoniakk for karakterisering, som beskrevet under a) erholdes N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-sulfamyl-4-klorbenzosyreamid: Smeltepunkt 234—235°C fra metanol/eter.

f) På analog måte som i eksempel 1 e) kan det på samme måte fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-cis-2,6-dimetyl-piperidin-hydroklorid under anvendelse av aceton som løsningsmiddel erholdes N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid: Smeltepunkt 210—212°C (spalting) fra etylacetat/petroleter.

Eksempel 7.

N-[2,2,6,6-tetrametyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.

Analogt som i eksempel 6 e) fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-2,2,6,6-tetrametyl-piperidin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering ved behandling med flytende amoniakk-kloroform i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 279—280°C fra kloroform/metanol.

Eksempel 8.

N-[2,6-dimetyl-morfolinyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

Analogt som i eksempel 6 e) fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 4-amino-2,6-dimetyl-morfolin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 263—265°C (spalting) fra metanol.

Eksempel 9.

N-[2,5-dimetyl-pyrrolyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

Analogt som i eksempel 6 e) fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-2,5-dimetyl-pyrrol den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 209—211°C fra kloroform/metanol.

Eksempel 10.

N-[pyrrolidinyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

Analogt som eksempel 3 fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-pyrrolidin-hydroklorid (smeltepunkt 116—118°C) den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 185—186°C fra metanol/eter.

Eksempel 11.

N[azacyklooktyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

Analogt som i eksempel 6 e) fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-azacyklooktan den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 143—144°C fra etanol/eter.

Eksempel 12.

N-(8-azabicyklo[3,2,1]oktyl-(8))-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

Analogt som i eksempel 3 fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 8-amino-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktan-hydroklorid (smeltepunkt 240—242°C) den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 234—236°C fra kloroform/eter.

Eksempel 13.

N-[1,2,4-triazolyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klorbenzosyreamid.

Analogt som i eksempel 3 fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 4-amino-1,2,4-triazolhydroklorid (smeltepunkt 150—152°C) den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 297—298°C fra dimetylformamid/vann.

Eksempel 14:

N-[1,2,3,4-tetrahydrokinolyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid

Analogt som i eksempel 6 e) fremstilles fra 3-klor-sulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 270—272°C fra metanol/kloroform.

*Eksempel 15:**N-[tiomorfolinyl-(4)]-3-klorsulfonyl-4-fluor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 3 fremstilles 3-klor-sulfonyl-4-fluorbenzoylchlorid og N-amino-tiomorfolin-hydroklorid den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 250—252°C fra metanol.

Det som utgangsmaterial anvendte 3-klor-sulfonyl-4-fluorbenzoylchlorid kan f. eks. fremstilles på følgende måte, som ikke utgjør noen del av den foreliggende oppfinnelse: En blanding av 23,8 g 3-klorsulfonyl-4-fluorbenzosyre og 58,0 g tionylchlorid oppvarmes i 1 time under røring ved 100°C, hverved fullstendig løsning inntreffer. Det overskytende tionylchlorid avdestilleres deretter i vakuum ved 40°C og resten, 3-klorsulfonyl-4-fluor-benzoyl-klorid, destilleres i høyvakuum. Kokepunkt 127—129°C ved 0,7 mm/Hg.

*Eksempel 16:**N-[cis-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-fluor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-fluor-benzoylchlorid og cis-2,6-dimetyl-1-amino-piperidin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunktet 248—250°C fra metanol/petroleter.

*Eksempel 17:**N-[2-etyl-piperidyl-(1)]-3-klorsulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-2-etyl-piperidin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 230—232°C fra etanol/eter.

*Eksempel 18:**N-[3,5-dimetyl-morfolinyl-(4)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 4-amino-3,5-dimetyl-morfolin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 220—222°C fra metanol/diisopropyleter.

*Eksempel 19:**N-[5-metyl-1,5-diazasyklooktyl-(1)]-3-klorsulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-5-metyl-diazasyklooktan den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-

derivatet: Hydrokloridet smelter etter omkrySTALLISERING fra etanol/eter ved 170°C (spalting).

*Eksempel 20:**N-[morfolinyl-(4)]-3-klorsulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og N-amino-morfolinhydroklorid den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 267—268°C fra aceton.

*Eksempel 21:**N-[piperidyl-(1)]-3-klorsulfonyl-4-fluor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-fluor-benzoylchlorid og N-amino-piperidinhydroklorid den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 220°C fra etanol.

*Eksempel 22:**N-[2-okso-1,3-oksazolidinyl-(3)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 3-amino-1,3-oksazolidon-(2) den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 182—183°C fra metanol/eter.

*Eksempel 23:**N-[2-metyl-piperidyl-(1)]-3-klorsulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-2-metyl-piperidin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 207—209°C fra metanol/eter.

*Eksempel 24:**N-9-azabicyklo[3,3,1]nonyl-(9)-3-klorsulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 3 fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 9-amino-9-azabicyklo[3,3,1]nonan-hydroklorid den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakterisering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 259—260°C fra kloroform/metanol.

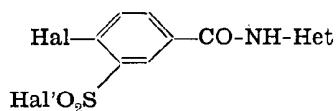
*Eksempel 25:**N-[trans-2,6-dimetyl-piperidyl-(1)]-3-klor-sulfonyl-4-klor-benzosyreamid.*

Analogt som i eksempel 6 e fremstilles fra 3-klorsulfonyl-4-klor-benzoylchlorid og 1-amino-trans-2,6-dimetyl-piperidin den i overskriften nevnte forbindelse. Den overføres for karakteri-

sering med flytende amoniakk i 3-sulfamyl-derivatet: Smeltepunkt 234—236°C fra metanol/kloroform.

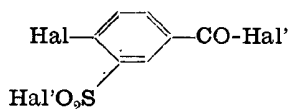
Patentkrav:

Fremgangsmåte for fremstilling av nye 3-halogensulfonyl-4-halogenbenzoyreamid-derivater som er egnede mellomprodukter for fremstilling av tilsvarende 3-sulfamyl-forbindelser, og som har den alminnelige formel I



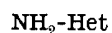
hvor Hal betyr et klor eller fluoratom, Hal' betyr et klor eller bromatom og Het betyr en 5—8 leddet monocyklisk eller en 8—10 leddet bicyklisk nitrogenholdig heterocyklisk rest, hvilken rest med sitt nitrogenatom er forbundet med aminogruppen i benzamid-resten og eventuelt

inneholder oksygen, svovel eller nitrogen som ytterligere heteroatomer, karakterisert ved at et 3-halogen-sulfonyl-4-halogen-benzoylhalogenid med den alminnelige formel II



II

hvor Hal og Hal' har den ovennevnte betydning, omsettes med et amin med den alminnelige formel III



III

hvor Het har den ovennevnte betydning, i form av den fri base eller som et salt.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 103 630.
Tysk utl. skrift nr. 1 138 032.