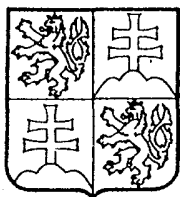


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 448

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 143/80
C 07 D 237/20
C 07 D 239/69
C 07 D 261/16

(21) PV 6934-88.V
(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 16 01 91

(75) Autor vynálezu

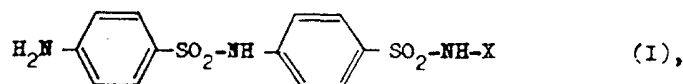
NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc.,
SEDLÁČKOVÁ VENUŠE ing.,
KORNER JAROSLAV ing., ÚSTÍ NAD LABEM,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54)

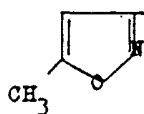
Deriváty sulfonamidů

(57) Řešení se týká látek obecného vzorce
I. Látky jsou nové a připravují se reakcí
p-acetylaminobenzensulfonfylchloridu se
sulfonamidy obecného vzorce II, ve kterém
X značí skupinu jako ve vzorci I, působení
v roztoku hydroxidu sodného
a následnou alkalickou desacetylaci
ochranné skupiny acetylové. Látky mají
použití jako chemoterapeutika.

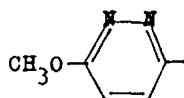
Vynález se týká derivátů sulfonamidů obecného vzorce



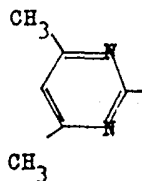
ve kterém X značí



nebo



nebo



Tyto nové dosud nepopsané látky jsou antibakteriálně účinné. Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo u látky s methylisoxazolovým zbytkem.

Látky podle vynálezu byly připraveny reakcí p-acetylaminobenzensulfonylchloridu se sulfonamidy obecného vzorce II



ve kterém X značí skupinu jako ve vzorci I, působením vodného roztoku hydroxidu sodného s následnou alkalickou desacetylací ochranné skupiny acetylové.

Látky podle vynálezu se připravují tak, že se nejdříve provede kondenzace p-acetylaminobenzensulfonylchloridu s odpovídajícím sulfonamidem a to tak, že sulfonamid byl rozpuštěn ve vodě za přídavku hydroxidu sodného a současně byl dávkován do roztoku p-acetylaminobenzensulfonylchlorid za udržování pH na hodnotě 8 až 9 dalším přídavkem roztoku hydroxidu sodného při teplotě 50 až 60 °C. Doba kondenzace je závislá na druhu sulfonamidu a pohybuje se od 8 do 10 hodin. Průběh reakce se sleduje chromatograficky. Po skončení reakci se roztok zfiltruje za přídavku aktivního uhlí a produkt se vyloučí okyselením roztokem kyseliny octové nebo zředěné kyseliny chlorovodíkové na pH 4,5 až 5,5 podle druhu sulfonamidu. Produkt se odsaje, promyje vodou a po přídavku přebytku 3N vodného roztoku hydroxidu sodného se desacetyluje při teplotě 50 až 80 °C. Reakční doba je rozdílná (2 až 15 hodin). Konec reakce se sleduje zkouškou rozpustnosti v 1N kyselině chlorovodíkové. Po skončení desacetylce se produkt vyloučí okyselením kyselinou octovou nebo zředě-

nou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5,5. Finální produkty se čistí krystalizací ze zředěného ethanolu nebo srážením kyselinou octovou nebo chlorovodíkovou z vodných alkalických roztoků.

Antibakteriální účinnost byla určena stanovením hodnoty minimální inhibiční koncentrace. Byla porovnána s hodnotami antibakteriální aktivity známých sulfonamidů, jako jsou sulfanilamid, 5-methyl-3-(p-aminobenzensulfonfylamino)isoxazol/sulfamethoxazol, 3-methoxy-6-(p-aminobenzensulfonfylamino)pyridazin (spofadazin) a 4-aminomethylbenzensulfonamid (marfanil).

Ke zkouškám bylo použito celkem 54 bakteriálních kmenů, viz tabulka:

Kmeny	počet
<i>Streptococcus pyogenes</i> Str. A	5
"- <i>faecalis</i> D	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	9
"- <i>epidermidis</i>	8
<i>Escherichia coli</i>	10
<i>Proteus</i> sp.	7
<i>Citrobacter</i> sp.	2
<i>Enterobacter</i> sp.	3
<i>Klebsiela</i> sp.	2

Kultivační půdy:

Brain - Heart Infusion (Oxoid)
Mueller - Hinton bujon (Imuna)+5% lysovaná koňská krev

Rozpouštědlo:

0,1 N NaOH

Stanovení minimální inhibiční koncentrace:

Bylo provedeno diluční metodou v tekutém médiu na destičkách pomocí mikrotitračních přístrojů fy Dynatech. Minimální inhibiční koncentrace látek byla stanovena jako nejnižší koncentrace látky, která inhibuje růst testovaného kmene. Testované koncentrace zkoušených látek byly v rozmezí 512 až 4 mg/l. Příprava inokula bakteriálních kmenů byla provedena standardní metodou. Výsledky byly odečítány po 24 hodinách kultivace při 37 °C.

Ze zkoušených látek měla dobrou antibakteriální účinnost (8 až 16 mg/l) u kmenů z čeledi Enterobacteriaceae látka s methylisoxazolovým zbytkem. U gram pozitivních mikroorganismů měla výraznou antibakteriální aktivitu (8 až 16 mg/l u kmenů *Staphylococcus aureus*.

Stanovení akutní toxicity:

Dále bylo provedeno stanovení akutní toxicity po jednorázovém podání látek p. o. kovovou sondou do žaludku u myšských samců kmene NMRI konárovický chov ve váze 25 až 30 g.

Pokusné skupiny byly po 10 zvířatech.

5-methyl-3-(p-aminobenzensulfonfylamino)isoxazol /Sulfamethoxazol/ - standardní látka

1 g/kg	0/10
5 g/kg	2/10
10 g/kg	5/10

5-methyl-3-(4-/p-aminobenzensulfonfylamino/benzensulfonfylamino)isoxazol /nová látka/

1 g/kg	0/10
5 g/kg	0/10
10 g/kg	0/10

25% dimethylsulfoxid (1 ml/20 g) 0/10

Při dávkování 1 g až 10 g na 1 kg váhy nebyl zaznamenán u nové látky žádný úhyn myši, zatímco u standardní látky byl úhyn při 5 g 2 myši a při 10 g 5 myši.

Z výsledků vyplývá, že nová látka je srovnatelná co do účinnosti antibakteriální s dosud jedním z nejučinnějších sulfonamidů (sulfamethoxazolu). Má však podstatně menší toxicitu.

Následující příklady provedení látky podle vynálezu pouze dokládají, ale nikterak neomezuji.

Příklad 1

Do 50 ml předloženého roztoku hydroxidu sodného (8 g; 200 ml vody; 0,2 mol) se vnese 5-methyl-3-(p-aminobenzensulfonfylamino)isoxazol (sulfamethoxazol), (12,66 g; 0,05 mol) a voda (100 ml). Vyhřeje se za míchání na 50 °C a po rozpouštění sulfamethoxazolu se dávákuje v průběhu 2 hodin p-acetylaminobenzensulfonfylchlorid (21,15 g; 0,06 mol; 66,3%ní). Míchá se při 50 °C ještě 5 hodin za udržování pH na hodnotě 9 a 10 zbylým roztokem hydroxidu sodného (150 ml). Roztok se sfiltruje s aktivním uhlím a při 60 °C se produkt vyloučí přidávkem zředěné kyseliny chlorovodíkové (1 : 1) na pH 5,5 (16,5 ml). Odsaje se a promyje vodou (150 ml). Po vysušení při 60 °C bylo získáno 18 g (79,9 %) 5-methyl-3-/4-(p-acetylaminobenzensulfonfylamino)benzensulfonfylamino/isoxazolu o teplotě tání 136 až 141 °C.

Desacetylace:

Do předloženého roztoku hydroxidu sodného (150 ml; 3 N) se vnese 5-methyl-3-/4-(p-acetylaminobenzensulfonfylamino)benzensulfonfylamino/isoxazol (15 g; 0,033 mol) a zahřívá se za míchání při teplotě 80 °C 15 hodin. Roztok se sfiltruje s aktivním uhlím a při 60 °C se produkt vyloučí přidávkem zředěné kyseliny chlorovodíkové (1 : 1; 65 ml) na pH 5,5. Odsaje se a promyje vodou (150 ml).

Po vysušení při teplotě 60 °C bylo získáno 12 g (89,08 %) 5-methyl-3-/4-(p-aminobenzensulfonfylamino)benzensulfonfylamino/isoxazolu, který po překrystalizaci z 50%ního ethanolu (200 ml) měl teplotu tání 230 až 233 °C, byl chromatograficky čistý a elementární analýza odpovídala uvedenému vzorci.

Příklad 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1 byly získány z 14 g (0,05 mol) 3-methoxy-6-sulfanilamidopyridazinu (Spofadazinu) a p-acetylaminobenzensulfonfylchloridu (26,03 g; 0,078 mol; 70,1%ní) 19 g (79,59 %) 3-methoxy-6-/4-(p-acetylaminobenzensulfonfylamino)benzensulfonfylamino(pyridazinu o teplotě tání 186 až 189 °C.

Desacetylací přebytkem 3N hydroxidu sodného (325 ml) se získalo z 32,5 g (0,068 mol) předchozího acetylderivátu 29,6 g (99 %) konečné látky. Produkt se přečistil po rozpouštění ve zředěném hydroxidu sodném (35 ml; 3 N; 250 ml vody) vyloučením zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 1) při 80 °C na pH 5,5. Odsaje se, promyje vodou (100) a vysuší při 60 °C. Přečištěná látka má teplotu tání 235 až 238 °C. Je chromatograficky čistá a elementární analýza je vyhovující.

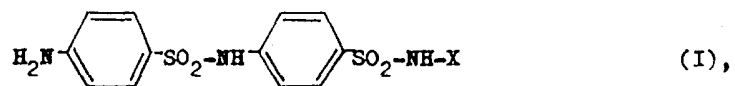
Příklad 3

Jako v příkladu 1 bylo z 13,92 g (0,05 mol) 4,6-dimethyl-2-sulfanilamidopyrimidinu (Sulfadimidinu) a 17,54 g (0,05 mol; 66,6%ní) p-acetylaminobenzensulfonfylchloridu získáno 17 g (71,52 %) 4,6-dimethyl-2-/4-(p-acetylaminobenzensulfonfylamino)benzensulfonfylamino/pyrimidinu o teplotě tání 239 až 241 °C.

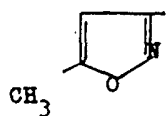
Desacetylací 15 g (0,03 mol) předchozího acetylderivátu 3N hydroxidem sodným (150 ml) bylo po okyselení kyselinou chlorovodíkovou (1 : 5; 250 ml) na pH 5,5 odsátí, promytí vodou (100 ml) a vysušení při 60 °C získáno 12 g (92,3 %) 4,6-dimethyl-2-(4-(p-aminobenzensulfonfylamino)benzensulfonfylamino)pyrimidinu. Ten po krystalizaci ze 70%ního ethanolu (260 ml) měl teplotu tání 252 až 253 °C. Byl chromatograficky čistý a elementární analýza byla vyhovující.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

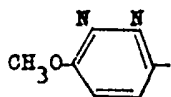
Deriváty sulfonamidů obecného vzorce I



ve kterém X značí



nebo



nebo

