

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208774
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 27 02 79
(21) (PV 1310-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 03 78
(P 28 09 377.8)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 15 04 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 143/72
(C 07 C 143/72,
143/74, 143/78,
59/68)
//A 61 K 31/18

(72)
Autor vynálezu

WITTE ERNST-CHRISTIAN dr., MANNHEIM, WOLFF HANS PETER dr.,
HIRSCHBERG-GROSSACHSEN, THIEL MAX dr., MANNHEIM, STEGMEIER
KARLHEINZ dr., SCHRIESHEIM, ROESCH EGON dr., MANNHEIM (NSR)

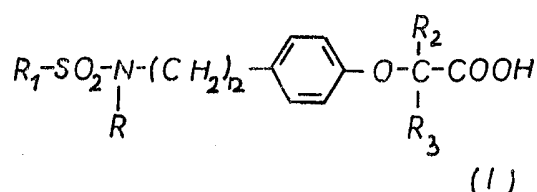
(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových obecného vzorce I,



ve kterém značí

R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₁ alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, fenyl nebo naftyl, aralkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aralkenylovou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, jejichž arylový zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě alespoň jednou substituován hydroxylem, halogenem, trifluormethylem nebo alkylovými skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku nebo acetylovou skupinou,

R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n čísla 0 až 3,

2

jakož i jejich fyziologicky nezávadných solí, esterů a amidů.

V západoněmeckém patentu č. 2 149 070, DOSu č. 2 405 622 a DOSu č. 2 541 342 jsou popsány deriváty kyselin fenoxalkylkarboxylových, které mají účinek snižující hladinu lipidů. Jejich fenylová skupina je substituovaná acylaminoalkylovými zbytky různého významu. Nyní bylo překvapivě nalezeno, že analogické deriváty fenoxalkylkarboxylových kyselin, jejichž fenylová skupina je substituována zbytkem sulfonylaminovým nebo sulfonylaminoalkylovým, mají rovněž význačný účinek snižující hladinu lipidů, ale v podstatě mají výrazný účinek potlačující agregaci trombocytů.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli, jakož i jejich estery a amidy, vykazují in vitro význačné potlačování indukované agregace trombocytů. Ukazují se mimo to jako látky, které účinně snižují hladinu lipidů.

Alkylovými skupinami substituetu R₁ je třeba rozumět skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 16 atomy uhlíku. V tomto smyslu mají přednost zbytky methylový, ethylový, oktylový a hexadecylový.

Jako aralkylové zbytky přicházejí v úvahu ty, jejichž alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku, které mají přímý nebo rozvět-

vený řetězec. Přednost mají zbytek fenethylový a zbytek 4-chlorfenethylový.

Jako aralkenylové zbytky přicházejí v úvahu ty, které mají v alkenylovém zbytku 2 až 3 atomy uhlíku. Zde mají přednost zbytky styrylový a 4-chlorstyrylový.

Pod „arylovým zbytkem“ se rozumějí aromatické uhlovodíky s 6 až 14 atomy uhlíku, zejména zbytek fenylový, bifenylylový, naftyllový a fluorenylový. Tyto arylové zbytky mohou být ve všech možných polohách jednou nebo vícekrát substituované, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu halogen, alkyl, alkoxy skupiny, hydroxy skupina, trifluormethyl, jakož i acylové skupiny.

Halogenem se rozumí zejména fluor, chlor a brom.

Pod „alkylem“ a „alkoxy skupinami“ se rozumějí ve všech případech zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku. Výhodně se používá jako alkylový zbytek s přímým řetězcem skupina methyllová, jako alkylový zbytek s rozvětveným řetězcem skupina terc.butyllová a jako alkoxy skupina methoxy skupina. Jako přednostní acylový zbytek je třeba považovat skupinu acetylovou.

Alkylové skupiny R, R₂ a R₃ mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku.

Estery odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I obsahují jako alkoholickou složku nízké jednomocné alkoholy, z nichž mají přednost methanol, ethanol a propanol, jakož i vícemocné alkoholy, například glykol nebo glycerin, nebo alkoholy s jinými funkčními skupinami, například ethanolamin nebo glykoether.

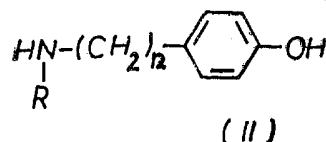
Amidy podle vynálezu, odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I, obsahují jako aminovou složku například amoniak, kyselinu p-aminobenzoovou, β-alanin, ethanolamin a 2-aminopropanol, jakož i aminokyselinu vzorce



přičemž až potud jmenované mají přednost. Přicházejí však v úvahu také alkylaminy, například isopropylamin nebo terc.butylamin, dialkylaminy, jako diethylamin, jakož i cyklické aminy, například morfolin nebo 4-alkyl-, popřípadě aralkyl-, popřípadě -arylpiperaziny, například 4-methyl-piperazin, 4-(4-chlorbenzyl)piperazin nebo 4-3-methoxyfenyl)piperazin.

Výše uvedená definice sloučenin podle vynálezu zahrnuje také všechny možné stereoizomery, jakož i jejich směsi.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se amin obecného vzorce II,



ve kterém R a n mají dříve uvedený význam, popřípadě za intermediární ochrany aminogrupy nebo hydroxylové skupiny, nechá v libovolném pořadí reagovat s kyselinou sulfonovou obecného vzorce III,



kde R₁ má dříve uvedený význam, popřípadě s derivátem této sloučeniny a se sloučeninou obecného vzorce IV,

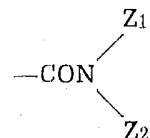


Ve vzorci IV mají R₂ a R₃ dříve uvedený význam,

X představuje halogen nebo sulfonátový zbytek a pod.

Y se rozumí skupina -COOR₄ (přičemž R₄ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku),

nebo skupinu amidu kyseliny vzorce



kde

Z₁ a Z₂ značí vodík, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a fenyl, které jsou popřípadě substituované karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxyalkoxy skupinou, alkoxykarbonyl-alkoxy skupinou, přičemž alkoxylové části obsahují 1 až 3 atomy uhlíku,

Y však může také představovat zbytek, který se po provedené kondenzaci převede ve skupinu uvedeného amidu kyseliny nebo ve skupinu -COOR₄, načež se určený substituent R₄ po kondenzaci popřípadě známým způsobem přemění v jiný substituent. R₄ a získané sloučeniny se převedou ve farmakologicky nezávadné soli.

Způsob podle vynálezu se účelně provádí ve dvou stupních. Jednak kondenzace sloučenin obecného vzorce II se sulfonovými kyselinami vzorce III nebo jejich deriváty a jednak se sloučeninami obecného vzorce IV se výhodně provádí tak, že se nejdříve jedna z obou reaktivních skupin vzorce II blokuje lehce odštěpitelnou ochrannou skupinou, získaná sloučenina se nechá reagovat se sulfonovou kyselinou vzorce III nebo jejím derivátem.

tem, popřípadě se sloučeninou obecného vzorce IV, ochranná skupina se opět odštěpí a potom se tento reaktivní meziprodukt nechá reagovat s dosud nezavedenou sloučeninou obecného vzorce IV, popřípadě III.

Přednost má postup, při kterém se sloučenina vzorce II chráněná na aminoskupině nejdříve nechá reagovat se sloučeninou vzorce IV. Po odštěpení ochranné skupiny se pak provádí reakce s kyselinou sulfonovou vzorce III, popřípadě s některým jejím derivátem.

Místo volných aminů vzorce II se také mohou použít jejich soli.

Jako reaktivní deriváty sulfonových kyselin vzorce III přicházejí v úvahu zejména halogenidy jakož i estery. Reakce halogenidů sulfonových kyselin se sloučeninami obecného vzorce II se účelně provádějí za přídavku prostředku vázícího kyselinu, jako je například acetrát alkalického kovu, hydrogenuhličitan sodný, uhličitán sodný, fosforečnan sodný, kysličník vápenatý, uhličitán vápenatý nebo hořečnatý. Tuto funkci však mohou převzít i organické báze, například pyridin nebo triethylamin, přičemž jako inertní rozpouštědlo slouží například ether, benzen, methylenchlorid, dioxan nebo přebytek terciárního aminu.

Při použití anorganických látek k vázání kyseliny se jako reakční prostředí použije například voda, vodný ethanol nebo vodný dioxan.

Pro reakci sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce IV se ukázalo jako výhodné nejprve převést aminoskupinu sloučeniny vzorce II v chráněnou skupinu, například ve skupinu ftalimidovou, která se po reakci například s hydroxylaminem může opět známým způsobem štěpit. K ochraně aminoskupiny se mohou zavádět i jiné skupiny známé z chemie peptidů a po reakci se opět mohou odštěpit. Přednost má blokování aminoskupiny skupinou acylovou, jako skupinou formylovou nebo acetylovou, které se po reakci se silnými báze, například s hydroxidem sodným nebo draselným, ale i s vodným minerálními kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, mohou opět snadno odštěpit.

Jako reaktivní sloučenina obecného vzorce IV přichází v úvahu zejména ta, u které X představuje anion silné kyseliny, například kyseliny halogenvodíkové nebo sulfonové. Reakce se také může podpořit tím, že se fenolická hydroxylová skupina sloučeniny vzorce II převede ve fenolát, například reakcí s alkoholátem sodným. Reakce obou složek se provádí v rozpouštědlech, například v toluenu nebo xyleny, methylethylketonu nebo dimethylformamidu, výhodně za tepla.

Jako substituenty Y sloučeniny obecného vzorce IV, které se mohou převádět ve skupinu $-COOR_4$, přicházejí v úvahu například skupiny nitrilová, karbaldehydová, hydroxymethylová, aminomethylová a formylová.

Případná pozdější alkylace na dusíku sloučeniny obecného vzorce I, kde $R = \text{vodík}$, se může provádět známými metodami, výhodně tím, že se sloučenina obecného vzorce I, kde $R = \text{vodík}$, nechá reagovat s alkylhalogenidem nebo s dialkylsulfátem v přítomnosti prostředku vázícího kyselinu, například hydroxidu sodného.

Přeměna substituentu R_4 prováděná popřípadě ve spojení s kondensací, se provádí například zmýdlením esterů karboxylových kyselin ($R_4 = \text{alkyl}$) na odpovídající karboxylové kyseliny ($R_4 = \text{vodík}$) minerálními kyselinami nebo hydroxidy alkalických kovů v polárním rozpouštědle (jako ve vodě, methanolu, ethanolu, dioxanu nebo acetonu). Výhodně se zmýdlení provádí silnou bází (jako hydroxidem sodným nebo draselným) ve směsi methanolu a vody při teplotě místnosti nebo při mírně zvýšené teplotě. Naopak se však mohou karboxylové kyseliny obvyklým způsobem esterifikovat nebo estery s určitým zbytkem R_4 se mohou přeesterifikací převést v estery s jiným zbytkem R_4 . Esterifikace karboxylových kyselin se účelně provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například chlorovodíku, kyseliny sírové, kyseliny p-toluensulfonové nebo silné kyselé iontoměničové pryskyřice. Přeesterifikace naproti tomu vyžadují přídavek malého množství bazické substance, například hydroxidu alkalického kovu nebo alkalické zeminy nebo alkoholátu alkalického kovu. K esterifikaci karboxylové skupiny, popřípadě k přeesterifikaci se principiálně hodí všechny alkoholy. Přednost mají nízké jednomocné alkoholy, jako methanol, ethanol nebo propanol, jakož i vícemocné alkoholy, například glykol, nebo alkoholy s jinými funkčními skupinami, jako ethanolamin, nebo glykoether.

Amidy podle vynálezu, odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I, se výhodně vyrábějí známými metodami z karboxylových kyselin nebo z jejich reaktivních derivátů (například z halogenidů, esterů, azidů, anhydridů nebo směsných anhydridů karboxylových kyselin) reakcí s aminy. Jako aminové složky přicházejí v úvahu například amoniak, alkylaminy, dialkylaminy, ale i aminoalkoholy, například ethanolamin a 2-aminopropanol, jakož i aminokyseliny, například kyselina p-aminobenzoová, β -alanin a jiné. Jiné cenné aminokomponenty jsou alkylpiperaziny, aralkylpiperaziny a arylpiperaziny.

K výrobě solí s farmakologicky nezávadnými organickými báze, například s hydroxidem sodným, draselným, vápenatým, amonným, s methylglukaminem, morfolinem nebo ethanolaminem, se mohou nechat karboxylové kyseliny reagovat s odpovídajícími báze. Přicházejí také v úvahu směsi karboxylových kyselin s vhodným uhličitánem alkalického kovu, popřípadě hydrogenuhličitánem alkalického kovu.

K výrobě léčiv se sloučeniny obecného vzorce I známým způsobem míchají s vhodnými farmaceutickými nosnými substancemi, aromatickými látkami, chuťovými látkami a barvivy a tvarují se například jako tablety nebo dražé, nebo se za přídavku příslušných pomocných látek suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo v oleji, například v olivovém oleji.

Substance obecného vzorce I se mohou aplikovat v kapalně nebo v pevné formě orálně a parenterálně. Jako injekční médium se používá zejména voda, která obsahuje stabilizační prostředky, solubilizátory a/nebo pufr, obvyklé při injekčních roztocích. Takovými přísadami jsou například pufr vínanový, boritanový, ethanol, dimethylsulfoxid, látka tvořící komplex [jako kyselina ethylendiamintetraoctová], vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity, nebo polyethylenové deriváty anhydridů sorbitu.

Pevné nosné látky jsou například škroby, laktóza, manit, methylcelulóza, mastek, vysokodisperzní kyselina křemičitá, výšekomolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearát hořečnatý, zvířecí a rostlinné tuky nebo pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Přípravky vhodné pro orální aplikaci mohou popřípadě obsahovat pochutiny a sladidla.

Ovlivňování indukované agregace trombocytů bylo zkoušeno Bornovým testem.

Metodika:

Venózní krev zkoušené osoby, zdravé na látkovou výměnu se promíchá s citranem sodným (9:1). Odstrěděním (při 1500 m. s⁻²) se provede sedimentace erythrocytů. Ve zbytku jsou obohaceny trombocyty. Tento zbytek je označen jako plazma bohatá na destičky (PBD). Alikvotní část PBD se dá do kyvety agregometru a v ní se míchá pomocí malého magnetu. Testované substance se přidá ve vodném roztoku (pH asi 7). Změny transmise světla v suspensi se průběžně zaznamenávají.

Po proběhnutí spontánní agregace se přidáním 5×10^{-6} mol adrenalinu vyvolá agregace. Tvoří se větší agregáty trombocytů a tím vzrůstá transmise světla suspensí.

Vyhodnocení:

Adrenalinem indukovaná agregace probíhá ve 2 fázích, tj. transmise světla nejdříve vzrůstá, krátkou dobu stagnuje a dále roste. Potlačovačem agregace se může ovlivnit pouze 2. fáze agregace.

Pro dokumentování výsledků se úhel 2. fáze agregace stanoví proti horizontále pro agregaci indukovanou adrenalinem a tato se stanoví jako 0% potlačení (kontrolní pokus).

Se stejnou PBD se po přidání testované sub-

stance indukuje agregace adrenalinem a průběh agregace se registruje. Stanoví se opět úhel 2. fáze proti horizontálám a poměr těchto obou úhlů udává % potlačení 2. fáze agregace trombocytů.

Pro srovnání použitý přípravek, kyselina acetylsalicylová vykazuje potlačení, při koncentraci 10^{-4} mol, 100 %.

Při koncentraci 5×10^{-5} mol 0 %.

Výsledky

Všechny substance se zkoušejí s agregací 5×10^{-5} mol.

Substance:	% potlačení agregace
BM 13 177	100
BM 13 446	100
BM 13 441	100
BM 13 442	100
BM 13 443	100
BM 15 668	100
BM 13 432	20
BM 15 331	100
BM 13 179	20
BM 15 679	100
BM 15 691	10
BM 15 712	100
BM 15 685	100

Dále uvedené příklady ukazují některé z mnohých výrobních variant, které se mohou používat k syntéze sloučenin podle vynálezu. Neznamenají však žádné omezení předmětu vynálezu.

Příklad 1

Kyselina 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetová

Způsob I

a) Za míchání se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem směs 240 gramů (1,34 mol) N-acetyltyraminu, 370 g (2,68 mol) bezvodého, práškového uhlíkatu draselného a 2,5 l 2-butanonu, přidá se pak 266 g (1,47 mol) ethylesteru kyseliny bromoctové a 1,5 g jodidu draselného a zahřívá se opět na teplotu varu pod zpětným chladičem. Asi po 6 hodinách je reakce dokončena. Reakční směs se filtruje, filtrační koláč se promyje acetone a spojené filtry se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme do 1,75 l methylenchloridu. Methylenchloridová fáze se třikrát promyje vždy 300 ml 0,5 N hydroxidu sodného a jednou 300 ml vody, suší se síranem sodným a ve vakuu se odpaří. Obdrží se tak 321 g (98 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-(2-acetylamoethyl)fenoxycetové o teplotě tání 85 °C.

Stejným postupem lze vyrobit ethylester kyseliny 4-(2-acetylamoethyl)fenoxycetové také z N-acetyltyraminu a ethylesteru kyseliny

liny chloroctové. Reakční doba 9 hodin, výtěžek kvantitativní, teplota tání 83 až 84,5 stupňů Celsia.

b) Směs 489,6 g (1,845 mol) ethylesteru kyseliny 4-[2-acetylaminethyl]fenoxycetové a 2,77 litru (5,54 mol) 2 N kyseliny chlorovodíkové se za míchání udržuje 8 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a roztok se asi 460 ml 10 N hydroxidu sodného upraví na pH 6. Po ochlazení v ledové lázni se odsaje. Filtrační koláč se promyje dvakrát vždy 250 ml vody, ostře se odsaje a suší se ve vakuu při 50 °C. Vzniká 229,5 g (83 % teorie) kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxycetové o teplotě tání 292 °C (rozklad).

c) Suspenduje se 280 g (1,435 mol) kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxycetové v roztoku 2,85 litru vody a 436 g (3,157 mol) bezvodého uhličitanu draselného a za míchání se v průběhu 45 minut nechá přitékat 266 g (1,507 mol) benzensulfchloridu. Potom se míchá 2,5 hodiny při 80 °C. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 1 litr ethylacetátu a za míchání se okyslí 800 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové. Potom se oddělí organická fáze, vodná fáze se extrahuje 1 litrem ethylacetátu, organická fáze se spojí a extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, množstvím dostatečným pro vznik soli. Vodná fáze se filtruje a za míchání se 6 N kyselinou chlorovodíkovou upraví na pH 1, přičemž vypadne produkt ve formě nahnědlého granulátu. Tento se odsaje, promyje trochou vody a pak se na vzduchu suší. Nyní se substance rozpustí v cca 3 litrech teplého etheru. Přitom zůstává nerozpuštěný mazlavý, tmavohnědý zbytek. Čirá etherová fáze se odlije a odpaří, přičemž vzniklá 312 g (65 % teorie) bezbarvé kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetové o teplotě tání 117 až 118 °C. Po překrystalování z toluenu je teplota tání 119 až 120 °C.

K výrobě N-acetyltyraminu, používaného jako výchozí produkt, je možno použít obě dále uvedené metody:

1. Za míchání se k 64,0 g (0,466 mol) tyraminu přidá 200 ml acethydridu, přičemž za spontánního zahřátí vznikne čirý roztok. Tento roztok se zaočkuje několika krystaly N-acetyltyraminu, načež nastane okamžitá krystalizace. Rychle se ochladí, odsaje, promyje se etherem a vodou a suší se. Výtěžek 59 g (71 % teorie) N-acetyltyraminu o teplotě tání 124 až 126 °C. Odpařením matečného louhu, rozpuštěním zbytku ve zředěném hydroxidu sodném, filtrací a okyslením filtrátu se získá dalších 5,5 g (6 % teorie) o teplotě tání 122 až 124 °C. Překrystalováním z ethylacetátu taje N-acetyltyramin při 129 až 131 °C.

2. K roztoku 54,9 g (0,4 mol) tyraminu a 200 ml pyridinu se za míchání při 30 až 35 stupních Celsia přikape 65,8 g (0,84 mol) acetylchloridu. Potom se 15 minut zahřívá na vroucí vodní lázni, pak se ochladí a vlije se

do směsi led-voda. Přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zřetelně okyslí a potom se extrahuje chloroformem. Chloroformová fáze se promyje vodou, suší chloridem vápenatým a pak se odpaří. Zůstává zbytek 88,5 g (kvantitativní výtěžek) diacetyltyraminu o teplotě tání 99 až 100 °C (z benzenu). Diacetyltyramin se nyní rozpustí v 500 ml methanolu. Přikape se 800 ml (0,8 mol) 1 N hydroxidu draselného (přitom stoupá teplota na cca 30 °C) a drží se pak 2 hodiny na 50 °C vnitřní teploty. Potom se ochladí, slabě se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a methanol se odpaří ve vakuu. Vykřystalovaný produkt se odsaje, důkladně promyje vodou, pak se suší. Výtěžek 58,3 g (81 % teorie), teplota tání 131 °C (z ethylacetátu).

Způsob II

Ke směsi 15,0 g (0,11 mol) tyraminu, 18,0 gramů (0,22 mol) bezvodého acetátu sodného a 250 ml 97% ethanolu se přikape 19,3 g (0,11 mol) benzensulfonylchloridu a 2 hodiny se pak zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Potom se ve vakuu uvolní ethanol, ke zbytku se přidá voda a vodná fáze se okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Vypadlý produkt se vyjme etherem, ještě několikrát se extrahuje etherem a spojené etherové fáze se suší síranem sodným. Potom se ether oddestiluje a zbytek se rozetře s ligroinem. K čištění se rozpustí ve 2 N hydroxidu sodném, k roztoku se přidá aktivní uhlí a fenol se opět vysráží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Po promytí vodou a vysušení se získá 23,5 g (77 % teorie) 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenolu s teplotou tání 131 °C.

Při teplotě varu se ke směsi 18,0 g (65 mmol) 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenolu, 8,95 g (65 mmol) bezvodého, práškového uhličitanu draselného a 250 ml ethanolu za míchání přikape 11,9 g (71,5 mmol) ethylesteru kyseliny bromoctové a další 2,5 hodiny se udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří ve vakuu, zbytek se několikrát extrahuje etherem a extrakty se odpaří. Zbylý produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetát a ligroin. Vznikne 9,8 g (42 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetové o teplotě tání 68 až 70 stupňů Celsia.

Směs 22,1 g (61 mmol) ethylesteru kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetové, 183 ml (183 mmol) 1 N hydroxidu draselného a 250 ml methanolu se 2 hodiny udržuje při 35 °C. Potom se okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Methanol se odpaří a zbylá vodná fáze se několikrát extrahuje methylenchloridem. Spojené methylenchloridové fáze se promyjí vodou, suší síranem sodným a odpaří se. Zbytek po odpaření se rozetře s ligroinem a odsaje se. Zůstává 17,6

gramů (86 % teorie) kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 116 až 118 °C.

Způsob III

K ledem chlazenému roztoku 19,5 g (75 mmol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-[2-aminoethyl]fenoxyoctové ve 250 ml absolutního pyridinu se v průběhu hodiny za míchání přikape 13,3 g (75 mmol) benzensulfochloridu. Potom se chladicí lázeň odstraní a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se vlije do ledové vody a okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se vyloučí olej, který se vyjme do etheru. Vodná fáze se ještě několikrát extrahuje etherem, spojené etherové fáze se suší síranem sodným a nakonec se odpaří. Zůstává 22,3 g (82 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-[2-benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 76 až 77 °C.

Zmýdlení tohoto ethylesteru na kyselinu 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctovou viz výše.

a) Isopropylester kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové

Zahřívá se 12 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem směs 7,28 g (20 mmol) ethylesteru kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové, 75 ml isopropylalkoholu a asi 50 mg isopropylátu sodného a isopropylalkohol se pak oddestiluje. Na zbytek se působí 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou a etherem, etherová fáze se suší a odpaří. Zbylý olej se rozetře s ligroinem a získá se 4,5 g (67 % teorie) isopropylesteru kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 56 až 57 °C.

Příklad 2

Kyselina 4-[2-(4-methoxybenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová

K roztoku 11,2 g (50 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové ve 125 ml absolutního pyridinu se při 0 až 10 stupních Celsia v 5 minutách přikape směs 10,35 g (50 mmol) 4-methoxybenzensulfonylchloridu a 50 ml pyridinu, teplota se nechá vyrovnat na teplotu místnosti a potom se udržuje 45 minut při 60 °C. Pak se ve vakuu odpaří na poloviční objem, vlije se do ledové vody a okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Vypadlá viskózní hmota se rozpustí v toluenu a toluenová fáze se postupně extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Po vysušení CaCl_2 se ve vakuu odpaří a zbytek se rozetře s trochou etheru, přičemž nastává krystalizace. Produkt se odsaje a překrystaluje z malého množství etheru. Získá se 13,0 g (66 % teorie) ethylesteru kyseliny

liny 4-[2-(4-methoxybenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové s teplotou tání 82 až 83 °C.

Když je k dispozici kyselina 4-[2-(4-methoxybenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová, může se její ethylester také syntetizovat následujícím způsobem:

Kyselina se rozpustí ve dvacetinásobném hmotnostním množství absolutního ethanolu a na povrch se uvádí suchý chlorovodík, přičemž se teplota udržuje na 50 až 60 °C, až téměř k nasycení. Potom se dalších 30 minut udržuje při 50 až 60 °C, pak se odpaří ve vakuu a nažloutlý, nejdříve olejovitý zbytek se překrystaluje z etheru. Výtěžek cca 90 % teorie.

K roztoku 11,8 g (30 mmol) ethylesteru kyseliny 4-[2-(4-methoxybenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové a 70 ml ethanolu se přikape 70 ml (70 mmol) 1 N hydroxidu draselného a udržuje se pak 5 hodin při 35 až 40 °C. Potom se ethanol ve vakuu oddestiluje a vodná fáze se extrahuje etherem. Přídavek 35 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové vede k vyloučení bezbarvé sraženiny, ta se odsaje a překrystaluje ze zředěné kyseliny octové. Výtěžek 8,66 g (79 % teorie) kyseliny 4-[2-(4-methoxybenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové s teplotou tání 103 °C.

Příprava ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové, popřípadě jeho hydrochloridu se může provést dvěma postupy:

A. Z kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a ethanolu

Na chlazený (5 až 10 °C) roztok 67,2 g kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a 672 mililitrů absolutního ethanolu se za míchání uvádí až do nasycení suchý plynný chlorovodík. Po stání přes noc se při 30 °C odpaří.

Krystalický zbytek se nechá sušit nejdříve na vzduchu a potom se suší nad hydroxidem draselným. Výtěžek 85,6 g (96 % teorie) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové, teplota tání 158 až 160 stupňů Celsia (isopropylalkohol). Volná báze, viskózní olej, kondenzuje velmi rychle.

B. Přes 4-[2-(ftalimido)ethyl]-fenol

Směs 137,1 g (1 mol) tyraminu, 148,1 g (1 mol) anhydridu kyseliny ftalové, 13 ml triethylaminu a 2 litry toluenu se zahřívá pod zpětným chladičem na odlučováku vody, až se oddělí teoretické množství vody. Potom se nechá ochladit a sraženina se odfiltruje. Získá se 259 g (97 % teorie) 4-[2-(ftalimido)ethyl]fenolu, teplota tání 223 až 226 °C. Po překrystalování z isopropylalkoholu taje substance při 228 až 230 °C.

34,7 g (0,13 mol) 4-[2-(ftalimido)ethyl]fenolu a 35,9 g (0,26 mol) bezvodého, práškového uhličitanu draselného se za míchání 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ve 300 ml suchého acetonu. Po

tom se přidá 31,8 g (0,19 mol) ethylesteru kyseliny bromoctové a 0,2 g jodidu draselného a udržuje se opět 8 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem. Anorganická sraženina se odfiltruje, promyje acetonem a spojené filtráty se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme do chloroformu, roztok se promyje 0,5 N hydroxidem sodným a vodou, suší a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Výtěžek 38,8 g (83 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-[2-(ftalimido)ethyl]-fenoxyoctové, teplota tání 104 až 106 °C.

35,3 g (0,1 mol) tohoto esteru se rozpustí v 1 litru vroucího ethanolu a za horka se přidá 7,5 g (0,15 mol) hydrazinhydrátu. Roztok se nechá stát přes noc, okyselí se malým množstvím koncentrované kyseliny chlorovodíkové a odpaří se. Zbytek se rozmíchá v 1 litru vody, nerozpustný podíl se odfiltruje a vodný filtrát se odpaří. Zbytek po odpaření se za přítavku uhlí překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 17,2 g (66 % teorie) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové, teplota tání 157 až 160 °C.

Příklad 3

Kyselina 4-[2-(4-fluorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová

Do směsi 160 ml absolutního pyridinu, 11,1 gramů (80 mmol) práškového, bezvodého uhličitanu draselného a 20,8 g (80 mmol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové se při 10 až 15 °C přikape 16,35 g (84 mmol) 4-fluorbenzensulfonylchloridu. Potom se míchá 30 minut při 20 °C, pak 5 minut při 80 °C, pak se ochladí a vlije do ledové vody. Okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vypadlá substance se extrahuje methylenchloridem. Po vysušení síranem sodným se methylenchloridová fáze odpaří a zbytek po odpaření se překrystaluje ze směsi methanol-voda. Získá se tak 25,5 g (84 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-[2-(4-fluorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 75 až 78 °C.

Hydrolýzou ethylesteru analogicky příkladu 2 se získá 87 % teorie kyseliny 4-[2-(4-fluorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 206 až 208 °C.

K výrobě sodné soli se suspenduje 7,46 g (21,1 mmol) kyseliny ve 150 ml methanolu, zahřeje se asi na 40 °C a přidá se 21,1 ml 1 N hydroxidu sodného. Potom se odpaří ve vakuu, zbytek se rozetře s acetonem, odsaje se a promyje acetonem. Výtěžek 7,8 g, teplota tání 260 až 270 °C (rozklad).

Analogickým způsobem se reakcí hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové s příslušnými sulfonylchloridy v přítomnosti pyridinu a uhličitanu draselného získají:

a)

ethylester kyseliny 4-[2-(methansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové

jako viskózní olej,
výtěžek 65 % teorie,
IČ-maxima: 3 290 cm^{-1} , 1 750 cm^{-1} ,
1 608 cm^{-1} a z toho hydrolýzou

kyselina 4-[2-(methansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová,

teplota tání 142 až 143 °C,
výtěžek 77 % teorie,
sodná sůl má teplotu tání 330 °C (rozklad),

b)

ethylester kyseliny 4-[2-(p-toluen-sulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové,
teplota tání 66 až 67 °C (ethanol),
výtěžek 74 % teorie,

a z něho hydrolýzou

kyselina 4-[2-(p-toluen-sulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová,

teplota tání 119 až 120 °C,
výtěžek 93 % teorie,
sodná sůl jako monohydrát o teplotě tání
245 až 247 °C;

c)

ethylester kyseliny 4-[2-(1-naftalensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové,

teplota tání 105 až 106 °C (ethanol),
výtěžek 65 % teorie,

a z něho hydrolýzou

kyselina 4-[2-(1-naftalensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová,

teplota tání 119 až 120 °C (ethylacetát+ligroin),
výtěžek 92 % teorie,
sodná sůl s teplotou tání 238 až 239 °C;

d)

ethylester kyseliny 4-[2-(styren-sulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové,

teplota tání 62 až 63 °C (ethylacetát+ligroin),
výtěžek 71 % teorie,

a z něho hydrolýzou

kyselina 4-[2-(styrensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová,

teplota tání 141 až 142 °C (aceton+voda),
výťažek 85 % teorie;

e)

ethylester kyseliny 4-[2-(4-chlorstyrensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové,

teplota tání 91 až 92 °C (ethylacetát+ligeroin),
výťažek 76 % teorie,

a z něho hydrolyzou

kyselina 4-[2-(4-chlorstyrensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová,

teplota tání 147 až 148 °C (ethylacetát+ligeroin),
výťažek 69 % teorie, a

f)

ethylester kyseliny 4-[2-(4-chlorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové,

teplota tání 61 až 62 °C (ether),
výťažek 66 % teorie,

a z něho hydrolyzou

kyselina 4-[2-(4-chlorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová,

teplota tání 127 až 128 °C (aceton+voda),
výťažek 62 % teorie.

Příklad 4

Kyselina 4-(benzensulfonylamino-methyl)fenoxyoctová

K roztoku 15,9 g (0,1 mol) 4-hydroxybenzylaminhydrochloridu ve 100 ml absolutního pyridinu se za chlazení přikape 15,7 g (0,2 mol) acetylchloridu. Potom se hodinu míchá při 20 °C, pak se 15 minut zahřívá na vroucí vodní lázni, ještě za horka vlije do ledové vody a okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Nyní se extrahuje chloroformem, chloroformová fáze se suší síranem sodným a odpaří se. Surový produkt se rozpustí v ethylacetátu. Po přidání ligroinu vypadne (4-acetaminomethylfenyl)-ester kyseliny octové. Výťažek 18,86 g (91 % teorie), teplota tání 78 až 79 °C.

Zahřívá se 2 hodiny na 50 °C směs 106,8 g (0,515 mol) (4-acetaminomethylfenyl)esteru kyseliny octové, 800 ml methanolu a 1030 ml 1 N hydroxidu draselného, methanol se oddestiluje ve vakuu a okyslí se kyselinou chlorovodíkovou. Po zahuštění vod-

né fáze se odsaje a promyje ethanolem. Získá se 55,8 g (66 % teorie) 4-(acetaminomethyl)fenolu o teplotě tání 132 až 133 °C.

Směs 150,0 g (0,908 mol) 4-(acetaminomethyl)fenolu, 250,9 g (1,816 mol) bezvodého práškového uhličitanu draselného a 3 l 2-butanonu se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, trochu se ochladí a přidá se 5 g jodidu draselného a 244,1 g (1,462 mol) ethylesteru kyseliny bromoctové. Potom se 4 hodiny za míchání udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, filtruje a filtrační koláč se promyje acetone. Spojené filtráty se odpaří ve vakuu. Zbytek po odpaření se rozetře s etherem, odsaje se a překrystaluje z isopropylalkoholu. Výťažek 211,2 g (92 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-(acetaminomethyl)fenoxyoctové s teplotou tání 93 až 94 °C.

Směs 725 ml ethanolu, 125 g (0,5 mol) ethylesteru kyseliny 4-(acetaminomethyl)fenoxyoctové, 280 g (5,0 mol) hydroxidu draselného a 600 ml vody se 14 hodin udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se upraví na pH 4. Odsaje se, filtrační koláč se promyje vodou a překrystaluje se z vodného ethanolu. Vzniká 73,4 g (81 % teorie) kyseliny 4-(aminomethyl)fenoxyoctové. Teplota tání 260 °C (rozklad), hydrochlorid má teplotu tání 252 až 253 °C.

Za chlazení v ledové lázni se na směs 89,0 g (0,491 mol) kyseliny 4-(aminomethyl)fenoxyoctové a 890 ml absolutního ethanolu uvádí až do nasycení suchý chlorovodík. Potom se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, přičemž pomalu vzniklá čirý roztok, pak se odpaří ve vakuu, přičemž zůstává 115,3 g (96 % teorie) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(aminomethyl)fenoxyoctové, teplota tání 189 až 190 °C.

K roztoku 24,57 g (0,10 mol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(aminomethyl)fenoxyoctové ve 250 ml absolutního pyridinu se za míchání při 0 °C přikape 35,32 g (0,2 mol) benzensulfonylchloridu, pak se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a vlije se do ledové vody. Vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, potom se extrahuje etherem a chloroformem. Spojené extrakty se promyjí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, suší a odpaří se ve vakuu. Po překrystalování zbytku po odpaření z isopropylalkoholu se získá 30,0 g (86 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-(benzensulfonylaminomethyl)fenoxyoctové o teplotě tání 110 až 111 °C.

Smíchá se 20,96 g (60 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(benzensulfonylaminomethyl)fenoxyoctové s 250 ml methanolu a 180 ml (0,18 mol) 1 N hydroxidu draselného. Tmavě červený roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Methanol se oddestiluje ve vakuu a ochladí se. Vypadlé krystaly se odsají, promyjí vodou, suší a pak se překrystalují z isopropylalkoholu. Výťažek 13,84 g (72 %

teorie) kyseliny 4-(benzensulfonylaminoethyl)fenoxyoctové, teplota tání 142 až 143 °C.

Analogickým způsobem se reakcí ethylesteru kyseliny 4-aminofenoxycetové s příslušnými sulfonylchloridy v přítomnosti pyridinu získá

ethylester kyseliny 4-(benzensulfonylamino)fenoxycetové,
teplota tání 127 až 128 °C (ethylacetát),
výtěžek 74 % teorie,
a z něho hydrolýzou

kyselina 4-(benzensulfonylamino)fenoxycetová,

teplota tání 157 až 158 °C (aceton+voda),
výtěžek 92 % teorie.

Příklad 5

Kyselina 2-[4-[2-[4-chlorbenzen-sulfonylamino]ethyl]fenoxy]-2-methylpropionová

Za míchání se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem směs 44,8 g (0,025 mol) N-acetyltyraminu, 69,5 g (0,5 mol) bezvodého, práškového uhlíčitanu draselného a 750 ml absolutního 2-butanonu, pak se přidá 73,2 g (0,375 mol) ethylesteru kyseliny 2-brom-2-methylpropionové a 1 g jodidu draselného a opět se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem.

Po 40 a 70 hodinách varu se vždy přidá dalších 35 g uhlíčitanu draselného a 36,6 g ethylesteru kyseliny 2-brom-2-methylpropionové. Po celkem 130 hodinách reakční doby se zahustí ve vakuu, vlije se na ledovou vodu a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se třikrát promyje 0,5 N hydroxidem sodným, pak vodou, nakonec se suší chloridem vápenatým a odpaří se. Zůstává 83,8 g olejovitého zbytku, který ještě obsahuje ethylester kyseliny 2-brom-2-methylpropionové. Olej se 5 hodin udržuje na 70 °C ve vakuu 13,3 Pa, pak se ochladí. Vzniklá krystalická březka se promyje ligroinem a suší se. Výtěžek 69,8 g (95 % teorie), teplota tání ne zcela čistého ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-acetaminoethyl)fenoxy]-2-methylpropionové 51 až 52 °C.

Roztok 119,1 g (0,407 mol) ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-acetaminoethyl)fenoxy]-2-methylpropionové v 750 ml alkoholu se smíchá s roztokem 224,4 g (4,0 mol) hydroxidu draselného v 800 ml vody a 8 hodin se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Za chlazení se přidají přesně 4,0 mol chlorovodíku (například ve formě 2 N kyseliny chlorovodíkové), silně se ochladí a po nějaké době se odsají vyloučené krystaly. Tyto se promyjí vodou a suší se. Výtěžek 48,4 g (53 % teorie), teplota tání 274 °C (rozklad).

Z matečného louhu se po oddestilování alkoholu a ochlazení získá dalších 32,5 g (36 procent teorie) o teplotě tání 263 až 270 °C. Surová kyselina 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxy]-2-methylpropionová se překrystaluje ze směsi alkohol+voda (4 : 1 obj.) a má potom tep-

lotu tání 284 °C. Hydrochlorid taje při 187 až 189 °C.

Na povrch roztoku 58 g (0,26 mol) této karboxylové kyseliny v 600 ml absolutního ethanolu se za míchání a chlazení ledem uvádí až do nasycení plynný suchý chlorovodík. Násada se uzavře a nechá se 12 hodin stát. Potom se ve vakuu odstraní alkohol a chlorovodík. Ke zbytku se přidá voda, třikrát se extrahuje etherem, vodná fáze se zalkalizuje a extrahuje se třikrát chloroformem. Chloroformový extrakt se promyje malým množstvím vody, suší se uhlíčitanem draselným a odpaří se. Destilací zbytku se získá v rozmezí 125 až 128 °C/13,3 Pa 53,2 g (82 % teorie) bezbarvého ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxy]-2-methylpropionové. Podle chromatografie čistý produkt má index lomu $n_D^{20} = 1,5075$.

Reakcí ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxy]-2-methylpropionové se 4-chlorbenzensulfonylchloridem analogicky příkladu 2 se s výtěžkem 69 % teorie získá bezbarvý

ethylester kyseliny 2-[4-[2-(4-chlorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxy]-2-methylpropionové
jako viskózní olej
a z něho hydrolýzou

kyselina 2-[4-[2-(4-chlorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxy]-2-methylpropionová,
výtěžek 67 % teorie,
teplota tání 116 °C (aceton).

Analogicky se získá

ethylester kyseliny 2-[4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxy]-2-methylpropionové z

ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxy]-2-methylpropionové a benzensulfonylchloridu,
teplota tání 66 až 67 °C (isopropylalkohol+ligroin),
výtěžek 71 % teorie
a z něho hydrolýzou

kyselina 2-[4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxy]-2-methylpropionová,
teplota tání 128 až 129 °C (ethylacetát+ligroin),
výtěžek 85 % teorie.

Příklad 6

4-[2-(Benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyacetamid

Směs 67 g (0,2 mol) kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetové, 400 mlilitrů benzenu a 71,5 g (0,6 mol) thionylchloridu se 4 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Potom se benzen a přebytečný thionylchlorid oddestilují ve vakuu. Surový výtěžek je kvantitativní. Po překrystalování z methylenchloridu se získá 61 gramů (86 % teorie) 4-[2-(benzensulfonyl-

amino)ethyl]fenoxycetylchloridu o teplotě tání 78,5 až 79 °C. Zde je možno se stejným výsledkem pracovat také bez přídavku benzenu, tedy s čistým thionylchloridem.

Za míchání se k roztoku 10,6 g (30 mmol) 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetylchloridu a 100 ml absolutního dioxanu při teplotě místnosti přidají 3,3 ml koncentrovaného roztoku amoniaku, krátce se zahřeje na 40 °C a ochladí se. Obsah baňky se vlije na ledovou vodu. Odsaje se, filtrační koláč se promyje vodou a digeruje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po odsátí a promytí vodou se překrystaluje z acetonu. Výtěžek 7,2 g (72 % teorie) 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetamidu, teplota tání 118 až 119 °C.

Reakcí 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetylchloridu s příslušnými aminy se získají dále uvedené amidy:

a) 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxycetanilid

K roztoku 7,08 g (20 mmol) chloridu kyseliny a 35 ml absolutního benzenu se za míchání přikape 3,73 g (40 mmol) anilinu, krátce se zahřeje na 40 °C a oddestiluje se benzen. Ke zbytku se přidá methylenchlorid a zředěná kyselina chlorovodíková, silně se protřepe a fáze se rozdělí. Methylenchloridová fáze se promyje 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, suší se a odpaří. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 5,58 g (68 % teorie) produktu s teplotou tání 123 °C.

b) 2-Ethoxykarbonylethylamid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové

Ke směsi 4,6 g (30 mmol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny β -aminopropionové, 4,1 gramů (30 mmol) práškového uhličitanu draselného a 100 ml absolutního pyridinu se po 20 minutách míchání, za chlazení ledem přikape 10,6 g (30 mmol) chloridu kyseliny. Pak se nechá teplota vystoupit na 20 °C, potom se zahřeje na 50 °C, ochladí se a vlije se asi do 500 ml ledové vody. Přidáním kyseliny chlorovodíkové se upraví na pH 5,5 a potom se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridová fáze se několikrát promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, pak hydrogenuhličitanem sodným (roztokem) a vodou, suší se síranem sodným a odpaří se. Zůstává 10,5 g (81 % teorie) olejovitého 2-ethoxykarbonylethylamidu kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové s indexem lomu $n_D^{20} = 1,5490$.

Z toho se analogicky příkladu 2 hydrolýzou získá

2-karboxyethylamid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové, teplota tání 64 až 65 °C (aceton+voda), výtěžek 86 % teorie.

c) 4-Eethoxykarbonylanilid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové

Analogicky k b) z chloridu kyseliny a hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové, teplota tání 157 až 158 °C (ethylacetát), výtěžek 72 % teorie a z toho hydrolýzou

4-karboxyanilid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové, teplota tání 185 až 186 °C (aceton+voda), výtěžek 65 % teorie.

d) 4-(Ethoxykarbonylmethylenoxy)fenethylamid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové

Analogicky k b) z chloridu kyseliny a ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové, teplota tání 97 až 98 °C (ethylacetát), výtěžek 68 % teorie a z něho hydrolýzou

4-(karboxymethylenoxy)fenethylamid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové, teplota tání 148 až 149 °C (voda+aceton), výtěžek 60 % teorie.

Příklad 7

Kyselina 4-[2-(n-oktansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová

Suspenduje se 26,1 g (0,1 mol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a 21,3 g (0,1 mol) n-oktansulfonylchloridu ve 400 ml benzenu, za silného míchání se přikape roztok 27,6 g (0,2 mol) uhličitanu draselného a 400 ml vody, míchá se 10 minut a fáze se rozdělí. Benzenová fáze se promyje vodou, suší se (Na_2SO_4) a ve vakuu se odpaří. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 32,6 g (82 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-[2-(n-oktansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 65 až 66 stupňů Celsia (ethylacetát).

Směs 15,4 g (38 mmol) ethylesteru, 38 ml 2 N KOH a 38 ml ethanolu se 3 hodiny udržuje při 40 °C. Ethanol se oddestiluje ve vakuu, okyselí se HCl, odsaje se a překrystaluje se ze směsi voda-dioxan. Vzniká 12,4 g (88 procent teorie) kyseliny 4-[2-(n-oktansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové s teplotou tání 128 až 129 °C.

Příklad 8

Kyselina 4-[2-(n-hexadekansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová

Ke směsi 4,4 g (16,9 mmol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové

octové, 50 ml benzenu a 6,8 g (68 mmol) triethylaminu se při 0 °C za silného míchání přikape 5,5 g (16,9 mmol) n-hexadekansulfonylchloridu, míchá se další 2 hodiny v ledové lázni a při 20 °C se nechá stát přes noc. Potom se vylije na ledovou vodu, upraví se na kyselou reakci kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Etherová fáze se promyje vodou, suší síranem sodným, odpaří se a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Zůstává 5,8 g (67 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-[2-(n-hexadekansulfonylamino)-ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 91 až 92 stupňů Celsia.

Hydrolýza esteru se provádí analogicky příkladu 7 pomocí vodného hydroxidu draselného v methanolu. Výtěžek 68 % teorie kyseliny 4-[2-(n-hexadekansulfonylamino)-ethyl]fenoxyoctové o teplotě tání 137,5 až 138 °C (ethanol).

Příklad 9

Způsobem analogickým příkladu 3 se reakcí hydrochloridu ethylesteru kyseliny 4-[2-aminoethyl]fenoxyoctové s odpovídajícími sulfonylchloridy v přítomnosti pyridinu a uhličitanu draselného získají:

a) ethylester kyseliny 4-[2-(2-fenylethansulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové jako viskózní olej (surový produkt), výtěžek 76 % teorie

a z něho hydrolýzou

kyselina 4-[2-(2-fenylethansulfonylamino)-ethyl]fenoxyoctová, teplota tání 124 až 125 stupňů Celsia (ethanol + 10 % vody), výtěžek 74 % teorie,

b) ethylester kyseliny 4-[2-[2-(4-chlorfenyl)ethansulfonylamino]ethyl]fenoxyoctové jako viskózní olej (surový produkt), výtěžek 57 % teorie

a z něho hydrolýzou

kyselina 4-[2-[2-(4-chlorfenyl)ethansulfonylamino]ethyl]fenoxyoctová, teplota tání 128 až 130 °C (ethylacetát + ligroin), výtěžek 73 % teorie,

c) ethylester kyseliny 4-[2-(4-acetylbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové, teplota tání 113,5 až 114 °C (ethylacetát + ligroin), výtěžek 52 % teorie

a z něho hydrolýzou

kyselina 4-[2-(4-acetylbenzensulfonylamino)-ethyl]fenoxyoctová, teplota tání 162 °C (aceton), výtěžek 63 % teorie.

Příklad 10

1-Hydroxy-2-propylamid kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové

Ke směsi 5,4 g (72 mmol) 1-hydroxy-2-aminopropanu a 35 ml vody se během 2 hodin při 0 až 5 °C přikape roztok 6,4 g (18 mmol) 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyacetylchloridu a 25 ml benzenu, přičemž se pomalu tvoří sraženina. Po stání přes noc při 20 °C se odsaje, filtrační koláč se promyje zředěným NaOH, pak vodou a suší se. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 5,2 g (74 % teorie) s teplotou tání 90 až 91 °C.

Příklad 11

Kyselina 4-[2-(N-methylbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctová

Ke směsi 9,1 g (25 mmol) ethylesteru kyseliny 4-[2-(benzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové, 50 ml triamidu kyseliny hexamethylfosforečné a 50 ml absolutního toluenu se dá 0,6 g (25 mmol) hydridu sodného (jako suspenze v minerálním oleji) a potom se 2 hodiny míchá při 80 °C. Potom se ochladí, přidá se směs 10,6 g (75 mmol) methyljodidu a 10 ml triamidu kyseliny hexamethylfosforečné, míchá se 15 minut při 20 °C a pak se udržuje 3 hodiny při 80 °C. Po ochlazení se vlije do ledové vody, pomocí HCl se upraví na pH 3 a několikrát se extrahuje toluenem. Toluenní fáze se odpaří, odparek se chromatografuje toluenem na silikagelu. Získá se 3,9 g (41 % teorie) čistého ethylesteru kyseliny 4-[2-(N-methylbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxyoctové jako bezbarvý olej s indexem lomu $n_D^{20} = 1,5440$.

Příklad 12

Kyselina 4-[3-(benzensulfonylamino)propyl]fenoxyoctová

Směs obsahuje 14,5 g (75 mmol) 4-(3-acetaminopropyl)fenolu, 16,8 g (122,5 mmol) práškového uhličitanu draselného a 150 ml 2-butanonu se 2 hodiny udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, potom se přidá 20,6 g (122,5 mmol) ethylesteru kyseliny bromoctové a na špičku stěrky jodidu draselného a udržuje se 6 hodin při 80 °C.

Potom se odsaje a filtrát se odpaří ve vakuu a ke konci k oddělení přebytkového esteru kyseliny bromoctové ve vakuu olejové pumpy. Odparek se vyjme do methylenchloridu a extrahuje se studeným 0,5 N NaOH, pak vodou. Po vysušení síranem sodným se odpaří a ochlazením za přítomnosti etheru se přivede ke krystalizaci. Po překrystalování z etheru se získá 14,9 g (71 % teorie) ethylesteru kyseliny 4-(3-acetaminopropyl)fenoxyoctové s teplotou tání 57 až 58 °C.

Směs 16,2 g (58 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(3-acetaminopropyl)fenoxyoctové, 100 mililitrů ethanolu, 100 ml vody a 32,5 g (0,58 mmol) hydroxidu draselného se 16 hodin udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem. Potom se ochladí, pomocí 6 N HCl se

upraví na pH 6,5 a pískovitě zbarvená sraženina se odsaje. Po promytí vodou a sušení se získá 12,0 g (kvantitativní výtěžek) kyseliny 4-[3-aminopropyl]fenoxycetové s teplotou tání 248 °C.

Směs 9,7 g (46,5 mmol) kyseliny 4-[3-aminopropyl]fenoxycetové, 6,9 g (50 mmol) uhličitanu draselného a 100 ml vody se zahřeje na 80 °C a při této teplotě se přikape 8,5 g (48 mmol) benzensulfochloridu. Potom se udržuje ještě 2 hodiny při 80 °C, pak se ochladí a 2 N HCl se upraví na pH 2. Vypadlá sraženina se odsaje, suší a krystaluje z ethylacetátu, potom z ledové kyseliny octové, a získá se 8,26 g (51 % teorie) kyseliny 4-[3-(benzensulfonylamino)propyl]fenoxycetové s teplotou tání 146 až 147 °C.

Příklad 13

Kyselina 2-[4-(4-chlorbenzensulfonylamino)fenoxy]-2-methylpropionová

Směs 139,1 g (1 mol) 4-nitrofenolu, 1 litr 2-butanonu a 207,3 g (1,5 mol) práškového bezvodého uhličitanu draselného se za míchání udržuje 2 hodiny na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se přidá 292,5 g (1,5 mol) ethylesteru kyseliny 2-brom-2-methylpropionové a udržuje se dalších 92 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem. Po přidání dalších 69,1 g (0,5 mol) uhličitanu draselného a 97,5 g (0,5 mol) ethylesteru kyseliny 2-brom-2-methylpropionové se míchá dalších 20 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Potom se odsaje, filtrát se odpaří ve vakuu (k odstranění přebytečného bromesteru ke konci ve vysokém vakuu), odparek se vyjme do etheru, filtruje a extrahuje se etherová fáze několikrát 1 N NaOH. Po promytí do neutrální reakce a sušení se odpaří. Při tom zůstane 153 g (60 % teorie) olejovitého surového produktu. Po destilaci při 155,5 až 156 °C/6,65 Pa se získá 46% výtěžek čistého ethylesteru kyseliny 2-methyl-2-(4-nitrofenoxy)propionové jako žlutý olej s indexem lomu $n_D^{20} = 1,5288$.

Směs 50,6 g (0,2 mol) ethylesteru kyseliny 2-methyl-2-(4-nitrofenoxy)propionové, 500 ml ethanolu a cca 20 g 5% uhlí na paládium se hydrogenuje v třepačce při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku, až je pohlceno potřebné množství vodíku. Potom se odsaje, kapalná fáze se odpaří a v kvantitativním výtěžku se získá surový ethylester kyseliny 2-(4-aminofenoxi)-2-methylpropionové jako destilovatelný olej (teplota varu 134 až 135 stupňů Celsia/6,65 Pa) $n_D^{20} = 1,5034$ teplota tání hydrochloridu 153 až 154 °C.

Ke směsi 13,0 g (50 mmol) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 2-(4-aminofenoxi)-2-methylpropionové a 200 ml absolutního pyridinu se během 30 minut při 0 až 5 °C dá 10,6 g (50 mmol) 4-chlorbenzensulfochloridu, hodinu se míchá při 5 °C a pak se 2 hodiny udržuje při 80 °C. Ochladí se, rozmíchá

se v ledové vodě a okyselý se HCl na pH 5,5, přičemž se vyloučí olejovitý produkt. Tento se vyjme do etheru. Po promytí etherové fáze postupně 6 N HCl, vodou, roztokem NaHCO_3 a opět vodou, se suší a odpaří ve vakuu. Zůstane 18,8 g (95 % teorie) surového ethylesteru kyseliny 2-[4-(4-chlorbenzensulfonylamino)fenoxi]-2-methylpropionové jako bezbarvý olej.

Zmýdlením surového esteru 1 N hydroxidem draselným v ethanolu analogicky příkladu 2 se získá s 91% výtěžkem krystalická kyselina 2-[4-(4-chlorbenzensulfonylamino)fenoxi]-2-methylpropionová o teplotě tání 146,5 až 147 °C (ethylacetát + ligroin).

Analogickým způsobem se získá:

a) ethylester kyseliny 2-[4-(4-chlorstyrensulfonylamino)fenoxi]-2-methylpropionové z p-chlorstyrensulfonylchloridu a ethylesteru kyseliny 2-(4-aminofenoxi)-2-methylpropionové, teplota tání 130 až 131 °C (ethylacetát), výtěžek 87 % teorie

a z něho hydrolýzou

kyselina 2-[4-(4-chlorstyrensulfonylamino)fenoxi]-2-methylpropionová, teplota tání 172 až 173 °C (ethylacetát), výtěžek 73 % teorie;

b) ethylester kyseliny 2-[4-[2-(4-chlorstyrensulfonylamino)ethyl]fenoxi]-2-methylpropionové z p-chlorstyrensulfonylchloridu a ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxi]-2-methylpropionové, bezbarvý olej, $n_D^{20} = 1,5625$

a z něho hydrolýzou

kyselina 2-[4-[2-(4-chlorstyrensulfonylamino)ethyl]fenoxi]-2-methylpropionová, teplota tání 148 až 149 °C (benzen), výtěžek 76 % teorie,

c) ethylester kyseliny 2-[4-[2-[2-(4-chlorfenyl)ethansulfonylamino]ethyl]fenoxi]-2-methylpropionové z 2-(4-chlorfenyl)ethansulfonylchloridu a ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxi]-2-methylpropionové, bezbarvý olej, výtěžek 77 % teorie

a z něho hydrolýzou

kyselina 2-[4-[2-[2-(4-chlorfenyl)ethansulfonylamino]ethyl]fenoxi]-2-methylpropionová, teplota tání 138 až 139 °C (ethylacetát + ligroin, výtěžek 53 % teorie.

Příklad 14

Kyselina 2-[4-[2-(4-chlorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxi]-n-hexanová

Směs 17,92 g (0,1 mol) 4-(2-acetaminoethyl)fenolu, 17,3 g (0,125 mol) práškového uhličitanu draselného a 150 ml 2-butanonu

se 2 hodiny míchá při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se přidá 27,9 g (0,125 mol) ethylesteru kyseliny 2-bromhexanové a na špičku stěrky jodidu draselného a dalších 28 hodin se udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem. Potom se odsaje a filtrát se odpaří ve vakuu. Vyjme se do etheru, etherová fáze se extrahuje 2 N HCl, vodou, 0,5 N NaOH a opět vodou, suší se Na_2SO_4 a odpaří se. Vzniká 32,1 g (kvantitativní výtěžek) ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-acetaminoethyl)fenoxy]-n-hexanové jako bezbarvý olej s indexem lomu $n_D^{20} = 1,5010$.

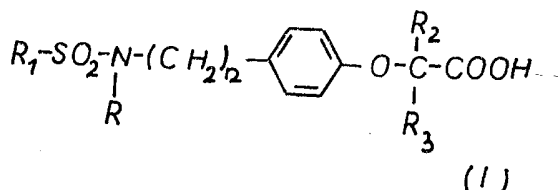
Směs 25,7 g (80 mmol) ethylesteru kyseliny 2-[4-(2-acetaminoethyl)fenoxy]-n-hexanové, 150 ml vody, 150 ml ethanolu a 44,9 g (0,8 mol) hydroxidu draselného se udržuje

16 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se alkohol oddestiluje ve vakuu. Po přidání 150 ml vody se okyslí kyselinou chlorovodíkovou až na pH 4, vzniklá sraženina se odsaje, promyje vodou a suší se. Vzniká 12,5 g (62 % teorie) kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxy]-n-pentankarboxylové o teplotě tání 274 až 276 °C.

Reakcí kyseliny 2-[4-(2-aminoethyl)fenoxy]-n-pentankarboxylové se 4-chlor-benzen-sulfonylchloridem v přítomnosti vodného roztoku uhličitanu draselného analogicky příkladu 1 se získá s 32% výtěžkem kyselina 2-[4-[2-(4-chlorbenzensulfonylamino)ethyl]fenoxy]-n-pentankarboxylová o teplotě tání 138 až 139 °C [ethylacetát, cyklohexan].

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových obecného vzorce I,



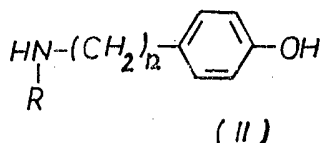
ve kterém značí

R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_1 alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, fenyl nebo naftyl, aralkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aralkenylovou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, jejichž arylový zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě alespoň jednou substituován hydroxylem, halogenem, trifluormethylem nebo alkylovými skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku nebo acetylovou skupinou,

R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n značí čísla 0 až 3, jakož i jejich fyziologicky nezávadných solí, esterů a amidů, vyznačený tím, že se v libovolném pořadí nechá reagovat amin obecného vzorce II,



ve kterém

R a n mají dříve uvedený význam, popřípadě za intermediární ochrany aminogrupy, popřípadě hydroxylové skupiny, s kyselinou sulfonovou obecného vzorce III,



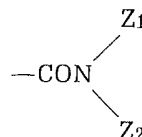
kde

R_1 má dříve uvedený význam, popřípadě s jejím derivátem, a se sloučeninou obecného vzorce IV,



ve kterém

R_2 a R_3 mají dříve uvedený význam, X značí halogen nebo sulfonátový zbytek, Y značí skupinu $-\text{COOR}_4$, kde R_4 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo skupinu amidu kyseliny vzorce,



kde

Z_1 a Z_2 představují vodík, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a fenyl, které jsou popřípadě substituované karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxyalkoxy skupinou, alkoxykarbonyl-alkoxy skupinou, přičemž alkoxylové části obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, nebo zbytek, který se po provedené kondenzaci převede ve skupinu uvedeného amidu kyseliny nebo ve skupinu $-\text{COOR}_4$, načež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I, kde R je vodík, alkylují na atomu dusíku, nebo se popřípadě získané kyselinové deriváty obecného vzorce I převedou ve volné kyseliny obecného vzorce I, nebo se popřípadě získané volné kyseliny obecného vzorce I esterifikují, převedou v amid nebo ve fyziologicky nezávadné soli.