



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 143/80

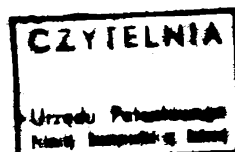
Zgłoszono: 22.12.1969 (P. 137758)

Pierwszeństwo _____

Int.Cl.² C07C 143/80

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.02.1976



Twórca wynalazku: Peter Werner Feit

Uprawniony z patentu: Lovens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab,
Ballerup (Dania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu sulfamylbenzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu sulfamylbenzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony grupą wodorotlenową, niższą grupą alkoksylową lub alkiloaminową, rodnik cykloheksylowy, niższy rodnik fenyloalkilowy, cykloheksyloalkilowy, pirydylalkilowy, lub furyloalkilowy, rodnik fenyłowy, naftylowy lub pirydylowy, rodnik fenyłowy podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, niższą grupą alkoksylową lub chlorowcoalkilową, grupą wodorotlenową, karboksylową, benzyloksylową lub sulfamylową albo atomem chlorowca, albo też R_1 i R_2 razem z atomem azotu tworzą grupę piperydynową lub morfolinową, albo A oznacza grupę o ogólnym wzorze R_2-O- , R_2-S- , R_2-OS- lub R_2-O_2S- , w których to wzorach R_2 ma wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub rodnik fenyłowy, R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, fenyloalkilowy lub niższy rodnik fenyloalkilowy, w którym rodnik fenyłowy jest podstawiony niższym rodnikiem alkoksylowym lub alkilowym, atomem chlorowca lub grupą metylenodwuoksylową, albo R_4 oznacza niższy rodnik furyloalkilowy, R_5 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, zaś R_6 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy

2

lub alkanoilowy, przy czym, gdy A oznacza grupę o wzorze R_2O- , w którym R_2 oznacza nie podstawiony rodnik fenyłowy, wówczas równocześnie R_3 i R_6 nie oznaczają atomów wodoru, R_4 nie oznacza rodnika n-butyłowego i R_5 nie oznacza atomu wodoru. Wynalazek obejmuje również wytwarzanie soli, estrów lub amidów związków o podanym wyżej wzorze 1.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze, a w szczególności działają moczopędnie i powodują wydalanie soli z organizmu.

Według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym A, R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, albo sól, ester lub amid tego związku poddaje się redukcji, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym A, R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru, albo sól, ester lub amid tego związku, ewentualnie alkuluje się, wprowadzając podstawnik R_4 i lub R_5 o wyżej podanym znaczeniu, lecz nie będący atomem wodoru.

Redukcję prowadzi się w sposób analogiczny do sposobów znanych, na przykład działając wodorem w obecności szlachetnego metalu jako katalizatora. W niektórych przypadkach, np. gdy katalityczne uwodornianie narusza strukturę podstawników, korzystniej jest stosować inne środki redukujące, ta-

kie jak dwutlionian sodu albo żelazo metaliczne. Otrzymane związki, zwłaszcza mające postać soli lub estru mogą być monoalkilowane przez poddanie ich reakcji ze związkiem o wzorze $R_4\bar{X}$, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, a $\bar{X}$ oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu, grupę hydroksylową, grupę sulfonyloksylową, grupę alkilosulfonyloksylową albo arylosulfonyloksylową, przy czym w razie potrzeby uwalnia się następnie grupę karboksylową. Podstawnik R_5 o wyżej podanym znaczeniu wprowadza się następnie za pomocą zwykłej reakcji alkilowania albo alkilowania redukcyjnego w sposób znany. Na przykład, kwas o wzorze 3 w którym A , R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, albo jego ester lub amid, poddaje się reakcji alkilowania redukcyjnego, stosując jako reagent aldehyd zdolny do podstawienia podstawnika R_4 o wyżej podanym znaczeniu, ale nie oznaczający atomu wodoru. Podstawnik R_6 o wyżej podanym znaczeniu można również wprowadzać do otrzymanego kwasu o wzorze 1 w pośredniej lub w ostatniej fazie procesu, stosując znane sposoby.

Poszczególne fazy procesu według wynalazku stanowią znane reakcje redukcyjnego alkilowania, uwodornienia, estryfikacji, amidowania, reakcje z użyciem pochodnych reaktywnych odpowiednich kwasów karboksylowych i reakcje hydrolizy. Warunki reakcji zależą od zastosowanych produktów wyjściowych i od charakteru podstawników reagujących substratów. Produkty otrzymuje się w postaci wolnych kwasów albo w postaci ich soli, estrów lub amidów, w zależności od warunków w jakich prowadzi się reakcję.

Produkty wyjściowe o wzorze 3, w którym A , R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się na drodze reakcji której schemat podano na rysunku. We wzorach 3, 4 i 5 podanych w tym schemacie, A i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza niższy rodnik alkilowy. Związek o wzorze 5 może być stosowany w postaci wolnego kwasu karboksylowego albo jego soli lub estru. W ostatnim przypadku związek o wzorze 3 otrzymuje się również w postaci estru, który w razie potrzeby może być zmydlony. Jeżeli R_6 ma oznaczać grupę acylową, wówczas związki o wzorze 3 mogą być wytwarzane przez acylowanie odpowiednich związków, w których R_6 oznacza atom wodoru. W razie potrzeby, kwasowa grupa karboksylowa związku o wzorze 3, może być przeprowadzana w grupę amidową na drodze reakcji z reaktywną pochodną kwasu, na przykład z halogenkiem kwasowym.

Związki stanowiące produkty wyjściowe do wytwarzania związków o wzorach 4 i 5, w których R_3 i R_6 oznaczają atomy wodoru, są omówione w belgijskim opisie patentowym nr 716 122.

N-podstawione pochodne sulfamylowe o wzorze 5 otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 4 z aminą o wzorze 6, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, lecz nie oznacza atomu wodoru, a R_6 oznacza rodnik alkilowy lub atom wodoru. Reakcja przebiega korzystnie w łagodnych warunkach, to znaczy w niskiej temperaturze, bez nadmiaru aminy i zazwyczaj w obecności zasady nie ulegającej alkilowaniu a służącej do wiązania wolnego kwasu powstającego w czasie reakcji.

Produkt reakcji o wzorze 5 w postaci wolnego kwasu, jego estru lub amidu, poddaje się następnie reakcji ze związkiem o wzorze $A-H$, w którym A ma wyżej podane znaczenie, to jest z aminą, alkoholem, tioalkoholem, fenolem, tiofenolem lub z kwasem sulfinowym, w celu otrzymania związku o wzorze 3 albo jego odpowiedniego estru. W przypadku, gdy A oznacza grupę o wzorze 2, związek o wzorze $A-H$ stosuje się w postaci wolnej aminy. W przypadkach, gdy A oznacza grupę o wzorze R_2-O- , R_2-S lub R_2-O_2S- , reakcję prowadzi się tak, aby związek o wzorze $A-H$ mógł być stosowany w postaci jonowej, w której A oznacza alkoholan, tioalkoholan, fenolan, tiofenolan albo sulfinian. Reakcję prowadzi się w środowisku wody, etanolu, wodnych roztworach alkoholi, alkoholi o wzorze R_2-OH i innych rozpuszczalników. Temperatura reakcji zależy od stosowanych substratów reakcji.

W przypadku, gdy A oznacza związek o wzorze 2, który jest identyczny ze związkiem o wzorze 6, możliwe jest przeprowadzenie związku o wzorze 4 w związek o wzorze 3 na drodze jednostopniowej reakcji, stosując 2 równoważniki aminy o wzorze 6.

Związki o wzorze 3, w których A oznacza grupę o wzorze R_2-S- , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, mogą być ponadto przeprowadzane w odpowiednie pochodne sulfinyłowe lub sulfonyłowe, mianowicie na drodze utleniania, na przykład za pomocą nadtlenu wodoru, którego ilość użyta w reakcji oraz warunki reakcji zależą odżądanego stopnia utleniania.

Związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze R_2-OS- lub R_2-O_2S- , w których to wzorach R_2 ma wyżej podane znaczenie, korzystnie jest otrzymywać z odpowiednich związków o wzorze 1, w których A oznacza grupę o wzorze R_2-S- , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie stosując reakcję utleniania, np. za pomocą nadtlenu wodoru. W zależności od użytej ilości nadtlenu wodoru i warunków reakcji otrzymuje się albo związki sulfinyłowe albo sulfonyłowe. Reakcji utleniania można poddawać zarówno wolne kwasy karboksylowe albo też ich sole, estry lub amidy. W przypadku, gdy otrzymano pochodną kwasu karboksylowego, można ją w znany sposób przeprowadzać w wolny kwas. Jeżeli związki otrzymane sposobem według wynalazku zawierają nienasycone podstawniki, można je poddawać reakcji uwodorniania bądź też przeprowadzać w inne związki o wzorze 1 przez poddawanie ich reakcjom addycji. Podstawniki R_2 i R_4 , których znaczenie podano wyżej, mogą być wprowadzane lub usuwane w dowolnej fazie procesu.

Sole związków otrzymywane sposobem według wynalazku są to sole zawierające kationy dopuszczalne w praktyce farmakologicznej, zwłaszcza sole metali alkalicznych, sole metali ziem alkalicznych, sole amonowe, sole amin utworzone na przykład przez reakcję z mono-, dwu- albo trójalkiloaminami lub 2-mono-, dwu- albo trójalkanoloaminami lub aminami cyklicznymi. Estrы związków o wzorze 1 są korzystnie pochodnymi podstawionych lub nie podstawionych niższych alkoholi alifatycznych, alkoholi aryłowych lub aryloalkilowych, np. ester metylowy, cyjanometylowy, fenyłowy lub benzyłowy.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku odznaczają się cennymi właściwościami leczniczymi, mają szczególnie silne działanie moczopędne i powodują wydalanie soli, przy czym doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach wykazały korzystny stosunek pomiędzy ilością wydalanych jonów sodu i potasu. Ponadto związki te nie hamują karboanhydrazy, co w połączeniu z ich korzystnymi właściwościami leczniczymi i niską toksycznością powoduje, że są one szczególnie wartościowe.

Działanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku jest całkowicie nieoczekiwane w porównaniu z właściwościami związków omówionych w belgijskim opisie patentowym nr 716 122, ponieważ nie można było przewidywać, że zastąpienie podstawnika chlorowcowego w sąsiedztwie grupy sulfonamidowej przez inny podstawnik, spowoduje wyższą aktywność otrzymanego związku.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są skuteczne przy stosowaniu doustnym, dojelitowym lub pozajelitowym, a najkorzystniej jest stosować je jako tabletki, drażetki, kapsułki itp., zawierające związek w postaci wolnego kwasu lub jego soli z nietoksycznymi zasadami albo w postaci estrów lub amidów, zmieszanych z nośnikami i/lub środkami pomocniczymi. W celu wytwarzania leków do stosowania doustnego, dojelitowego lub pozajelitowego mogą być stosowane wszelkie znane nośniki farmaceutyczne, takie jak żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, talk, tłuszcze roślinne i zwierzęce, oleje, żywice, glikol polialkilenowy i inne.

Postać użytkowa leku może zawierać poza środkami pomocniczymi inne leki przy tych samych schorzeniach, na przykład obrzękach lub nadciśnieniu. Takimi związkami mogą być na przykład alkaloidy ciemierzycy albo alkaloidy rauwolfii, np. rezerpina, rescinamina albo protowieratryna lub syntetyczne preparaty obniżające ciśnienie, takie jak hydralazyna lub znane związki moczopędne i powodujące wydalanie soli, takie jak benzotiadiazyny, na przykład hydroflumetiazyd, bendroflumetiazyd i inne. Razem z lekiem podstawowym mogą być również mieszane leki moczopędne o wybiórczym działaniu nie naruszającym równowagi jonów potasowych, na przykład triamteren. Dla pewnych celów może być korzystne mieszanie z lekiem podstawowym małych ilości inhibitorów karboanhydrazy albo preparatów przeciw aldosteronowych, na przykład spironolaktonu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a mające postać soli rozpuszczalnych w wodzie, mogą być z korzyścią stosowane w postaci zastrzyków. Preparaty zawierające te związki są przydatne w leczeniu wszelkich stanów obrzękowych na tle chorób serca, wątroby, nerek, obrzęków płuc i mózgu lub w przypadkach obrzęków podczas ciąży i we wszelkich patologicznych przypadkach objawiających się nienormalnym zatrzymywaniem elektrolitów w organizmie. Preparaty te znajdują również zastosowanie przy leczeniu nadciśnienia. Stwierdzono, że związki o wzorze I i ich sole najkorzystniej jest podawać w jednostkowych dawkach zawierających 0,1–25 mg, zwłaszcza w dawkach

0,25–2,5 mg w przeliczeniu na czysty kwas o wzorze I. Jako dawkę jednostkową rozumie się dawkę pojedynczą w postaci gotowej do zapakowania i późniejszego podania jej pacjentowi bez dalszych operacji, czyli w trwałej postaci fizycznej zawierającej składnik aktywny jako taki, albo, mieszaninę stałych lub ciekłych nośników i wypełniaczy ze składnikiem aktywnym.

Lek w postaci zastrzyków jest szczególnie korzystny w przypadkach, w których chodzi o szybkie odwodnienie, na przykład przy obrzęku płuc, wymagającym natychmiastowej interwencji. Przy leczeniu długotrwałym, na przykład nadciśnienia, odpowiedniejsze jest stosowanie tabletek lub kapsulek ze względu na przedłużone działanie leku podanego doustnie, a szczególnie przy podawaniu tabletek o zwolnionym wchłanianiu. Przy leczeniu wad serca i nadciśnienia, takie tabletki mogą korzystnie zawierać i inne składniki lecznicze takie jak już uprzednio wymienione.

Przykład I. A. Mieszaninę 140 g kwasu 3-nitro-4-chloro-5-sulfamylbenzoesowego, 102 g fenolu, 170 g wodorowęglanu sodu i 1000 ml wody ogrzewa się do temperatury 85°C i mieszając utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 16 godzin, a następnie ochładza do temperatury 4°C. Wytrąconą sól sodową kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego odsąca się, przemywa lodowatą wodą, rozpuszcza w 3000 ml wrzącej wody i strąca wolny kwas 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy przez dodanie 4 n kwasu solnego. Po ochłodzeniu wytrącony produkt odsąca się i suszy, otrzymując kwas 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 255–256°C.

B. Do zawiesiny 20 g kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 100 ml wody dodaje się 1 n roztworu wodorotlenku litu aż do otrzymania wartości pH 8 i otrzymany roztwór poddaje się reakcji uwodornienia w temperaturze pokojowej gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm. po uprzednim dodaniu do roztworu 0,6 g katalizatora w postaci 10% palladu naniesionego na węgiel. Po stwierdzeniu wysycenia wodorem reakcję przerywa się, odsąca katalizator i z przesączu wytrąca kwas 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy za pomocą 4n roztworu wodnego kwasu solnego przy wartości pH wynoszącej 2,5. Otrzymany produkt przekształca się z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 255–256°C.

Przykład II. A. Do mieszaniny 60 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodu i 3,43 g wodnego roztworu zawierającego 1,2 g metyloaminy dodaje się porcjami, mieszając w temperaturze 0°C–3°C 9,3 g kwasu 4-chloro-5-chlorosulfonylo-3-nitrobenzoesowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju aż do osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej, po czym zakwasza powoli 4 n kwasem solnym. Wytrącony osad kwasu 4-chloro-5-metylosulfamyl-3-nitrobenzoesowego odsąca się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 4-chloro-5-metylosulfamyl-3-nitrobenzoesowy o temperaturze topnienia 228–229°C.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I A, lecz stosując zamiast kwasu 4-chloro-5-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 4-chloro-5-metylosulfamilo-3-nitrobenzoesowy w ilości 147 g, otrzymuje się kwas 5-metylosulfamilo-3-nitro-4-fenoksybenzoesowy o temperaturze topnienia 219—222°C.

Postępując według przykładu I B, lecz stosując zamiast kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego kwas 5-metylosulfamilo-3-nitro-4-fenoksybenzoesowy, otrzymuje się kwas 3-amino-5-metylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowy, topniejący w temperaturze 283°C.

Przykład III. A. Mieszaninę 3,08 g kwasu 3-nitro-4-chloro-5-dwumetylosulfamylbenzoesowego 2 g fenolu, 3,4 g dwuwęglanu sodu i 20 ml wody ogrzewa się w temperaturze 90°C w czasie 8 godzin, następnie dodaje się 40 ml wody i po ochłodzeniu mieszaniny traktuje się 4n kwasem solnym w celu wytrącenia osadu. Osad odsącza się, a następnie kilkakrotnie krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 5-dwumetylosulfamilo-3-nitro-4-fenoksybenzoesowy topniejący w temperaturze 224—226°C.

B. Postępując w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I B, lecz stosując zamiast kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego kwas 5-dwumetylosulfamilo-3-nitro-4-fenoksybenzoesowy, otrzymuje się kwas 3-amino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowy o temperaturze topnienia 211—212°C.

Kwas 4-chloro-5-dwumetylosulfamilo-3-nitrobenzoesowy stosowany jako produkt wyjściowy, jest związkiem nowym i otrzymuje się go metodą analogiczną do opisanej w przykładzie II, stosując zamiast wodnego roztworu metyloaminy 3,6 g wodnego roztworu zawierającego 1,5 g dwumetyloaminy. Kwas ten topnieje w temperaturze 233—235°C.

Przykład IV. A. Do roztworu 6 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-chlorosulfamylbenzoesowego w 50 ml octanu etylu dodaje się mieszając 7,5 g aniliny miesza następnie w ciągu 8 godzin i sączy, doparowuje przesącz i pozostałość rozpuszcza w mieszaninie wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i eteru dwuetylowego. Oddziela się warstwę wodną, zakwasza ją 4n kwasem solnym i odsącza osad. Po przekrystalizowaniu osadu z 25% wodnego roztworu alkoholu etylowego otrzymuje się kwas 4-anilino-3-nitro-5-fenylosulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 249—250°C.

B. Zawiesinę 2 g kwasu 4-anilino-3-nitro-5-fenylosulfamylbenzoesowego w 15 ml wody alkilizuje się do wartości pH 8 1n roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Do powstałego roztworu dodaje się jako katalizatora 1,5 g sproszkowanego węgla zawierającego 10% palladu i mieszaninę poddaje się działaniu gazowego wodoru. Po wysyceniu mieszaniny, to jest do chwili gdy ilość pochłanianego wodoru jest już praktycznie niezauważalna, przerywa się reakcję, mieszaninę ogrzewa do temperatury 95°C i przesącza. Po ochłodzeniu przesącza odsącza się osad, otrzymując sól sodową kwasu 3-amino-4-anilino-5-fenylosulfamylbenzoesowego.

1,5 g soli sodowej kwasu 3-amino-4-anilino-5-fen-

nylosulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 50 ml wrzącej wody, dodaje 1n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 2, po czym mieszaninę ochładza się. Strąca się osad, który po odsączeniu krystalizuje się z wodnego roztworu alkoholu metylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 78°C. Otrzymuje się kwas 3-amino-4-anilino-5-fenylosulfamylbenzoesowy, zawierający na 1 mol związku 1 mol wody krystalicznej i topniejący w temperaturze 222—223°C.

Przykład V A. Mieszaninę 14 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 9,3 g p-metoksyfenolu i 200 ml 1n roztworu wodnego wodorowęglanu sodu ogrzewa się mieszając w temperaturze 90°C w czasie 5 godzin. Po ochłodzeniu dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 4n kwas solny aż do uzyskania wartości pH1. Strącony osad odsącza się, rozpuszcza w 100 ml gorącego alkoholu metylowego i strąca ponownie przez dodanie 100 ml wody i ochłodzenie. Osad odsącza się suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując kwas 4-(p-metoksyfenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 229—230°C.

B. Postępując w sposób podany w przykładzie I B, lecz stosując zamiast kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego 7 g kwasu 4-(p-metoksyfenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, otrzymuje się kwas 3-amino-4-(p-metoksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 260—261°C.

Przykład VI. A. Mieszaninę 7 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 20 g m-trójfluorometylofenolu i 100 ml 1n wodnego roztworu dwuwęglanu sodu ogrzewa się mieszając w czasie 6 godzin w temperaturze 95°C, a następnie zakwasza 4n kwasem solnym i nadmiar m-trójfluorometylofenolu oddestylowuje z parą wodną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, odsącza strącony osad i przekrystalizowuje kilkakrotnie z wodnego roztworu alkoholu metylowego. Otrzymuje się kwas 3-nitro-5-sulfamilo-4-(m-trójfluorometylofenoksy)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 205—206°C.

B. Postępując według przykładu I B, lecz stosując zamiast kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, kwas 3-nitro-5-sulfamilo-4-(m-trójfluorometylofenoksy)-benzoesowy, otrzymuje się kwas 3-amino-5-sulfamilo-4-(m-trójfluorometylofenoksy)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 270°C.

Przykład VII. A. Mieszaninę 28 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 26 g m-chlorofenolu, 34 g wodorowęglanu sodu oraz 200 ml wody miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze 85°C. Po ochłodzeniu, nadmiar m-chlorofenolu usuwa się ekstrahując eterem dwuetylowym, a warstwę wodną zakwasza 4n kwasem solnym. Strącony osad poddaje się krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu metylowego, otrzymując kryształy kwasu 4-(m-chlorofenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, topniejące w temperaturze 230—232°C.

B. Mieszaninę 1,2 chlorku amonowego, 11 g pyłu żelaznego, 0,05 ml stężonego kwasu solnego i 30 ml wody ogrzewa się na łaźni parowej. Do mieszaniny dodaje się, mieszając 3 g kwasu 4-(m-chlorofenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, po czym

mieszaninę ogrzewa się w ciągu 6 godzin. Do mieszaniny dodaje się następnie 50 ml 1n roztworu wodnego wodorotlenku sodu, miesza i sączy. Osad przemywa się na sączku 2 porcjami po 50 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Połączone przesącze zakwasza się do wartości pH 2,5 za pomocą 4n kwasu solnego. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsącza się i poddaje krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 3-amino-4-(m-chlorofenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 239—240°C.

Przykład VIII. A. 14 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego dodaje się do roztworu metanolanu sodu, otrzymanego z 6,9 g metalicznego sodu i 200 ml alkoholu metylowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w czasie 5 godzin, a następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody i dodaje 50 ml stężonego kwasu solnego. Strącony osad odsącza się i krystalizuje z wody, otrzymując kwas 4-metoksy-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 200—201°C.

B. 2,8 g kwasu 4-metoksy-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 12 ml 1n wodnego roztworu węglanu sodu i mieszaninę poddaje się uwodornieniu gazowym wodorem w obecności katalizatora w postaci palladu na sproszkowanym węglu. Postępując dalej w przykładzie I B, po kilku krystalizacjach osadu z wody po jego wysuszeniu w temperaturze 78°C pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się kwas 3-amino-4-metoksy-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 210°C.

Przykład IX. A. Mieszaninę 8,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 8,4 g aniliny i 40 ml wody miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 80°C. Do mieszaniny dodaje się 50 ml 1n kwasu solnego i chłodzi. Strącony osad odsącza się, przemywa wodą i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 261—262°C.

B. Sporządza się zawiesinę 7 g kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 80 ml wody, doprowadza wartość pH zawiesiny do 9 dodając 2n roztworu wodnego wodorotlenku litu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 0,3 g 10% katalizatora palladowego na węglu i przepuszcza przez mieszaninę reakcyjną gazowy wodór aż do stwierdzenia, że stopień pochłaniania wodoru jest bardzo nieznaczny. Po zakończeniu reakcji odsącza się katalizator i przesącza traktuje 4n kwasem solnym aż do uzyskania wartości pH 2,5. Otrzymany osad odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując kwas 3-amino-4-anilino-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia wynoszącej 251°C.

Przykład X. A. Mieszaninę 28 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 32,2 g m-toluidyny i 500 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w czasie 3 godzin. Po ochłodzeniu zakwasza się mieszaninę 2n kwasem solnym, strącony osad odsącza przemywa wodą i krystalizuje z alkoholu

izopropylowego. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowy o temperaturze topnienia 256—259°C.

B. Postępując w sposób opisany w przykładzie IX B lecz stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowy, otrzymuje się po krystalizacji z alkoholu etylowego kwas 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowy o temperaturze topnienia 280—282°C.

Przykład XI. A. Postępując w sposób podany w przykładzie X A, lecz stosując zamiast m-toluidyny p-toluidynę, otrzymuje się kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(p-toluidyno)-benzoesowy, który po przekrystalizowaniu z alkoholu etylowego topnieje w temperaturze 251—253°C.

B. Stosując sposób według przykładu IX B, lecz stosując zamiast kwasu 3-nitro-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowego kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(p-toluidyno)-benzoesowy o temperaturze topnienia 249—252°C.

Przykład XII. A. Postępując w sposób podany w przykładzie X A, lecz stosując zamiast m-toluidyny o-toluidynę, otrzymuje się kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(o-toluidyno)-benzoesowy o temperaturze topnienia 251—252°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(o-toluidyno)-benzoesowy i postępując według przepisu podanego w przykładzie IX B, otrzymuje się kwas 3-amino-5-sulfamyl-4-(o-toluidyno)-benzoesowy.

Przykład XIII. A. Stosując zamiast m-toluidyny, 37 g o-anizydyny i postępując według przepisu z przykładu X A, otrzymuje się kwas 4-(o-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, który po krystalizacji z alkoholu etylowego i wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem topnieje w temperaturze 207—208°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 4-(o-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego otrzymuje się kwas 3-amino-4-(o-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy.

Przykład XIV A. Stosując zamiast m-toluidyny 37 g m-anizydyny i postępując w sposób podany w przykładzie X A, otrzymuje się kwas 4-(m-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 253—254°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, kwas 4-(m-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu metylowego otrzymuje się kwas 3-amino-4-(m-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 232—234°C.

Przykład XV. A. Stosując zamiast m-toluidyny 37 g p-anizydyny i postępując w sposób podany w przykładzie X A, otrzymuje się kwas 4-(p-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 246°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-(p-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 4-(p-metoksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, otrzymuje się kwas 3-amino-4-(p-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 214°C.

Przykład XVI. A. Stosując zamiast m-toluidyny 49,5 g m-trójfliuorometyloaniliny i postępując w sposób podany w przykładzie X A, z przedłużeniem trwania czasu reakcji do 7 godzin otrzymuje się mieszaninę reakcyjną, z której po zakwaszeniu i rozcieńczeniu 150 ml alkoholu etylowego otrzymuje się kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometyloanilino)-benzoesowy, który po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego topnieje w temperaturze 213—215°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometyloanilino)-benzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, otrzymuje się kwas 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometyloanilino)-benzoesowy o temperaturze topnienia 273—274°C.

Przykład XVII. A. Stosując zamiast m-toluidyny 36,5 g 2,4-dwumetyloaniliny i postępując w sposób podany w przykładzie X A, po krystalizacji produktu z alkoholu etylowego i po wysuszeniu otrzymuje się kwas 4-(2,4-dwumetyloanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 224—226°C. Produkt krystalizuje przyłączając jeden mol alkoholu etylowego na jeden mol produktu.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(2,4-dwumetyloanilino)-benzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX A, po krystalizacji z alkoholu etylowego otrzymuje się kwas 3-amino-4-(2,4-dwumetyloanilino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 241—241,5°C.

Przykład XVIII. A. Stosując zamiast m-toluidyny 39 g p-chloroaniliny i postępując w sposób podany w przykładzie X A, otrzymuje się kwas 4-(p-chloroanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, który po krystalizacji z alkoholu etylowego i wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem topnieje w temperaturze 241—243°C.

B. Do mieszaniny 7,43 g kwasu 4-(p-chloroanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 50 ml wody i 15 ml stężonego roztworu wodnego amoniaku wkrapla się mieszając w temperaturze 25°C roztwór 13,5 g dwutlenianu sodowego w 50 ml wody. Po upływie 1 godziny od chwili zakończenia wkraplania ustala się wartość pH mieszaniny reakcyjnej na 2,5 i odsącza powstały osad. Osad ten krystalizuje się z wodnego roztworu alkoholu etylowego i kruszy suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 4 godzin, otrzymując kwas 3-amino-4-(p-chloroanilino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 273—274°C.

Przykład XIX. A. Stosując zamiast m-toluidyny 24,5 g p-aminofenolu i postępując w sposób podany w przykładzie X A, po dwukrotnej krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego i wody otrzymuje się kwas 4-(p-hydroksyanilino)-3-

-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 262°C.

B. Stosując zamiast kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego 10 g kwasu 4-(p-hydroksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego i postępując w sposób podany w przykładzie I B, otrzymuje się kwas 3-amino-4-(p-hydroksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 296°C.

Przykład XX. A. Stosując zamiast m-toluidyny 30 g cykloheksyloaminy i postępując w sposób podany w przykładzie X A, otrzymuje się kwas 4-cykloheksyloamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, który po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego i wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem topnieje w temperaturze 185—186°C.

B. Stosując zamiast kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 15 g kwasu 4-(cykloheksyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego i postępując w sposób podany w przykładzie I B, otrzymuje się kwas 3-amino-4-(p-hydroksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 233°C.

Przykład XXI. A. Mieszaninę 8,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 12,84 g benzyloaminy i 40 ml wody miesza się w temperaturze pokojowej przez okres 3 godzin. Po pozostawieniu mieszaniny reakcyjnej w spokoju na okres 30 minut dekantuje się ciecz i dodaje do mieszaniny 4n kwas solny, powodując strącanie się osadu. Po przekrystalizowaniu osadu z wodnego roztworu alkoholu metylowego otrzymuje się kwas 4-benzyloamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 188°C.

B. Zastępując kwas 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy kwasem 4-benzyloamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowym i postępując w sposób opisany w przykładzie XX B, otrzymuje się kwas 3-amino-4-benzyloamino-5-sulfamylbenzoesowy, który po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu metylowego ma temperaturę topnienia 218—219°C.

Przykład XXII. A. Mieszaninę 22,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 29 g β-fenyletyloaminy i 200 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2½ godziny. Po ochłodzeniu doprowadza się wartość pH mieszaniny reakcyjnej do 9,5 i ekstrahuje mieszaninę eterem dwuetylowym. Warstwę wodną zakwasza się 4n kwasem solnym, odsącza otrzymany osad i przekrystalizowuje go z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-nitro-4-(β-fenyletyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 208—208,5°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, kwas 3-nitro-4-(β-fenyletyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, otrzymuje się kwas 3-amino-4-(β-fenyletyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 194—195°C.

Przykład XXIII. A. Sporządza się zawiesinę 22,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego i 10,95% kwasu p-aminobenzoowego w wodzie. Wartość pH zawiesiny ustala się na 7 przez dodanie roztworu wodorowęglanu sodu i otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu

10 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4n kwasu solnego, strącony osad odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem i poddaje krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 4-(p-karboksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, którego 1 mol wiąże przy krystalizacji 1 mol wody. Produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 297°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, kwas 4-(p-karboksyanilino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C otrzymuje się 3-amino-4-(p-karboksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 262°C.

Przykład XXIV. A. Mieszaninę 4,2 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 5,6 g 2-metoksyetyloaminy i 10 ml 50% wodnego roztworu alkoholu etylowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 60°C. Alkohol etylowy oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 4n kwasu solnego, aż do osiągnięcia wartości pH 2. Strąca się osad, który poddaje się krystalizacji z wody, otrzymując kwas 4-(2-metoksyetyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, który krystalizuje przyłączając 1 mol wody. Związek topnieje w temperaturze 192–194°C.

B. 3,2 g kwasu 4-(2-metoksyetyloamino)-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 100 ml 1n roztworu wodnego wodorotlenku sodu. Do mieszaniny dodaje się 1 g wilgotnego niklu Raney'a i poddaje uwodornieniu gazowym wodorem. Po ustaniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator i do przesączu dodaje 4n kwas solny aż do uzyskania wartości pH 3. Strącony osad odsąca się i poddaje krystalizacji z wody, otrzymując kwas 3-amino-4-(2-metoksyetyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 209–211°C.

Przykład XXV. A. Do 22,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego dodaje się chłodząc 120 ml izopropylaminy i 8 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość uciera z 4n kwasem solnym. Osad odsąca się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 4-izopropylamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temp. 206°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 4-izopropylamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, otrzymuje się kwas 3-amino-4-izopropylamino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 226°C.

Przykład XXVI. A. Mieszaninę 14 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 19 g alkoholu 2-metyloaminoetylowego i 30 ml 50% wodnego roztworu alkoholu etylowego miesza się w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin, po czym dodaje się 100 ml wody i 1n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 2. Strąca się osad, który przekrystalizowuje się z wody, otrzymując kwas 4-(N-metyloetanolamino)-3-nitro-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 125–127°C.

B. 9 g kwasu 4-(N-metyloetanolamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w wodzie przez dodanie 1n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego do wartości pH = 8. Do roztworu dodaje się 1 g niklu Raney'a i uwodornia gazowym wodorem aż do ustania pochłaniania gazu. Katalizator odsąca się, do przesączu dodaje 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 2,5, po czym odsąca się strącony osad i krystalizuje go z wody. Otrzymuje się kwas 3-amino-4-(N-metyloetanolamino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 209–211°C.

Przykład XXVII. A. Mieszaninę 2,8 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 3,4 g piperydyny i 13 ml wody miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 95°C, po czym do mieszaniny dodaje się 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 2,5. Strącony osad krystalizuje się z wodnego roztworu alkoholu metylowego, otrzymując kwas 3-nitro-4-piperydino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 237–238°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 3-nitro-4-piperydino-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie IX B, po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu metylowego otrzymuje się kwas 3-amino-4-piperydino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 279°C.

Przykład XXVIII. A. Postępując w sposób podany w przykładzie XXVII A, lecz stosując zamiast piperydyny 3,48 g morfoliny, otrzymuje się kwas 4-morfolino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 273°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 4-morfolino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, w sposób podany w przykładzie IX B, po krystalizacji z wodnego alkoholu metylowego otrzymuje się kwas 3-amino-4-morfolino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 297°C.

Przykład XXIX. A. Do zawiesiny 22,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 24 ml wody dodaje się, chłodząc, 120 ml 3-dwumetyloaminopropylaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 100°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin, a następnie ochładza i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 80 ml wody i ustala wartość pH roztworu 7,5 za pomocą 4n kwasu solnego. Strącony osad odsąca się i krystalizuje z wody, otrzymując kwas 4-(3-dwumetyloaminopropylamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 262°C.

B. Kwas 4-(3-dwumetyloaminopropylamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy w ilości 6,92 g rozpuszcza się w 25 ml 2n wodorotlenku sodowego i roztwór poddaje uwodornieniu wodorem gazowym pod ciśnieniem 1,1 atm., dodając uprzednio do mieszaniny reakcyjnej 0,35 g katalizatora z proszku węglowego zawierającego 10% palladu. Reakcję uwodornienia prowadzi się do chwili, gdy praktycznie nie obserwuje się już pochłaniania gazu. Katalizator odsąca się i do przesączu dodaje 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 8. Strącony osad odsąca się, przekrystalizowuje z wody i suszy

pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się kwas 3-amino-4-(3-dwumetyloaminopropylamino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 264°C.

Przykład XXX. A. Mieszaninę 28 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 43,2 g β -naftyloaminy, 250 ml bezwodnego alkoholu etylowego i 8,2 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość uciera z 350 ml ciepłego 1n kwasu solnego. Następnie odsącza się osad i przekrystalizowuje go z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 4-(β -naftyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, przylaczający przy krystalizacji 1 cząsteczkę wody. Produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 262°C.

B. Postępując w sposób podany w przykładzie IX B, lecz stosując zamiast kwasu 4-anilino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego kwas 4-(β -naftyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, otrzymuje się kwas 3-amino-4-(β -naftyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 245°C.

Przykład XXXI. A. Mieszaninę 28 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 10,25 ml tiofenu i 300 ml 1n wodnego roztworu wodorowęglanu sodu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu odsącza się strącony osad soli sodowej kwasu 3-nitro-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego i rozpuszcza w 200 ml wrzącej wody. Do roztworu dodaje się 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 1. Strąca się osad, który po odsączeniu krystalizuje się z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-nitro-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 245–247°C.

B. Mieszaninę 2,4 g chlorku amonu, 24 g proszku metalicznego żelaza, 0,1 ml stężonego kwasu solnego i 60 ml wody ogrzewa się do temperatury 90°C, po czym, mieszając, dodaje się małymi porcjami w ciągu 2 godzin 10 g kwasu 3-nitro-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w czasie następnych 2 godzin, mieszając, na łaźni parowej, po czym dodaje się rozcieńczony wodny roztwór wodorotlenku sodu aż do uzyskania wartości pH mieszaniny 8. Gorącą mieszaninę sączy się i osad przemywa na sączku ciepłym, rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu. Do mieszaniny dodaje się następnie 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 2 i całość ochładza. Strącony osad sączy się i suszy w temperaturze 78°C pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując kwas 3-amino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 285°C.

Przykład XXXII. A. Mieszaninę 28 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 11 ml merkaptanu butylu i 300 ml 1n roztworu wodnego wodorowęglanu sodu ogrzewa się mieszając w temperaturze 90°C w ciągu 22 godzin. Po ochłodzeniu roztworu wytrąca się osad soli sodowej kwasu 4-(n-butylotio)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego. Sól tę odsącza się i rozpuszcza we wrzącej wodzie, a wolny kwas strąca dodatkiem 4n kwasu solnego. Osad odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu

alkoholu etylowego, otrzymując kwas 4-(n-butylotio)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 173–174°C.

B. Do roztworu 15,9 g dwutlionianu sodu w wodnym roztworze amoniaku, zawierającym 13 g NH_3 , w 150 ml wody, dodaje się mieszając, małymi porcjami w czasie 1 godziny, 8,35 g kwasu 4-(n-butylotio)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut na łaźni parowej, dodaje kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 1 i ogrzewa dalej w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę ochładza się i dodaje 2n roztwór wodorotlenku sodu, aż do uzyskania wartości pH = 3 oraz 25 ml alkoholu izopropylowego. Strącony osad odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-amino-4-(n-butylotio)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 223–224°C.

Przykład XXXIII. A. Mieszaninę 28 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 12,4 g o-tiokrezolu i 300 ml 1n roztworu wodorowęglanu sodu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny odsącza się powstały osad soli sodowej kwasu 3-nitro-5-sulfamyl-4-(o-tolilotio)-benzoesowego i przemywa go 1n roztworem wodorowęglanu sodu. Otrzymaną sól rozpuszcza się w 250 ml wrzącej wody i strąca wolny kwas przez dodanie do roztworu 17 ml 4n kwasu solnego. Osad kwasu odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy w temperaturze 115°C w ciągu 3 godzin pod ciśnieniem 10 mm Hg. Otrzymuje się kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(o-tolilotio)-benzoesowy o temperaturze topnienia 165–166°C.

B. Stosując zamiast kwasu 4-butylotio-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(o-tolilotio)-benzoesowy w ilości 7,7 g i postępując w sposób podany w przykładzie XXXII B, otrzymuje się kwas 3-amino-5-sulfamyl-4-(o-tolilotio)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 277°C.

Przykład XXXIV. A. Mieszaninę 24 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 13 g kwasu benzenosulfonowego, 16 g octanu sodu i 65 ml bezwodnego alkoholu etylowego ogrzewa się mieszając w ciągu 20 godzin w temperaturze 78°C. Po ochłodzeniu powstaje osad soli sodowej kwasu 3-nitro-4-fenylsulfonylo-5-sulfamylbenzoesowego, który odsącza się, rozpuszcza w wodnym roztworze alkoholu etylowego i strąca z otrzymanego roztworu wolny kwas przez dodanie do roztworu 4n kwasu solnego. Osad odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-nitro-4-fenylsulfonylo-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 291°C.

B. Zawiesinę 6 g kwasu 3-nitro-4-fenylsulfonylo-5-sulfamylbenzoesowego w 300 ml wody uwodornia się w temperaturze pokojowej gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm. w obecności 0,3 g katalizatora składającego się z proszku węgla zawierającego 10% palladu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy nie zachodzi już praktycznie pochłanianie wodoru. Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się dodatkiem 2n roztworu wodorotlenku sodu i odsącza katalizator. Przesącz zakwasza się 4n kwasem

solnym do wartości $\text{pH} = 2,5$, powstały osad odsącza i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 3-amino-4-fenylosulfonylo-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 278°C .

Przykład XXXV. A. Do roztworu 10 g kwasu 4-(n-butylo-)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 150 ml kwasu octowego dodaje się mieszając 30 ml 30% nadtlenu wodoru, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się przez okres 24 godzin w temperaturze pokojowej i następnie rozcieńcza 150 ml wody i pozostawia na okres 8 godzin. Odsącza się strącony osad, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się kwas 4-(n-butylosulfinylo)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy krystalizujący z półcząsteczką wody i topniejący z rozkładem w temperaturze 165°C .

B. Do roztworu 7,3 g dwutlionianu sodu w 50 ml wody dodaje się 25 ml stężonego roztworu wodnego amoniaku i mieszając w temperaturze 25°C dodaje porcjami 4 g kwasu 4-(n-butylosulfinylo)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 30 minut, po czym mieszając dodaje 4n kwasu solnego aż do osiągnięcia wartości $\text{pH} = 1$. Po zakończeniu wydzielania się dwutlenku siarki wartość pH mieszaniny ustala się na 2,5 za pomocą 2n roztworu wodorotlenku sodu i mieszaninę ochładza się. Strącony osad odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C . Otrzymuje się kwas 3-amino-4-(n-butylosulfinylo)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 237°C .

Przykład XXXVI. A. Do roztworu β,β,β -trójfluoroetanolanu sodu z alkoholu β,β,β -trójfluoroetylowym, otrzymanego przez rozpuszczenie 2,1 g metalicznego sodu w 45 ml alkoholu β,β,β -trójfluoroetylowego, dodaje się 4,2 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 dni. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, dodaje 50 ml wody i wodny roztwór zakwasza 4n kwasem solnym. Mieszaninę reakcyjną ochładza się w lodówce, wytrącony osad oddziela i kilkakrotnie krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-nitro-5-sulfamyl-4-(β,β,β -trójfluoroetoksy)-benzoesowy, topniejący w temperaturze $195\text{--}197^\circ\text{C}$.

B. 2 g kwasu 3-nitro-5-sulfamyl-4-(β,β,β -trójfluoroetoksy)-benzoesowego w 30 ml wody alkalinizuje się dodatkiem wodorotlenku litu do wartości $\text{pH} = 9$ i powstały roztwór uwodornia w temperaturze pokojowej gazowym wodorem o ciśnieniu 1,1 atm. w obecności katalizatora składającego się z 0,2 g sproszkowanego węgla zawierającego 10% palladu. Reakcję przerywa się, gdy praktycznie ustaje pochłanianie gazowego wodoru, odsącza katalizator i przesącz zakwasza do wartości $\text{pH} = 2,5$ za pomocą 4n kwasu solnego. Odsącz odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy, otrzymując kwas 3-amino-5-sulfamyl-4-(β,β,β -trójfluoroetoksy)-benzoesowy, topniejący w temperaturze $253\text{--}254^\circ\text{C}$.

Przykład XXXVII. A. Roztwór 28 g kwasu

4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 250 ml bezwodnego etanolu nasycza się gazowym chlorowodorem, przy czym dopuszcza się samorzutne ogrzewanie się cieczy. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na okres 3 godzin, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie eteru dwuetylowego i rozcieńczonego roztworu dwuwęglanu sodu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą i suszy. Eter dwuetylowy oddestylowuje się i pozostałość krystalizuje z bezwodnego alkoholu etylowego, otrzymując 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesan etylu topniejący w temperaturze 154°C .

B. Mieszaninę 3,08 g 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesan etylu i 3,24 g 6-amino-2-metylopirydyny stapia się na łaźni olejowej w temperaturze 140°C i mieszając utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę jeszcze gorącą, zapastowuje się z 35 ml alkoholu etylowego i pozostawia do ostygnięcia. Odsącza się wytrącony osad, przemywa alkoholem etylowym i krystalizuje z nitylu kwasu octowego, otrzymując 4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzen etylu, topniejący w temperaturze $203\text{--}204^\circ\text{C}$.

C. 2 g 4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesanu etylu rozpuszcza się w 30 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodu i ogrzewa w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu dodaje się 50 ml wody i doprowadza wartość pH roztworu do 4,5 za pomocą 4n kwasu solnego. Strącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, otrzymując kwas 4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 305°C .

D. Zawiesinę 4 g kwasu 4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 20 ml wody alkalinizuje się do wartości $\text{pH} 8$ za pomocą 1n wodnego roztworu wodorotlenku litu. Otrzymany roztwór poddaje się reakcji uwodorniania w pokojowej temperaturze gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm. w obecności 0,2 g 10% palladu na węglu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy praktycznie ustaje pochłanianie wodoru. Katalizator odsącza się i przesącz zakwasza do wartości $\text{pH} 5$ 4n kwasem solnym. Osad odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się kwas 3-amino-4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 256°C .

Przykład XXXVIII. A. Mieszaninę 10 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 100 ml alkoholu n-butyloвого i 2 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w czasie 4 godzin, przy czym oddestylowuje się powoli 50 ml rozpuszczalnika. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad i krystalizuje go z alkoholu n-butyloвого, otrzymując 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesan n-butyłu o temperaturze topnienia $140\text{--}141^\circ\text{C}$.

B. Do roztworu n-butanolanu sodu w alkoholu n-butylowym, przygotowanego przez rozpuszczenie 0,074 g metalicznego sodu w 16 ml bezwodnego alkoholu n-butyloвого, dodaje się 0,64 g 4-benzylorksyfenolu i 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesan

n-butyli. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi, odsącza wytrącony osad, krystalizuje go z alkoholu n-butyloвого i suszy. Otrzymuje się 4-(4-benzylloksyfenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesan n-butyli, topniejący w temperaturze 138—144°C.

C. Roztwór 7,3 g 4-(4-benzylloksyfenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesanu n-butyli w 120 ml 1n wodorotlenku sodu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 45 minut, po czym chłodzi i zakwasza 4n kwasem solnym. Strącony osad odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy. Otrzymuje się kwas 4-(4-benzylloksyfenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 247°C.

D. Zawiesinę 10 g kwasu 4-(4-benzylloksyfenoksy)-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 250 ml wody alkalizuje się do wartości pH = 11 za pomocą 1n roztworu wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór uwodórnia się w temperaturze pokojowej gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm. w obecności 0,4 g tlenku platyny. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy praktycznie ustaje pochłanianie gazowego wodoru. Katalizator odsącza się, a przesącz zakwasza 4n kwasem solnym aż do uzyskania wartości pH = 2,5. Wytrącony osad odsącza się, krystalizuje z roztworu alkoholu etylowego w wodzie i suszy, otrzymując kwas 3-amino-4-(4-benzylloksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 264—265°C.

Przykład XXXIX. A. Mieszaninę 5 g kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego i 50 ml chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu 5 godzin na łaźni parowej, a następnie odparowuje do sucha, otrzymując surowy chlorek 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoiu, który stosuje się do dalszych reakcji bez oczyszczania.

B. 4 g chlorku 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoiu dodaje się porcjami do 40 ml ciekłego amoniaku. Nadmiar amoniaku oddestylowuje się, pozostałość rozciera 50 ml wody, odsącza osad, krystalizuje go dwukrotnie z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzozamid, topniejący w temperaturze 291—292°C.

C. Mieszaninę 1 g 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzozamidu i 20 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi i dodaje 4n kwasu solnego aż do osiągnięcia przez mieszaninę wartości pH = 2,5. Strącony osad odsącza się, kilkakrotnie krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy, otrzymując kwas 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 252—253°C.

Przykład XL. 10 g kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy rozpuszcza się w 250 ml wody, dodając 1n roztworu wodorotlenku litu aż do osiągnięcia przez roztwór wartości pH 8. Do roztworu wkrapla się powoli, mieszając, 12 g bezwodnika octowego, utrzymując wartość pH na stałym poziomie 9 przy użyciu automatycznego urządzenia do miareczkowania, dozującego odpowiednie ilości 1n roztworu wodorotlenku litu. Po wkropleniu bezwodnika octowego mieszaninę reakcyjną zakwasza

się 4n kwasem solnym i odsącza otrzymany osad, który krystalizuje się z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 5-acetylosulfamyl-3-nitro-4-fenoksybenzoesowy, topniejący w temperaturze 270—271°C.

B. Przez zastąpienie kwasu 3-nitro-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego kwasem 5-acetylosulfamyl-3-nitro-4-fenoksybenzoesowym, postępując w sposób opisany w przykładzie I B, otrzymuje się kryształy jednowodnego kwasu 3-amino-5-acetylosulfamyl-4-fenoksybenzoesowego o temperaturze topnienia 290—293°C.

Przykład XLI. Do 5 ml kwasu chlorosulfonowego dodaje się porcjami mieszając w temperaturze poniżej 45°C 1 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 10 minut, a następnie wlewa do 20 ml wody zawierającej 10 g lodu. Strącony kwas 3-n-butyloamino-4-(4-chlorosulfonylofenoksy)-3-sulfamylbenzoesowy odsącza się i bezpośrednio przenosi do 10 ml wodnego roztworu amoniaku zawierającego 2,5 g amoniaku. Nadmiar amoniaku odparowuje się i do pozostałego roztworu dodaje 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 2,5. Strącony osad odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy. Otrzymuje się kwas 3-n-butyloamino-4-(4-sulfamylfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 265°C.

Przykład XLII. Zawiesinę 1 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w mieszaninie 20 ml wody, 20 ml alkoholu etylowego i 0,35 g aldehydu mrówkowego poddaje się reakcji uwodornienia wodorem gazowym pod ciśnieniem 1,1 atm. w temperaturze pokojowej w obecności katalizatora składającego się z proszku węglowego zawierającego 10% palladu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy ustaje praktycznie pochłanianie gazowego wodoru. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60°C i odsącza katalizator. Do przesączu dodaje się 15 ml wody i ochładza. Strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C otrzymuje się kwas 3-n-butyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 159—162°C.

Przykład XLIII. Zawiesinę 4,05 g kwasu 3-amino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego w 100 ml wody alkalizuje się do wartości pH 7,5 za pomocą 1n wodorotlenku litu. Do roztworu wkrapla się mieszając 2,2 g bromku benzylu, jednocześnie utrzymując stałą wartość pH 7,5 przez automatyczne dozowanie wodorotlenku litu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy zużycie zasady jest praktycznie do pominięcia. Wartość pH mieszaniny reakcyjnej doprowadza się do 2,5 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego, strącony osad odsącza się i krystalizuje z rozcieńczonego alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 3-benzylamino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 224—225°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego 3,8 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy i postępując w sposób podany w przykładzie powyższym, po krystalizacji z rozcieńczonego alkoholu etylowego

otrzymuje się kwas 3-benzyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 264—265°C.

Przykład XLIV. A. Do zawiesiny 10 g kwasu 3-amino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego w 200 ml alkoholu n-butyłowego dodaje się mieszając 2 ml stężonego kwasu siarkowego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, odprowadzając z układu wodę powstającą podczas reakcji. Gdy widmo rezonansu magnetycznego (NMR) próbki mieszaniny reakcyjnej rozcieńczonej alkoholem n-butyłowym pokazuje przy dwóch dubletach protonów aromatycznych pierścienia, do którego przyłączona jest grupa sulfamylowa, że 90% pośredniego produktu, to jest estru butyłowego kwasu 3-amino-4-fenolotio-5-sulfamylbenzoesowego, zostało przeprowadzone w odpowiedni ester 3-n-butyloamino-benzoesowy, co objawia się w widmie podwyższeniem częstotliwości na wyższy poziom, do mieszaniny dodaje się 200 ml 2n roztworu wodorotlenku sodu i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia przez okres 45 minut. Po zmydleniu estru mieszaninę zobojętnia się stężonym kwasem solnym aż do uzyskania wartości pH 8. Po ochłodzeniu mieszaniny wytrąca się osad soli sodowej kwasu 3-n-butyloamino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego. Sól tę krystalizuje się z 100 ml wody, przy czym przyłącza ona 3 mole wody. Sól tę rozpuszcza się w 200 ml wrzącej wody i roztwór zakwasza się do wartości pH 2,5 za pomocą 1n kwasu solnego. Po ochłodzeniu wytrąca się osad, który odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy. Otrzymuje się kwas 3-n-butyloamino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 203—204°C.

B. Do zawiesiny 0,5 g kwasu 3-n-butyloamino-4-fenylotio-5-sulfamylowego w 5 ml kwasu octowego dodaje się mieszając 2,5 ml 30% nadtlenu wodoru i miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 30°C, po czym oddziela wytrącony osad i przemywa wodnym roztworem kwasu octowego. Po krystalizacji z wodnego roztworu alkoholu etylowego otrzymuje się kwas 3-n-butyloamino-4-fenylsulfinylo-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 203—204°C.

Przykład XLV. A. Mieszaninę 2 g kwasu 3-amino-4-anilino-5-sulfamylbenzoesowego, 3 g bromku benzylu i 50 ml 99,9% alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 4-anilino-3-benzyloamino-5-sulfamylbenzoesowego o temperaturze topnienia 160—161°C.

B. Roztwór 1 g estru etylowego kwasu 4-anilino-3-benzyloamino-5-sulfamylbenzoesowego w 15 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu strąca się osad dodatkiem kwasu octowego. Osad ten odsącza się i krystalizuje z 60% roztworu alkoholu etylowego w wodzie, otrzymując kwas 4-anilino-3-benzyloamino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 248—249°C.

Przykład XLVI. A. Stosując zamiast kwasu 3-amino-4-5-sulfamylbenzoesowego 4,4 g kwasu

3-amino-4-anilino-5-fenylosulfamylbenzoesowego i zwiększając ilości bromku benzylu do 3,9 g, w sposób podany w przykładzie XLV A otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-anilino-3-benzyloamino-5-fenylosulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 167°C.

B. Roztwór 3 g estru etylowego kwasu 4-anilino-3-benzyloamino-5-fenylosulfamylbenzoesowego w 30 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Do roztworu dodaje się 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 2, powstały osad odsącza się i krystalizuje z mieszaniny acetonu i wody oraz z 80% wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 4-anilino-3-benzyloamino-5-fenylosulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 243°C.

Przykład XLVII. Do zawiesiny 0,8 g kwasu 3-benzyloamino-4-fenylotio-5-sulfamylbenzoesowego w 20 ml kwasu octowego dodaje się mieszając 1,5 ml 30% roztworu nadtlenu wodoru i miesza przez okres 75 godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymany osad odsącza się, przemywa kwasem octowym, przekrystalizowuje z wodnego roztworu alkoholu metylowego i suszy otrzymując kwas 3-benzyloamino-4-fenylosulfinylo-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 234°C.

Przykład XLVIII. Mieszaninę 2 g kwasu 3-amino-4-n-butylosulfinylo-5-sulfamylbenzoesowego, 3,5 g bromku benzylu i 20 ml bezwodnego alkoholu etylowego ogrzewa się w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-n-butylosulfinylo-5-sulfamylbenzoesowego, stanowiący suchą pozostałość po odparowaniu, zmydla się dodatkiem 30 ml 1n wodorotlenku sodu i pozostawia mieszaninę reakcyjną na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę tę ekstrahuje się eterem dwuetylowym i do fazy wodnej dodaje 4n kwasu solnego, w celu doprowadzenia wartości pH roztworu do 7,4. Po dodaniu 5 g chlorku sodu strąca się osad soli sodowej kwasu 3-benzyloamino-4-n-butylosulfinylo-5-sulfamylbenzoesowego który krystalizuje się w małej ilości wody. Sól tę rozpuszcza się w 25% wodnym roztworze alkoholu etylowego i dodaje 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 3. Strącony osad odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się jednowodny kwas 3-benzyloamino-4-n-butylosulfinylo-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący z rozkładem w temperaturze 182°C.

Przykład XLIX. Do zawiesiny 1,54 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 30 ml kwasu octowego dodaje się 0,75 g piperonalu, 25 ml tlenku platyny i katalityczną ilość kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę poddaje się działaniu gazowego wodoru pod ciśnieniem 1,1 atm w temperaturze pokojowej aż do chwili praktycznie całkowitego ustania pochłaniania gazu. Osad odsącza się, miesza z 100 ml wody i dodaje wodorotlenku litu w celu osiągnięcia wartości pH 8,5. Otrzymany roztwór uwalnia się od katalizatora i dodaje 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 3. Wytrącony osad krystalizuje się z alkoholu metylowego, otrzymując kwas 3-(3,4-metylenodwuoksyben-

zyloamino)-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 229–230°C.

Stosując zamiast piperonalu 0,005 mola aldehydu metylbenzoesowego lub aldehydu metoksybenzoesowego albo aldehydu chlorobenzoesowego i postępując w sposób podany w przykładzie XLIX, po krystalizacji produktu z wodnego roztworu alkoholu etylowego otrzymuje się odpowiednie kwasy, a mianowicie: kwas 3-metoksybenzyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy kwas 3-metylobenzyloamino-4-fenoksy-sulfamylbenzoesowy lub kwas 3-chlorobenzyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy.

Przykład L. A. Mieszaninę 4,62 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 5 g bromo-n-heksanu, 0,05 ml kwasu metanosulfonowego i 40 ml alkoholu n-heksylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 60 godzin. Po ochłodzeniu strąca się osad, który przekrystalizowuje się z alkoholu heksylowego, otrzymując ester n-heksylowy kwasu 3-n-heksyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 137–138°C.

B. 2 g estru n-heksylowego kwasu 3-n-heksyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 30 ml 1n wodorotlenku sodu i ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Do mieszaniny dodaje się 4n kwasu solnego, w celu ustalenia wartości pH 8. Po ochłodzeniu strąca się sól sodowa kwasu 3-n-heksyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, którą odsącza się i suszy. Sól tę rozpuszcza się w 100 ml wrzącej wody i strąca wolny kwas, dodając 4n kwasu solnego aż do ustalenia się wartości pH 2,5. Po ochłodzeniu osad odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-n-heksyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 221–223°C.

Przykład LI. A. Mieszaninę 3,08 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 7,25 g bromku allilu i bezwodnego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym chłodzi, odsącza osad i krystalizuje go z alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 3-alliloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 153–154°C.

B. 1 g estru etylowego kwasu 3-alliloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 15 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 24 godzin. Następnie dodaje się 5 ml wody i doprowadza wartość pH do 3 za pomocą 4n kwasu solnego. Strącony osad odsącza się i suszy, otrzymując kwas 3-alliloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 223–225°C.

Przykład LII. A. Stosując zamiast bromku allilu 4,8 g bromku 2-propynyli i postępując w sposób opisany w przykładzie LI A, lecz przedłużając czas trwania reakcji do 48 godzin, otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-fenoksy-3-(2-propynyloamino)-5-sulfamylbenzoesowego o temperaturze topnienia 189–190°C.

B. Stosując zamiast estru etylowego kwasu 3-alliloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego ester etylowy kwasu 4-fenoksy-3-(2-propynyloamino)-5-

-sulfamylbenzoesowego i postępując w sposób podany w przykładzie LI B, otrzymuje się kwas 4-fenoksy-3-(2-propynyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 222–223°C.

Przykład LIII. A. Roztwór 1,65 g estru etylowego kwasu 3-alliloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 150 ml alkoholu etylowego uwodornia się w temperaturze pokojowej gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm, w obecności 0,6 g katalizatora składającego się ze sproszkowanego węgla z naniesionym 0,6% palladu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy praktycznie ustaje pochłanianie wodoru. Katalizator odsącza się i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się dwukrotnie z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 3-n-propyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 150–151°C.

B. 1 g estru etylowego kwasu 3-n-propyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 15 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu i ogrzewa w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu do roztworu dodaje się 4n kwasu solnego aż do osiągnięcia wartości pH = 2,5, i odsącza osad otrzymując kwas 3-n-propyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 223–224°C.

Przykład LIV. A. Mieszaninę 3,08 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 20 ml jodku etylu i 20 ml alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 dni. Po ochłodzeniu mieszaninę odparowuje się do sucha i pozostałość przemycza niewielką ilością alkoholu etylowego, a następnie eteru dwuetylowego. Otrzymany ester etylowy kwasu 3-etyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 35 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu i roztwór ogrzewa się w ciągu 30 minut na łaźni parowej. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodaje się 4n kwasu solnego i doprowadza wartość pH do 2,5. Strąca się osad, który odsącza się, krystalizuje z alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C, otrzymując kwas 3-etyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 236–237°C.

Przykład LV. A. Mieszaninę 6 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 60 ml alkoholu n-pentylowego i 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsącza się, krystalizuje z alkoholu n-pentylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się ester n-pentylowy kwasu 3-n-pentyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 138–139°C.

B. Mieszaninę 4,5 g estru n-pentylowego kwasu 3-n-pentyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego i 70 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4n kwasu solnego w celu obniżenia wartości pH mieszaniny do 2,5. Strąca się osad, który odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując

kwasy 3-n-pentyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 223–224°C.

Przykład LVI. A. Mieszaninę 4 g kwasu 3-amino-4-(4-benzylloksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowego, 4,1 g bromku benzylu i 60 ml alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z alkoholu etylowego otrzymując ester etylowy kwasu 3-benzylloamino-4-(4-benzylloksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 166°C.

B. Roztwór 2 g estru etylowego kwasu 3-benzylloamino-4-(4-benzylloksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowego w 45 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego zostawia się na okres 40 godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę zakwasza się 4n kwasem solnym do wartości pH 2,5. Strąca się osad który odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Po wysuszeniu otrzymuje się kwas 3-benzylloamino-4-(4-benzylloksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 249–251°C.

Przykład LVII. Zawiesinę 0,5 g kwasu 3-benzylloamino-4-(4-benzylloksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowego w 5 ml wody alkalizuje się do wartości pH 11 za pomocą 1n roztworu wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór uwodornia się w temperaturze pokojowej gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm w obecności 0,025 g 10% katalizatora palladowego na węglu. Reakcję prowadzi się do momentu, kiedy ustaje praktycznie pochłanianie wodoru, po czym odsącza się katalizator i przesącz zakwasza 4n kwasem solnym do wartości pH 2. Strąca się osad, który odsącza się krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-benzylloamino-4-(4-hydroksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy topniejący z rozkładem w temperaturze 276–277°C.

Przykład LVIII. A. Zawiesinę 10 g kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego w 25 ml wody alkalizuje się w temperaturze 80°C 1n roztworem wodorotlenku sodowego aż do wartości pH 8. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C, otrzymując sól sodową kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego.

B. Mieszaninę 5 g soli sodowej kwasu 3-amino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego, 2,2 g furfurułu 75 ml alkoholu metylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, a następnie ochładza do temperatury 0°C i mieszając dodaje porcjami w ciągu 1 godziny 2,2 g borowodoru sodu (NaBH_4), utrzymując temperaturę mieszaniny 0–5°C. Mieszaninę pozostawia się następnie na okres 16 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 45 ml wody. Roztwór zakwasza się 4n kwasem solnym do wartości pH 7,5 i ochładza. Strąca się osad, który odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, krystalizuje z wody i suszy, otrzymując sól sodową kwasu 3-furfuryloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego.

C. 1 g soli sodowej kwasu 3-furfuryloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w temperaturze 50°C w 50 ml wody i mieszając

wkrapla 1ml kwasu octowego. Po ochłodzeniu strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-furfuryloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 219–220°C,

Przykład LIX. Do zawiesiny 1 g kwasu 3-amino-4-benzylloamino-5-sulfamylbenzoesowego w 20 ml wody dodaje się 1n roztwór wodorotlenku sodu, w celu doprowadzenia wartości pH do 7,5. Do otrzymanego roztworu dodaje się mieszając 0,54 g bromku benzylu, jednocześnie dozując wodorotlenek sodu automatycznym urządzeniem do miareczkowania, w celu utrzymania wartości pH 7,5. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy zużycie zasady zmaleje do wartości, którą można pominąć. Wytrącony osad soli sodowej kwasu 3,4-dwubenzylloamino-5-sulfamylbenzoesowego odsącza się i przemywa niewielką ilością wody, rozpuszcza w 62 ml 25% wodnego roztworu alkoholu etylowego i do roztworu dodaje 2 ml kwasu octowego. Strąca się osad, który odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy, otrzymując kwas 3,4-dwubenzylloamino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 205°C.

Przykład LX. Mieszaninę 3,35 g kwasu 3-amino-4-(β -fenylo-etyloamino)-5-sulfamylbenzoesowego, 5,3 g bromku benzylu i 30 ml odwodnionego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Po ochłodzeniu strąca się ester etylowy, który po odsączeniu i krystalizacji z alkoholu etylowego zmydla się przez ogrzewanie w ciągu 1 godziny z 30 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu. Do roztworu dodaje się następnie 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 2,5 po czym odsącza się powstały osad i krystalizuje go z wodnego roztworu alkoholu etylowego. Otrzymuje się kwas 3-benzylloamino-4-(β -fenyloetyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 203°C.

Przykład LXI. Mieszaninę 2,5 g kwasu 3-amino-4-piperydino-5-sulfamylbenzoesowego, 1,4 g bromku benzylu i 30 ml odwodnionego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i suchą pozostałość przemywa eterem naftowym. Otrzymany surowy ester etylowy kwas 3-benzylloamino-4-piperydino-5-sulfamylbenzoesowego zmydla się za pomocą 1n roztworu wodorotlenku sodu, ogrzewając mieszaninę w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu wartość pH mieszaniny doprowadza się do 4 za pomocą 4n kwasu solnego. Strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując półwodny kwas 3-benzylloamino-4-piperydino-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 195°C.

Przykład LXII. Mieszaninę 2,62 g kwasu 3-amino-4-izopropylloamino-5-sulfamylbenzoesowego, 4,28 g bromku benzylu i 25 ml odwodnionego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do suchej pozostałości dodaje się 30 ml 1n wodorotlenku sodu i ogrzewa w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i ekstrahuje eterem, po czym warstwę wodną zakwasza się 4n kwasem sol-

nym do wartości pH 3. Strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 3-benzyloamino-4-izopropylamino-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w 233–234°C.

Przykład LXIII. Sporządza się zawiesinę 0,5 g kwasu 3-amino-4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-5-sulfamylbenzoesowego w 25 ml wody i za pomocą 1n roztworu wodorotlenku litu doprowadza jej wartość pH do 8. Do powstałego roztworu dodaje się mieszając 0,2 g bromku benzylu, utrzymując wartość pH mieszaniny równą 8 przez automatyczne dozowanie roztworu 1n wodorotlenku litu za pomocą urządzenia do miareczkowania. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy zużycie zasady jest już nieznaczne i praktycznie do pominięcia. Następnie zakwasza się mieszaninę 4n kwasem solnym do wartości pH wynoszącej 5, odsącza otrzymany osad, krystalizuje go z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy. Otrzymuje się kwas 3-benzyloamino-4-(2-metylo-6-pirydyloamino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 168–170°C.

Przykład LXIV. Mieszaninę 1,82 g kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego, 2 g bromku benzylu i 15 ml odwodnionego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, a następnie ochładza i odsącza strącony osad. Osad ten krystalizuje się z alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego, topniejący w temperaturze 166–168°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego 1,69 g kwasu 3-amino-4-(p-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowego i postępując w analogiczny sposób, lecz przedłużając czas trwania reakcji do 20 godzin, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(p-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowego o temperaturze topnienia 145°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego 1,69 g kwasu 3-amino-4-(m-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowego i prowadząc reakcję również w ciągu 20 godzin, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(m-metoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 149–152°C.

W podobny sposób, stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego, 1,69 g kwasu 3-amino-4-(p-metoksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowego, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(p-metoksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowego w postaci osadu, który po odsączeniu i krystalizacji z acetonu wykazuje temperaturę topnienia 189–190°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego 1,5 g kwasu 3-amino-4-cykloheksyloamino-5-sulfamylbenzoesowego, lecz dodając do ostudzonej mieszaniny reakcyjnej 13 ml wody, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-cykloheksyloamino-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 176–177°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego 1,8 g

kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometyloanilino)-benzoesowego i zwiększając ilość alkoholu etylowego użytego w reakcji do 50 ml, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometyloanilino)-benzoesowego, mającego temperaturę topnienia 189–190°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-trójfliuorometylofenoksy)-benzoesowego 1,8 g kwasu 3-amino-4-(β-naftyloamino)-5-sulfamylbenzoesowego i zwiększając ilość alkoholu etylowego użytego w reakcji do 25 ml, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(p-naftyloamino)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 199–201°C.

Przykład LXV. Mieszaninę 1,5 g kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowego, 2,5 g bromku benzylu i 50 ml odwodnionego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, a następnie ochładza i odsącza strącony osad. Osad ten przekrystalizowuje się z alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowego, topniejący w temperaturze 169–170°C.

W analogiczny sposób, stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowego kwas 3-amino-5-sulfamyl-4-(p-toluidyno)-benzoesowy, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-sulfamyl-4-(p-toluidyno)-benzoesowego, topniejący w temperaturze 159–160°C, a stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(p-toluidyno)-benzoesowego kwas 3-amino-4-(p-chloroanilino)-benzoesowy, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(p-chloroanilino)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 187°C. W analogiczny sposób, stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamyl-4-(m-toluidyno)-benzoesowego kwas 3-amino-4-(2,4-dwumetyloanilino)-5-sulfamylbenzoesowy w ilości 2 g, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(2,4-dwumetyloanilino)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 167–168°C.

Przykład LXVI. Mieszaninę 1,5 g kwasu 3-amino-4-n-butylotio-5-sulfamylbenzoesowego, 2,1 g bromku benzylu i 20 ml odwodnionego alkoholu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, przy czym po pierwszych 7 godzinach ogrzewania do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 0,7 g bromku benzylu. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, odsącza strącony osad i krystalizuje go z alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-n-butylotio-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 151–157°C. W analogiczny sposób stosując zamiast kwasu 3-amino-4-n-butylotio-5-sulfamylbenzoesowego kwas 3-amino-4-(p-karboksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy w ilości 1,7 g, otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(p-karboksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 161°C.

LXVII. Mieszaninę 3 g kwasu 3-amino-4-morfolino-5-sulfamylbenzoesowego, 4 g bromku benzylu i 45 ml odwodnionego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Po 24 godzinach i po 48 godzinach ogrzewania dodaje się porcjami w cza-

się 4 godzin 1,5 g bromku benzylu i 5 ml alkoholu etylowego. Po drugim dodaniu tych substratów ogrzewanie prowadzi się jeszcze przez okres 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się, strącony osad odsącza i krystalizuje z alkoholu etylowego, otrzymując ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-morfolino-5-sulfamylbenzoesowego topniejący w temperaturze 185–186°C.

Stosując zamiast kwasu 3-amino-4-morfolino-5-sulfamylbenzoesowego kwas 3-amino-4-(o-tolilotio)-benzoesowy, w analogiczny sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-4-(o-tolilotio)-5-sulfamylbenzoesowego, topniejący w temperaturze 166–167°C.

Przykład LXVIII. Mieszaninę 0,69 g kwasu 3-amino-5-sulfamilo-(β,β,β -trójfluoroetoksy)-benzoesowego, 1,2 g bromku benzylu i 8 ml bezwodnego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z bezwodnego alkoholu etylowego. Po wysuszeniu otrzymuje się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(β,β,β -trójfluoroetoksy)-benzoesowego, topniejący w temperaturze 163–165°C.

Przykład LXIX. 2 g estru etylowego kwasu 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(m-toluidyno)-benzoesowego rozpuszcza się w 30 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu i ogrzewa w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodaje się 4n kwasu solnego w celu obniżenia wartości pH do 2,5. Strąca się osad, który odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 115°C. Otrzymuje się kwas 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(m-toluidyno)-benzoesowy topniejący w temperaturze 226–227°C. W taki sam sposób, stosując odpowiednie estry kwasów benzoesowych otrzymano sposobami opisanymi w przypadkach LXIII–LXVII, otrzymuje się następujące kwasy: kwas 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(p-toluidyno)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 217–218°C, kwas 3-benzyloamino-4-(p-metoksy-anilino)-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 207–208°C, kwas 3-benzyloamino-5-sulfamilo-(m-trójfluorometyloanilino)-benzoesowy, który po krystalizacji z alkoholu izopropylowego wykazuje temperaturę topnienia 227–228°C, kwas 3-benzyloamino-4-(p-chloroanilino)-5-sulfamilo-benzoesowy, topniejący w temperaturze 245–246°C, kwas 3-benzyloamino-4-(2,4-dwumetyloanilino)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 245–246°C, kwas 3-benzyloamino-4-(p-karboksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowy, który otrzymuje się z estru etylowego kwasu 3-benzyloamino-4-(p-karbetoksyanilino)-5-sulfamylbenzoesowego i strąca w środowisku o wartości pH wynoszącej 1,5 i który topnieje w temperaturze wyższej od 300°C i który zawiera 1/2 cząsteczki wody krystalizacyjnej, kwas 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(o-tolilotio)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 227–228°C, kwas 3-benzyloamino-4-(p-metoksyfenoksy)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 230–232°C, kwas 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(m-trójfluorometylofenoksy)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 220–222°C, kwas 3-benzyloamino-4-(β -naftyloami-

no)-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 261–264°C, kwas 3-benzyloamino-4-cykloheksyloamino-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 249–250°C, kwas 3-benzyloamino-4-morfolino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 237°C, kwas 3-benzyloamino-4-n-butyloamino-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia wynoszącej 210–211°C oraz kwas 3-benzyloamino-5-sulfamilo-4-(β,β,β -trójfluoroetoksy)-benzoesowy, topniejący w temperaturze 230–232°C.

Przykład LXX. Mieszaninę 4 g kwasu 3-amino-4-anilino-5-sulfamylbenzoesowego, 50 ml alkoholu n-butyloвого i 0,4 ml stężonego kwasu siarkowego utrzymuje się w ciągu 5 dni w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z separatorem wody. Otrzymany roztwór estru butylowego kwasu 4-anilino-3-butyloamino-5-sulfamylbenzoesowego zmydla się za pomocą 2n roztworu wodorotlenku sodu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 45 minut. Po zobojętnieniu roztworu 4n kwasem solnym całość odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 50 ml gorącej wody i strąca osad przez dodanie 4n kwasu solnego do wartości pH 3. Osad miesza się z 50 ml estru dwuetylowego, odsącza produkty nierozpuszczalne i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z acetonu, a następnie z wodnego roztworu alkoholu etylowego, otrzymując kwas 4-anilino-3-butyloamino-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 230–231°C.

Przykład LXXI. A. Mieszaninę 8,4 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego, 8,7 g n-butyloaminy i 25 ml wody ogrzewa się mieszając w ciągu 90 minut w temperaturze 90°C. Po ochłodzeniu, zakwasza się mieszaninę do wartości pH 2, odsącza wytrącony osad i krystalizuje go z wodnego roztworu alkoholu metylowego. Otrzymuje się kwas 4-butyloamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 192,5°C.

B. Zawiesinę 8,6 g kwasu 4-butyloamino-3-nitro-5-sulfamylbenzoesowego w 175 ml wody alkalinizuje się 2n roztworem wodorotlenku sodu aż do uzyskania wartości pH 9,5. Otrzymany roztwór uwordnia się gazowym wodorem w obecności 10% katalizatora palladowego na węglu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy pochłanianie wodoru staje się praktycznie niezauważalne. Wówczas odsącza się katalizator, do przesącza dodając 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 3 i strąca osad. Osad krystalizuje się po odsączeniu z wodnego roztworu alkoholu metylowego i otrzymuje kwas 3-amino-4-butyloamino-5-sulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 211–211,5°C.

C. Zawiesinę 6,5 g kwasu 3-amino-4-butyloamino-5-sulfamylbenzoesowego w 30 ml wody alkalinizuje się za pomocą 1n roztworu wodorotlenku sodu do uzyskania wartości pH 7,5. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się mieszając 3,87 g bromku benzylu przy czym wartość pH utrzymuje się na poziomie 7,5 za pomocą urządzenia do automatycznego miareczkowania, dozującego 1n roztwór wodorotlenku sodu. Reakcję prowadzi się do chwili, gdy zużycie zasady staje się nieznaczne. Następnie zakwasza się mieszaninę do wartości pH 3 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego odsącza otrzymany osad,

i krystalizuje go kilkakrotnie z wodnego roztworu alkoholu metylowego. Otrzymuje się kwas 3-benzyloamino-4-butyloamino-5-sulfamylbenzoesowy topniejący w temperaturze 198,5—199°C.

Przykład LXXII. Mieszaninę 1 g kwasu 3-amino-5-acetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego; 0,3 g aldehydu benzoesowego i 40 ml kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin na łaźni parowej. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodaje się 0,035 mg tlenku platyny i uwodornia gazowym wodorem pod ciśnieniem 1,1 atm. Reakcję prowadzi się do chwili gdy stopień pochłaniania wodoru przez mieszaninę jest tak niewielki, iż może być pominięty. Następnie odsącza się katalizator i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się kilkakrotnie z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 76°C. Otrzymuje się półwodny kwas 5-acetylosulfamilo-3-benzyloamino-4-fenoksybenzoesowy, topniejący w temperaturze 241—243°C.

Przykład LXXIII. Mieszaninę 1 g kwasu 5-acetylosulfamilo-3-benzyloamino-4-fenoksybenzoesowego, 20 ml alkoholu etylowego i 5 ml 4n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 15 ml 2n roztworu wodorotlenku sodu i ogrzewa w ciągu 30 minut na łaźni parowej. Po ochłodzeniu dodaje się 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 2,5. Strąca się kwas 3-benzyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy, który odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy, otrzymując kwas 3-benzyloamino-4-fenoksy-5-sulfamylbenzoesowy o temperaturze topnienia 264—265°C.

Przykład LXXIV. A. Mieszaninę 1 g kwasu 3-amino-5-metylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego, 1,25 g bromku benzylu i 15 ml bezwodnego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 9 godzin. Po 3 godzinach i po 6 godzinach ogrzewania do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 0,6 g bromku benzylu. Następnie mieszaninę chłodzi się, odsącza osad, krystalizuje go z alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-metylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego topniejący w temperaturze 162,5°C.

B. 0,5 g estru etylowego kwasu 3-benzyloamino-5-metylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego rozpuszcza się w 8 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodaje się 4n kwasu solnego aż do osiągnięcia wartości pH wynoszącej 2,5. Strąca się osad, który odsącza się, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się kwas

3-benzyloamino-5-metylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowy topniejący w temperaturze 231—233°C

Przykład LXXV. A. Mieszaninę 1,68 g kwasu 3-amino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego, 2 g bromku benzylu i 15 ml alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu strąca się ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego, który odsącza się, krystalizuje z al-

koholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany ester topnieje w temperaturze 154—155°C.

B. 1 g estru etylowego kwasu 3-benzyloamino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego ogrzewa się na łaźni parowej z 15 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu w ciągu 6 godzin, po czym do mieszaniny dodaje się 4n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH 2,5. Strąca się osad, który się osącza, krystalizuje z wodnego roztworu alkoholu etylowego i suszy, otrzymując kwas 3-benzyloamino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowy, topniejący w temperaturze 205—206°C.

Postępując w analogiczny sposób, lecz stosując zamiast kwasu 3-amino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego kwas 3-amino-5-dwubutylo-4-fenoksybenzoesowy w ilości 1,8 g otrzymuje się ester kwasu 3-benzyloamino-5-n-butylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego, topniejący w temperaturze 149—149,5°C.

Postępując według przepisu podanego wyżej, lecz stosując zamiast estru etylowego kwasu 3-benzyloamino-5-dwumetylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego ester etylowy kwasu 3-benzyloamino-5-n-butylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowego, po krystalizacji produktu z alkoholu etylowego otrzymuje się kwas 3-benzyloamino-5-n-butylosulfamilo-4-fenoksybenzoesowy, topniejący w temperaturze 212°C.

Przykład LXXVI. A. Postępując w sposób opisany w przykładzie LXIII, lecz stosując zamiast kwasu 3-amino-5-sulfamilo-4-(m-trójlfluorometylofenoksy)-benzoesowego 1,8 g kwasu 3-amino-4-anilino-5-fenylosulfamylbenzoesowego, otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-anilino-3-benzyloamino-5-fenylosulfamylbenzoesowego topniejący w temperaturze 165°C.

B. 3 g estru etylowego kwasu 4-anilino-3-benzyloamino-5-fenylosulfamylbenzoesowego rozpuszcza się w 35 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i roztwór ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4n kwasu solnego aż do osiągnięcia przez mieszaninę wartości pH wynoszącej 2,5. Strąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z mieszaniny acetonu i wody, otrzymując kwas 4-anilino-3-benzyloamino-5-fenylosulfamylbenzoesowy, topniejący w temperaturze 243°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu sulfamylbenzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony grupą wodorotlenową, niższą grupą alkoksylową lub alkiloaminową, rodnik cykloheksylowy, niższy rodnik fenyloalkilowy, cykloheksyloalkilowy, pirydyloalkilowy lub furyloalkilowy, rodnik fenyłowy, naftylowy lub pirydyłowy, rodnik fenyłowy podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, niższą grupą alkoksylową lub chlorowcoalkilową, grupą wodorotlenową, karboksylową, benzyloksylową lub sulfamylową, albo atomem chlorowca, albo też R_1 i R_2 razem z atomem

azotu tworzą grupę piperydynową lub morfolinową, albo A oznacza grupę o ogólnym wzorze R_2-O- , R_2-S- , R_2-OS- lub R_2O_2S- , w których to wzorach R_2 ma wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub rodnik fenyłowy, R_4 oznacza atom wodoru niższy rodnik alkilowy, alkenyłowy, alkinyłowy, fenyloalkilowy lub niższy rodnik fenyloalkilowy, w którym rodnik fenyłowy jest podstawiony niższym rodnikiem alkoksylowym lub alkilowym atomem chlorowca lub grupą metylenodwuoksyłową, albo R_4 oznacza niższy rodnik furyloalkilowy, R_5 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy zaś R_6 oznacza atom wodoru niższy rodnik alkilowy lub alkanoilowy, przy czym gdy A oznacza grupę R_2O- , w którym R_2 oznacza nie podstawiony rodnik fenyłowy, wówczas równocześnie R_3 i R_6 nie oznaczają atomów wodoru, R_4 nie oznacza rodnika n-butyłowego i R_5 nie oznacza atomu wodoru, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym A, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, albo sól, ester lub amid tego związku poddaje się redukcji, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym A, R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru, albo sól, ester lub amid tego związku ewentualnie alkiluje się, wprowadzając podstawnik R_4 i/lub R_5 o wyżej podanym znaczeniu, lecz nie będący atomem wodoru.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces alkilowania prowadzi się działając związkiem o ogólnym wzorze R_4X , w którym R_4 ma znaczenie podane w zastrz. 1, lecz nie oznacza atomu wodoru, a X oznacza atom chlorowca, grupę wodorotlenową, sulfonyloksylową, alkilo- lub arylosulfonyloksylową po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 w którym A, R_3 i R_6 mają znaczenie podane w zastrz. 1, R_4 ma wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza atom wodoru, ewentualnie alkiluje się w środowisku redukującym, albo otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym A, R_3 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru, poddaje się redukcyjnemu alkilowaniu za pomocą aldehydu, wprowadzając podstawnik R_5 o wyżej podanym znaczeniu, po czym otrzymany związek ewentualnie alkiluje się za pomocą związku o wzorze R_4X , w którym R_4 i X mają wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces redukcji prowadzi się na drodze katalitycznego uwodorniania w obecności katalizatora zawierającego szlachetny metal lub nikiel Raney'a.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces redukcji prowadzi się za pomocą dwutlenku sodowego lub metalicznego żelaza.

