



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96281 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07C 201/00

C07C 205/58 (2006.01)

C07C 205/06 (2006.01)

C07C 303/40 (2006.01)

C07C 303/40 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СУЛЬФОНАМІДІВ ТА ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

1

2

(21) a200808447

(22) 23.11.2006

(24) 25.10.2011

(86) PCT/EP2006/068832, 23.11.2006

(31) 10 2005 057 681.8

(32) 01.12.2005

(33) DE

(31) 06123569.3

(32) 07.11.2006

(33) EP

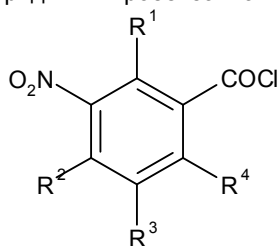
(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) ШМІДТ ТОМАС, DE, ГЕБХАРДТ ЙОАХІМ, DE,
ЛЬОР САНДРА, DE, КАЙЛЬ МІХАЕЛЬ, DE, ВЕ-
ВЕРС ЯН ХЕНДРІК, NL/DE, РАК МІХАЕЛЬ, DE,
МАЙЄР ГУІДО, DE, ПЛЕШКЕ АКСЕЛЬ, DE

(73) БАСФ SE, DE

(56) WO 2004039768 A, 13.05.2004

US 5238908 A, 24.08.1993

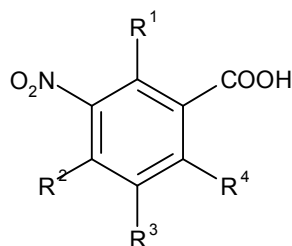
(57) 1. Спосіб одержання фторованих хлорангід-
ридів м-нітробензойної кислоти формули IIA

IIA,

де замісники мають такі значення:

R¹, R², R³ та R⁴ - водень, галоген, ціано, нітро, C₁-
C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси або C₁-
C₆-галогеналкокси,
де щонайменше один з залишків R¹ - R⁴ означає

фтор,

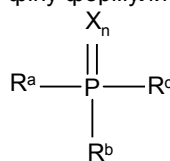
шляхом взаємодії фторованих м-нітробензойних
кислот формули VIIA

, VIIA,

де замісники мають такі значення:

R¹, R², R³, R⁴ - водень, галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-
алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-
галогеналкокси,де щонайменше один з залишків R¹ - R⁴ означає
фтор,

з хлоруючими сполуками VIII,

який **відрізняється** тим, що взаємодію проводять
у присутності каталітичної кількості похідних фос-
фіну формули IX

, IX

де замісники мають такі значення:

R^a, R^b, R^c - C₁-C₆-алкіл або феніл, що можуть бути
при необхідності заміщені C₁-C₄-алкілом;X - кисень чи зв'язані простим зв'язком два атоми
хлору;

n - 0 або 1

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, щоR¹ означає водень;R² - водень або галоген;R³ - водень; таR⁴ - водень або галоген,де щонайменше один з залишків R² - R⁴ означає
фтор.3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим,
що хлоруючі сполуки VIII вибирають з групи, що
складається з оксалілхлориду, трихлориду фос-

(13) C2

(11) 96281

(19) UA

фору, пентахлориду фосфору, тіонілхлориду та фосфорилхлориду.

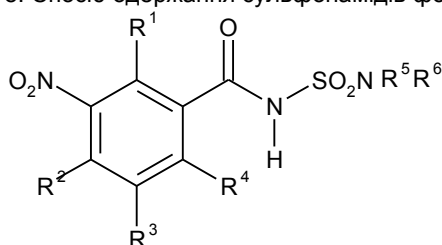
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що співвідношення хлоруючих сполук VIII до фторованих м-нітробензойних кислот формули VIIA становить 1,5-1.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що похідні фосфіну формули IX вибирають з групи, що складається з трифенілфосфіну, трифенілфосфіноксиду та три-(C₁-C₆-алкіл)фосфіноксиду.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять додатково у присутності кислоти Льюїса.

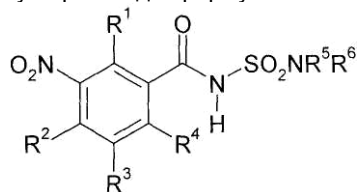
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що кислоту Льюїса вибирають з групи, що складається з борної кислоти, C₁-C₄-алкілового ефіру борної кислоти або циклічних ефірів борної кислоти.

8. Спосіб одержання сульфонамідів формули I



, I

Даний винахід стосується способу одержання сульфонамідів формули I



, I,

де замісники мають наступні значення:

R¹, R², R³ та R⁴ водень, галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-галогеналкокси;

R⁵ та R⁶ водень, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-алкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкеніл, C₁-C₆-алкокси, феніл або бензил.

У рівні техніки, наприклад у WO 01/83459, описано спосіб одержання гетероциклізаміщених фенілсульфамойлкарбоксамідів шляхом реакції похідних бензойної кислоти з сульфамідами у присутності агентів сполучення.

Крім того, відомо, наприклад з WO04/39768, що N-аройлсульфонаміди можуть бути одержані шляхом реакції відповідних похідних бензойної кислоти з діамідами сульфокислот у присутності основ, коли діаміди сульфокислот та основи піддають взаємодії з похідними бензойної кислоти.

Задачею даного винаходу є розробка простого, економічного та ефективного способу одержання сульфонамідів формули I, де, з одного боку, значно зменшено утворення побічних продуктів, а

де замісники мають такі значення:

R¹, R², R³ та R⁴ - водень, галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-галогеналкокси,

де щонайменше один з залишків R¹ - R⁴ означає фтор,

R⁵ та R⁶ - водень, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-алкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкеніл, C₁-C₆-алкокси, феніл або бензил,

який **відрізняється** тим, що одержують фторовані хлорангідриди м-нітробензойної кислоти формули IIA відповідно до будь-якого з пп. 1-7, та вводять їх у взаємодію з аміносурфонами формули III

H₂N-SO₂NR⁵R⁶, III

де замісники мають такі значення:

R⁵ та R⁶ - водень, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-алкеніл, C₃-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкеніл, C₁-C₆-алкокси, феніл або бензил.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що

R¹ означає водень;

R² - водень або галоген;

R³ - водень;

R⁴ - водень або галоген,

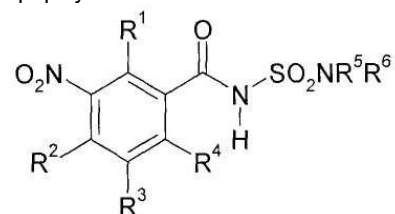
де щонайменше один з залишків R² - R⁴ означає фтор;

та R⁵ та R⁶ означають C₁-C₆-алкіл.

з іншого - досягається високий вихід та чистота цільового продукту.

Несподівано було знайдено, що ця задача вирішується за допомогою способу, за яким хлориди м-нітробензойної кислоти формули II взаємодіють з аміносурфонами формули III у присутності 1,5-3 еквівалентів основ формули IV у перерахунку на аміносурфони формули III, вказані вище, що включає стадію а) у якій аміносурфони формули III взаємодіють з 0,1-1,3 еквівалентами основи формули IV, та стадію б) у якій реакційна суміш, утворена у стадії а), взаємодіє з хлоридами м-нітро-бензойної кислоти формули II та залишковою кількістю основи формули IV, у розчині.

Відповідно до зазначеного вище, даний винахід стосується способу одержання сульфонамідів формули I



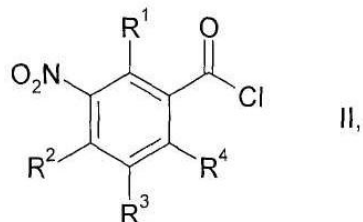
, I,

де замісники мають наступні значення:

R¹, R², R³ та R⁴ водень, галоген, ціано, нітро, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси або C₁-C₆-галогеналкокси;

R^5 та R^6 водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -алкініл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкеніл, C_1 - C_6 -алкокси, феніл або бензил;

реакцією хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули II



де замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають вказані вище значення;

з аminosульфонами формули III



де замісники R^5 та R^6 мають вказані вище значення;

у присутності В еквівалентів основи формули IV, визначеної вище, де на стадії а) аminosульфону формули III взаємодіє з В1 еквівалентів основи формули IV, та на стадії б) реакційна суміш зі стадії а) взаємодіє з хлоридом м-нітро-бензойної кислоти формули II та В2 еквівалентів основи формули IV;

де В являє собою 1,5-3 еквівалентів основ формули IV у перерахунку на аminosульфону формули III;

В1 являє собою частину від В та знаходиться у межах 0,1-1,3 еквівалентів основи формули IV у перерахунку на аminosульфону III; та

В2 являє собою частину В та є різницею між В та В1.

Сульфонаміди формули I, одержані способом за даним винаходом, можуть містити, в залежності від типу заміщення, декілька хіральних центрів, та існувати у вигляді суміші енантіо- або діастереомерів. Об'єктом винаходу є, таким чином, спосіб одержання як чистих енантіо- або діастереомерів, так і їхніх сумішей.

Для замісників R^1 - R^6 , а також R^a , R^b та R^c , вказані органічні частини молекул означають збірні поняття для індивідуальних переліків окремих групових членів. Усі вуглецеві ланцюги, а також усі алкіл-, галогеналкіл-, алкокси- та галогеналкоксиланцюги можуть бути як розгалужені, так і нерозгалужені. Якщо не вказано інше, то галогенові замісники означають, переважно, від одного до 5 однакових чи різних атомів галогенів. Галоген означає відповідно фтор, хлор, бром або йод.

Надалі, наприклад:

C_1 - C_4 -алкіл означає: наприклад метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл та 1,1-диметилетил;

C_1 - C_6 -алкіл означає: C_1 - C_4 -алкіл, як вказано вище, а також наприклад н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, н-гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-

диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл та 1-етил-3-метилпропіл;

C_1 - C_4 -галогеналкіл означає: C_1 - C_4 -алкільний залишок, як вказано вище, частково чи повністю заміщений фтором, хлором, бромом та/або йодом, а також, наприклад хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 2-фторетил, 2-хлоретил, 2-брометил, 2-йодетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил, 2-фторпропіл, 3-фторпропіл, 2,2-дифторпропіл, 2,3-дифторпропіл, 2-хлорпропіл, 3-хлорпропіл, 2,3-дихлорпропіл, 2-бромпропіл, 3-бромпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, 3,3,3-трихлорпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл, гептафторпропіл, 1-(фторметил)-2-фторетил, 1-(хлорметил)-2-хлоретил, 1-(бромметил)-2-брометил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил та нона-фторбутил;

C_1 - C_6 -галогеналкіл означає: C_1 - C_4 -галогеналкіл як вказано вище, а також, наприклад, 5-фторпентил, 5-хлорпентил, 5-бромпентил, 5-йодпентил, ундекафторпентил, 6-фторгексил, 6-хлоргексил, 6-бромгексил, 6-йодгексил та тридекафторгексил;

C_2 - C_6 -алкенілозначає: наприклад етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-метил-1-бутеніл, 2-метил-1-бутеніл, 3-метил-1-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-3-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-1-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-і-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-1-пентеніл, 2-метил-1-пентеніл, 3-метил-1-пентеніл, 4-метил-1-пентеніл, 1-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-1-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,2-диметил-3-бутеніл, 1,3-диметил-1-бутеніл, 1,3-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-1-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 3,3-диметил-1-бутеніл, 3,3-диметил-2-бутеніл, 1-етил-1-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-1-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл, 1-етил-2-метил-1-пропеніл та 1-етил-2-метил-2-пропеніл;

C_2 - C_6 -алкініл означає: наприклад етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-метил-2-пропініл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-метил-2-бутиніл, 1-метил-3-бутиніл, 2-метил-3-бутиніл, 3-метил-1-бутиніл, 1,1-диметил-2-пропініл, 1-етил-

2-пропініл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл, і-метил-2-пентинил, 1-метил-3-пентинил, 1-метил-4-пентинил, 2-метил-3-пентинил, 2-метил-4-пентинил, 3-метил-1-пентинил, 3-метил-4-пентинил, 4-метил-1-пентинил, 4-метил-2-пентинил, 1,1-диметил-2-бутинил, 1,1-диметил-3-бутинил, 1,2-диметил-3-бутинил, 2,2-диметил-3-бутинил, 3,3-диметил-1-бутинил, 1-етил-2-бутинил, 1-етил-3-бутинил, 2-етил-3-бутинил та 1-етил-1-метил-2-пропініл;

C₃-C₆-циклоалкіл означає: наприклад циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептіл;

C₃-C₇-циклоалкеніл означає: наприклад 1-циклопропеніл, 2-циклопропеніл, 1-циклобутеніл, 2-циклобутеніл, 1-циклопентеніл, 2-циклопентеніл, 1,3-циклопентадієніл, 1,4-циклопентадієніл, 2,4-циклопентадієніл, 1-циклогексеніл, 2-циклогексеніл, 3-циклогексеніл, 1,3-циклогексадієніл, 1,4-циклогексадієніл, 2,5-циклогексадієніл; 1-циклогептеніл, 3-циклогептеніл, 4-циклогептеніл, 3,5-циклогептідаєніл, 2,4-циклогептідаєніл, 1,3-циклогептідаєніл, 1,3,5-циклогептатрієніл, 2,4,6-циклогептатрієніл;

C₁-C₄-алкокси означає: наприклад метоксі, етоксі, пропоксі, 1-метилетоксі, Бутоксі, 1-метилпропоксі, 2-метилпропоксі та 1,1-диметилетоксі;

C₁-C₆-алкокси означає: C₁-C₄-алкокси як вказано вище, а також наприклад пентоксі, 1-метил бутоксі, 2-метилбутоксі, 3-метоксилбутоксі, 1,1-диметилпропоксі, 1,2-диметилпропоксі, 2,2-диметилпропоксі, 1-етилпропоксі, гексокси, 1-метилпентоксі, 2-метилпентоксі, 3-метилпентоксі, 4-метилпентоксі, 1,1-ди-метилбутоксі, 1,2-диметилбутоксі, 1,3-диметилбутоксі, 2,2-диметилбутоксі, 2,3-диметилбутоксі, 3,3-диметилбутоксі, 1-етилбутоксі, 2-етилбутоксі, 1,1,2-три-метилпропоксі, 1,2,2-триметилпропоксі, 1-етил-1-метилпропоксі та 1-етил-2-метилпропоксі;

C₁-C₄-галогеналкокси означає: C₁-C₄-алкоксильний залишок, як вказано вище, частково чи повністю заміщений фтором, хлором, бромом та /або йодом, а також, наприклад, фторметоксі, дифторметоксі, трифторметоксі, хлордифторметоксі, бромдифторметоксі, 2-фторетоксі, 2-хлоретоксі, 2-бромметоксі, 2-йодетоксі, 2,2-дифторетоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2-хлор-2-фторетоксі, 2-хлор-2,2-дифторетоксі, 2,2-дихлор-2-фторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, пентафторетоксі, 2-фторпропоксі, 3-фторпропоксі, 2-хлорпропоксі, 3-хлорпропоксі, 2-бромпропоксі, 3-бромпропоксі, 2,2-дифторпропоксі, 2,3-дифторпропоксі, 2,3-дихлорпропоксі, 3,3,3-трифторпропоксі, 3,3,3-трихлорпропоксі, 2,2,3,3,3-пентафторпропоксі, гептафторпропоксі, 1-(фторметил)-2-фторетоксі, 1-(хлорметил)-2-хлор-етоксі, 1-(бромметил)-2-брометоксі, 4-фторбутоксі, 4-хлорбутоксі, 4-бромбутоксі та нонафторбутоксі;

C₁-C₆-галогеналкокси означає: C₁-C₄-галогеналкокси, як вказано вище, а також, наприклад 5-фторпентоксі, 5-хлорпентоксі, 5-бромпентоксі, 5-йодпентоксі, ундекафторпентоксі,

6-фторгексокси, 6-хлоргексокси, 6-бромгексокси, 6-йодгексокси та тридекафторгексокси;

У найбільш переважних втіленнях способу за даним винаходом замісники R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та R⁶ мають такі значення, де ці замісники окремо чи у комбінації являють найбільш переважне втілення способу за даним винаходом:

Переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R¹ означає водень, галоген або C₁-C₆-алкіл;

переважно, водень або галоген;

більш переважно, водень, фтор або хлор;

особливо переважно, водень;

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R² означає водень, галоген, ціано, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

переважно, водень або галоген;

більш переважно, водень, фтор або хлор;

особливо переважно, водень або фтор,

найбільш переважно, водень;

аналогічно, найбільш переважно, фтор.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R² означає водень або галоген;

переважно, галоген;

більш переважно, фтор або хлор;

особливо переважно, фтор.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R³ означає водень, галоген або C₁-C₆-алкіл;

переважно, водень або галоген;

більш переважно, водень, фтор або хлор;

особливо переважно, водень.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R⁴ означає водень, галоген, ціано, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

переважно, водень, галоген або ціано;

більш переважно, водень, фтор, хлор або ціано;

особливо переважно, водень, хлор або ціано,

найбільш переважно, водень;

аналогічно, найбільш переважно, хлор або ціано;

ще найбільш переважно, хлор.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R⁴ означає галоген або ціано;

переважно, галоген;

більш переважно, фтор або хлор;

особливо переважно, хлор.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R⁴ означає водень, галоген або ціано;

переважно, водень або галоген;

більш переважно, водень, фтор або хлор;

особливо переважно, водень або хлор.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R⁵ та R⁶ незалежно означають

водень, C₁-C₆-алкіл або C₂-C₆-алкеніл;

переважно, водень або C₁-C₆-алкіл;

більш переважно, C₁-C₆-алкіл;

особливо переважно, C₁-C₄-алкіл.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^5 означає водень або C_1 - C_6 -алкіл;
переважно, водень або C_1 - C_4 -алкіл;
більш переважно, C_1 - C_4 -алкіл;
особливо переважно, метил.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^6 означає водень або C_1 - C_6 -алкіл;
переважно, водень або C_1 - C_4 -алкіл;
більш переважно, C_1 - C_4 -алкіл.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом замісники R^1, R^2, R^3, R^4 мають значення, вказані вище, зокрема, як переважні значення, вказані вище, де, щонайменше, один із залишків R^1 - R^4 означає фтор.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом, замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають такі значення:

R^1 водень;
 R^2 водень або галоген;
переважно, галоген;
більш переважно, фтор;
 R^3 водень; та
 R^4 водень, хлор або ціано,
переважно, хлор або ціано;
більш переважно, хлор.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом, замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають такі значення:

R^1 водень;
 R^2 водень або галоген;
переважно, галоген;
більш переважно, фтор;
 R^3 водень;
та R^4 водень або галоген,
переважно, водень або хлор;
більш переважно, хлор,
аналогічно, більш переважно, водень.

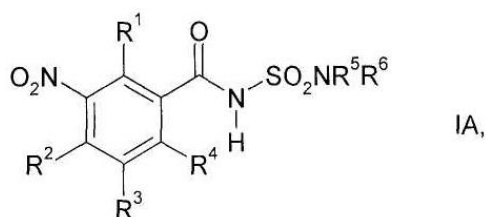
Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом, замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають такі значення:

R^1 водень;
 R^2 фтор;
 R^3 водень; та
 R^4 галоген,
переважно, хлор.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом, замісники R^1, R^2, R^3, R^4 та R^5 мають такі значення:

R^1 водень;
 R^2 водень або галоген;
переважно, галоген;
більш переважно, фтор;
 R^3 водень; та
 R^4 водень або галоген,
переважно, водень або хлор;
більш переважно, хлор,
аналогічно, більш переважно, водень;
 R^5 та R^6 водень, C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл;
переважно, водень або C_1 - C_6 -алкіл;
більш переважно, C_1 - C_6 -алкіл;
особливо переважно, C_1 - C_4 -алкіл.

У переважному втіленні способу за даним винаходом одержують сульфонаміди формули IA



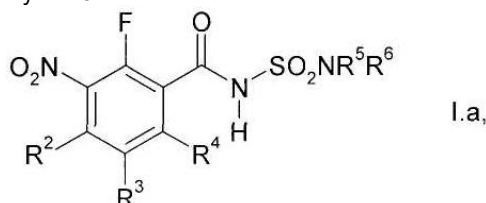
де замісники мають наступні значення:

R^1, R^2, R^3 та R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -галогеналкокси; та

де, щонайменше, один з залишків R^1 - R^4 означає фтор, а

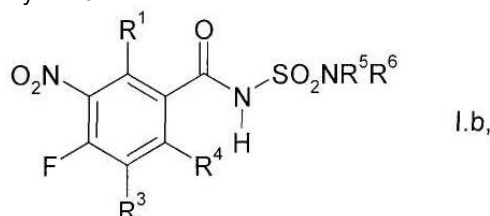
R^5 та R^6 - водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_6 -алкеніл, C_3 - C_6 -алкініл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкеніл, C_1 - C_6 -алкокси, феніл або бензил.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом одержують сульфонаміди формули I.a



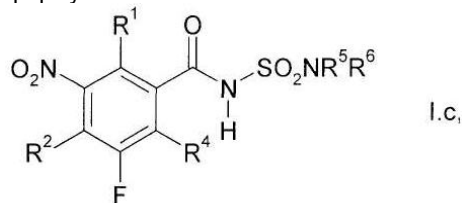
де замісники R^2, R^3, R^4, R^5 та R^6 є такими, як визначено вище, зокрема, як вказано вище для переважних втілень.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом одержують сульфонаміди формули I.b



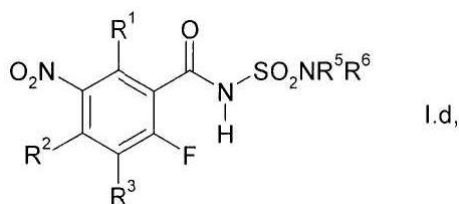
де замісники R^1, R^3, R^4, R^5 та R^6 є такими, як визначено вище, зокрема, як вказано вище для переважних втілень.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом можна одержати сульфонаміди формули I.c



де замісники R^1, R^2, R^4, R^5 та R^6 є такими, як визначено вище, зокрема, як вказано вище для переважних втілень.

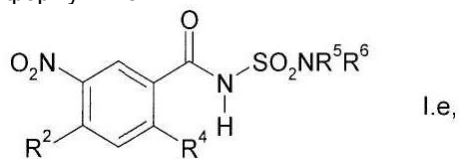
Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом можна одержати сульфонаміди формули I.d



I.d,

де замісники R^1, R^2, R^3, R^5 та R^6 є такими, як визначено вище, зокрема, як вказано вище для переважних втілень.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом можна одержати сульфонаміди формули I.e



I.e,

де замісники R^2, R^4, R^5 та R^6 є такими, як визначено вище, зокрема, як вказано вище для переважних втілень, та де, щонайменше, один із залишків R^2 та R^4 означає фтор.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом, положення замісників по відношенню один до одного, являють собою незалежно від комбінації, у якій вони наведені, найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

Хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II та аміносурфони формули III можуть реагувати в еквімолярних кількостях.

Придатними є молярні кількості, де хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, переважно, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA та аміносурфони формули III реагують між собою у співвідношеннях, 1:0,9-1,8; переважно 1:0,9-1,5; більш переважно 1:0,9-1,2; особливо переважно 1:0,95-1,2; найбільш переважно 1:0,95-1,1 у перерахунку на II, переважно IIA, з утворенням III.

Реакцію за даним винаходом - взаємодію хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II з аміносурфонами формули III, здійснюють, зазвичай, при температурах від -30°C до 120°C , переважно, від -10°C до 100°C , особливо переважно, від 0°C до 80°C , в інертному органічному розчиннику у присутності 1,5-3 еквівалентів основи формули IV у перерахунку на аміносурфони формули III, у присутності каталізатору, якщо необхідно.

Придатними розчинниками є аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, гептан, циклогексан та суміші C_5 - C_8 -алканів, ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, о-, м- та п-ксиліл, галогензаміщені вуглеводні, такі, як метиленхлорид, хлор-форм, дихлоретан та хлорбензол, ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол та тетрагідрофуран, такі ефіри, як етилацетат, пропілацетат, н-бутилацетат, метилізобутират, ізобутилацетат; а також диметилсульфоксид, диметилформамід та диметилацетамід; особливо переважно, ароматичні вуглеводні та галогензаміщені вуглеводні.

Також можна використовувати суміші вказаних розчинників та суміші вказаних розчинників з водою.

Реакцію за даним винаходом хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули II з аміносурфонами формули III з утворенням сульфонамідів формули I здійснюють у присутності 1,5-3 еквівалентів основи формули IV у перерахунку на аміносурфони формули III. Ці 1,5-3 еквівалентів основи формули IV являють собою повну кількість основи "B", що використовують у способі за даним винаходом.

На стадії а) спосіб за даним винаходом включає взаємодію аміносурфонів формули III з 0,1-1,3 еквівалентами основи у перерахунку на аміносурфони формули III. Ці 0,1-1,3 еквівалентів основи IV являють собою частину від усієї кількості основи B, та можуть бути також позначені як кількість основи "B1".

У стадії б) спосіб за даним винаходом включає взаємодію реакційної суміші, що була утворена на стадії а), з хлоридами м-нітро-бензойної кислоти формули II та остаточне випаровування усієї кількості основи B до кількості B1. Остаточне випаровування основи B проводять також до кількості основи "B2".

Таким чином, використовують таке співвідношення між B, B1 та B2: $B1+B2=B$.

Як основи формули IV можна використовувати такі неорганічні сполуки, як гідроксиди лужних та лужноземельних металів, такі, як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію та гідроксид кальцію, такі оксиди лужних та лужноземельних металів, як оксид літію, оксид натрію, оксид кальцію та оксид магнію, такі гідриди лужних та лужноземельних металів, як гідрид літію, гідрид натрію, гідрид калію та гідрид кальцію, такі амідні лужних та лужноземельних металів, як амід літію, амід натрію та амід калію, такі карбонати лужних та лужноземельних металів, як карбонат літію, карбонат калію та карбонат кальцію, а також такі гідрокарбонати лужних металів, як гідрокарбонат натрію, такі алкоголяти лужних та лужноземельних металів, як метаноляти натрію, метаноляти калію, трет-бутаноляти калію, трет-пентаноляти калію та диметоксимагній, а також такі органічні основи, як, наприклад, третинні аміни, такі, як триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін та N-метилпіперидин, піридин, такі заміщені піридини, як коллідін, лутидин та 4-диметиламінопіридин, а також такі біциклічні аміни, як, наприклад, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU) та 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN).

Особливо переважними є гідроксиди лужних та лужноземельних металів та третинні аміни.

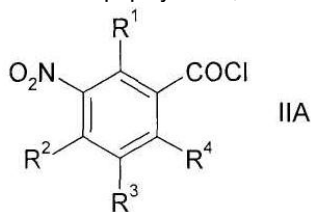
Особливо переважними є гідроксиди лужних та лужноземельних металів, найбільш переважними є гідроксиди лужних металів.

Використовують 1,5-3 еквівалентів основи IV (повна кількість основи B) у перерахунку на аміносурфони формули III.

Більш переважно, B становить 1,8-2,5 еквівалентів у перерахунку на аміносурфони формули III.

Особливо переважними є 1,8-2,5 еквівалентів у перерахунку на хлориди м-нітро-бензойної кис-

лоти формули II, особливо переважно, у перерахунку на фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA,



де замісники мають наступні значення:

R^1, R^2, R^3 та R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -галогеналкокси;

де, щонайменше, один із залишків R^1 - R^4 означає фтор;

Переважно, на стадії а) способу за даним винаходом, розчиняють аміносольфони формули III в інертному розчиннику. Після цього, додають В1 еквівалентів основи формули IV, тобто, від 0,1 до 1,3 еквівалентів, переважно, 0,1-1 еквівалентів, більш переважно, від 0,2 до 0,95 еквівалентів формули IV. Особливо переважним є додавання основи формули IV протягом деякого періоду часу. Більш переважно, В1 еквівалентів основи формули IV додають безперервно, особливо переважно, безперервно з постійною швидкістю протягом певного періоду часу.

Цей період додавання В1 еквівалентів основи IV у стадії с) може становити від 1 хвилини аж до 20 годин. Загалом, цей період становить від 1 хвилини до 6 годин, переважно, від 1 хвилини до 3 годин.

Можна також, переважно, у варіантах, що були описані вище, додавати аміносольфони формули III до заданої кількості основи В1, зокрема, до переважної заданої кількості основи В1.

Переважно, на стадії b) способу за даним винаходом хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, переважно, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, переважно, розводять в інертному розчиннику, а також В2 еквівалентів основи формули IV з реакційною сумішшю, що одержали на стадії а), переважно також розводять в інертному розчиннику.

Переважно, на стадії b) додають хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, а також В2 еквівалентів основи формули IV у той самий час (= паралельне додавання), більш переважно, у той самий час протягом деякого періоду часу, особливо переважно, у той самий час безперервно протягом деякого періоду часу, найбільш переважно, у той самий час безперервно рівномірно протягом деякого часу до реакційної суміші, утвореній на стадії а).

Цей період додавання хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули II, а також В2 еквівалентів основи IV у стадії b) може становити від 1 хвилини аж до 20 годин. Загалом, цей період становить від 1 хвилини до 6 годин, переважно, від 1 хвилини до 3 годин.

Можна також, переважно, в описаних вище варіантах, реакційну суміш, що утворилась у стадії а), а також кількість В2 основи, у той самий час,

переважно, протягом деякого періоду часу, додавати до хлоридів м-нітро-бензойної кислоти II, переважно, розведеному в інертному розчиннику.

Далі, можна хлориди м-нітро-бензойної кислоти II, переважно фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, піддавати реакції також у вигляді речовин, тобто, наприклад, у вигляді їх розплавів, з аміносольфоном формули III, де III, переважно, розчинено в інертному розчиннику, у присутності основи, переважно, як описано вище.

Ще в одному варіанті втілення способу за даним винаходом, можна також проводити реакцію у багатофазній водній системі. Цей варіант є переважним.

Ще в одному варіанті втілення способу за даним винаходом можна також проводити реакцію у багатофазній водній системі з каталізатором фазового переносу (РТС) та без нього.

Переважно, реакцію здійснюють у багатофазній водній системі з каталізатором фазового переносу.

Переважними є реакції у водній багатофазній системі у присутності каталізаторів фазового переносу, таких, як четвертинні солі амонію, солі фосфору, полігліколі та краунефіри.

Придатним є використання четвертинних солей амонію - тетра (C_1 - C_{18})алкіл-аммоній-фториду, -хлориду, -бромиду, -йодиду, -гідросульфату, -гідроксиду, -перхлорату, борату, -дигорату або -тетрафторборату, таких, як тетраметиламоній-фторид-тетра гідрат, тетраметиламоній-хлорид, тетраметиламоній-бромід, тетраметиламоній-йодид, тетраметиламоній-гідроксид, метилтрибутиламоній хлорид (наприклад ALIQUAT® 175), метилтриоктиламоній-хлорид, метилтрикаприламоній-хлорид (наприклад ALIQUAT® 336, ALIQUAT® HTA1), тетраетиламоній-хлорид, тетраетиламоній-хлорид-гідрат, тетраетиламоній-бромід, тетраетиламоній-гідроксид, тетрабутиламоній-фторид, тетрабутиламоній-фторид-тригідрат, тетрабутиламоній-хлорид, тетрабутиламоній-бромід, тетрабутиламоній-йодид, тетрабутиламоній-гідросульфат, тетрабутиламоній-гідроксид, тетрабутиламоній-перхлорат, тетрабутиламоній-тетрафтороборат, тетрапропіламоній хлорид, тетрапропіламоній-бромід, тетрапропіламоній-гідроксид, тетрагексіламоній-бромід, тетрагексіламоній-йодид, тетраоктиламоній-бромід, цетилтриметиламоній-бромід, додецилтриметиламоній-бромід, додецилтриметиламоній-хлорид, C_{12} - C_{14} -алкілтриметиламоній-дигорат, N-феніл(C_1 - C_{18})триалкіламоній-фторид, -хлорид або -бромід, такий, як фенілтриметиламоній-хлорид; N-бензил(C_1 - C_{18})триалкіламоній-фторид, -хлорид або -бромід, такий, як бензилтриметиламоній-хлорид, бензилтриетиламоній-хлорид, бензилтриетиламоній-бромід, бензилтрибутиламоній-бромід; піридин- фторид, -хлорид або -бромід, такий, як 1-цетил-піридин-хлорид-моногідрат, цетил-піридин-бромід.

Придатними солями фосфору є, наприклад, тетрафенілфосфонійхлорид або -бромід, бензилтрифенілфосфоній-хлорид, бензилтрифенілфос-

фоній-бромід; алкіл-феніл-фосфоній-хлорид, -бромід, -йодид, -ацетат, такі, як метилтрифеніл-фосфоній-бромід, етилтрифенілфосфоній-бромід, етилтрифенілфосфоній-йодид, етилтрифенілфосфоній-ацетат, бутилтрифеніл фосфоній-хлорид, бутилтрифенілфосфоній-бромід; тетраалкіл-(C₁-C₁₈)-фосфонійхлорид або -бромід, такий, як тетрабутилфосфонійбромід.

Придатними полігліколями та краунефірами є, наприклад діетиленгліколь дибутіловий ефір ("бутил диглім"), 18-краун-6 та дибензо-18-краун-6.

Переважаючими є тетра-(C₁-C₁₈)-алкіламоній-гідросульфат та тетра-(C₁-C₁₈)-алкіламоній-хлорид, більш переважно тетра-(C₁-C₆)-алкіламоній-гідросульфат та тетра-(C₁-C₆)-алкіламоній-хлорид.

Особливо переважними є тетра-(C₁-C₁₈)-алкіламоній-хлорид, найбільш переважним є тетра-(C₁-C₆)-алкіламоній-хлорид.

Поряд з цим переважним є використання тетрабутиламоній-фториду, тетрабутиламоній-гідросульфату, метилтрибутиламоній-хлориду, тетрапропіламоній-хлориду, тетрапропіламоній-бромиду, бензилтрифенілфосфоній-хлориду, бензилтрифенілфосфоній-бромиду або дибензо-18-краун-6.

Зазвичай, використовують каталізатор фазового переносу у кількості аж до 20 мол %, переважно, від 0,5 до 5 мол %, та, зокрема, від 0,3 до 2 мол. - %, у перерахунку на хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, переважно, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.

Більш переважно кількість каталізатору фазового переносу становить 0,01-20 мол%, особливо переважно, 0,05-5 мол%, ще більш переважно - 0,1-2 мол%, у перерахунку на хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, переважно, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.

Багатофазова система містить одну водну фазу та, щонайменше, одну органічну рідку фазу. Разом з цим можна проводити реакцію у твердій фазі. Водна фаза являє собою, переважно, розчин гідроксидів чи карбонатів лужних або лужноземельних металів у воді.

Відносно придатним є використання гідроксидів чи карбонатів лужних або лужноземельних металів, вказаних вище. Особливо переважними є гідроксиди лужних або лужноземельних металів, особливо гідроксид натрію або гідроксид калію.

Переважаючими для використання як органічної фази є аліфатичні, циклоаліфатичні, або ароматичні, за необхідності, галогензаміщені вуглеводні, циклічні або аліфатичні ефіри або їх суміші, де використовують аліфатичні, циклоаліфатичні або ароматичні, за необхідності, галогензаміщені вуглеводні, циклічний або аліфатичний ефір, як вказано вище.

Якщо як органічну фазу використовують розчинник, що змішується з водою, то реакцію можна проводити без каталізатору фазового переносу.

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом, багатофазна система складається з водного розчину гідроксиду калію чи на-

трію, як водної фази та з толуолу, хлорбензолу, діоксану, дихлоретану, дихлорметану, тетрагідрофурану або метилтетрагідрофурану, наприклад, з сумішей цих органічних розчинників як органічної фази.

В особливо переважному втіленні способу за даним винаходом, багатофазна система складається з водного розчину гідроксиду калію чи натрію, як водної фази та, за необхідності, галогензаміщених ароматичних вуглеводнів, таких, як, наприклад толуол, ксилол або хлорбензол, найбільш переважно, з галогензаміщених ароматичних вуглеводнів, таких, як, наприклад хлорбензол, наприклад, з сумішей цих органічних розчинників як органічної фази.

Придатна багатофазна система може містити, наприклад, хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, переважно, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, та каталізатор фазового переносу без додаткового розчинника або в одному органічному розчиннику чи суміші розчинників.

Потім водний розчин кількості В2 основи, та реакційну суміш, що утворилася на стадії а) змішують та після змішування, або під час змішування доводять до вказаної температури та проводять реакцію до кінця.

Переважно корисним є використання багатофазових систем у стадії а) способу за даним винаходом для одержання аміносольфону формули III в інертному розчиннику. Також, додають В1 еквівалентів основи формули IV, тобто, 0,1-1,3 еквівалентів, переважно 0,1-1 еквівалентів, більш переважно 0,2-0,7 еквівалентів основи формули IV, що є сприятливим для переносу протягом деякого часу.

Також, корисним є використання багатофазових систем у стадії b), де, переважно, спочатку додають каталізатор фазового переносу до реакційної суміші, що утворилася на стадії а). Потім додають хлорид м-нітро-бензойної кислоти формули II, а також кількість В2 основи. Особливо переважно, паралельно додають хлорид м-нітро-бензойної кислоти формули II та кількість В2 основи, більш переважно - паралельно та через деякий час повертають у реакційну суміш, що утворилася на стадії а).

Переважно корисним є використання багатофазових систем у стадії b) способу за даним винаходом, де спочатку хлорид м-нітро-бензойної кислоти формули II, а також кількість В2 основи додають до реакційної суміші, що утворилася на стадії а), а потім додають каталізатор фазового переносу.

Реакцію можна проводити під нормальним тиском, зменшеним чи збільшеним тиском, за необхідності при безперервному або періодичному пропусканні інертного газу.

Закінчення реакції може бути визначено фахівцем у цій галузі за відомими методами.

Реакційні суміші обробляють відомими способами. Зазвичай, розчинник видаляють стандартними способами, наприклад, випаровуванням. Можна також розчиняти продукт у воді, та органічному розчиннику, що не змішується з водою, екст-

рагувати усі домішки водою, за необхідності підкисленою, сушити та видаляти розчинник під зменшеним тиском. Подальша очистка відома фахівцю у цій галузі, це, наприклад, перекристалізація, осадження (наприклад, шляхом додавання неполярних розчинників, таких, як пентан, циклогексан, гептан або толуол, або суміші вказаних розчинників) або хроматографічне розділення. У разі використання багатофазової системи, зазвичай, застосовують екстракцію. Цільовий продукт можна виділяти шляхом осадження (наприклад, шляхом додавання таких неполярних розчинників, як пентан, циклогексан, гептан або толуол, або суміші вказаних розчинників).

У переважному варіанті втілення способу за даним винаходом після закінчення реакції с) реакційну суміш розводять шляхом додавання води та/або водних розчинів мінеральних кислот, де значення pH водної фази становить ≤ 7 .

Особливо переважні значення pH у водній фазі становить $\text{pH}=2-6,5$, особливо - $\text{pH}=3-5,0$.

Для цього придатними водними мінеральними кислотами будуть водні мінеральні кислоти, відомі фахівцю у цій галузі, такі, як, наприклад соляна кислота, сірчана кислота, азотна кислота або фосфорна кислота.

Потім реакційну суміш обробляють стандартними способами. Зазвичай, фази розділюють, а розчинник видаляють стандартними способами, наприклад, випаровують. Для подальшої очистки можна використовувати такі стандартні процедури, як перекристалізація, (наприклад, також шляхом додавання неполярних розчинників, таких, як пентан, циклогексан, гептан або толуол, або суміші вказаних розчинників). У разі використання багатофазових систем, зазвичай, застосовують екстракцію.

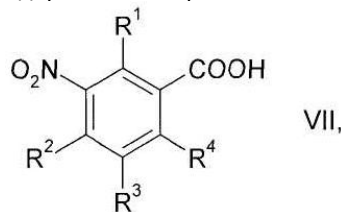
Ще в одному переважному варіанті реакції за даним винаходом розведену реакційну суміш, одержану на стадії с) нагрівають на стадії d) та при цій температурі відбувається розділення фаз. Цей варіант способу за даним винаходом відбувається, переважно, у випадках, коли на стадії с) не утворюється прозорий розчин. Переважно, на стадії с) одержана розведена реакційна суміш швидко нагрівається до температури кипіння, при якій відбувається розділення фаз. Потім, цільовий продукт може бути виділений стандартними способами, як, наприклад, видалення розчинника, та, за необхідності, наступна перекристалізація.

Далі органічну фазу, одержану на стадії d), за необхідності, знов використовують на стадії с) та, за необхідності, у стадії d), та повторюють стадії с) та d) довільну кількість разів, переважно, стільки разів, скільки потрібно.

Для одержання сульфонамідів формули I використовували вказані аміносурфони формули III, що відомі з літератури (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Vol.E11, 1985, S. 1019; Hamprecht et al., Angew.Chem.93, 151, 1981) або можуть бути одержані способами, відомими з літератури.

Для одержання сульфонамідів формули I використовують вказані хлориди м-нітро-бензойної

кислоти II, відомі з літератури, що можуть бути одержані з м-нітро-бензойної кислот формули VII



де замісники мають наступні значення:

R^1, R^2, R^3, R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_1-C_6 -алкокси або C_1-C_6 -галогеналкокси; з одержанням проміжних хлорзаміщених сполук формули VIII.

Відповідно до даного винаходу, існує додатковий спосіб одержання сульфонамідів формули I, вказаних у цій заявці, за яким хлориди м-нітро-бензойної кислоти II одержують з м-нітро-бензойних кислот формули VII та хлорзаміщених проміжних сполук формули VIII.

У найбільш переважних втіленнях способу за даним винаходом замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 хлоридів м-нітро-бензойної кислоти II мають для сульфонамідів формули I вказані значення, зокрема, переважні значення, де незалежно від комбінації замісників, їх розташування являє собою найбільш перевалене втілення способу за даним винаходом.

Переважні втілення реакції м-нітро-бензойних кислот формули VII з хлорзаміщеними проміжними сполуками формули VIII в умовах реакції для вказаних фторованих м-нітро-бензойних кислот формули VIIA з хлорзаміщеними проміжними сполуками формули VIII у присутності каталітичних кількостей похідних фосфінів формули IX, мають наступні значення, зокрема, вказані для переважних втілень.

Зокрема, у рівні техніки (наприклад WO89/02891, WO04/106324, WO04/035545 та US 6,251,829) описані способи одержання фторованих хлоридів бензойної кислоти або фторованих хлоридів бензойних кислот. Тим не менш, в описаних у рівні техніки способах існує проблема розділення фторзаміщених сполук, в.а. коли каталізаторами є, наприклад, N,N-диметиламінопіридин (DMAP) або азотисті основи, такі, як піридин, піколін чи лутидин.

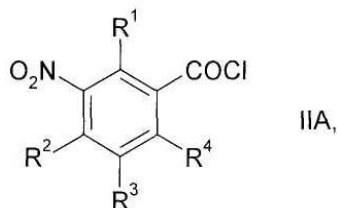
Фториди, що виділяються, мають пошкоджуючу дію наприклад, на устаткування ("фторидна корозія"), тому необхідно ізолювати матеріали від приладів. Крім того, виділення фторидів призводить до утворення домішок, наприклад, побічних продуктів, у цільовому продукті.

Проте, якщо спосіб здійснюють без каталізатора, то виходи є зниженими, через це, наприклад, необхідно підвищувати температуру.

Таким чином, задача даного винаходу також полягає у розробці економічного та ефективного способу одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, в якому, з одного боку, зменшено забруднення фторидами, та одночасно одержують цільовий продукт з високим виходом та високим ступенем очищення.

Несподівано було знайдено, що ця задача вирішується способом, за яким фторовані м-нітро-бензойні кислоти формули VII взаємодіють з проміжними хлорзаміщеними сполуками формули VIII, так, як описано у цій заявці, та реакція проходить у присутності каталітичних кількостей похідних фосфінів формули IX, а також, за необхідності, у присутності кислот Льюїса, у розчині.

Даний винахід стосується способу одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти IIA

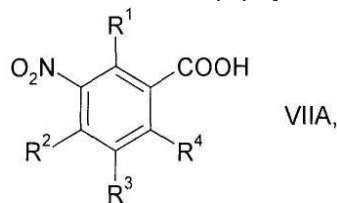


де замісники мають наступні значення:

R^1, R^2, R^3 та R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -галогеналкокси;

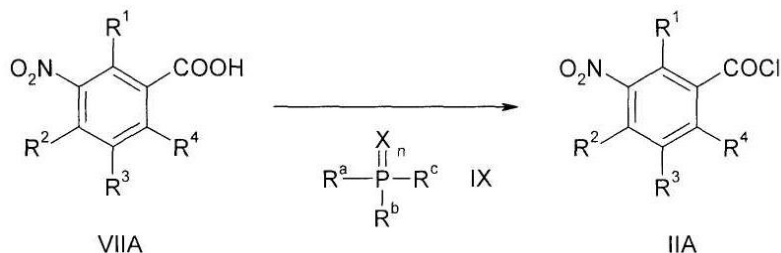
де, щонайменше, один із залишків R^1 - R^4 означає фтор,

шляхом взаємодії фторованих м-нітро-бензойних кислот формули VIIA



де замісники мають наступні значення:

R^1, R^2, R^3, R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -галогеналкокси;



хлорзаміщена сполука формули VIII

де замісники у випадку одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойних кислот формули IIA мають вказані значення.

Ця реакція, зазвичай, відбувається при температурах від 20°C до 160°C , переважно від 20°C до 120°C , особливо переважно від 70°C до 120°C , в інертному розчиннику.

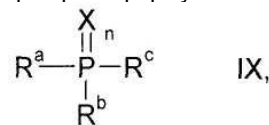
Тиск реакції у способі за даним винаходом може знаходитись, наприклад, у діапазоні від 500 мБар до 10 Бар. Переважно, реакцію проводять у діапазоні нормального тиску, тобто, у діапазоні від 0,9 до 1,2 Бар.

Період часу, необхідний для проведення реакції, зазвичай, знаходиться у діапазоні від 1 години

де, щонайменше, один із залишків R^1 - R^4 означає фтор;

з хлорзаміщеними проміжними сполуками формули VIII,

що описані у цій заявці, де реакція відбувається у присутності каталітичних кількостей похідних фосфінів формули IX



де замісники мають наступні значення:

R^a, R^b, R^c C_1 - C_6 -алкіл або феніл, що можуть бути заміщені, за необхідності, C_1 - C_4 -алкілом;

X кисень чи зв'язані простим зв'язком два атоми хлору;

n 0 або 1

Додатково даний винахід стосується способу одержання фторованих сульфонамідів формули IA (= сульфонамід I, де, щонайменше, один з залишків R^1 - R^4 означає фтор), що відрізняється тим, що фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, необхідні для цього, одержують способом, вказаним вище, зі фторованих м-нітро-бензойних кислот формули VII.

Наступні переважні втілення реакції фторованих м-нітро-бензойних кислот формули VIIA з проміжними хлорзаміщеними сполуками формули VIII у присутності каталітичних кількостей похідних фосфінів формули IX, де вони, незалежно від комбінації, являють собою найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

Цей спосіб за даним винаходом одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойних кислот IIA включає реакцію фторованих м-нітро-бензойних кислот формули VIIA з проміжними хлорзаміщеними сполуками формули VIII у присутності каталітичних кількостей похідних фосфіну формули IX:

до 24 годин, зокрема у діапазоні від 2 годин 8 годин.

Спосіб за даним винаходом може бути здійснений, в принципі, у твердому стані. Переважно, проте, спосіб за даним винаходом здійснюють в інертному органічному розчиннику.

В принципі, можна використовувати усі розчинники, що здатні, щонайменше, частково розчинити фторовані м-нітро-бензойні кислоти формули VIIA, хлорзаміщені проміжні сполуки та похідну фосфіну III, переважно, повністю розчинити за умов проведення реакції.

Придатними розчинниками є, наприклад, аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, цикло-

гексан та суміш C₅-C₈-алканів, такі ароматичні вуглеводні, як толуол, о-, м- та п-ксилол, галогензаміщені вуглеводні, такі, як метиленхлорид, хлорформ та хлорбензол, такий ефір, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол та тетрагідрофуран, особливо переважно, ароматичні вуглеводні або галогензаміщені вуглеводні.

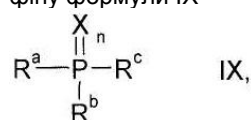
Можна також використовувати суміші вказаних розчинників.

Як проміжні хлорзаміщені сполуки формули VIII, зазвичай використовують хлорзаміщену проміжну сполуку, таку, як оксалілхлорид, фосфотрихлорид, фосфопентахлорид, тіонілхлорид, фосфорилхлорид (POCl₃). Крім того, використовують також відомі газоподібні чи рідкі фосген, відповідний димер (трихлорметиловий ефір хлормурашиної кислоти, "дифосген") або відповідний тример (біс(трихлорметиловий ефір карбонової кислоти), "трифосген") (порівн. R.Beckert et al., Organikum, 22. Auflage 2004, S. 496-499).

Переважно, проміжною хлорзаміщеною сполукою VIII є оксалілхлорид, фосфотрихлорид, фосфопентахлорид, тіонілхлорид та фосфорилхлорид (POCl₃); більш переважно - тіонілхлорид.

Фторовані м-нітро-бензойні кислоти формули VIIA та проміжні хлорзаміщені сполуки формули VIII взаємодіють, зазвичай, в еквімолярній кількості. Сприятливим буде використання проміжної хлорзаміщеної сполуки формули VIII у надлишку у перерахунку на м-нітро-бензойну кислоту формули VIIA. Переважно, використовують проміжну хлорзаміщену сполуку формули VIII та фторовану м-нітро-бензойну кислоту формули VIIA у співвідношенні 2:1, особливо переважно, 1,5:1.

Як каталізатори використовують похідні фосфіну формули IX



де замісники мають наступні значення:

R^a, R^b, R^c C₁-C₆-алкіл або феніл, що можуть бути, за необхідністю, заміщені C₁-C₄-алкілом;

X кисень чи зв'язані простим зв'язком два атоми хлору;

n 0 або 1.

Переважно використовують трифенілфосфін, трифенілфосфіноксид (TRPO), трифенілдіхлорфосфан, три-(C₁-C₆-алкіл)фосфін, три-(C₁-C₆-алкіл)фосфіноксид, а також три-(C₁-C₆-алкіл)дихлорфосфан;

особливо переважно, трифенілфосфін, трифенілфосфіноксид та три-(C₁-C₆-алкіл)фосфіноксид;

найбільш переважно, трифенілфосфіноксид;

Похідні фосфіну формули IX зазвичай використовують у кількостях від 0,01 до 5 мол%, переважно, від 0,1 до 1 мол %, особливо переважно, від 0,1 до 0,5 мол% у перерахунку на визначену кількість фторованої м-нітро-бензойної кислоти формули VII.

Крім того, спосіб за даним винаходом може бути здійснений у присутності кислот Льюїса. Як кислоти Льюїса використовують звичайні кислоти

Льюїса (порівн. наприклад Lewis Acids in Organic Synthesis, ed.H. Yamamoto, Vol.1 та 2, Weinheim 2000).

Як кислоти Льюїса використовують, зокрема, сполуки бору, такі, як боргалогеніди (наприклад BF₃, BCl₃, BF₃-ефірат), борну кислоту (H₃BO₃), ангідрид борної кислоти, ефір борної кислоти (наприклад три-C₁-C₄-алкільний ефір борної кислоти), борат (наприклад борат натрію/боракс), боронові кислоти (наприклад C₁-C₆-алкілборонові кислоти, арилборонові кислоти, зокрема, фенілборонову кислоту), C₁-C₄-алкіловий ефір боронової кислоти (наприклад C₁-C₄-алкіловий ефір C₁-C₆-алкілборонової кислоти, -C₁-C₄-алкіловий ефір арилборонової кислоти), циклічні ефіри борної кислоти (наприклад трис(C₁-C₄-алкокси)бороксін, зокрема триметоксйбороксін, та тріетаноламінборат).

Особливо переважними є борна кислота, три-C₁-C₄-алкіловий ефір борної кислоти або циклічні ефіри борної кислоти.

Кислоти Льюїса зазвичай використовують у кількостях від 0,01 до 5 мол%, переважно, від 0,1 до 1 мол%, у перерахунку на визначену кількість м-нітро-бензойної кислоти формули II.

Спосіб може бути здійснений як безперервно, так і постадійно (через напівстадії).

У способі за даним винаходом змішують сполуки та реагенти, у принципі, у довільному порядку, тобто, реагенти та похідні фосфіну формули IX, а також, за необхідності, кислоту Льюїса, вони можуть бути окремо, одночасно або послідовно поміщені у реакційну судину для проведення реакції.

Сприятливою є взаємодія фторованих м-нітро-бензойних кислот формули VIIA та похідних фосфіну формули IX, а також, за необхідності, кислоти Льюїса в інертному розчиннику, та змішування, наприклад, при інтенсивному перемішуванні, із проміжною хлорзаміщеною сполукою формули VIII. Крім того, можна змішувати проміжну хлорзаміщену сполуку формули VIII разом із похідним фосфіну формули IX, а також, за необхідності, з кислотою Льюїса, а потім із фторованою м-нітро-бензойною кислотою формули VIIA, переважно, розчиненою в інертному розчиннику.

Реакційні суміші можуть бути очищені звичайними способами, наприклад, шляхом відгонки розчинника та видалення надлишку хлорованих реагентів. Проміжні або кінцеві продукти знаходяться, наприклад, у вигляді в'язких масел, які при зниженому тиску та при помірно високій температурі вивільняють від летких компонентів або очищають. Якщо проміжні та кінцеві продукти одержують у вигляді твердих речовин, очищення можна здійснювати перекристалізацією або дигеруванням.

Переважно, після закінчення реакції подальша очистка не потрібна.

Для одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA потребуються фторовані м-нітро-бензойні кислоти формули VIIA, відомі з літератури, або такі, що можуть бути одержані шляхом нітрування відповідних метилових ефірів бензойних кислот з наступним омиленням (на-

приклад R.Beckert et al., Organikum, 22. Auflage 2004, S. 358-361).

Відповідно до даного винаходу, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, що застосовують у способі, можуть бути використані також як вихідні речовини для одержання сульфонамідів формули IA, що є цінним проміжним продуктом для синтезу фармацевтично активних сполук або засобів захисту рослин.

Тому додатково задачею даного винаходу є забезпечення способу одержання сульфонамідів формули IA, виходячи з фторованих хлоридів м-нітро-бензойних кислот формули IA.

Фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA можуть мати, в залежності від типу зміщення, один чи декілька центрів хіральності та являє собою суміш енантіо- та діастереомерів. Тому об'єктом винаходу є спосіб одержання чистих енантіо- або діастереомерів та їх сумішей.

Для замісників R^1 - R^6 , а також R^a , R^b та R^c вказані частини органічних молекул являють собою усі значення номерів членів окремих груп, відповідно до значень, вказаних вище. Усі вуглеводні, а також усі алкіл, галогеналкіл, алкокси та галогеналкокси групи можуть бути розгалуженими чи нерозгалуженими.

Якщо не вказано інше, то галогеновані замісники мають не більш, ніж п'ять, переважно, однакових, чи різних атомів галогенів. Галоген у кожному разі означає фтор, хлор, бром або йод.

Для фторованих хлоридів м-нітро-бензойних кислот формули IIA, замісники R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають значення, вказані вище, особливо переважні значення, де комбінація усіх чотирьох залишків R^1 - R^4 , більш переважно, щонайменше, один із залишків R^1 - R^4 означає фтор, де ці значення, вказані вище, окремо чи у комбінації, є найкращими втіленнями способу за даним винаходом.

Переважними є втілення способу за даним винаходом, де

R^1 означає водень, галоген або C_1 - C_6 -алкіл;
переважно, водень або галоген;
більш переважно, водень, фтор або хлор;
особливо переважно, водень;

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^2 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -галогеналкіл;
переважно, водень або галоген;
більш переважно, водень, фтор або хлор;
особливо переважно, водень або фтор,
найбільш переважно, водень;
аналогічно, найбільш переважно, фтор.

Крім того, переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^2 означає водень або галоген;
переважно, галоген;
більш переважно, фтор або хлор;
особливо переважно, фтор.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^3 означає водень, галоген або C_1 - C_6 -алкіл;
переважно, водень або галоген;
більш переважно, водень, фтор або хлор;
особливо переважно, водень.

Також переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^4 означає водень, галоген, ціано, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -галогеналкіл;

переважно, водень, галоген або ціано;

більш переважно, водень, фтор, хлор або ціано;

особливо переважно, водень, хлор або ціано,
найбільш переважно, водень;

аналогічно, найбільш переважно, хлор або ціано;

та ще найбільш переважно хлор;

Крім того, переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^4 означає галоген або ціано;

переважно, галоген;

більш переважно, фтор або хлор;

особливо переважно, хлор;

Крім того, переважними є такі втілення способу за даним винаходом, де

R^4 означає водень, галоген або ціано;

переважно, водень або галоген;

більш переважно, водень, фтор або хлор;

особливо переважно, водень або хлор;

Ще в одному переважному втіленні способу за даним винаходом замісники

R^1 , R^2 , R^3 та R мають такі значення:

R^1 водень;

R^2 водень або галоген;

переважно, галоген;

більш переважно фтор;

R^3 водень; та

R^4 водень, хлор або ціано,

переважно, хлор або ціано;

більш переважно, хлор.

Ще в одному більш переважному втіленні способу за даним винаходом замісники R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають такі значення:

R^1 водень;

R^2 водень або галоген;

переважно, галоген;

більш переважно, фтор;

R^3 водень; та

R^4 водень або галоген,

переважно, водень або хлор;

більш переважно, хлор,

аналогічно більш переважно, водень.

Ще в одному більш переважному втіленні способу за даним винаходом замісники R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають такі значення:

R^1 водень;

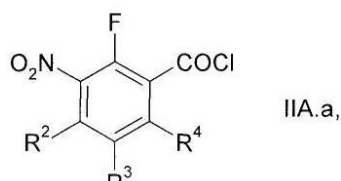
R^2 фтор;

R^3 водень; та

R^4 галоген,

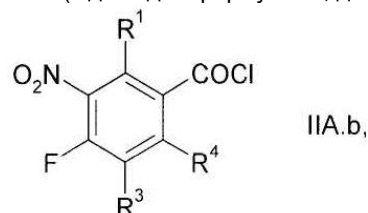
переважно, хлор.

Ще в одному найбільш переважному втіленні способу за даним винаходом одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.a (відповідає формулі IIA, де R^1 = фтор)



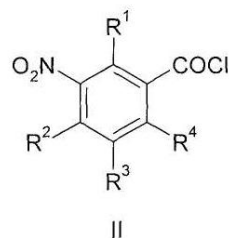
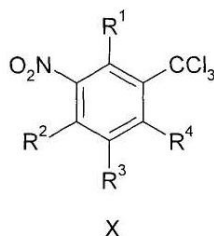
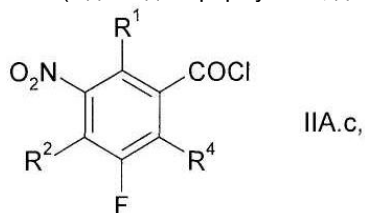
де R^2, R^3 та R^4 мають, переважно, значення, вказані вище.

Ще в одному найбільш переважному втіленні способу за даним винаходом одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.b (відповідає формулі IIA, де $R^2 = \text{фтор}$)



R^1, R^3 та R^4 мають, переважно, значення, вказані вище.

Ще в одному найбільш переважному втіленні способу за даним винаходом одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.c (відповідає формулі IIA, де $R^3 = \text{фтор}$)



гідроліз

де замісники мають наступні значення:

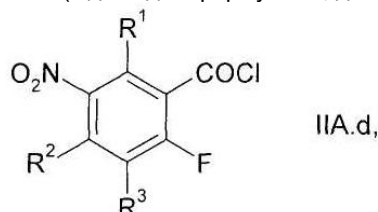
R^1, R^2, R^3 та R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_1-C_6 -алкокси або C_1-C_6 -галогеналкокси.

Відповідно, даний винахід також стосується способу одержання сульфонамідів формули I, що відрізняється тим, що хлориди м-нітро бензойної кислоти формули II, потрібний для цього, одержують шляхом гідролізу бензотрихлоридів формули X у присутності каталізатору або у слабо-кислому середовищі.

У найбільш кращих втіленнях способу за даним винаходом замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 хлоридів м-нітро-бензойної кислоти II мають значення, вказані вище для сульфонамідів формули I, зокрема, переважні вказані значення, де положення замісників окремо по відношенню один до одного, являють собою незалежно від комбінації, у якій вони

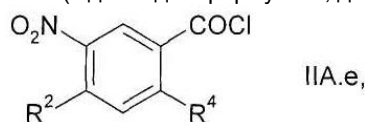
R^1, R^3 та R^4 мають, переважно, значення, вказані вище.

Ще в одному найбільш переважному втіленні способу за даним винаходом одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.d (відповідає формулі IIA, де $R^4 = \text{фтор}$)



R^1, R^2 та R^3 мають, переважно, значення, вказані вище.

Ще в одному найбільш переважному втіленні способу за даним винаходом одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA.e (відповідає формулі IIA, де R^1 та $R^3 = \text{H}$)



Замісники R^2 та R^4 мають значення, вказані вище, зокрема, вказані як переважні значення, та, щонайменше, один із залишки R^2 та R^4 означає фтор.

Крім того, хлориди м-нітро бензойної кислоти формули II можуть бути одержані шляхом гідролізу відповідних бензотрихлоридів формули X у присутності каталізатору або у слабо-кислому середовищі.

наведені, найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

У переважному втіленні гідролізу відповідного бензотрихлоридів формули X застосовують умови гідролізу, вказані для фторованих м-нітро-бензотрихлориду формули XA, зокрема, ті, що вказані для переважного втілення.

У рівні техніки (наприклад О. Scherer et al., Liebigs Ann.Chem. 1964, 677, 83-95; WO 06/090210) описано способи одержання хлоридів ароматичних кислот з від-похідних бензойних кислот. Проте, у рівні техніки описано проблему видалення фторованих замісників при умовах проведення реакцій з ароматичними сполуками, описаних у рівні техніки.

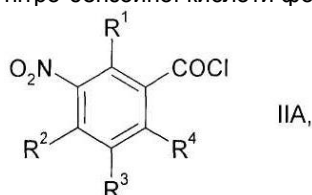
Недоліки виділення вказаних вільних фторидів є такими, як вказано вище для одержання хлоридів

дів бензойної кислоти з відповідних бензойних кислот.

Додатковою задачею даного винаходу, відповідно, є розробка способу одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA шляхом гідролізу відповідних фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA, за яким відбувається повне видалення фторидів, та у той же час цільовий продукт одержують з високими виходами та високого ступеню чистоти.

Несподівано було знайдено, що ця задача вирішується способом, за яким фторовані м-нітро-бензотрихлориди формули XA у присутності каталізатору або у слабо-кислому середовищі гідролізують у розчині при температурах, нижчих за 80 °C.

Даний винахід, відповідно, додатково стосується способу одержання фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA

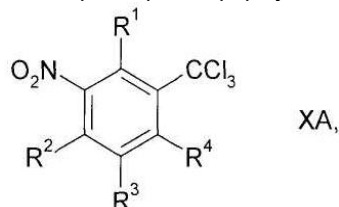


де замісники мають наступні значення:

R^1, R^2, R^3 та R^4 водень, галоген, ціано, нітро, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси або C_1 - C_6 -галогеналкокси;

де, щонайменше, один із залишків R^1 - R^4 означає фтор,

шляхом гідролізу фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA



де замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають вказані вище значення, що відрізняється тим, що реакція відбувається у присутності каталізатору або у слабо-кислому середовищі, а також при температурах нижчих за 80 °C.

Додатково даний винахід стосується способу одержання фторованих сульфамідів формули IA, що відрізняється тим, що фторовані хлориди м-нітро бензойної кислоти формули IIA, потрібний для цього, одержують способом, вказаним вище для фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA.

Замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають значення, вказані вище для фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, зокрема, вказані як переважні значення, де у комбінації усі чотири залишки R^1 - R^4 , та, щонайменше, один з залишків R^1 - R^4 означає фтор, та де ці вказані вище значення незалежно від комбінації замісників та їх розташування являють собою найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

Ще в одному переважному втіленні описано гідроліз фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA до фторованих хлоридів м-нітро-

бензойної кислоти формули IIA, де ці вказані вище значення незалежно від комбінації замісників та їх розташування являють собою найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

Гідроліз фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA до фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA відбувається при температурах, нижчих за 80 °C (<80 °C), переважно між 29 та <80 °C, більш переважно між 49 °C та <80 °C, особливо переважно між 59 °C та <80 °C, та, за необхідності, в інертному органічному розчиннику у присутності кислоти та/або каталізатору.

Придатними розчинниками є аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, циклогексан та суміші C_5 - C_8 -алканів, галогензаміщені вуглеводні, такі, як метиленхлорид та хлорформ, ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, діоксан та тетрагідрофуран, кетони, такі, як трет-бутилметилкетон, а також диметилформамід та диметилацетамід, особливо, аліфатичні вуглеводні та галогензаміщені вуглеводні.

Також можна використовувати суміші вказаних розчинників.

Перетворення фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA у фторовані м-нітро-бензотрихлориди формули IIA також може бути частково здійснено при температурах <80 °C, переважно, від 60 до <80 °C, переважно, від 60 до 75 °C, без розчинника у вигляді розплаву. Цей варіант проведення реакції є переважним.

Переважно, у реакційну суміш додають 1 екв. води у перерахунку на фторований м-нітро-бензотрихлорид формули XA. Сприятливим є рівномірне додавання води протягом деякого періоду часу, наприклад, протягом 1-12 годин, переважно, протягом 2-6 годин.

Як кислоти використовують неорганічні кислоти, такі, як соляна кислота, бромоводородна кислота та сірчана кислота, а також органічні кислоти, такі, як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, толуолсульфонова кислота, бензосульфонова кислота, камфосульфонова кислота, лимонна кислота та трифтороцтова кислота, особливо переважно сірчана кислота, наприклад, розведена водою сірчана кислота або олеум.

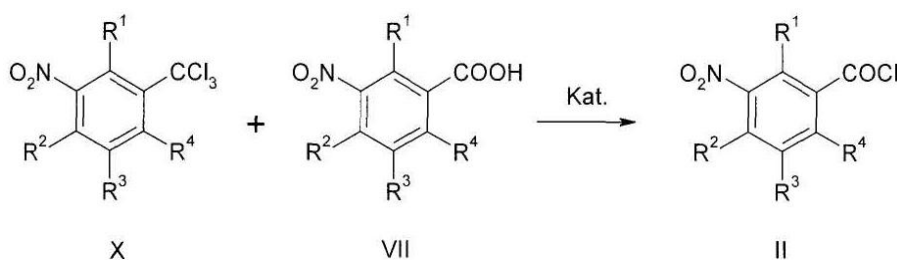
Кислоти зазвичай використовують в еквімолярних кількостях, але їх можна також використовувати у каталітичних кількостях.

Придатними каталізаторами є кислоти Льюїса, такі, як, наприклад хлорид заліза III, сульфат заліза, хлорид церію III або хлорид міді II; особливо переважним є хлорид заліза III.

Переважно, використовують 0,003-0,1 еквівалентів, особливо переважно 0,003-0,001, більш переважно 0,003-0,006 еквівалентів каталізатору у перерахунку на бензотрихлорид X.

Перетворення фторованих м-нітро-бензотрихлоридів формули XA у фторовані м-нітро-бензотрихлориди формули IIA може бути здійснено також лише у присутності придатного каталізатору без додаткової кислоти. Цей варіант проведення реакції є переважним.

Реакційні суміші регенерують стандартними способами, відомими фахівцям у цій галузі, наприклад, шляхом видалення розчинників. Каталізатор видаляють способами екстрагування, добре відомими фахівцями у цій галузі, наприклад, шляхом розчинення реакційної суміші у придатному розчиннику, наприклад, в ароматичних вуглеводнях, таких, як толуол, о-, м- та п-ксилол та хлорбензол, переважно, хлорбензол, або сірчаній кислоті, для подальшої екстракції водними мінеральними кислотами, такими, як соляна кислота.

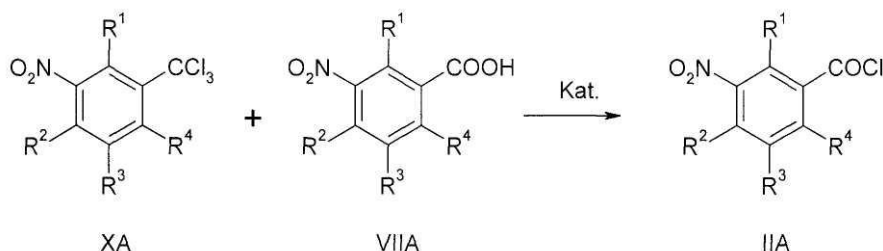


Зокрема, фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA можуть бути одержані також шляхом реакції фторованих м-нітро-

Крім того, можна використовувати одержану реакційну суміш у вигляді розплаву без подальшої очистки безпосередньо у наступній стадії реакції.

Фторовані м-нітро-бензотрихлорид формули XA, необхідні для одержання фторованих хлоридів м-нітробензойної кислоти формули IIA, описаний в літературі [наприклад WO06/090210] та може бути одержаний, як описано у наведеній літературі.

Також хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II можуть бути одержані шляхом реакції відповідного бензотрихлориду формули X з м-нітро-бензойними кислотами формули VII у присутності каталізатору:



бензотрихлоридів формули XA з фторованими м-нітро-бензойними кислотами формули VIIA у присутності каталізатору:

Замісники R^1, R^2, R^3 та R^4 мають значення, вказані вище для хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули II, наприклад, фторованих хлоридів м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, особливо, вказаних вище як переважні значення, де ці вказані вище значення незалежно від комбінації замісників та їх розташування являють собою найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

Відповідно, даний винахід стосується також способу одержання сульфонамідів формули I, зокрема, фторованих сульфонамідів формули IA, що відрізняється тим, що одержують хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, зокрема фторовані хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, з бензотрихлоридів формули X, що вказаний вище, та м-нітро-бензойні кислоти формули VII, необхідні для цього, та фторовані м-нітро-бензойні кислоти формули VIIA, одержують, зокрема, з бензотрихлоридів формули XA.

У наступному переважному варіанті втілення описано спосіб перетворення бензотрихлоридів формули X, та м-нітро-бензойних кислот формули VII у хлориди м-нітро-бензойної кислоти формули II, де ці вказані вище значення незалежно від комбінації замісників та їх розташування являють со-

бою найбільш переважні втілення способу за даним винаходом.

Ця реакція бензотрихлоридів формули X з м-нітро-бензойними кислотами формули VII, зазвичай, відбувається при температурі від 70 °C до 160 °C, переважно, від 70 °C до 120 °C, особливо переважно, від 80 °C до 110 °C, за необхідності в інертному органічному розчиннику у присутності каталізатору.

Придатними розчинниками є такі аліфатичні вуглеводні, як пентан, гексан, циклогексан та суміші C_5 - C_8 -алканів, галогензаміщені вуглеводні, такі, як метиленхлорид та хлорформ, ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, діоксан та тетрагідрофуран, кетон, такий трет-бутилметилкетон, а також диметилформамід та диметилацетамід, особливо переважно, аліфатичні вуглеводні та галогензаміщені вуглеводні.

Можна використовувати суміші вказаних розчинників.

Реакція бензотрихлоридів формули X з м-нітро-бензойними кислотами формули VII з одержанням м-нітро-бензотрихлоридів формули II може бути також здійснена при температурах від 70 до 120 °C, переважно, від 80 до 110 °C, без роз-

чиннику, у розплаві. Цей варіант проведення реакції є переважним.

Придатними каталізаторами є кислоти Льюїса, такі, як наприклад хлорид заліза III, сульфат заліза, хлорид церію III або хлорид міді II, особливо переважним є хлорид заліза III.

Переважно, використовують 0,003-0,1 еквіваленти, особливо переважно 0,003-0,001, більш переважно 0,003-0,006 еквівалентів каталізаторів у перерахунку на бензотрихлорид формули X.

Бензотрихлориди формули X та м-нітробензойні кислоти формулу VII піддають взаємодії, переважно, в еквімолярній кількості.

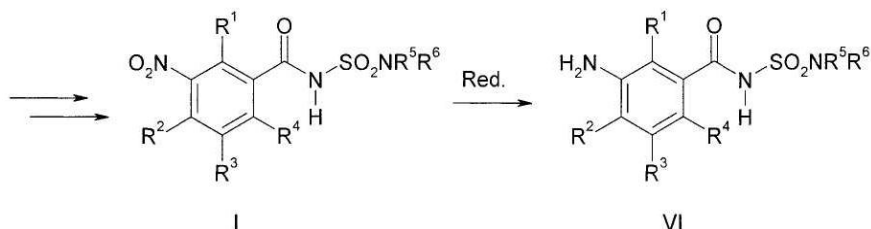
Реакційні суміші регенерують способами, відомими фахівцям у цій галузі, наприклад, шляхом видалення розчинників. Каталізатор видаляють способами екстракції, відомим фахівцям у цій галузі, наприклад, шляхом розчинення реакційної суміші у будь-якому придатному розчиннику, наприклад в ароматичних вуглеводнях, таких, як то-

луол, о-, м- та п-ксилол та хлорбензол, переважно, хлорбензол, та наступної екстракції водним розчином мінеральної кислоти, такої, як соляна кислота чи сірчана кислота.

Крім того, можна використовувати одержану реакційну суміш у формі її розплаву, без подальшої очистки, безпосередньо у наступній стадії реакції.

Відповідно до даного винаходу, сульфонамід формули I та IA може бути використаний як вихідний матеріал для одержання похідних аніліну формули VI, що є також цінними проміжними продуктами у синтезі фармакологічно активних сполук або засобів захисту рослин.

Тому додатковою задачею даного винаходу є розробка способу одержання похідних аніліну формули VI шляхом відновлення сульфонамідів формули I, що були одержані раніше способом, описаним вище, за даним винаходом:



У зв'язку із похідними аніліну формули VI замісники R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 та R^6 мають значення, вказані вище для сульфонамідів формули I, зокрема, вказані як переважні значення, де ці вказані вище значення незалежно від комбінації замісників та їх розташування являє собою найбільш переважне втілення способу за даним винаходом.

Відновлення сульфонамідів формули I у похідні аніліну формули VI відбувається, наприклад, вільним воднем. Для цього діють на азотовмісну сполуку кислотою у присутності неблагородного металу. Неблагородні метали є природно такими, що розчиняються у кислоті Бренстеда з виділенням водню. Такі метали завжди мають значення стандартного потенціалу <0 В та, зокрема, нижчі чи дорівнюють $-0,1$ В, наприклад, у діапазоні від $-0,1$ до $-1,0$ В (у кислому водному розчині при 15 градусах та 1 Бар). Прикладами придатних металів є Zn, Fe та Sn, особливо, Fe. Як кислоти використовують неорганічні мінеральні кислоти, наприклад, соляну кислоту або розведену сірчану кислоту, або суміші неорганічної кислоти та одного зі вказаних вище розчинників, наприклад, газоподібну HCl в ефірі чи у спирті, або у суміші, або органічні карбонові кислоти, відповідно, оцтову кислоту, пропіонову кислоту або масляну кислоту, для вказаних вище цілей.

Умови проведення реакції істотною мірою співпадають з умовами проведення реакції, що використовують для відновлення аліфатичних чи ароматичних нітрогруп в аліфатичні чи ароматичні аміногрупи вільним воднем (див., наприклад Н. Коорман, Rec.Trav.80 (1961), 1075).

В залежності від виду металу, температури реакції, що придатна для кислоти, знаходиться у

діапазоні від -20 до $+120$ °С, де, переважно, використовують температуру, у разі використання алканових кислот, таких, як оцтова кислота, у діапазоні від 50 до 100 градусів. Реакція відбувається за період від кількох хвилин до декількох годин, наприклад, від, приблизно, 20 хвилин до 5 годин. Переважно, у реакційну судину поміщують сульфонамід формули I, що може бути відновлений, та піддають дії відповідного металу при змішуванні, переважно, інтенсивному, особливо у формі порошку, у реакційній суміші. Переважно, додавання виконують протягом від 10 хвилин до 2 годин. Звичайно, також можна метал та кислоту піддавати дії сульфонамід формули I, за необхідності, в інертному розчиннику. Реакційну суміш залишають перемішуватись при температурі реакції протягом деякого періоду, наприклад, від 10 хвилин до 4 годин після проходження реакції.

Переважно, відновлення здійснюють від сполук формули I до одержання сполук формули VI порошком заліза у розведеній кислоті. Придатними кислотами є такі мінеральні кислоти, як соляна кислота або такі органічні кислоти, як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота. Переважно, використовують оцтову кислоту. Кількість порошку заліза, переважно, дорівнює $2-5$ моль, зокрема, $2,5-4$ моль, на моль сульфонамід формули I. Зазвичай, кількість кислоти не є критичною. Відповідно, використовують, щонайменше, будь-яку еквімолярну кількість кислоти, у перерахунку на сульфонамід формули I, для відновлення батьківської сполуки якомога повніше. Реакцію можна проводити безперервно або постадійно. Придатні температури реакції знаходяться у діапазоні від 50 до 100 градусів, перева-

жно, від 65 до 75 градусів. У варіанті втілення, порошок заліза поміщають в оцтову кислоту та у реакційну судину додають сульфонамід формули I. переважно, період додавання становить 20-60 хвилин після змішування компонентів, наприклад, при перемішуванні. Після припинення додавання, реакційну суміш залишають на період від 0,5 до 2 годин, переважно, на, приблизно, 1 годину при температурі реакції. Проте, можна додавати порошок заліза до суміші сульфонамиду формули I при перемішуванні у крижаній оцтовій кислоті, та проводити реакцію так, як описано вище.

Обробку продуктів - похідних анілінів формули VI, можна здійснювати стандартними способами. Зазвичай, спочатку видаляють розчинник, наприклад, шляхом відгонки. Для подальшої очистки використовують такі відомі стандартні процедури, як переокисалізація, хроматографія, наприклад на силікагелі, у будь-якому розчиннику, наприклад, ароматичних вуглеводнях, таких, як бензол, толуол, або ксилол, або аліфатичних вуглеводнях, таких, як петролейний ефір, гексан, циклогексан, пентан, ефірах карбонових кислот, таких, як етиловий ефір оцтової кислоти та інш., та їх сумішах.

Як агенти відновлення, також використовують гідриди металів та металоїдів, такі, як гідрид алюмінію та гідриди - похідні з нього, такі, як літійалюмогідрид, діізобутилалюмогідрид, боргідрид, такий, як диборан та боронат, одержаний з нього, такий, як борогідрид натрію або борогідрид літію. В усіх цих випадках сульфонамід формули I поміщають в інертний розчинник зі складним гібридом металу при 10-65 градусах, переважно, 20-50 градусах. Переважно, час реакції становить 2-10 годин, переважно, 3-6 годин. Переважно, реакцію проводять в інертному органічному розчиннику з агентом відновлення. Як розчинник використовують - в залежності від обраного агента відновлення - наприклад, спирт, наприклад C₁-C₄-спирт, такий, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол або н-бутанол, їх суміші з водою, або ефір, такий, як діізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, етиленглікольдиметиловий ефір, діоксан або тетрагідрофуран.

Зазвичай, використовують 0,5-3, переважно, 0,75-2,5 моль гібриду металу, напівгібриду металу, боргібриду та/або боранату на моль сульфонамиду формули I. Спосіб здійснюють відповідно до способу, описаного у Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976, 15. Auflage, S. 612-616.

Додатковим придатним агентом відновлення для перетворення сульфонамідів формули I у похідні аніліну формули VI є водень у присутності каталітичних кількостей каталізатора - перехідного металу, зокрема, перехідних металів 8 групи.

Це відновлення сульфонамідів формули I у похідні аніліну формули VI воднем є переважним.

У наступних переважних варіантах втілення описано відновлення, де ці вказані вище значення незалежно від комбінації замісників та їх розташування являють собою найбільш переважне втілення способу за даним винаходом:

Реакція відбувається, зазвичай, при температурах від 0 °C до 100 °C, переважно, від 10 °C до

50 °C без розчинника або у будь-якому інертному розчиннику (порівн. наприклад з Терко et al., J.Org.Chem. 1980, 45, 4992).

Придатними розчинниками в залежності від субстрату, що може бути гідрогенізований, є аліфатичні вуглеводні, такі, як пентан, гексан, циклогексан та суміші C₅-C₈-алканів; ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, о-, м- та п-ксилол; галогензаміщені вуглеводні, такі, як метиленхлорид, хлорформ та хлорбензол; ефіри, такі, як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, діоксан, анізол та тетрагідрофуран; такі ефіри карбонових кислот, як етиловий ефір оцтової кислоти; нітрили, такий, як ацетонітрил чи пропіонітрил; кетон, такий, як ацетон, метилетилкетон, діетилкетон та трет-бутилметилкетон; спирт, такий, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол та трет-бутанол; а також диметилсульфоксид, диметилормамід та диметилацетамід, карбонові кислоти, такі, як оцтова кислота, або водні розчини органічних кислот, такі, як оцтова кислота та вода, особливо переважно, спирти, такі, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол та трет-бутанол; ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, о-, м- та п-ксилол, а також хлорбензол.

Також можна використовувати суміші вказаних розчинників.

Також можна здійснювати спосіб у відсутність розчинника.

Переважно, каталізатори - перехідні метали складаються з перехідних металів групи Ni, Pd, Pt, Ru, Rh та Ir. Особливо переважними є паладій, платина, рутеній та іридій.

Каталізатори - перехідні метали можуть бути використані як такі або на носіях. Переважно, використовують каталізатори на носіях. Прикладами носіїв є активоване вугілля, оксид алюмінію, ZrO₂, TiO₂, SiO₂, карбонат та, переважно, активоване вугілля.

Також можна використовувати каталізатори - перехідні метали побічних груп, наприклад, мідь, залізо, нікель або ванадій, у різних кількостях.

Також перехідні метали можна використовувати у формі активованих металів, таких, як нікель ренея або у вигляді сполук.

Додатково, перехідні метали можна використовувати у вигляді сполук. Придатними сполуками перехідних металів є, наприклад, оксид паладію та оксид платини. Придатними є також сульфіді дорогіших металів, такі, як сульфід платини (порівн. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.IV/1C, S. 520-526).

Каталізатори використовують, зазвичай, у кількості від 0,005 до 10 мол-% (у перерахунку на метал), переважно, від 0,001 до 10 мол-%, особливо переважно, від 0,0055 до 2 мол-%, більш переважно, від 0,005 до 0,5 мол%, у перерахунку на сульфонамід формули I, що має бути відновлений.

Відновлення проводять під нормальним тиском водню або під підвищеним тиском водню від 0,01 до 50 Бар, переважно, від 0,1 до 40 Бар, особливо переважно, від 1 до 20 Бар, більш переважно, від 1 до 16 Бар.

За необхідності очищують нітросполуки формули II перед гідрогенізацією шляхом змішування з активованим вугіллям або перекристалізацією з органічного розчинника шляхом додавання другого розчинника, наприклад, у системі ацетон/вода.

Гідрогенізацію хлорзаміщених сульфонамідів формули I проводять, в залежності від замісника, при, переважно 20-170 градусах, зокрема, переважно, при 20-140 градусах, найбільш переважно, при 20-80 градусах.

Для гідрогенізації сульфонамідів формули I з реакційноздатними галогеновими замісниками найбільш бажаними є також нейтральні розчини, можливо, з дещо підвищеним тиском у присутності невеликих кількостей таких каталізаторів, як нікель, паладій, платина, рутеній, родій або також іридій. Придатними є також такі сульфіді дорогі металів, як сульфід платини.

Обробку реакційної суміші проводять після відділення каталізатору добре відомими способами. Зазвичай, спочатку видаляють розчинник, наприклад, шляхом відгонки. Для подальшої очистки використовують відомі стандартні процедури, такі, як екстрагування, кристалізація, хроматографія (наприклад, на силікагелі) або розчинником (наприклад, ароматичними вуглеводнями, такими, як бензол, толуол або ксилол, або аліфатичні вуглеводні, такі, як петролейний ефір, гексан, циклогексан, пентан, такі ефіри карбонової кислоти, як етиловий ефір оцтової кислоти та інш., та їх суміші).

Відновлення сульфонамідів формули I в похідні аніліну формули VI може також відбуватись під впливом сульфиду натрію, переважно, у водному розчині амонію, у присутності хлориду амонію. Температура реакції, зазвичай, становить 40-90 градусів, переважно, 60-80 градусів. Відповідно, використовують 3-4 моль сульфиду натрію на моль сульфонамідів формули I.

Наступні приклади наведені для додаткової ілюстрації винаходу:

Одержання фторованого хлориду м-нітро-бензойної кислоти формули IIA

Виходи фторованих хлоридів м-нітро-бензойних кислот IIA визначали, якщо не було вказано інше, за допомогою кількісної ВЕРХ:

Приготування зразка:

Спочатку, розчиняли фторований хлорид м-нітро-бензойної кислоти формули IIA, що був одержаний як продукт реакції, у відповідному метиловому ефірі. Зразки фторованого хлорид м-нітро-бензойної кислоти формули IIA зважували у мірних колбах на 100 мл та додавали метанол до об'єму у 100 мл для визначення. Після чого перемішували протягом 10 хвилин при температурі оточуючого середовища.

Умови здійснення хроматографії:

Колонка: Symmetry C18 5μ 250 × 4,6 мм від Waters®

Довжина хвилі: 222 нм

Поточні значення: Градієнт від А (0,1 об.-% H₃PO₄ у H₂O) та В (0,1 об.-% H₃PO₄ у CH₃CN); 10 хв 70 % В, потім В у 15 хв у 70 % з 100 % промивають, потім у 2 хв потім з 35 %, потім 7 хв 35 % В.

Потік: 1 мл/хв

Тиск: ок. 150 Бар

Калібрування:

Калібрування проводять за допомогою зовнішнього стандарту (= придатний метиловий ефір нітробензойної кислоти). Для одержання стандарту зважували разом 5 зразків чистих речовин у таких концентраціях (точність 0,1 мг): прибіл. 0,1 г/л, прибіл. 0,2 г/л, прибіл. 0,3 г/л, прибіл. 0,4 г/л, прибіл. 0,5 г/л.

За допомогою придатної комп'ютерної програми забезпечували криву калібрування. Для наведених речовин калібрування становило лінійну функцію. Стандартне відхилення, коефіцієнт кореляції обчислювали для рівняння прямої лінії. Для кожного з компонентів, таким чином, концентрацію можна було визначити по відношенню до відповідного зовнішнього стандарту.

Значення фторидів визначали наступним способом вимірювання: 1-2 мл зразка екстрагували 50 мл демінералізованої води (VE = кількість солі в об'ємі). Після відділення водної фази як функції очікуваної концентрації, її аліквоту використовували для вимірювань.

Вимірювання проводили у буферному розчині (TISAB) при pH 5,26 за допомогою іон-селективного електрода (концентрація вимірювання > 1 мг/л фториду; ліміт виявлення < 25 мг/л фториду).

Межа похибки становила +/- 0,002 г/л.

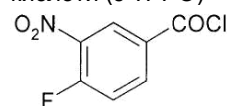
Використовували такі прилади:

Іон-чутливий фторидний електрод наприклад, Fa.Metrohm 6.0502.150

Електрод порівняння наприклад, Fa.Metrohm 6.0733.100

Іонометр наприклад Fa.Radiometer PHM 250

Приклад 1.1: хлорид 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з TPPO)



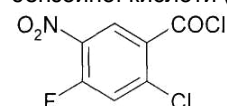
18,5 г (0,1 моль) 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти та 0,1 г (0,00036 моль) трифенілфосфіноксиду (TPPO) розчиняли у хлорбензолі та нагрівали суспензію при перемішуванні до 95 °С. Після цього додавали тіонілхлорид протягом 10 хвилин, 16,8 г (0,14 моль). Після цього реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 105-110 °С.

Реакційну суміш залишали при температурі оточуючого середовища з подальшим охолодженням, та визначали вміст фториду у розчині, який становив 0,01 г/л.

Після цього, видаляли розчинник, а також надлишок тіонілхлориду відгонкою. Після додавання хлорбензолу одержували 40,8 г (98 % від теоретичного; визначали за допомогою ¹⁹F-ЯМР з внутрішнім стандартом) цільового продукту як розчин у хлорбензолі.

Аналогічно прикладу 1,1, здійснювали приклади 1.2-1.9:

Приклад 1.2: хлорид 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з TPPO)



22,3 г (0,1 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

0,1 г (0,00036 моль) Трифенілфосфіноксиду

Вихід*: 46,5 г (>99 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,01 г/л

Приклад 1.3: хлорид 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (без каталізатору)

18,5 г (0,1 моль) 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

Вихід*: 47,3 г (86 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,26 г/л

Приклад 1.4: хлорид 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (без каталізатору)

22,3 г (0,1 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

Вихід: 47,0 г (95 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,02 г/л

Приклад 1.5: хлорид 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з DMAP)

18,5 г (0,1 моль) 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

0,1 г (0,0008 моль) 4-диметиламінопіридин

Вихід*: 40,8 г (96 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,03 г/л

Приклад 1.6: хлорид 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з DMAP)

22,3 г (0,1 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

0,1 г (0,0008 моль) 4-диметиламінопіридину

Вихід: 46,8 г (97 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,05 г/л

Приклад 1.7: хлорид 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з DMF)

18,5 г (0,1 моль) 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

0,1 г (0,0014 моль) диметилформамід

Вихід*: 40,8 г (98 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,02 г/л

Приклад 1.8: хлорид 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з піридином)

18,5 г (0,1 моль) 4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

0,1 г (0,0013 моль) піридину

Вихід*: 40,8 г (96 % від теоретичного) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,03 г/л

Приклад 1.9: хлорид 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (з піридином)

22,3 г (0,1 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти

16,8 г (0,14 моль) тіонілхлориду

0,1 г (0,0013 моль) піридину

Вихід: 46,8 г (98 %) цільового продукту як розчин у хлорбензолі

Вміст фториду: 0,13 г/л

* У цих прикладах вихід визначали за допомогою ^{19}F -ЯМР з внутрішнім стандартом.

У цих прикладах показано, що у способі за даним винаходом фториди відновлюються повністю:

Відповідно до способу, використовували відомі умови проведення реакцій з каталізатором або без, такі, як DMAP, якщо застосовують DMF або піридин, то це призводить до розкладення фторидів, та до концентрації фторидів у 0,02 до 0,26 г/л, тоді як концентрація фторидів при проведенні реакції в умовах за даним винаходом, становить лише 0,01 г/л.

Приклад 1.10

Суміш 475 г (1,6 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітробензотрихлориду та 1,5 г (9,1 ммоль) хлориду заліза змішували та розплавляли шляхом нагрівання до 75 °C. Протягом 2 годин розподіляли 29,2 г води (1,6 моль) по поверхні. Протягом дозування виділявся хлороводень, що відходив через придатну систему відходу газів. Протягом реакції легко зростала внутрішня температура. Після цього суміш перемішували 3 години при 75 °C. Шляхом введення азоту домішки видаляли разом із хлороводнем. Гарячий розплав переносили при перемішуванні у котел, що містив 367 г хлорбензолу, який зберігали при помірній температурі у 10 °C.

Цю органічну фазу додавали після охолодження до прибіл. 20 °C до 300 г 32 % екстрактів водної соляної кислоти. Після розділу фаз одержували 732,0 г розчину з маси 50,5 % (97 % від теоретичної) 2-хлор-4-фтор-5-нітробензоїлхлориду у хлорбензолі. Вміст вільних фторидів в органічній фазі був нижчим за 0,01 г/1000 г (<10 ppm).

Приклад 1.11

Суміш 296 г (1 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітробензотрихлориду та 0,95 г (5,7 ммоль) хлориду заліза змішували та розплавляли шляхом нагрівання до 70 °C. Протягом 2 годин розподіляли 18,1 г води (1 моль) по поверхні. Протягом дозування виділявся хлороводень, що відходив через придатну систему відходу газів. Протягом реакції легко зростала внутрішня температура. Наприкінці дозування випадав осад, що знов відділяли наприкінці періоду перемішування. Після закінчення дозування суміш перемішували 3 години при 75 °C. Домішки у хлороводні видаляли шляхом введення азоту. Гарячий розплав охолоджували та отверджували. Одержували 235 г 2-хлор-4-фтор-5-нітробензоїлхлориду з чистотою 97,5 % (96 % від теоретичної).

Приклад 1.12

Аналогічно прикладу 1.11. при 80 °C 296 г (1 моль) перетворювали у 2-хлор-4-фтор-5-нітробензотрихлорид, 0,95 г (5,7 ммоль) хлориду заліза, та 18,2 г (1 моль) води. Одержували 238 г 2-хлор-4-фтор-5-нітробензоїлхлориду з чистотою 97 % (97 % від теоретичної).

Приклад 1.13

Аналогічно прикладам 1.11 перетворення здійснювали при 120 °C 296 г (1 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітробензотрихлориду, 0,5 г (3 ммоль) хлориду заліза та 18,2 г (1 моль) води. Після закін-

чення розподілу води, перемішування здійснювали протягом 30 хвилин при 120-125 °С. Реакційну суміш охолоджували до 60 °С.

Домішки у хлороводні видаляли шляхом введення азоту. Гарячий розплав охолоджували та стверджували. Одержували 236 г 2-хлор-4-фтор-5-нітробензоїлхлориду з чистотою 95 % (95 % від теоретичної). Вміст вільних фтори дів становив 0,110 г/1000 г (110 ppm).

Приклад 1.14

Суміш 148 г (0,5 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітробензотрихлориду та 0,5 г (3 ммоль) хлориду заліза змішували та розплавляли шляхом нагрівання до 85 °С. Протягом 1 години 111 г (1 моль) додавали 2-хлор-4-фтор-5-нітробензойну кислоту як тверду речовину. Протягом дозування виділявся хлороводень, що відходив через придатну систему відходу газів. Протягом дозування відбувалося осадження. Після цього здійснювали перемішування при температурі, підвищеній до 120 °С, протягом 2 годин. Осад відділяли. Домішки у хлороводні видаляли шляхом введення азоту. Гарячий розплав охолоджували та стверджували. Одержували 2-хлор-4-фтор-5-нітробензоїлхлорид з чистотою 95 % (94 % від теоретичного).

2. Одержання сульфонаміду формули I

Приклад 2.1: N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N',N'-діетилсульфонамід

Суміш 8,22 г (27,0 ммоль) N,N-діетилсульфамойл-аміду, 5,40 г (53,0 ммоль) тріетиламіну та 170 мг лутидину розчиняли у 40 г хлорбензолі при 70 °С з 12,4 г (25,0 моль) хлориду 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти у 12 г хлорбензолу. Після цього реакційну суміш перемішували при 70 градусах протягом 2 годин. Суміш підкислювали шляхом додавання концентрованої соляної кислоти, охолоджували до 0 °С та перемішували протягом 1 години. Тверду речовину промивали, фільтрували та промивали знову розчином HCl. Одержували 6,7 г (73 % від теоретичного) цільової сполуки.

¹H-ЯМР (500 МГц CDCl₃) δ=9,30 ppm (шир. с, NH), 8,45 (д, Ar-H), 7,45 (д., Ar-H), 3,5 [кв., CH₂CH₃], 1,30 (т., CH₂CH₃).

Приклад 2.2: N-(4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфонамід

8,22 г (54,0 ммоль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфамойламіду, 36,0 мг (0,30 ммоль) диметиламінопіридину (DMAP), 11,0 г (0,107 ммоль) триетиламіну у 30 мл толуолу змішували при 70 градусах з 10,2 г (49,1 ммоль) хлориду 4-фтор-3-нітробензойної кислоти у 30 мл толуолу. Після цього суспензію перемішували протягом 2 годин. Суміш підкислювали шляхом додавання концентрованої соляної кислоти та перемішували протягом 1 години. Тверду речовину фільтрували, пере-кристалізували в 1N HCl розчином з хлорбензолу. Фільтрування та висушування проводили у вакуумі та одержували 14,3 г (87 % від теоретичної) цільової сполуки як жовтуваті кристали з темп. плавлення 164-165 °С.

¹H-ЯМР (500 МГц, d-DMSO) δ=12,3 ppm (шир. с, NH), 8,85 (д., Ar-H), 8,40-8,45 (м, Ar-H), 7,75 (т., Ar-H), 4,25 [септ., CH(CH₃)₂], 2,95 (с, CH₃), 1,15 ppm [д., CH(CH₃)₂].

Приклад 2.3: N-(4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфонамід

Розчин 4,10 г (27,0 ммоль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфамойлхлориду в 50 г діоксану розчиняли при 25 °С з 4,30 г (50 % розчин у воді) NaOH. Протягом цього додавання розчин 5,32 г (25,0 ммоль) додавали до хлориду 4-фтор-3-нітробензойної кислоти та 20 г діоксану. Реакційну суміш перемішували після цього при 25 °С протягом 12 годин. Суміш підкислювали шляхом додавання концентрованої соляної кислоти, розведеною у 140 г води, охолоджували при 0 °С та перемішували протягом 1 години. Тверду речовину промивали, фільтрували та промивали знову розчином HCl. Одержували 7,6 г (86 % від теоретичного) цільової сполуки з температурою плавлення 164-165 °С.

Приклад 2.4: N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфонамід

Розчин 41,1 г (0,27 моль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфамойламіду та 2,41 г (3,00 ммоль) тетрабутиламонійхлориду у 500 г тетрагідрофурану при 25 °С змішували з 41,0 г (50 % розчин у воді) NaOH. Протягом додавання розчин 59,7 г (0,25 моль) додавали по краплям до хлориду 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти та 65 г тетрагідрофурану. Після цього реакційну суміш при 25 градусах перемішували протягом 2 годин та підкислювали шляхом додавання конц. соляної кислоти. Після цього здійснювали екстракцію у дихлорметані. Поєднані органічні фази сушили над сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Одержували 67 г (76 % від теоретичного) цільового продукту з темп. плавлення 125-127 °С.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,1 ppm (с, NH), 8,4 (д, Ar-H), 7,45 (д., Ar-H), 4,25 (септ., iPr-H), 2,95 (с, Me), 1,25 (д., iPr-H).

Приклад 2.5: N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфонамід

Розчин 41,1 г (0,27 моль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфамойламіду та 0,75 г (1,25 ммоль) трибутилметиламонійхлориду у 630 г хлорбензолу додавали при 20 °С до 41,0 г (50 % розчин у воді) NaOH. Протягом такого додавання розчин 59,7 г (0,25 моль) додавали по краплям до хлориду 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти та 65 г хлорбензолу. Після цього двофазну реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 1 години та підкислювали шляхом додавання конц. соляної кислоти. Остаточо, суміш охолоджували при 0 °С, твердий осад, що випав, фільтрували та промивали 1N розчином HCl. Одержували 72,5 г (82 % від теоретичного) титульної сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=9,1 ppm (а, NH), 8,4 (д., Ar-H), 7,45 (д., Ar-H), 4,25 (септ., iPr-H), 2,95 (с, Me), 1,25 (д., iPr-H).

Приклад 2.6:

Розчин 41,1 г (0,27 моль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфамойламіду та 0,75 г (12,0 ммоль) трибутилметиламонійхлориду в 633 г хлорбензолу додавали протягом 60 хвилин при 20 °С до 41,0 г (50 % водний розчин у воді) NaOH. Додавання розчину 59,7 г (0,25 моль) хлориду 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти та 62 г хлорбензолу проводили протягом 15 хвилин, після чого роз-

починали додавання основи протягом 45 хвилин. Після цього реакційну суміш розводили при 20 °С протягом 1 години шляхом додавання 430 г води при перемішуванні протягом 1 години. Водну фазу підкислювали шляхом додавання конц. соляної кислоти до pH 1 та змішували з 320 г циклогексану. Одержану суміш охолоджували до 0 °С. Осад фільтрували та висушували у вакуумі при 70 °С. Одержували 80,1 г (88 % від теоретичного) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфаміду з чистотою 96 %. Твердий осад містив 2,2 % 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти (Аналіз за допомогою кількісної ВЕРХ: Колонка: Symmetry C18 5µм 250×4,6 мм Waters®; Довжина хвилі: 222 нм, 205 нм; Розчинник: градієнт з А (0,1 об.-% H₃PO₄ у H₂O) та В (0,1 об.-% H₃PO₄ у CH₃CN); Потіок: 1 мл/хв; Тиск: бл. 150 Бар).

Приклад 2.7:

Розчин 43,1 г (0,277 моль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфаміда у 25 г води та 6,48 г (162,4 ммоль) NaOH додавали до 1,74 г (5,40 ммоль) тетрабутиламонійброміду (TBAB) та 10 г хлорбензолу. Після цього, при 25 °С протягом 40 хвилин по краплям додавали розчин 10,49 г (48,6 ммоль) хлориду 4-фтор-3-нітробензойної кислоти та 25 г хлорбензолу. Двофазну реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 годин. Після розділення фаз органічну фазу висушували над сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі. Одержували 4,56 г (46,2 %) N-(4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфаміду з темп. плавлення 164-165 °С.

Приклад 2.10:

Розчин 10,5 г (69,0 ммоль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфаміда та 190,0 мг (0,80 ммоль) трибутилметиламонійхлориду у 160 г хлорбензолу, та 0,86 г води додавали до 10,9 г (137,0 ммоль, 50 % розчин) NaOH. Після цього, при 20 °С розчин додавали по краплям до 15,8 г (66,0 ммоль) хлориду 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти та 16 г хлорбензолу протягом 65 хвилин. Двофазну реакційну суміш після цього перемішували при 20 °С всю ніч. Реакційну суміш підкислювали 106 г розведеної у воді сірчаною кислотою (98 % розчин) до pH 1. Після розділу фаз органічну фазу при 0 °С охолоджували та фільтрували. Одержаний твердий осад остаточно висушували на фільтрі, промивали розведеною сірчаною кислотою (pH 1) та сушили у вакуумі при 70 °С. Одержували 9,3 г (37,3 % від теоретичної) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфаміду. Додатково одержували органічну фазу, 6,08 г (24,4 % від теоретичного) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-і-пропіл-N'-метилсульфаміду, а також 3,29 г (22,5 % від теоретичного) 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти (аналізували за допомогою кількісної ВЕРХ аналогічно прикладу 2.3)

3. Одержання похідного аніліну формули VI

Приклад 3.1: N-(N-(4-фтор-3-аміно-бензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфамід

89,0 г (0,28 моль) N-(4-фтор-3-нітро-бензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфаміду у метанолі змішували з 5,9 г (10 ммоль) Pd/C та гідрогенізували воднем при перемішуванні при 25-30 °С при 2-5 Бар. Через 12 годин розчин повертали у стан рівноваги, реакційну суміш відфільтровували, а розчинник видаляли відгонкою. Одержували 80,1 г (98 %) цільової сполуки як тверду коричнювату речовину (температура плавлення: 148-150 °С).

У таблиці 1, додатково до втілень, наведених вище, наведено додаткові приклади, здійснені аналогічно до даного способу:

Приклад 2.8:

Розчин 43,1 г (0,277 моль) N-метил-N-(1-метилетил)-сульфаміда у 25 г води та 6,48 г (162,4 ммоль) трибутилметиламонійхлориду у 637 г хлорбензолу додавали протягом 60 хвилин при 20 °С до 43,7 г (50 % розчин у воді) NaOH. Через 15 хвилин після початку додавання основи, розпочинали паралельне додавання 65,0 г (0,26 моль) хлориду 2-хлор-4-фтор-3-нітробензойної кислоти у 70 г хлорбензолу. Додавання проводили протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розводили після цього шляхом додавання 424 г води та 138 г ізогексану при 20 °С та перемішуванні протягом 1 години. Водну фазу підкислювали шляхом додавання конц. соляної кислоти до pH 4,5 та після цього відділяли при 68 °С. Органічну фазу відділяли у нагрітому стані, додавали 430 г води та 60 г ізогексану, екстрагували вдруге та розділяли фази при 68 °С. У результуючу органічну фазу додавали 280 г ізогексану та охолоджували до 0 °С. Після фільтрування, промивання та висушування у вакуумі

Таблиця 1

№	Кат.-система	мол %	p H ₂ [бар]	T [°C]	t [г]	Розчинник	Вихід [%]
1	10 % Pd/C	0.91	5	26	12	метанол	98
2	10 % Pd/C	0.23	5	26	9	метанол	98
3	3 % Pt/C	0.49	5	26	9	метанол	95
4	5 % Ir/C	0.49	5	26	9	метанол	74
5	5 % Ru/C	0.49	5	26	9	метанол	78
6	5 % Pt/C	0.52	5	26	9	метанол	95
7	1 % Pt/0,1 % Cu/C	0.51	5	26	9	метанол	99
8	10 % Pd/C	0.94	5	26	9	толуол/метанол 1:1	96
9	5 % Pd/0,1 % Pt/0,1 % Fe/C	0.24	5	26	9	метанол	55
10	1 % Pt/2 % V/C	0.24	5	26	9	толуол	98
11	1 % Pt/0,2 % Ni/C	0.23	5	26	9	толуол	79
12	10 % Pd/C	0.29	5	26	9	хлорбензол / метанол 1:1	97
13	10 % Pd/C	0.6	5	26	12	н-бутилацетат	99
14	10 % Pd/C	0.91	5	26	12	дихлорметан	92
15	5-10 % Pd/C	0.26	5	26	9	хлорбензол	87
16	10 % Pd/C	0.26	5	26	12	етилацетат	77
17	1 % Pt/0,1% Cu/C	0.25	5	26	9	хлорбензол	98
18	1 % Pt/2 % V/C	0.25	5	26	9	хлорбензол	96
19	10 % Pd/C	0.30	5	26	12	тетрагідрофуран	87
20	10 % Pd/C	0.26	5	26	12	етиловий ефір оцтової кислоти / метанол 1:1	97
21	1 % Pt/2 % V/C	0.50	5	26	9	метанол	94
22	10 % Pd/C	0.11	5	26	9	метанол	64
23	1 % Pt/0,1 % Cu/C	0.24	5	26	9	толуол	89
24	10 % Pd/C	0.50	2	26	9	метанол	97
25	10 % Pd/C	0.15	2	26	9	метанол	96
26	1 % Pt/2 % V/C	0.24	5	50	9	хлорбензол	77
27	5 % Pt/C	0.25	5	30	9	хлорбензол / метанол 7:1	97
28	5 % Pt/C	0.26	5	50	9	хлорбензол	96
29	1 %Pt/0,1 % Cu/C	0.25	5	50	9	хлорбензол	93
30	10 % Pd/C	0.51	2	50	9	метанол	97
31	10 % Pd/C	0.51	5	70	9	хлорбензол	98

Приклад 32: N-(N-(2-хлор-4-фтор-3-амінобензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфамід

8,00 г (23,0 ммоль) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфамід додавали до 33 г толуолу та 8 г метанолу та гідрогенували воднем з 190 мг (0,055 моль%) 3 % Pt/C та перемішували при 70 °C при 5 Бар. Через 12 годин розчин повертали у стан рівноваги, реакційну суміш фільтрували та розчинник віддаляли відгонкою. Одержували 4,7 г (64 %) цільової сполуки як твердої речовини (температура плавлення: 147-149 °C)

Приклад 3.3: N-(N-(2-хлор-4-фтор-3-амінобензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфамід

8,00 г (0,023 моль) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфаміду та 70 мг (6 моль%) хлориду амонію змішували з 33 г толуолу та 8 г метанолу та гідрогенізували воднем з 0,19 г (0,15моль%) 10 % Pd/C при перемішуванні при 70 °C при 5 Бар. Через 10 годин розчин повертали у стан рівноваги, реакційну суміш фільтрували та розчинник віддаляли відгонкою. Одержували 6,4 г (89 %) цільової сполуки як твердої речовини (температура плавлення 147-149 °C)

Приклад 3.4: N-(N-(2-хлор-4-фтор-3-амінобензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-сульфамід

182,4 г (0,500 моль) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфаміду змішували з 391 г метанолу та гідрогенізували воднем з 1,33 г (0,00 моль%) 1 % Pt-2 %V/C при перемішуванні при 60 °C при 5 Бар. Через 6 годин розчин повертали у стан рівноваги, реакційну суміш фільтрували та розчинник віддаляли відгонкою. Одержували 157,1 г (97 %) цільової сполуки як твердої речовини (температура плавлення 147-149 °C).

Приклад 3.5: N-(N-(2-хлор-4-фтор-3-амінобензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфамід

8,00 г (0,023 моль) N-(2-хлор-4-фтор-3-нітробензоїл)-N'-ізо-пропіл-N'-метилсульфаміду змішували з 75 г толуолу та 8 г метанолу та гідрогенізували воднем з 0,24 г (0,05моль%) 2,4 % Pt/2,4 % Pd/C при перемішуванні при 70 °C при 5 Бар. Через 11 годин розчин повертали у стан рівноваги, реакційну суміш фільтрували та розчинник віддаляли відгонкою. Одержували 6,48 г (90 %) цільової сполуки як твердої речовини (температура плавлення 147-149 °C).

