

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243593
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 265/32

[22] Přihlášeno 20 02 85
[21] (PV 1227-85)

[40] Zveřejněno 17 09 85

[45] Vydáno 15 11 87

[75]

Autor vynálezu

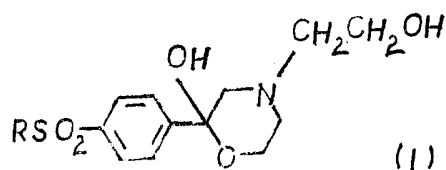
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.; VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
PRAHA

[54] Způsob přípravy nových 2-(4-alkylsulfonylfenyl)-2-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)morfolinů, jejich hydrochloridů a methojodidů

1

2

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových 2-(4-alkylsulfonylfenyl)-2-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)morfolinů obecného vzorce I

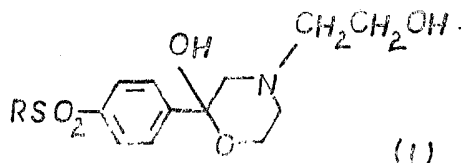


ve kterém R je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s rovně probíhající nebo rozvětveným řetězcem, jejich hydrochloridů a methojodidů.

Látky vzorce I jsou meziprodukty přípravy farmakodynamicky účinných látek, jejich hydrochloridy při nízké toxicitě mají inhibiční účinnost vůči celé řadě patogenů i nepochybných mikroorganismů a methojodidy mají myorelaxační účinnost.

Způsob přípravy spočívá v reakcích příslušných 4-alkylsulfonylfenacylbromidů s diethanolaminem ve vřoucím chloroformu. Neutralizací bází kyselinou chlorovodíkovou se získají hydrochloridy a reakcemi bází s methyljodidem methojodidy.

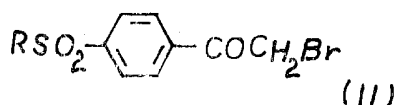
Vynález se týká způsobu přípravy nových 2-(4-alkylsulfonylphenyl)-2-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)morfolinů obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s rovně probíhajícím nebo rozvětveným řetězcem jejich hydrochloridů a methojodidů.

Látky obecného vzorce I jsou meziprodukty přípravy farmakodynamicky účinných látek, tj. potenciálních léčiv. Jejich hydrochloridy jsou jen málo jedovaté (LD₅₀ 400 až 800 mg/kg při intravenosním podání) a samy o sobě mají v koncentracích 50 až 100 µg/ml inhibiční účinnost vůči celé řadě patogenních i nepatogenních mikroorganismů, zejména vůči *Streptococcus β-haemolyticus*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomyces pastorianus*, *Trichophyton mantagrophytes*. Relativně toxický methojodid látky I, R = CH₂CH(CH₃)₂ (LD₅₀ = 12,5 mg/kg i. v.) vykazuje myorelaxační účinnost na krysím musc. gastrocnemius.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v reakci 4-(alkylsulfonyl)fenacylbromidů obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, s diethanolaminem ve vroucím chloroformu. Vznik látek obecného vzorce I při této reakci je poněkud překvapující, protože vznikají místo očekávaných N-substituovaných diethanolaminů.

Reakce tohoto typu však již byla pozorována v případě reakcí N-substituovaných ethanolaminů s fenacylbromidem (Cromwell N. H., Tsou K.-C.: J. Amer. Chem. Soc. **71**, 993, 1949; Lutz R. E., Jordan R. H.: J. Amer. Chem. Soc. **71**, 996, 1949).

V případě látek obecného vzorce I podle vynálezu bylo zjištěno pomocí ultrafialových a infračervených spekter, že postrádají konjugovanou ketoskupinu výchozích látek obecného vzorce II. V IČ spektrech lze rozlišit pásy příslušející primární a terciární alkoholické skupině a dále pás etherického kyslíku, vázaného na dva uhlíkové atomy.

Na základě toho bylo možno reakčním produktům přisoudit strukturu hemiacetalů vzorce I. Jejich převádění na hydrochloridy reakcí s chlorovodíkem nebo s kyselinou chlorovodíkovou za přítomnosti vody, které je součástí způsobu přípravy podle vynálezu, nevede k hydrolýze hemiacetalového

kruhu, což lze opět prokázat IČ spektry těchto solí.

Hemiacetaly vzorce I jsou tedy vůči kyselé hydrolýze značně stabilní a jejich hydrochloridům přísluší struktura příslušně protonovaných odvozenin vzorce I. Rovněž reakcí bází vzorce I s methyljodidem připravené methojodidy, jejichž příprava je součástí vynálezu, jsou odvozeny od struktury I.

Dále uvedené příklady mají za účel ilustrovat některé možnosti způsobu přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu, avšak není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat. Rozhodně není jejich účelem omezovat vynález na podmínky v příkladech popsáné.

Příklad 1

2-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)morfolin (I, R = CH₃)

K míchanému roztoku 22,0 g diethanolaminu ve 20 ml chloroformu se přikape roztok 27,7 g 4-methylsulfonylphenacylbromidu (Suter C. M. et al.: J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4330, 1953) ve 250 ml chloroformu a směs se vaří 16 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 100 ml vody, směs se míchá 30 minut a vyloučený produkt se izoluje filtrací, promyje se vodou a chloroformem a vysuší. Získá se 23,0 g (75 %) látky tající při 146 až 143 °C. Rekrystalizací z ethanolu se získá analyticky čistá látka tající při 149 až 150 °C. Hydrochlorid se připraví rozpuštěním 6,0 g base a 2,1 ml kyseliny chlorovodíkové ve 100 ml ethanolu a odpařením roztoku za sníženého tlaku. Zbytek se krystaluje ze směsi 90% ethanolu a etheru, t. t. 156 až 157 °C.

Příklad 2

2-(4-Ethylsulfonylphenyl)-2-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)morfolin (I, R = C₂H₅)

Podobnou reakcí 11,6 g 4-ethylsulfonylphenacylbromidu (U. S. pat. 2 763 692) s 8,5 g diethanolaminu ve 170 ml vroucího chloroformu a podobným zpracováním reakční směsi se získá 5,60 g (45 %) žádané látky tající při 134 až 138 °C. Čistá látka se získá rekrystalizací ze směsi ethanolu a hexanu, t. t. 137 až 138 °C. Hydrochlorid se připraví suspendováním 5,2 g base ve směsi 40 ml ethanolu a 6 ml vody, okyselením 2,5 mililitru kyseliny chlorovodíkové a odpařením ve vakuu do sucha. Pevný zbytek se krystaluje z vodného ethanolu. Hydrochlorid C₁₄H₂₂ClNO₅S taje při 160 až 161 °C.

Příklad 3

2-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2-[4-(2-methylpropylsulfonyl)phenyl]morfolin (I, R = CH₂CH/CH₃/2)

Směs 24,0 g 4-(2-methylpropylsulfonyl)fenacylbromid (Vejdělek Z. J. et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 1204, 1975), 270 ml chloroformu a 16,0 g diethanolaminu se vaří 16 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek (32 g oleje) se rozpustí ve směsi 150 ml benzenu a 30 ml etheru a roztok se protřepe s roztokem 25 ml kyseliny chlorovodíkové ve 200 ml vody. Vyloučený hydrochlorid se zfiltruje, rozpustí se ve 400 ml teplé vody a roztok se spojí s kyselou vodnou vrstvou filtrátu. Získaný roztok se promyje benzenem, zfiltruje se s aktivním uhlím a částečně se odpaří ve vakuu. Zbytek se ponechá krystalizaci v chladničce; 15,5 g (52 %) monohydrátu hydrochloridu, t. t. 139 až 140 °C (vodný ethanol—ether). Za účelem získání volné base se 1,5 g tohoto hydrochloridu suspenduje v 25 ml vody, suspenze se zalizuje vodným amoniakem a base se izo-

luje extrakcí chloroformem. Zpracováním extraktu se získá olejovitá base, která krystaluje ze směsi ethanolu a trochy hexanu, t. t. 101 až 102 °C. Analýza potvrzuje složení $C_{16}H_{25}NO_5S$.

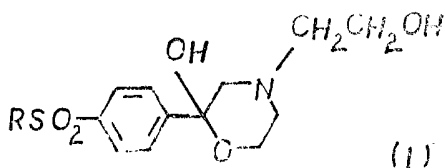
Příklad 4

2-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-2-[4-(2-methylpropylsulfonyl)fenyl]morfoliniumjodid

K roztoku 9,0 g 2-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2-[4-(2-methylpropylsulfonyl)fenyl]morfolinu (viz příklad 3) ve směsi 50 ml ethanolu a 20 ml etheru se přidá 3,8 g methyljodidu a směs se ponechá v klidu 3 dny při teplotě místnosti. Pak se odpaří ve vakuu a zbytek se krystaluje ze směsi 15 ml ethanolu a 25 ml etheru. Získá se 7,0 g (50 %) žádaného produktu, který je 1:1 solvátém s ethanolem, t. t. 153 až 155 °C.

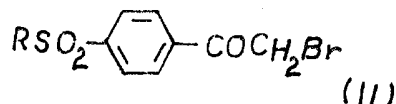
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nových 2-(4-alkylsulfonylphenyl)-2-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-morfolinů obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a s rovně probíhajícím nebo rozvětveným řetězcem, jejich hydrochloridů a methojodidů, vyznačující se tím, že se 4-(al-

kylsulfonyl)fenacylbromidy obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, přivedou k reakci s diethanolaminem ve vroucím chloroformu a získané base se přivedou neutralizací kyselinou chlorovodíkovou na hydrochloridy a reakcemi s methyljodidem na methojodidy.