



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

CH 662 348 A5

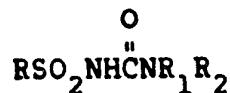
Int. Cl.⁴: C 07 C 143/833
C 07 D 239/42
C 07 D 251/12
C 07 D 409/12

// (C 07 D 239/42, 239:28)
(C 07 D 239/42, 239:26)

②① Gesuchsnummer: 5581/84	⑦③ Inhaber: E.I. Du Pont de Nemours & Company, Wilmington/DE (US)
②② Anmeldungsdatum: 22.11.1984	
③⑩ Priorität(en): 23.11.1983 US 554788 06.09.1984 US 647341	⑦② Erfinder: Kunz, Robert Allison, Media/PA (US)
②④ Patent erteilt: 30.09.1987	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.09.1987	⑦④ Vertreter: Patentanwälte R. A. Maspoli und Partner, Zürich

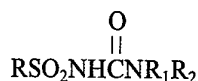
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen.

⑤⑦ Sulfonylharnstoffverbindungen (I), welche unter anderem als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren eingesetzt werden können, werden hergestellt durch die Umsetzung zwischen Sulfonylhalogeniden und Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- oder Alkalimetallcyanatsalzen in Anwesenheit von bestimmten Aminen.



PATENTANSPRÜCHE

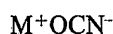
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II)



gekennzeichnet durch das Inkontaktbringen unter Reaktionsbedingungen eines Sulfonylhalogenides der Formel (II)



mit einem Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- oder Alkalimetallcyanatsalz der Formel (III)

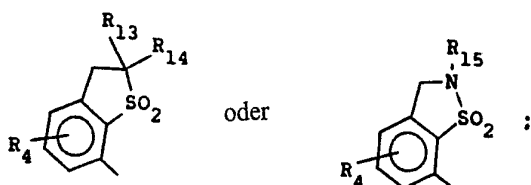
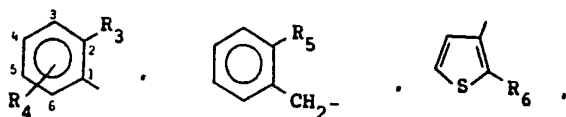


in Anwesenheit eines Amins der Formel (IV)

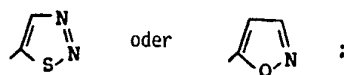
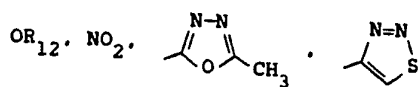


in welchen Formeln (I) bis (IV) R, R₁, R₂, X und M für die folgenden Reste stehen

R:



mit R₃ F, Cl, Br, C₁-C₄-Alkyl, SO₂NR₇R₈, S(O)_nR₉, SO₂NCH₃(OCH₃), CO₂R₁₀, OSO₂R₁₁,



mit R₄ H, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CF₃, NO₂ oder CO₂R₁₀ wofern, wenn R₄ CO₂R₁₀ ist, der Rest in Stellung 6 ist; mit R₅ Cl, NO₂ oder CO₂R₁₁; mit R₆ Cl, Br, SO₂NR₇R₈, S(O)_nR₁₁ oder CO₂R₁₁; mit R₇ und R₈ unabhängig voneinander C₁-C₃-Alkyl sind;

mit R₉ C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkyl substituiert mit 1-4 Atomen F und/oder Cl; mit R₁₀ C₁-C₄-Alkyl, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂Cl oder CH₂CH = CH₃; mit R₁₁ C₁-C₃-Alkyl; mit R₁₂ C₁-C₄-Alkyl, CH₂CH = CH₂, CH₂C = oder

C₁-C₃-Alkyl substituiert mit 1-4 Atomen F und/oder Cl;

mit R₁₃ H oder CH₃;

mit R₁₄ H oder CH₃;

mit R₁₅ C₁-C₄-Alkyl;

mit n 0 oder 2;

X: Cl, F oder Br;

M: Alkalimetall oder R_aR_bR_cR_dL⁺;

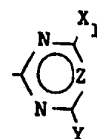
mit R_a, R_b, R_c und R_d unabhängig voneinander C₁-C₁₈-Alkyl, Benzyl oder Phenyl, wofern die Gesamtanzahl C-Atome nicht grösser als 36 ist,

mit L, N, P oder S, wofern, wenn L S ist, L nur mit R_a,

R_b und R_c substituiert ist;

R₁: H oder CH₃;

R₂:



mit X₁ CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl oder OCF₂H;

mit Y CH₃, OCH₃, CH(OCH₃)₂, OCH₂CF₃, NHCH₃,



oder OCF₂H; und

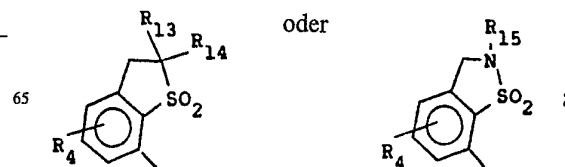
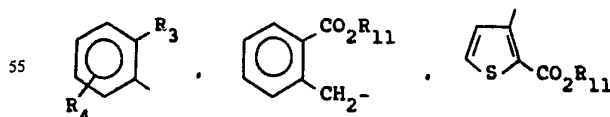
mit Z CH oder N, wofern, wenn X₁ Cl ist, Z CH und Y OCH₃ oder OCF₂H sind und wenn Y NHCH₃ ist, X OCH₃ oder OCH₂CH₃ ist.

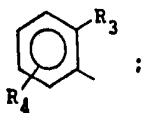
2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, in dem die Reaktanten in einem aprotischen Lösungsmittel miteinander kontaktiert werden, wobei das Molverhältnis von Sulfonylhalogenid zum Cyanatsalz im Bereich zwischen 1:1 und 1:2 liegt.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 2, in dem das Lösungsmittel Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Mischungen davon ist, in dem X für Chlor und M für R_aR_bR_cR_dL⁺ stehen, mit L Stickstoff und in dem das genannte Verhältnis von Sulfonylchlorid zum Cyanatsalz im Bereich zwischen 1:1 und 1,0:1,5 liegt.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 2, in dem das Lösungsmittel Dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon oder Mischungen davon ist, X für Cl und M für Na oder K stehen und in dem das genannte Verhältnis von Sulfonylchlorid zum Cyanatsalz im Bereich zwischen 1:1 und 1,0:1,5 liegt.

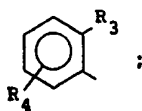
5. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, in dem R steht für:





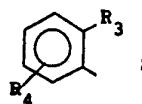
mit R_3 CO_2R_{10} ;
mit R_4 H;
mit R_{10} CH_2CH_3 ;
mit X_1 Cl;
mit Y OCH_3 ; und
mit Z CH.

14. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem R steht für:



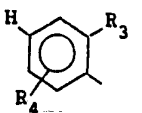
mit R_3 CO_2R_{10} ;
mit R_4 H;
mit R_{10} CH_3 ;
mit X_1 OCH_3 ;
mit Y CH_3 ; und und
mit Z N.

15. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem R steht für:



mit R_3 CO_2R_{10} ;
mit R_4 H;
mit R_{10} CH_3 ;
mit X_1 CH_3 ;
mit Y CH_3 ; und

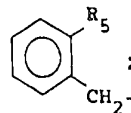
16. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem R steht für:



mit R_3 Cl;
mit R_4 H;
mit X_1 OCH_3 ;
mit Y CH_3 ; und
mit Z N.

17. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem R steht für:

4

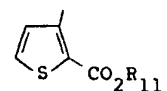


5

mit R_5 CO_2R_{11} ;
mit R_{11} CH_3 ;
mit X_1 OCH_3 ;
mit Y OCH_3 ; und
mit Z CH.

10

18. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem R steht für:



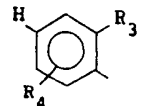
20

25

mit R_{11} CH_3 ;
mit X_1 CH_3 ;
mit Y OCH_3 ; und
mit Z N.

30

19. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem R steht für:



40

45

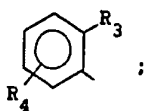
mit R_3 OSO_2R_{11} ;
mit R_4 H;
mit R_{11} $n\text{-C}_3\text{H}_7$;
mit X_1 CH_3 ;
mit Y OCH_3 ; und
mit Z N.

50

Diese Erfindung betrifft ein neues Verfahren für die Herstellung von Sulfonylharnstoffverbindungen durch Inkontaktingen eines Sulfonylhalogenides mit einem Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- oder Alkalimetallcyanatsalz in Anwesenheit eines bestimmten Amins. Der Ausdruck Sulfonylharnstoff wird hier in einem weiten Sinn verwendet und betrifft Verbindungen, welche die Sulfonylharnstoffgruppe $-\text{SO}_2\text{NHCON}=\text{}$ enthalten. Die nach diesem Verfahren hergestellten Sulfonylharnstoffe zeigen bekanntlich verschiedene Typen von biologischen Aktivitäten. Beispielsweise sind viele davon nützliche Wirkstoffe gegen Diabetes. Siehe dazu beispielsweise die FR-Patentschrift 1 468 747 (1967), Wojciechowski, *Akta Pol. Pharm.* 19, Nr. 2:121-25 (1962), oder Logemann et al, *Farmaco Ed. Sci.* 12, Nr. 7:586-93 (1957). Eine grosse Zahl von Sulfonylharnstoffverbindungen zeigt auch herbizide und pflanzenwachstumsregulierende Aktivitäten. Innerhalb dieser Herbizide gibt es eine grosse Zahl von strukturellen Variationen der Verbindungen. Siehe

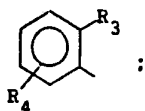
mit R_3 Cl, CH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $S(O)_nR_9$, CO_2R_{10} ,
 OSO_2R_{11} , OR_{12} oder NO_2 ;
 mit R_4 H, Cl, CH_3 , OCH_3 , CF_3 oder NO_2 ;
 mit R_9 C_1 - C_3 -Alkyl, CF_3 , CF_2H oder CF_2CF_2H ;
 mit R_{10} C_1 - C_4 -Alkyl;
 mit R_{11} C_1 - C_3 -Alkyl;
 mit R_{12} C_1 - C_4 -Alkyl, CF_3 , CF_2H oder CF_2CF_2H ;
 R_1 : H;
 X : Cl;
 mit R_a , R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander C_2 - C_4 -
 Alkyl oder Benzyl; und
 M : Na, K oder $R_aR_bR_cR_dL^+$ mit L Stickstoff.

6. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 bis 5 in dem R
 steht für:



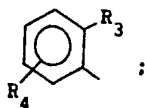
mit R_3 CO_2R_{10} ;
 mit R_4 H;
 mit R_{10} CH_2CH_3 ;
 mit X_1 Cl;
 mit Y OCH_3 ; und
 mit Z CH.

7. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 5, in dem R
 steht für:



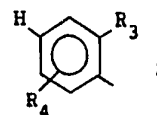
mit R_3 CO_2R_{10} ;
 mit R_4 H;
 mit R_{10} CH_3 ;
 mit X_1 OCH_3 ;
 mit Y CH_3 ; und
 mit Z N.

8. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 5, in dem R
 steht für:



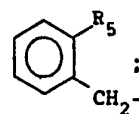
mit R_3 CO_2R_{10} ;
 mit R_4 H;
 mit R_{10} CH_3 ;
 mit X_1 CH_3 ;
 mit Y CH_3 ; und
 mit Z CH.

9. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 5, in dem R
 steht für:



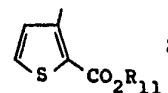
mit R_3 Cl;
 mit R_4 H;
 mit X_1 OCH_3 ;
 mit Y CH_3 ; und
 mit Z N.

10. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 5, in dem
 R steht für:



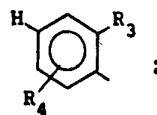
mit R_5 CO_2R_{11} ;
 mit R_{11} CH_3 ;
 mit X_1 OCH_3 ;
 mit Y OCH_3 ; und
 mit Z CH.

11. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 5, in dem
 R steht für:



mit R_{11} CH_3 ;
 mit X_1 CH_3 ;
 mit Y OCH_3 ; und
 mit Z N.

12. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 5, in dem
 R steht für:



mit R_3 OSO_2R_{11} ;
 mit R_4 H;
 mit R_{11} $n-C_3H_7$;
 mit X_1 CH_3 ;
 mit Y OCH_3 ; und
 mit Z N.

13. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 4, in dem
 R steht für:

dazu beispielsweise die Verbindungen, die in den folgenden US-Patentschriften gelehrt werden:

US 4 169 719, US 4 127 405, US 4 120 691, US 4 221 585, US 4 190 432, US 4 225 337, US 4 371 391, US 4 339 266, US 4 191 553, US 4 305 884, US 4 214 890, US 4 339 267, US 4 302 241, US 4 342 587, US 4 310 346, US 4 293 330, US 4 301 286, US 4 370 479, US 4 370 480, US 4 368 067, US 4 369 320, US 4 348 219, US 3 348 220, US 4 333 760, US 4 368 069, US 4 394 506, US 4 383 113 und US 4 323 611.

Auch die Verbindungen der folgenden europäischen Anmeldungen bzw. Patente werden hiermit als Beispiele der strukturellen Variationen derartiger Herbizide aufgeführt:

Europäische Patentanmeldung, Ver. Nr. 7 687, vom 6. Februar 1980,

Europäische Patentanmeldung, Ver. Nr. 44 212, vom 20. Januar 1982,

Europäische Patentanmeldung, Ver. Nr. 44 807, vom 27. Januar 1982,

Europäische Patentanmeldung, Ver. Nr. 44 808, vom 27. Januar 1982,

Europäische Patentanmeldung, Ver. Nr. 44 809, vom 27. Januar 1982 und

Europäische Patentanmeldung, Ver. Nr. 99 339, vom 25. Januar 1984.

Als zusätzliche Veröffentlichung mit derartigen Verbindungen wird hier die südafrikanische Patentanmeldung Nr. 838 416 genannt.

Sulfonylharnstoffe sind bislang mittels verschiedener Synthesemethoden hergestellt worden. Die üblichste Herstellungsmethode umfasst die Umsetzung eines geeigneten Amins mit einem Sulfonylisocyanat, wie dies z.B. im US Patent Nr. 4 127 405 beschrieben ist. Das dazu benötigte Sulfonylisocyanat kann ebenfalls mittels verschiedener Synthesemethoden erhalten werden. Beispielsweise kann dasselbe durch Umsetzung des entsprechenden Sulfonamides mit Phosgen bei Rückflussbedingungen in einem Lösungsmittel wie Chlorbenzol oder Xylol, etwa gemäss dem Verfahren von H. Ulrich und A.A.Y. Sayigh in *New Methods of Preparative Organic Chemistry*, Band VI, Seite 223 bis 241, Academic Press, New York and London; Herausgeber W.

Foerst, oder gemäss den Verfahren der US Patentschriften 4 127 405, 1978, und 4 238 671, 1980, und des Europapatentes, Ver. Nr. 23 141, erhalten werden. Die genannte Methode hat jedoch den Nachteil, dass dazu hohe Reaktionstemperaturen notwendig sind. Ebenso muss die zur Ausführung des Verfahrens notwendige Anlage ausgerüstet sein, um das hochtoxische Phosgen sicher handhaben zu können. Speziell ist bei derartigen Anlagen eine Abgasreinigungsvorrichtung notwendig, um Phosgen und/oder HCl wirkungsvoll zu entfernen. Die im genannten Phosgenationsprozess einzusetzenen Sulfonamide können aus der Umsetzung von Ammoniumhydroxid und einem Sulfonylchlorid erhalten werden; derartige Reaktionen sind bekannt und in der Fachliteratur öfters beschrieben. Siehe dazu beispielsweise Crossley et al, *J. Am. Chem. Soc.* 60, Seite 2223 (1938).

Sulfonylisocyanate sind auch mittels der Umsetzung von Sulfonylchloriden mit Cyanatsalzen in Anwesenheit von Nitrobenzol bei 200 °C hergestellt worden. Die Reaktion ist beschrieben in W. Günter, *Z. Chem.*, 9, Seite 305 (1969). Das US Patent 2 974 164 an Franz lehrt ein ähnliches Verfahren für die Herstellung von P-Toluolsulfonylisocyanat. Dazu werden Umsetzungstemperaturen von 150–250 °C und ein hochpolares Lösungsmittel, wie Nitrobenzol, benötigt. Die zur Umsetzung benötigte hohe Temperatur macht diese Methoden ungeeignet für viele substituierte Sulfonylisocyanate,

da dieselben bei den genannten hohen Temperaturen instabil sind.

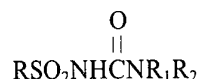
In der veröffentlichten japanischen Patenanmeldung, Nr. 5 126 816 wird die Herstellung von Alkyl- und Arylsulfonylisocyanaten mittels der Umsetzung von Sulfonylchloriden mit Cyanatsalzen in Acetonitril und in Anwesenheit von Phosphopentoxid sowie einem oder mehreren Katalysatoren wie Lithiumjodid, Kupfer(II)bromid und quaternären Ammoniumsalzen beschrieben.

Eine weitere bekannte Methode für die Herstellung von Sulfonylharnstoffen umfasst die Reaktion eines Amins mit einem Carbamat, beispielsweise mit N-(benzolsulfonyl)phenylcarbamate; eine derartige Umsetzung wird z.B. in der veröffentlichten Europapatenanmeldung, Ver. Nr. 44 807, gelehrt.

Wegen der den oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen innewohnenden Probleme oder wegen entsprechender Probleme bei der Herstellung der dazu benötigten Sulfonylisocyanate sowie wegen der steigenden Wichtigkeit von Sulfonylharnstoffverbindungen als wichtige und ökologisch sichere Herbizide und Pflanzenwuchsregulierungsmittel, besteht eine deutlich ersichtliche Notwendigkeit für neue und wirtschaftliche Verfahren für die Herstellung der genannten wertvollen Verbindungen.

Gemäss der vorliegend beschriebenen Erfindung ist ein neues Verfahren gefunden worden, mit dem Sulfonylharnstoffverbindungen aus leicht erhältlichen Ausgangsverbindungen hergestellt werden können.

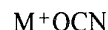
Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffverbindungen der Formel (I)



ist gekennzeichnet durch das Inkontaktbringen unter Reaktionsbedingungen eines Sulfonylhalogenides der Formel (II)



mit einem Ammonium-, Phosphonium-, Sulfonium- oder Alkalimetallcyanatsalz der Formel (III)

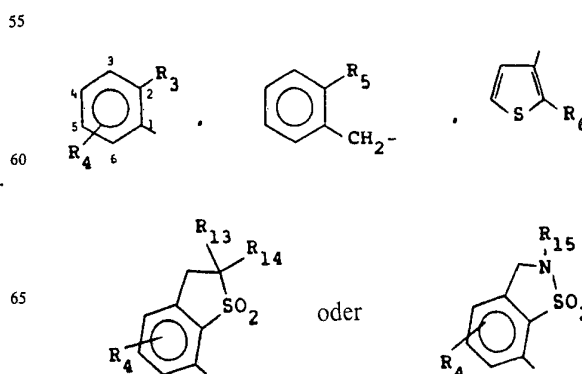


in Anwesenheit eines Amins der Formel (IV)

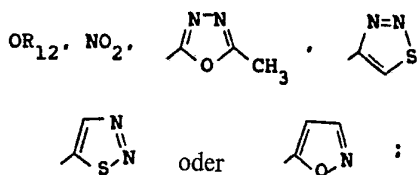


in welchen Formeln (I) bis (IV) R, R₁, R₂, X und M für die folgenden Reste stehen

R:

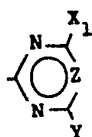


mit R_3 F, Cl, Br, C_1 - C_4 -Alkyl, $SO_2NR_7R_8$, $S(O)_nR_9$, $SO_2NCH_3(OCH)_3$, CO_2R_{10} , OSO_2R_{11} ,

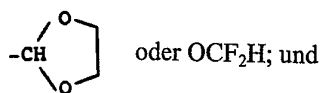


mit R_4 H, F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CF_3 , NO_2 oder CO_2R_{10} wofern, wenn $R_4CO_2R_{10}$ ist, der Rest in Stellung 6 ist;
mit R_5 Cl, NO_2 oder CO_2R_{11} ;
mit R_6 Cl, Br, $SO_2NR_7R_8$, $S(O)_nR_{11}$ oder CO_2R_{11} ;
mit R_7 und R_8 unabhängig voneinander C_1 - C_3 -Alkyl sind;
mit R_9 C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkyl substituiert mit 1-4 Atomen F und/oder Cl;
mit R_{10} C_1 - C_4 -Alkyl, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2Cl oder $CH_2CH=CH_2$;
mit R_{11} C_1 - C_3 -Alkyl;
mit R_{12} C_1 - C_4 -Alkyl, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2C=CH$ oder C_1 - C_3 -Alkyl substituiert mit 1-4 Atomen F und/oder Cl;

mit R_{13} H oder CH_3 ;
mit R_{14} H oder CH_3 ;
mit R_{15} C_1 - C_4 -Alkyl;
mit n 0 oder 2;
X: Cl, F oder Br;
M: Alkalimetall oder $R_aR_bR_cR_dL^+$;
mit R_a , R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander C_1 - C_{18} -Alkyl, Benzyl oder Phenyl, wofern die Gesamtanzahl C-Atome nicht grösser als 36 ist,
mit L, N, P oder S, wofern, wenn L S ist, L nur mit R_a , R_b und R_c substituiert ist;
 R_1 : H oder CH_3 ;
 R_2 :



mit X_1 CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , Cl oder OCF_2H ;
mit Y CH_3 , OCH_3 , $CH(OCH_3)_2$, OCH_2CF_3 , $NHCH_3$,



mit Z CH oder N; wofern, wenn X_1 Cl ist, Z CH und Y OCH_3 oder OCF_2H sind und wenn Y $NHCH_3$ ist, X OCH_3 oder OCH_2CH_3 ist.

Bevorzugte Verfahren innerhalb dieser Erfindung wegen ihrer leichten Ausführbarkeit und/oder höheren Ausbeuten sind die Verfahren, in denen

- die Reaktionsteilnehmer in einem aprotischen Lösungsmittel miteinander kontaktiert werden und in denen
- die Molverhältnisse des Sulfonylhalogenides zum Cyanatsalz im Bereich von 1:1 bis 1:2 liegen.

6

Speziell bevorzugt sind Verfahren aus dem eben genannten Bereich, in denen

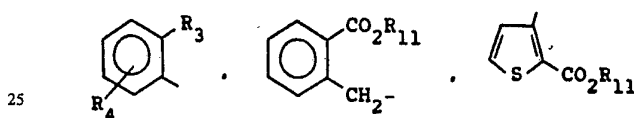
- das Lösungsmittel Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Mischungen davon ist, in denen
- X Cl und $M R_aR_bR_cR_dL^+$ ist, mit L N und in denen
- das Molverhältnis von Sulfonylchlorid zum Cyanatsalz im Bereich von 1:1 bis 1,0:1,5 liegt.

Ganz speziell bevorzugt aus den obigen Verfahren sind diejenigen, in denen

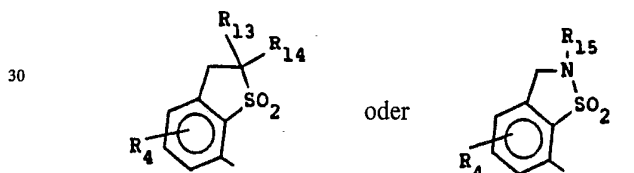
- das Lösungsmittel Acetonitril, Dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon oder Mischungen davon ist, in denen
- X Cl und M Na oder K sind und in denen
- das Molverhältnis von Sulfonylchlorid zum Cyanatsalz im Bereich von 1:1 bis 1,0:1,5 liegt.

Auch sind diejenigen Verfahren bevorzugt, die zu Endprodukten führen, welche wirksame Herbizide und/oder Pflanzenwachstumsregulierungsmittel sind. Die genannten Verfahren sind diejenigen, in denen R für die folgenden Reste steht:

20



25



30

35

mit R_3 Cl, CH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $S(O)_nR_9$, CO_2R_{10} , OSO_2R_{11} , OR_{12} oder NO_2 ;
mit R_4 H, Cl, CH_3 , OCH_3 , CF_3 oder NO_2 ;
mit R_9 C_1 - C_3 -Alkyl, CF_3 , CF_2H oder CF_2CF_2H ;
mit R_{10} C_1 - C_4 -Alkyl;
mit R_{11} C_1 - C_3 -Alkyl;
mit R_{12} C_1 - C_4 -Alkyl, CF_3 , CF_2H oder CF_2CF_2H ;
 R_1 für H und
X für Cl stehen,

mit R_a , R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander C_2 - C_4 -Alkyl oder Benzyl; und in denen

M für Na, K oder $R_aR_bR_cR_dL^+$ mit L Stickstoff steht.

Speziell bevorzugt wegen der grössten Wirksamkeit der erhaltenen Verbindungen sind diejenigen Verfahren aus dem oben genannten ausgezeichneten Verfahrensbereich, in denen die folgenden Verbindungen der Formel I erhalten werden:

- Äthylester der 2-(N-((4-Chlor-6-methoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure,
- Methylester der 2-(N-((4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure,
- Methylester der 2-(N-((4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure,
- 2-Chlor-N-((4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminocarbonyl)benzolsulfonamid,
- Methylester der 2-(N-((4,6-Demethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonylmethyl)benzoesäure,
- Methylester der 3-((4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)-2-thiophencarboxylsäure
- 1-Propylsulfonat von 2-Hydroxy-N-((4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminocarbonyl)benzolsulfonamid und
- Methylester der 5-Chlor-2-(N-((4-methoxy-6-methyl-

1,3,5- triazin-2- yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist insofern vorteilhaft, als es die Herstellung von Sulfonylharnstoffen, oft mit hohen Ausbeuten, durch die Umsetzung von Sulfonylhalogeniden und Aminen ermöglicht. Wie weiter oben beschrieben, enthalten die entsprechenden Verfahren gemäss dem Stand der Technik Umsetzungen von Sulfonylisocyanaten, welche wiederum durch 2-Schritt-Verfahren aus Sulfonylchloriden und Aminen erhalten werden. Die Erfindung erlaubt es also, verschiedene Verfahrensschritte zu eliminieren, vor allem die schwierige Phosgenierung.

Die Sulfonylhalogenide der Formel II sind entweder bekannt bzw. erhältlich oder können mittels bekannten Synthesen hergestellt werden. Aromatische Sulfonylchloride können mittels Diazotierung der entsprechenden Amine mit Natriumnitrit in Salzsäure, gefolgt von der Umsetzung des Diazoniumsalzes mit Schwefeldioxid und KupferIIchlorid in Essigsäure erhalten werden. Die letztgenannte Methode ist beschrieben durch H.L. Yale und F. Sowinski in *J. Org., Chem.*, 25, Seite 1824 (1960). Andere aromatische Sulfonylchloride können durch die Chlorsulfonierung eines substituierten Aromaten in Kohlenstofftetrachlorid hergestellt werden; siehe H.T. Clarke et al, *Org. Syn.*, Sammlung Band 1, 2. Ausgabe, 1941, Seite 85. Gewisse Sulfonylchloride werden leicht erhalten durch eine Umsetzung mit Lithium an Heteroatomen, gefolgt von einer Sulfonierung; dieses Verfahren wird z.B. in der Europäischen Patentanmeldung, Ver. Nr. 73 562, vom 9. März 1983 gelehrt. Dieselbe Umsetzung wird beschrieben durch H.W. Gschwend und H.R. Rodriguez in *Org. Reactions*, 26, Seite 1 (1979).

Die Amine der Formel IV sind ebenfalls entweder bekannt/erhältlich oder können mittels bekannter Methoden hergestellt werden. Siehe dazu beispielsweise «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», Band 13 und 16, Interscience Publishers, Inc., New York, und «The Chemistry of the Amino Groups», Herausgeber S. Patai, Interscience Publishers, Inc., 1968, Seiten 37 bis 77.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird am besten in einem aprotischen Lösungsmittel ausgeführt, d.h. in Methylenchlorid, Chloroform, o-Dichlorbenzol, Monochlorbenzol, Acetonitril, Propionitril, 1,2-Dichloräthan, Aceton, Methyläthylketon, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glym, Diglym, Nitrobenzol, Dimethylacetamid, N-methylpyrrolidinon, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. In einigen Fällen kann die Umsetzung sogar ohne Lösungsmittel ausgeführt werden und in andern Fällen ist eine Mischung von zwei oder mehr der genannten Lösungsmittel vorteilhaft. Das bevorzugte Lösungsmittel für die grössere Reaktivität und hinsichtlich einer erleichterten Handhabung ist Acetonitril, wenn ein Alkalimetallcyanat im Verfahren eingesetzt wird. Andererseits werden, wenn R₂ Triazin (Z = N) ist, höhere Ausbeuten erreicht, wenn als Lösungsmittel Dimethylformamid oder N-methylpyrrolidinon, eingesetzt werden.

Wenn ein Ammonium-, Phosphonium- oder Sulfoniumcyanat eingesetzt wird, sind die bevorzugten Lösungsmittel Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Mischungen dieser beiden Stoffe. Die Zugabe von Tetraalkylammoniumcyanat in Methylenchlorid als Lösungsmittel bei Raumtemperatur ist speziell vorteilhaft für den Einsatz von thermisch labilen Sulfonylhalogeniden, wie beispielsweise das 2,6-bis(Methoxycarbonyl)benzosulfonylchlorid.

Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Cyanatsalze sind substituierte Ammonium-, Phosphonium- und Sulfoniumcyanate, aber auch Alkalimetallcyanate wie Natrium- und Kaliumcyanat. Die bevorzugten Salze wegen grösserer Reaktivität und Erhältlichkeit sind Natrium- und Kali-

umcyanate und auch Tetraalkylammoniumcyanate wie speziell das Tetrabutylammoniumcyanat. Die Ammonium-, Phosphonium- und Sulfoniumcyanate können mittels der Ionentauscherverfahren hergestellt werden, wie sie beschrieben sind in A. Gallesit und T.M. Brown, *Synthesis in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 2(4), 273-5 (1975) und in H. Kobler, R. Munz, G.A. Gasser und G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1978, Seiten 1937 bis 1945. Im Erfindungsverfahren können auch Mischungen von Alkalimetallcyanaten, Ammonium-, Phosphonium- oder Sulfoniumcyanaten eingesetzt werden. In gewissen Fällen ist die Zugabe eines tertiären Amins wie z.B. DABCO oder eines Crown-Äthers wie 18-Crown-6, vorteilhaft für die Ausbeute an Sulfonylharnstoffprodukten in den genannten Verfahren.

Die Reaktionstemperatur sollte im Bereich von 0 °C bis etwa 200 °C liegen. Für die meisten Umsetzungen ergeben Reaktionstemperaturen zwischen 20 °C und 150 °C gute Resultate. Der bevorzugte Temperaturbereich für optimale Ausbeuten und leichte Handhabung ist 25 °C bis 80 °C. Falls eine Temperatur über dem atomosphärischen Siedepunkt der Mischung verwendet werden muss, kann die Reaktion unter Druck bei der gewünschten Temperatur durchgeführt werden.

Die Reaktionszeit ist gegeben durch die Reaktivität der Ausgangsverbindungen. In einigen Fällen ist die Umsetzung nach einigen Minuten abgeschlossen, währenddem in andern Fällen die Reaktionszeit bis ungefähr 8 Stunden betragen kann. Bevorzugte Reaktionszeiten liegen aber normalerweise im Bereich von 0,5 bis 4 Stunden.

Die Molverhältnisse der in die Umsetzung eingehenden Verbindungen werden durch deren Gesteuerungskosten und Reaktivität bestimmt. Das Sulfonylhalogenid und das Amin werden normalerweise in einem Molverhältnis von ungefähr 1:1 eingesetzt und das Cyanatsalz im Überschuss dazu. Die Verhältnisse zwischen Sulfonylhalogeniden und Cyanatsalzen liegen zwischen 1:1 bis 1:10; um jedoch die Isolierung der Produktverbindungen zu erleichtern, werden Verhältnisse von 1:1 bis 1:2 bevorzugt.

Die erhaltenen Sulfonylharnstoffe können mittels verschiedener Methoden isoliert, d.h. rein dargestellt, werden. Diese Methoden sind abhängig vom verwendeten Lösungsmittel, von der Löslichkeit der Produktverbindung und von der Anwesenheit von Nebenprodukten. In einigen Fällen kann die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt werden und der im wesentlichen reine Sulfonylharnstoff kann abfiltriert werden. In andern Fällen kann das Produkt in verdünnter Base gelöst werden, abfiltriert und das Filtrat kann anschliessend angesäuert werden, um das Produkt daraus zu rekristallisieren. Wiederum in anderen Fällen kann die Reaktionsmischung heiss filtriert werden, das Lösungsmittel vom Filtrat mittels Destillation abgetrennt werden und das resultierende Produkt weiter gereinigt werden, um so zum gesuchten Sulfonylharnstoff zu gelangen.

Es ist jedem Fachmann klar, dass das erfindungsgemässe Verfahren sowohl für die Herstellung der Verbindungen der Formel I aber auch für andere, ähnliche Sulfonylharnstoffe angewandt werden kann. Die einzige Einschränkung hinsichtlich der mittels des erfindungsgemässen Verfahrens herzustellenden Sulfonylharnstoffe ist, dass das eingesetzte Amin unter den Reaktionsbedingungen nicht mit dem Sulfonylhalogenid reagieren darf. Ansonsten werden zu grosse Mengen Sulfonamide als Nebenprodukte erhalten.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird nun anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert und illustriert. Alle darin aufgeführten Temperaturen sind in °C angegeben.

*Beispiel 1**Herstellung des Methylesters der 2-((4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure*

Eine Aufschlammung von 7,0 g (0,057 Mole) 4,6-Dimethyl-2-Pyrimidinamin, 6,0 g (0,092 Mole) Natriumcyanat und 13,5 g (0,057 Mole) 2-Carbomethoxybenzolsulfonylchlorid in 60 ml Acetonitril wurden 1 Stunde lang bei Rückflusstemperatur (81°) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend mit 60 ml Wasser verdünnt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgeschiedene Feststoff wurde abfiltriert, mit 20 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Erhalten wurden so 16,0 g Titelverbindung, was einer Ausbeute von 77% der Theorie entspricht. Das Produkt war zu 98% rein, wie eine Analyse mittels Hochdruck-Flüssigchromatographie ergab. Schmelzpunkt und IR Spektrum der erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen eines authentischen Musters, hergestellt nach US Patent 4 394 506.

*Beispiel 2**Herstellung von 2-Chlor-N-((4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)benzolsulfonamid*

Eine Aufschlammung von 23,8 g (0,10 Mole) 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid, 16,2 g (0,2 Mole) Kaliumcyanat, 15,5 g (0,11 Mole) 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinamin in 150 ml Acetonitril wurde bei Rückflussbedingungen 5 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend auf 25° abgekühlt und der ausgefallene Feststoff daraus abfiltriert. Dieser wurde anschliessend in Wasser wieder aufgelöst, die Rückstände abfiltriert und das Filtrat angesäuert, wobei ein Feststoff A ausfiel. Das verbleibende Reaktionsfiltrat wurde unter Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel abzutrennen. Der Rückstand wurde mit dem Feststoff A zusammengegeben. Die kombinierten Feststoffe wurden in 200 ml einer 5%igen Natronlauge gelöst und die Lösung anschliessend mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann angesäuert, der ausgefallene Feststoff abgetrennt, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Es ergaben sich so 18,9 g der Titelverbindung, was einer Ausbeute von 50,6% der Theorie gleichkommt. Schmelzpunkt und IR-Spektrum der erhaltenen Verbindungen waren identisch mit denjenigen eines authentischen Musters, hergestellt gemäss der Beschreibung von US Patent 4 169 719.

*Beispiel 3**Herstellung des Methylesters der 2-((4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure*

Eine Aufschlammung von 10,0 g (0,042 Mole) 2-Carbomethoxybenzolsulfonylchlorid, 5,0 g (0,0357 Mole) 4-Methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-amin und 6,0 g (0,092 Mole) Natriumcyanat in 60 ml N-methylpyrrolidinon wurde 2 Stunden lang bei 80° gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschliessend auf 25° abgekühlt, mit 200 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung verdünnt und der dabei ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der dabei ausgefallene Feststoff abfiltriert und getrocknet; erhalten wurden so 55% der theoretischen Menge der Titelverbindung. Das IR Spektrum der erhaltenen Verbindung war identisch mit demjenigen eines authentischen Musters, hergestellt nach der Lehre von US Patent 4 383 113.

*Beispiel 4**Herstellung des Methylesters der 3-Chlor-2-((4-Methoxy-6-methylpyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)benzoesäure*

Eine Lösung von 1,42 g (5,0 mMole) N,N,N-Tributyl-1-butanamminiumcyanat in 12 ml trockenem Dichlormethan

wurden langsam zu einer gerührten Mischung von 1,35 g (5,0 mMole) Methyl-3-chlor-2-chlorsulfonylbenzoat und 0,83 g (6,0 mMole) 4-Methoxy-6-methyl-2-pyrimidinamin in einer Mischung von 11 ml trockenem Dichlormethan und 11 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben. Die Zugabe geschah bei Raumtemperatur und dauerte über 1¼ Stunden. Die Mischung wurde anschliessend 4 Stunden weiter gerührt, mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, 4 mal mit 50 ml 1N Schwefelsäure gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend wurde die Lösung mit 1-Chlorbutan verdünnt und die Lösungsmittel daraus abgedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit 1-Chlorbutan verdünnt und mittels Abdampfen von den Lösungsmitteln wieder befreit. Erhalten wurden 1,9 g eines elastischen Schaums. Dieser wurde in einer Mischung von Dichlormethan und 1-Chlorbutan gelöst und 9 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Aus der Mischung wurde ausgefallener Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingedampft, wobei 1,7 g eines farblosen Schaums übrigblieben. 1,4 g dieses Schaums wurden in ca. 15 ml Dichlormethan gelöst und diese Lösung anschliessend mit 10 ml einer 5%igen Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Das wässrige Extrakt wurde wiederum mit Dichlormethan und Hexan gewaschen, in einem Eisbad abgeköhlt und mittels konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert < 1 gebracht. Es bildete sich so ein weisser, kristalliner Feststoff. Dieser wurde mit eisgekühlter, verdünnter Salzsäure gewaschen und dann getrocknet. Als Produkt wurden 0,3 g eines weissen kristallinen Pulvers erhalten (ca. 14% der theoretischen Menge, nicht mittels Analyse korrigiert), welches Pulver einen Schmelzintervall von 90–95° (Zersetzung) zeigte.

PMR (CDCl₃, 200 MHz): δ14,00 (sehr breit s, 1H, SO₂NHCO); 7,50–7,65 (m, 3H, Ar-H und CONH-Het); 7,35–7,45 (m, 1H, Ar-H); 6,32 (s, 1H, Het 5-H); 3,99 (s, 3H, Het-OCH₃).

Eine Begutachtung des PMR Spektrums wies auf etwa 70% Sulfonylharnstoff hin.

IR (Nujol): 1735 cm⁻¹ (vs, Ester und Harnstoff-C = O).

*Beispiel 5**Herstellung des Dimethylesters der 2-((4,6-Dimethoxy-2-pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)aminosulfonyl)-1,3-benzoldicarbonsäure*

Eine Lösung von 1,42 g (5,0 mMole) N,N,N-Tributyl-1-butanamminiumcyanat in 12 ml Dichlormethan wurde langsam zu einer gerührten Mischung von 1,46 g Dimethyl-2-chlorsulfonyl-1,3-benzoldicarboxylat (= 5,0 mMole) und 0,93 g (6,0 mMole) 4,6-Dimethoxy-2-pyrimidinamin in einer Mischung von 11 ml trockenem Trichlormethan und 11 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Die Zugabe geschah bei Raumtemperatur und dauerte über 1¼ Stunden. Die Mischung wurde anschliessend 4 Stunden weiter gerührt, mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, 4 mal mit 50 ml 1N Schwefelsäure gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels, Wiederaufnahme des Rückstandes in 1,2-Dichloräthan und nochmaliges Verdampfen des Lösungsmittels wurden 2,3 g eines gelblichen Öls erhalten. Dieses wurde in CH₂Cl₂ gelöst und über einer Silikagelsäule chromatographiert. Dazu wurde die Lösung jeweils im Verhältnis 4:1, dann 3:1 und schliesslich 2:1 mit Dichlormethan gemischt, wobei jedesmal 2 ml/l Lösung Essigsäure zugegeben wurde.

Die Fraktionen, welche das gesuchte Produkt enthielten (R_f = 0,33, 4:1 CH₂Cl₂:Ät₂O + 2 ml/l AcOH, UV), wurden mit Toluol verdünnt und anschliessend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit 1-Chlorbutan verdünnt. Nach dem Abdampfen dieses Lösungsmittels verblieb ein kristalliner Rückstand.

Dieser wurde in Hexanan aufgeschlämmt, wieder gewonnen, mit 1-Chlorbutan und Hexanan gewaschen und schliesslich getrocknet. Erhalten wurde das Endprodukt schliesslich in Form eines weissen, kristallinen Pulvers und zwar in einer Menge von 0,21 g (9,2% Ausbeute bezogen auf die Theorie). Das Pulver wies einen Schmelzpunkt von 164–167° (Zersetzung) auf.

PMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 12,57 (br s, 1H, SO₂NHCO); 7,65–7,72 (m, 3H, Ar-H); 7,21 (br s, 1H, CONH-Het); 5,80 (s, 1H, Het 5-H); 3,98 (s, 6H, Het-OCH₃) und 3,90 (s, 6H, CO₂CH₃).
IR (Nujol): 1731 cm⁻¹ (vs, Ester C = O; 1700 cm⁻¹ (s, Harnstoff C = O).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65