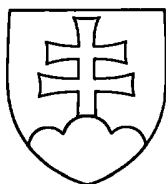


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 14. 10. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI98A002280  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 23. 10. 1998  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: IT  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001  
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/07740  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/24710

(11), (21) Číslo dokumentu:

538-2001

(13) Druh dokumentu: A3

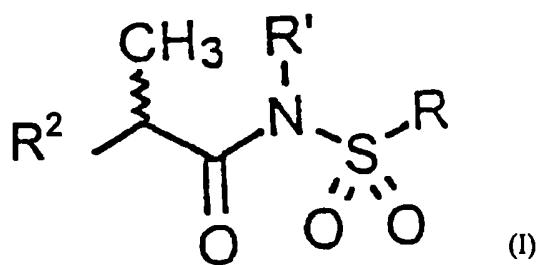
(51) Int. Cl. 7 :

C07C311/51,  
C07D213/82,  
A61K 31/18,  
A61K 31/16

- (71) Prihlasovateľ: **DOMPE' S. p. A., L'Aquila, IT;**  
(72) Pôvodca: **Bertini Riccardo, L'Aquila, IT;**  
**Bizzarri Cinzia, L'Aquila, IT;**  
**Sabbatini Vilma, L'Aquila, IT;**  
**Caselli Gianfranco, L'Aquila, IT;**  
**Allegretti Marcello, L'Aquila, IT;**  
**Cesta Maria Candida, L'Aquila, IT;**  
**Gandolfi Carmelo A., L'Aquila, IT;**  
**Mantovanini Marco, L'Aquila, IT;**  
**Colotta Francesco, L'Aquila, IT;**  
**Porzio Stefano, L'Aquila, IT;**  
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, Sk;**

(54) Názov **N-2-Arylpropionylsulfónamidy, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie**

- (57) Anotácia:  
Opísané sú N-2-arylpropionylsulfónamidy všeobecného vzorca (I), kde substituenty sú v opise. Opísané sú i farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie na prevenciu a liečenie poškodenia tkaniva v dôsledku opätovného hromadenia polymorfonukleárných neutrofilov (PMN leukocytov) na zápalových miestach.



*N*-2-Arylpropionylsulfónamidy, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

Vynález sa týka *N*-2-arylpropionylsulfónamidov a farmaceutických prostriedkov s ich obsahom, ktoré sú užitočné v prevencii a liečbe poškodenia tkaniva v dôsledku opätovného hromadenia polymorfonukleárnych neutrofilov (leukocyty PMN) v zápalových ložiskách.

### Doterajší stav techniky

Chemotaxia je bunková reakcia, ktorá zapríčiňuje migráciu špecifických krvných buniek (makrofágov, granulocytov, polymorfonukleárnych neutrofilov) po chemickom stimule (chemotaxín) koncentračným gradientom stimulačného činidla až k nemu samotnému. Najtypickejšími chemotaxínmi sú štiepne produkty C5a komplementu, niektoré *N*-formylpeptidy, buď uvoľnené z bakteriálneho povrchu alebo syntetického pôvodu, ako je formylmetionylleucylfenylalanín (f-MLP), a predovšetkým množstvo cytokínov, ktoré sa dajú pripísať interleukínu IL-8. Interleukín IL-8 je endogénny chemotaktický faktor, produkovaný väčšinou buniek s jadrami (fibroblasty, makrofágy, bunky endotelu a epitelu), keď sú vystavené TNF- $\alpha$  (tumor nekrotizujúcemu faktoru), interleukínu IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$  a lipopolysacharidom bunkových stien baktérií (LPS), ako aj neutrofilmi samotnými, keď sú vystavené pôsobeniu LPS a *N*-formylpeptidov bakteriálneho pôvodu (fMLP-podobné peptidy). Tento chemotaktický faktor (tiež známy ako neutrofilný aktivujúci faktor (NAF), T-bunkový chemotaktický faktor, z monocytov odvodený neutrofilový chemotaktický faktor (MDNCF)) kontroluje skupinu IL-8 podobných chemokínov (GRO $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a NAP-2), ktoré sa viažu na IL-8 receptor (Chang a ďalší, J. Immunol. 148, 451, 1992).

Neutrofilý pôsobením chemotaktických faktorov podstúpia zmenu formy predispozície na migráciu a aktiváciu, ktorá končí degranulačnou reakciou, spotrebou kyslíka a tvorbou kyslíkových radikálov.

Všetky tieto javy, ktoré sa uskutočňujú za pár sekúnd od vystavenia neutrofilov chemotaxínom, sú biochemicky charakterizované prechodným zvýšením intracelulárnych hladín  $\text{Ca}^{2+}$  iónov,  $\text{Na}^+$  iónov a c-AMP, s následnými zmenami v membránovom potenciáli. Po zvýšení  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , indukovanom chemotaxínom, nasleduje aktivácia G-proteínov, fosfolipáz C a  $\text{A}_2$  a kaskády kyseliny arachidónovej s tvorbou produktov cyklooxygenázy a lipooxygenázy (pozri L. Harvath v Regulation of neutrophil chemotaxis, Ann. Reports in Med. Chem., str. 233-235, zv. 24, 1992 a tam citovanú literatúru). Neutrofilly sú prvou obranou proti bakteriálnym infekciám v dôsledku ich schopnosti rýchlej migrácie z periférnej krvi cez spojenia endotelu a štruktúry tkaniva do miest, kde vykonávajú svoju špecifickú činnosť, t. j. ničenie mikroorganizmov, odstraňovanie poškodených buniek a stimuláciu reparácie tkaniva (M. A. Goucerot-Podicalo a ďalší, Pathol. Biol. (Paris) 44, 36, 1996).

Pri špecifických patologických podmienkach, charakterizovaných opätovným hromadením neutrofilov, proti javu hromadenia, ktorý je ako taký užitočný, pôsobí zhoršovanie poškodenia tkaniva, čo spomaľuje proces hojenia a vedie v najzávažnejších prípadoch k smrti pacienta.

Nedávno pozoruhodný, presvedčivý dôkaz podporil hypotézu, že poškodenie ischémiou a reperúziou a poškodenie pľúc hyperoxiou súvisia s prítomnosťou aktivovaných neutrofilov, a že poškodenie bunky je priamym dôsledkom tejto aktivácie. Preukázalo sa to v experimentálnych modeloch (N. Sekido a ďalší, Nature 365, 654, 1993 a T. Matsumoto a ďalší, Lab. Investig. 77, 119, 1997) a klinicko-patologických záznamoch u ľudí (A. Mazzone a ďalší, Recent Prog. Med. 85, 397, 1994; T. C. Fischer a H. J. Meiselman, Thromb. Res. 74 (Suppl. 1), S21-S34, 1994; G. Ricevuti a ďalší, Atheroscl. 91, 1, 1991), podľa ktorých poškodenie bunky priamo a jednoznačne súvisí s rozsahom a rozšírením PMN leukocytového infiltrátu, z ktorého sa IL-8 cytokín stále viac považuje za najšpecifickejší a najsilnejší aktivátor. Počas patogenézy týchto podmienok spomedzi rôznych chemotaktických faktorov, aktivujúcich neutrofilly, ako je  $\text{C5a}$ , PAF,  $\text{LTB}_4$ , ktoré sprostredkujú priamu migráciu týchto neutrofilov, IL-8 bude hrať dôležitú úlohu tiež v tom, že jeho tvorba mononukleárnymi fagocytmi môže sprostredkovať migráciu ďalších buniek zápalu tak tvorbou IL-8 ex-novo, ako aj indukovaním jeho tvorby takmer neimunitnými bunkami (A. P. Metiko a ďalší, J. Clin. Invest. 90, 791, 1992).

U pacientov, ktorí sú postihnutí akútnou dychovou tiesňou (ARDS), opätovná prítomnosť neutrofilov vo vzdušných priestoroch a v pľúcnej tekutine (ktorá charakterizuje chorobu) významne súvisí s vysokou koncentráciou cytokínu. Na druhej strane, koncentrácie NAP-1/IL-8, prítomné v tekutine pľúcneho edému týchto pacientov, sa zhodujú s optimálnymi koncentraciami, potrebnými na indukciu chemotaxie neutrofilov (E. J. Miller a ďalší, *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 437, 1992); nakoniec očividne existuje prísny vzťah medzi úmrtnosťou a vysokými koncentraciami IL-8 v alveolárnych tekutinách (A. Kurdowska a ďalší, *J. Immunol.* 157, 2699, 1996).

V tejto súťaži sú zvlášť významné výsledky, získané s použitím anti-IL-8 protilátok, schopných neutralizovať účinky cytokínov v modeli akútnej dychovej nedostatočnosti a poškodenia pľúc endotoxémiou, intratracheálnym zavedením teplom inaktivovaného *Streptococcus pyogenes* (OK-432) (K. Yokoi a ďalší, *Lab. Invest.* 76, 375, 1997).

Pacienti, trpiaci akútnym infarktom myokardu, vykazujú v priebehu 22 hodín od jeho začiatku významný vzrast IL-8 v sére (13 až 1100 ng/l). Toto zvýšenie by mohlo hrať rozhodujúcu úlohu v rozvoji poškodenia myokardu, spôsobeného vysokou stimulačnou silou cytokínov na neutrofilov a na ich úlohu v poškodení tkaniva (Y. Abe a ďalší, *Br. Heart J.* 70, 132, 1993), ktorá v klinickom vývoji ischemického javu očividne závisí viac od reperfúzneho procesu než od dĺžky času ischemie.

Nedávno sa dokázalo, že liečba anti-IL-8 protilátkami redukuje mozgový edém a rozsah poškodenej oblasti v reperfúznom modeli po prechodnej ložiskovej ischemii v králičom mozgu (T. Matsumoto a ďalší, *Lab. Invest.* 77, 119, 1997). Významný vzrast IL-8 v mozgovom tkanive, pozorovaný v tomto modeli, dokazuje, že tak lokálna tvorba IL-8 v perfundovaných tkanivách, ako aj jeho prítomnosť v aktivovaných neutrofiloch v stenách ciev zapríčiňujú závažnosť poškodenia tkaniva.

Receptorová interakcia medzi neutrofilom a chemotaktickým agensom sa považuje za rozhodujúcu pre chemotaxiu; IL-8 sa toho zúčastňuje cez dva rozdielne receptory (CXCR1 a CXCR2), prítomné na povrchu ľudských neutrofilov a niektorých T-buniek (L. Xu a ďalší, *J. Leukocyte Biol.* 57, 335, 1995). Toto by mala potvrdiť *N*-(2-hydroxy-4-nitrofenyl)-*N'*-(2-brómfenyl)močovina, ktorá selektívne

inhibuje väzbu IL-8 na membránový receptor CXCR2 neutrofilov s  $IC_{50}$  22 nM (J. R. White a ďalší, J. Biol. Chem. 273, 10095, 1998). Výsledkom je blokáda chemotaxie ľudských neutrofilov, stimulovaná IL-8 (1 nM) a  $GRO\alpha$  (10 nM) s podobnými  $IC_{50}$  hodnotami (20 až 60 nM) (ale nie chemotaxie stimulovanej komplementom C5a v koncentračnom rozsahu od 50 do 330 nM), ale nie väzba v tých istých ľudských neutrofiloch z mobilizácie  $Ca^{2+}_i$ , indukovaných IL-8 alebo optimálnymi koncentraciami  $LTB_4$ .

Použitie fenyľmočovín v liečbe interleukínom-8 (IL-8) sprostredkovaných patologických stavov sa nedávno nárokovalo vo WO 98/07418 (28. 2. 1998).

Počas štúdií, zameraných na vyhodnotenie príspevku jednotlivých enantiomérov (S) a (R) ketoprofenu k protizápalovej aktivite racemátu a ich úlohy v modulácii cytokínov (P. Ghezzi a ďalší, J. Exp. Pharm. Ther. 1995, v tlači), sa prekvapujúco zistilo, že soli jednotlivých enantiomérov s chirálnymi a nechirálnymi organickými zásadami v závislosti od dávky inhibujú vzrast intracelulárnej koncentrácie  $Ca^{2+}$  ( $[Ca^{2+}]_i$ ) iónov, indukovaný IL-8 v PMN leukocytoch (talianska patentová prihláška č. MI 98A000146 (28. 1. 1998) v mene prihlasovateľa). Jedna konkurenčná štúdia s La (lantán) iónmi dokázala, že inhibičné účinky týchto solí na odpoveď neutrofilu na IL-8 neboli dôsledkom ani interakcie receptora, ani oslabeného prejavu viacerých IL-8 receptorov, ale výsledkom selektívnej blokády účinku  $Ca^{2+}$  katiónu do takej miery, ktorá zabránila postupnosti javov, typických pre aktiváciu neutrofilov, odvodených z cytokínov: chemotaxii a degranulácii neutrofilov (s uvoľnením elastázy, katepsínu a ďalších enzýmov). Navyiac, jednotlivé enantioméry inhibujú chemotaxiu a vzrast  $[Ca^{2+}]_i$ , indukovaný C5a a fMLP, hoci s menším účinkom.

Hlavným rozdielom medzi oboma enantiomérmi je nižšia schopnosť (najmenej 10 až 100-krát) enantioméru (R) ako inhibítora CO enzýmov.

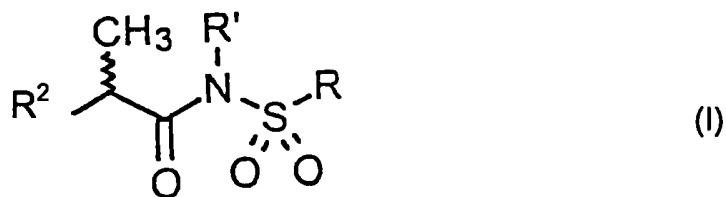
Enantiomér (R) má preto v porovnaní s enantiomérom (S) nižšiu inhibičnú aktivitu na syntézu PG, ktorý zasa má inhibičný a kontrolný účinok na uvoľňovanie cytokínov, ktoré, tak ako  $TNF-\alpha$ , prispievajú k zosilneniu prozápalových účinkov, typických pre neutrofilu. V dôsledku toho je enantiomér (S) menej terapeuticky účinný pri liečbe od neutrofilov závislých ochorení a zápalových stavov, ako je

psoriáza, idiopatická pľúcna fibróza, akútna dychová nedostatočnosť, reperfúzne poškodenia a glomerulonefritída.

Teraz sa zistilo, že *N*-acylsulfónamidy 2-arylpropiónových kyselín sú účinnými inhibítormi chemotaxie a degranulácie neutrofilov, indukovaných IL-8. Podobné vlastnosti sa tiež dokázali pri *R*-(2)-(4-izobutylfenyl)propionamide, ktorý opísali W. H. Pirke a J. Mc Cune, *J. Chromatography* **469**, 67, 1989. Preto sa tento vynález týka tiež ich použitia pri liečbe od neutrofilov závislých ochorení.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú *N*-(2-arylpropionyl)sulfónamidy všeobecného vzorca I



kde

$\text{R}^2$  je arylová skupina,

$\text{R}$  je nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{16}$ -alkylová, trifluórmetylová, cyklohexylová, *o*-tolylová, 3-pyridylová, 2-pyridyletylová, *p*-kyanofenylmetylová, *p*-aminofenylmetylová, 3-kyano-1-propylová, 4-aminobutylová skupina, alkoxyetylénová skupina  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m$ , v ktorej  $n$  je nula alebo 1 a  $m$  je celé číslo od 1 do 3, alebo  $\text{P}^1\text{P}^2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  skupina, v ktorej  $\text{P}^1$  a  $\text{P}^2$  sú nezávisle H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl, benzyloxykarbonyl,  $\alpha$ -,  $\beta$ - alebo  $\gamma$ -pyridokarbonyl, karboxykarbonyl alebo karbalkoxykarbonyl, alebo  $\text{P}^1$  a  $\text{P}^2$ , ak sú spojené a naviazané na atóm N, tvoria ftalimidový, piperidínový, morfolínový zvyšok;

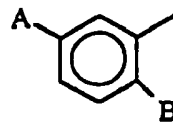
$\text{R}'$  je H alebo nerozvetvený alebo rozvetvený  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl, výhodne vodík.

“Arylová skupina” výhodne znamená fenyl, voliteľne substituovaný jedným až tromi substituentami, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, vybrané z atómov halogénov,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkylu,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy, hydroxyskupiny,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -acyloxylu, kyano, nitro, amino,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -acylamínoskupiny, halogén- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkylu, halogén- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkoxylu, benzoylu

alebo arylovej skupiny známych protizápalových 2-arylpropiónových kyselín, ako je ibuprofén, ketoprofén, naproxén, suprofén, karprofén, pirprofén, fenoprofén.

Výhodnými arylovými zvyškami 2-arylpropiónových kyselín sú:

4-izobutylfenyl, 3-benzoylfenyl, 5-benzoyl-2-acetoxyfenyl, 3-fenoxyfenyl, 5-benzoyl-2-tienyl, 4-tienoylfenyl, 1-oxo-2-izoindolinylfenyl, 3-chlór-4-[2,5-dihydro-1*H*-(1-pyrolil)]fenyl, 6-metoxy- $\beta$ -naftyl, 5-benzoyl-2-tiofenyl, 1-hydroxyfenyl alebo zvyšok vzorca



v ktorom A je benzyl, benzoyl alebo *N*-hydroxybenzylimín, 1-hydroxyfenyl-1-metyl, B je vodík, hydroxyskupina, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-acyloxy alebo aminoskupina.

R<sup>2</sup> je výhodne arylový zvyšok známej protizápalovej 2-arylpropiónovej kyseliny, ako je uvedené vyššie.

Zvlášť výhodnými významami pre PR<sup>2</sup> sú 4-(2-metylpropyl)fenyl, 3-fenoxyfenyl, 2-[4-(1-oxo-2-izoindoliny)]fenyl, 5-benzoyl-2-tienyl, 4-tienoylfenyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-acyloxy je výhodne acetyl; nerozvetvený alebo rozvetvený C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-alkyl je výhodne metyl, hexyl, dodecyl a hexadecyl; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl je výhodne metyl.

Zvlášť výhodnými zlúčeninami vzorca I podľa vynálezu sú tie, v ktorých metyl má konfiguráciu *R*.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa dajú pripraviť s použitím známych metód, ako je reakcia v inertnom rozpúšťadle ekvimolárnych množstiev kyseliny vzorca II



v ktorom R<sup>2i</sup> má ten istý význam ako R<sup>2</sup>, alebo je skupinou, ktorá sa môže premeniť na R<sup>2</sup> odstránením akýchkoľvek chrániacich skupín, s ekvimolárnymi množstvami sulfónamidu vzorca III

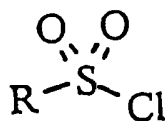


v ktorom R a R' majú vyššie opísané významy, v prítomnosti ekvimolárnych množstiev a/alebo malého nadbytku kondenzačného činidla, napríklad karbodiimidu (ako je dicyklohexylkarbodiimid), rozpustného karbodiimidu (ako je hydrochlorid *N*-3-dimetylamino-propyl-*N'*-etylkarbodiimidu) alebo 1,1'-karbonyldiimidazolu a proti-zásady, vybranej zo skupiny, obsahujúcej trietylamín, 4-(*N,N*-dietylamino)-pyridín, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undekén a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]-5-nonén.

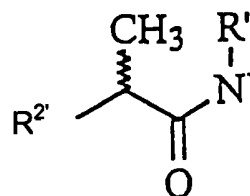
Alternatívne, podobne účinný postup pozostáva z reakcie sulfónamidového aniónu vzorca III'



v ktorom R je určený vyššie, v inertnom rozpúšťadle s vhodne reaktívnou formou kyselín vzorca II; konkrétnejšie, chloridy kyselín vzorca II sú najvýhodnejšími reaktívnymi formami v spôsobe prípravy chirálnych *N*-acylsulfónamidov podľa tohto vynálezu, bez pôsobenia proti tým čiastočným racemizáciám, ktoré by mohli nastať počas reakcie sulfonylchloridu vzorca IV s aniónom amidu vzorca V



(IV)



(V)

Ak  $R^{2i}$  v zlúčeninách, získaných podľa vyššie opísaných postupov, zahŕňa benzoylovú skupinu, uvedený benzoyl môže spôsobiť vznik inej zlúčeniny vzorca I cez známe oximačné reakcie alebo cez redukciu karbonylu na alkohol až na uhlíkovodík (benzyl) pri absorpcii jedného alebo dvoch vodíkových ekvivalentov v prítomnosti vhodného katalyzátora.

*N*-acylsulfónamidová skupina zlúčenín vzorca I je dostatočne kyslá na to, aby tvorila adičné soli so silnými a stredne silnými zásadami, ako je L-lyzín, L-arginín, trometamín, alebo chirálnymi amínmi, ako je efedrín, cinchonín, cinchonidín atď., čím sa spôsobí optické rozdelenie uvedených sulfónamidov na ich jednotlivé enantioméry (*R*) a (*S*). Na čistenie a separáciu enantiomérov a diastereomérov, ktorých optická čistota sa vyhodnotí s použitím *R*-(-)-2-(4'-izobutylfenyl)propión-amidu ako štandardného referenčného činidla, sa môžu použiť rôzne chromatografické metódy, voliteľne na chirálnych nosičoch (pozri napríklad W. H. Pirkle a J. McCune, citované vyššie), ako je TLC alebo rozličné druhy stĺpcových chromatografií.

Chloridy alkylsulfónových, arylsulfónových a heteroarylsulfónových kyselín, ako aj ich amidy, sú známe zlúčeniny, ktoré sú komerčne dostupné, alebo sa dajú ľahko pripraviť. Preto napríklad po premene polyoxyetylénalkoholu vzorca  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{ni}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{mi}-\text{OH}$  (v ktorom *ni* a *mi* majú vyššie uvedené významy) na zodpovedajúce *p*-toluénsulfonáty alebo halogenidy ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$  alebo  $\text{I}$ ), ich reakcia s tiomočovinou poskytne príslušné izotiouróniové soli:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{ni}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{min}-\text{S}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}_2\cdot\text{HX}$ , ktoré sa priamo premenia na príslušné sulfonylchloridy:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{ni}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{min}-\text{SO}_2\text{Cl}$  chlorináciou pri teplote miestnosti a potom na príslušné sulfónamidy (J. M. Sprague a T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 59, 1837, 1937).

2-Alkylaminoetánsulfónamidy vzorca  $\text{P}^1\text{P}^2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{NH}_2$ , v ktorom  $\text{P}^1$  a  $\text{P}^2$  sú  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl, alebo  $\text{P}^1$  a  $\text{P}^2$  spolu s N atómom tvoria kruh, ako je uvedené predtým, sú známe zlúčeniny, alebo sa môžu pripraviť s použitím známych metód. Na syntézu taurínových amidov pozri napríklad Miller a ďalší, J. Am. Chem. Soc. 62, 2099, 1940 a H. McIlwain, J. Chem. Soc. 75, 1941 ako všeobecnú metódu prípravy 2-dialkylaminoetánsulfónamidov, A. Le Berre a C. Porte, Bull. Soc. Chim. (France) II-602, 1978 uverejňujú adíciu sekundárnych amínov (dimetylamín,

piperidín a morfolín) k etylénsulfónamidu ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), pričom táto syntéza je opísaná v A. S. Matlack, J. Org. Chem. 23, 729, 1958, a tam citovaných odkazoch.

Sulfónamidy vzorca III a sulfonylchloridy vzorca IV sú známe zlúčeniny, alebo sa môžu pripraviť s použitím dobre známych metód.

2-Arylpropiónové kyseliny vzorca II sú dobre známe zlúčeniny, používané ako analgetické a protizápalové liečivá. Je známych viacero postupov ich prípravy, tak jednotlivých enantiomérov, ako aj ako racemátov. Sú opísané mnohé účinné metódy optického rozdelenia racemátov. Enantioselektívne syntézy sa týkajú hlavne (*S*) enantiomérov arylpropiónových kyselín, ale môžu sa tiež modifikovať na získanie (*R*) enantiomérov vhodným výberom selektívnych činidiel (chirálnych pomocných látok); pozri napríklad použitie alkylarylketónov ako substrátov pre  $\alpha$ -arylkánové kyseliny: B. M. Trost a J. H. Rigby, J. Org. Chem. 14, 2936, 1978;  $\alpha$ -aryláciu Meldrumovej kyseliny: J. T. Piney a B. A. Rowe, Tetrah. Lett. 21, 965, 1980; prípravu kyseliny vínnej ako chirálnej pomocnej látky: G. Castaldi a ďalší, J. Org. Chem. 52, 3018, 1987; použitie  $\alpha$ -hydroxyesterov ako chirálnych činidiel: R. D. Larsen a ďalší, J. Am. Chem. Soc. 111, 7650, 1989 a US 4 940 813, a tam citované odkazy.

Konkrétnejšie sú arylkyseliny vzorca II, v ktorom  $\text{R}^2$  je 3-benzoyl-2-hydroxyfenylyl alebo 3-benzoyl-2-aminofenylyl, známe zlúčeniny; postup ich prípravy je opísaný v talianskom patente 1 283 649 (23. 4. 1998), v mene prihlasovateľa.

Špecifickými príkladmi zlúčenín podľa tohto vynálezu sú:

*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionylmetánsulfónamid a jeho L(+)-lyzínová soľ;

*R*(-)-*N*-2-(3-benzoylfenyl)propionylmetánsulfónamid;

*R*(-)-*N*-2-[3-(1ξ-hydroxy-1ξ-fenyl)metyl]propionylmetánsulfónamid;

*R*(-)-*N*-metyl-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionylmetánsulfónamid;

*R*(-)-*N*-2-(3-benzylfenyl)propionylmetánsulfónamid;

(±) *N*-2-(5'-benzoyl-2'-acetoxifenyl)propionylmetánsulfónamid;

*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-aminoethylsulfónamid-hydrochlorid;

*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-ftalimidoetánsulfónamid;

*R*(-)-*N*-2-(3-benzoylfenyl)propionyl-*N'*-karbobenzyloxytaurínamid;

*R*(-)-*N*-2-(3-fenoxyfenyl)propionyl-*N'*-karbobenzyloxytaurínamid;

*R*(-)-*N*-2-[4-(1-oxo-2-izoidolinyl)fenyl]propionyl-*N'*-karbobenzyloxytaurínamid;

*N*-2-(5-benzoyl-2-tienyl)propionyl-2-(karbobenzyloxyamino)etánsulfónamid;  
*N*-2-(4-tienoylfenyl)propionyl-2-(karbobenzyloxyamino)etánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-(karbobenzyloxyamino)etánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(3-benzoylfenyl)propionyl-2-aminoetánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(3-fenoxyfenyl)propionyl-2-aminoetánsulfónamid;  
*N*-2-(5-benzoyl-2-tienyl)propionyl-2-aminoetánsulfónamid;  
*N*-2-(4-tienoylfenyl)propionyl-2-aminoetánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionylcyklohexylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-dodecylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-*p*-kyanofenylmetánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3-kyano-1-propánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-metoxyetánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6-dioxaheptylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6-dioxaoktylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6,9-trioxadecylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6,9-trioxaundecylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionylcyklohexylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-dodecylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-*p*-kyanofenylmetánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3-kyano-1-propánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-metoxyetánsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6-dioxoheptylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6-dioxooktylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6,9-trioxodecylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-3,6,9-tiroxaundecylsulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-dimetylaminoetyl-sulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-(1-piperidiny)etyl-sulfónamid;  
*R*(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionyl-2-(4-morfolinyl)etyl-sulfónamid.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa študovali s použitím PMN buniek, získaných sedimentáciou heparinizovanej krvi od zdravých dobrovoľníkov na dextráne; mononukleárne bunky sa odstránili pomocou Ficoll/Hypaque, kým erytrocyty sa odstránili spracovaním hypotonickými roztokmi. Bunková životaschopnosť PMN

leukocytov sa vypočítala exklúziou tureckou a trypanovou modrou, zatiaľ čo percento PM jadier na cytocentrifugáte sa vyhodnotilo farbením Diff Quinckom (W. J. Ming a ďalší, J. Immunol. 138, 1469, 1987).

V každom z ďalej opísaných "in vitro" testov sa PMN inkubovali so zlúčeniami podľa tohto vynálezu 10 minút pri teplote 37 °C.

V testoch chemotaxie a v testoch na vyhodnotenie hladín  $Ca^{2+}$  iónov v cytozole sa použil ľudský rekombinantný IL-8 (Pepro Tech.) ako stimulačný agens: lyofilizovaný proteín sa rozpustil v HBSS (Hankov rovnovážny soľný roztok) s koncentráciou 100 ng/ml a použil sa po zriedení v HBSS na koncentrácie 10 ng/ml v testoch chemotaxie a na 25 až 50 ng/ml vo vyhodnotení bunkových zmien  $[Ca^{2+}]_i$ .

V teste chemotaxie (podľa W. Falket a ďalší, J. Immunol. Methods 33, 239, 1980) sa použili PVP filtre s veľkosťou pórov 5 mm a plexisklová mikroskopická, vhodná na uskutočnenie 48 kópií. Mikroskopická pozostáva z kusa plexiskla, obsahujúceho 48 misiek, každú s objemom 25  $\mu$ l, a je vybavená krytom, ktorý zasa obsahuje 48 otvorov, usporiadaných tak, že akonáhle sa veko umiestni a priskrutkuje k spodnej časti, v mikroskopike sa utvoria horné oddelenia s objemom 50  $\mu$ l.

Rovnaké koncentrácie testovaných zlúčenín sa umiestnili do horných misiek, obsahujúcich PMN suspenziu, a do spodných misiek, ktoré obsahovali nosič, voliteľne s pridaným IL-8 (alebo iný stimulačný agens).

Ako príklad, *R(-)-N-2-(4-izobutylfenypropionyl)metánsulfónamid* (DF 1681) inhibuje v závislosti od dávky chemotaxiu, indukovanú IL-8 (10 ng/ml), v koncentračnom rozsahu od  $10^{-6}$  do  $10^{-11}$  M. Výsledky, reprezentované ako stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka z 3 nezávislých testov, vyjadrené ako počet migrovaných PMN, sú uvedené na obr.1 ako histogramy.

*S-(+)-N-2-(4-izobutylfenypropionyl)metánsulfónamid* a *R(-)-N-2-(4-izobutylfenypropionyl)metánsulfónamid* mali hodnoty  $IC_{50}$ , meniace sa od  $10^{-7}$  do  $10^{-8}$  M.

Výsledky, uvedené na obr. 2, potvrdzujú, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu selektívne inhibujú IL-8 indukovanú chemotaxiu namiesto chemotaxie, indukovanej C5a ( $10^{-9}$  M) alebo f-MLP ( $10^{-8}$  M), prinajmenšom pre koncentračné rozsahy DF 1681 od  $10^{-6}$  do  $10^{-7}$  M (výsledky, stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka z 3 nezávislých testov, sú vyjadrené ako počet migrovaných PMN).

Zmeny  $[Ca^{2+}]_i$  v cytozole sa určili podľa experimentálneho modelu, ktorý opísali C. Bizzarri a ďalší, (Blood 86, 2388, 1995) s použitím sklíčok, obsahujúcich adherované PMN s pridaným 1  $\mu$ M Fura-2AM na vyhodnotenie zmien  $[Ca^{2+}]_i$  v danom čase. PMN cytocentrifugáty sa zasa resuspendovali v RPMI 1640 médiu s 5% FCS (bovinné fetálne sérum) s koncentráciou  $3 \times 10^6$ /ml a potom sa inokulovalo (očkovalo na platne) na okrúhle sklené sklíčka s priemerom 25 mm, ktoré sa umiestnili do inkubátora na 30 min. pri 37 °C. Po trojnásobnom následnom premytí s použitím BSS (vyvážený soľný roztok) na odstránenie neadherovaných buniek sa všetky adherované bunky ďalej inkubovali najviac 4 hodiny pred pridaním Fura-2AM.

Ako príklad, výsledky získané s *R(-)-N-2-(3-benzoylfenylpropionyl)-metánsulfónamidom* (DF 1661) a *R(-)-N-2-(4-izobutylfenylpropionyl)metánsulfónamidom* (DF 1681), s použitím ľudských PMN leukocytov od 3 rôznych darcov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Tieto leukocyty sa považovali za reagujúce na IL-8 (50 ng/ml), keď  $[Ca^{2+}]_i$  bolo v odpovedi na podnet vyššie o 34 % (normalizované na 100) než základná hodnota.

#### Tabuľka

IL-8	(50 ng/ml)		254 ± 23 (n = 20)
DF 1661	(10 <sup>-6</sup> M) + IL-8	(50 ng/ml)	184 ± 16 (n = 10)
DF 1681	(10 <sup>-6</sup> M) + IL-8	(50 ng/ml)	159 ± 16 (n = 10)

Odpovede, vyjadrené ako % v porovnaní so základnými hodnotami  $[Ca^{2+}]_i$ , sú strednou hodnotou hodnôt odpovedajúcich buniek a zahrnujú štandardnú chybu (SEM); n je počet replikácií. Počas týchto testov sa percento neodpovedajúcich buniek líšilo v rozličných skupinách: 30 % v skupine, vystavenej len IL-8, 40 % v skupine, predspracovanej DF 1661, a 70 % v skupine predspracovanej DF 1681.

*N-2-arylpropionylsulfónamidy* vzorca I podľa tohto vynálezu sa vyznačujú schopnosťou inhibovať "*in vitro*" chemotaxiu PMN ľudských leukocytov, stimulovanú interleukínom 8. Acylsulfónamidy podľa tohto vynálezu inhibujú v závislosti od dávky chemotaxiu PMN ľudských leukocytov s IC<sub>50</sub> (dávka, inhibujúca 50 % účinku)

v koncentračnom rozsahu od  $10^{-7}$  do  $10^{-9}$  M, s výraznou mierou selektívnosti a špecifickosti ku IL-8 indukovanej chemotaxii. Koncentrácie vyššie o jeden až dva poriadky sú potrebné na inhibíciu "in vitro" chemotaxie, indukovanej inými chemo-taktickými faktormi: C5a, formylpeptidy bakteriálneho alebo syntetického pôvodu (f-MLP). Špecifickosť zlúčenín podľa tohto vynálezu dokazuje to, že sú schopné inhibovať vzrast vnútrobunkovej koncentrácie  $[Ca^{2+}]_i$  v ľudských PMN, stimulovaných IL-8, ktorý vzrast je spojený s aktiváciou ľudských PMNL (J. H. Liu a ďalší, J. Infect. Dis. 166, 1089, 1992).

Nezávisle od absolútnej konformácie metylu, zlúčeniny podľa tohto vynálezu nemajú významný vplyv na tvorbu CO a PG. V skutočnosti, v LPS-stimulovaných myších makrofágoch (1 mg/ml) zlúčeniny podľa tohto vynálezu (vyhodnotené v koncentračnom rozsahu od  $10^{-5}$  do  $10^{-7}$  M) vykazujú inhibíciu tvorby PGE<sub>2</sub>, ktorá je často menšia než štatisticky významná a nikdy nie je väčšia než 10 až 15 % základnej hodnoty.

Táto bezvýznamná inhibícia syntézy PGE<sub>2</sub> je výhodná, pretože zlúčeniny podľa tohto vynálezu nie sú na rozdiel od niektorých 2-arylpropiónových kyselín v prípade myších (LPS-stimulovaných) makrofágov vhodným podnetom na zvýšenie tvorby TNF- $\alpha$ , čo zasa prispieva k zvýšeniu aktivácie neutrofilov a chemotaxie a syntézy IL-8. Tieto účinky (nezvyšovanie tvorby TNF- $\alpha$ ) sa tiež uplatňujú v prípade tvorby TNF- $\alpha$ , stimulovanej peroxidom vodíka.

S ohľadom na tento experimentálny dôkaz a keďže interleukín 8 (IL-8) a jeho obdoby sa zúčastňujú neutrofilovej infiltrácie pri patologických stavoch, ako je psoriáza (B. J. Nickoloff a ďalší, Am. J. Pathol. 138, 129, 1991), reumatoidná artritída (M. Selz a ďalší, J. Clin. Invest. 87, 463, 1991), ulceratívna kolitída (Y. R. Mahkla a ďalší, Clin. Sci. 82, 273, 1992), akútna respiračná insuficiencia (ARDS) a idiopatická fibróza (P. C. Carré a ďalší, J. Clin. Invest. 88, 1802, 1991 a E. J. Miller a ďalší, Am. Rev. Respir. Dis., citované vyššie), glomerulonefritída (T. Wada a ďalší, J. Exp. Med. 180, 1135, 1994), zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa dajú použiť pri liečbe týchto patologických stavov.

Na tieto liečebné účely sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu bežne formulujú do farmaceutických prostriedkov s použitím bežných postupov a vehikúl, ako sú tie,

ktoré sú opísané v „Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook”, Mack Publishing Co., New York, 18<sup>th</sup> Ed., 1990.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu sa môžu podávať intramuskulárne, intravenózne, ako bolus, v kožných preparátoch (krémy, kozmetické vody, spreje a masti), ako aj orálnou cestou vo forme kapsúl, tabliet, sirupov, formulácií s postupným uvoľňovaním a podobne.

Priemerná denná dávka bude závisieť od rôznych faktorov, ako je prudkosť ochorenia a stav pacienta (vek, pohlavie a hmotnosť). Dávka sa bude vo všeobecnosti meniť od 1 alebo niekoľko mg až po 1500 mg týchto zlúčenín denne, voliteľne rozdelená na viaceré podania. Vyššie dávky sa tiež môžu podávať vďaka nízkej toxicite zlúčenín podľa tohto vynálezu, dokonca i pri dlhotrvajúcej liečbe.

Nasledujúce príklady ďalej ilustrujú tento vynález.

#### Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 a 2 sú znázornené histogramy ako počet migrovaných PMN v závislosti na koncentrácii zlúčeniny podľa vynálezu a to *R(-)-N-2-(4-izobutylfenylpropionyl)metánsulfónamidu* (DF 1681).

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Prípravky

Postup, použitý na prípravu alkyl-, arylalkyl-, heteroalkyl-sulfónamidov a alkoxy-polyoxyetylénsulfónamidov vzorca  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{ni}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{mi}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , v ktorom ni je nula alebo celé číslo 1 a mi je celé číslo od 1 do 3, sleduje to, čo opísali J. M. Sprague a T. B. Jonson, J. A. C. S. 59, 1837, 1937, a E. Miller a ďalší, ibidem, 62, 2099, 1940.

Teda napríklad, hydrochlorid 2-etoxyetyl-tiomočoviny sa získa reakciou 2-etoxyetylchloridu s malým mólovým nadbytkom tiomočoviny v alkohole pod refluxom. Pri prebublávaní  $\text{Cl}_2$  roztokom soli, ochladeným na asi 25 °C, sa oddelí olejovitá žltá masa, ktorá sa rozpustí v etylétere a suší nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí, aby sa získal 2-etoxyetylsulfonylchlorid, ktorý sa pomaly

pridá do roztoku hydroxidu amónneho, aby vznikol 2-etoxyetánsulfónamid, ktorý, ak je to potrebné, kryštalizuje zo zriedeného alkoholu alebo sa čistí stĺpcovou chromatografiou. Použitím uvedeného postupu sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

2-metoxyetánsulfónamid,

2-(2-metoxyetoxy)etánsulfónamid alebo 3,6-dioxaheptylsulfónamid;

2-etoxyetoxyetánsulfónamid alebo 3,6-dioxaoktylsulfónamid;

3,6,9-trioxadecylsulfónamid;

3,6,9-trioxaundecylsulfónamid.

#### Príklad 1

#### Všeobecné spôsoby prípravy *N*-acylsulfónamidu

#### A) Reakciou chloridu kyseliny vzorca II so sulfónamidovým aniónom vzorca III

#### *R*(-)-*N*-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamid

##### a) Príprava chloridu kyseliny vzorca II:

Suspenzia kyseliny *R*(-)-2-(4-izobutyl)propiónovej (*R*-ibuprofén, 4 g, 0,019 mol) v tionylchloride (7,4 ml) sa refluxovala 4 h; potom sa nechala spontánne ochladiť pri teplote miestnosti. Nadbytok tionylchloridu sa odparil pod vákuom. Posledné stopy tionylchloridu sa odstránili dvojnásobným premytím zvyšnej masy niekoľkými kvapkami suchého dioxánu a odparením rozpúšťadla pod vákuom. 4,66 g (0,019 mol) *R*(-)-2-(4-izobutyl)propionylchloridu sa získalo ako žltý olej, ktorý sa rozpustil v niekoľkých ml bezvodého tetrahydrofuránu (THF).

##### b) Príprava sulfónamidového aniónu:

Metánsulfónamid (2,3 g, 0,0243 mol) sa pridá do suspenzie *tert*-butoxidu draselného (2,73 g, 0,0244 mol) v bezvodom THF (28 ml); zmes sa potom miešala 30 min. pri teplote miestnosti. Potom sa pridá roztok *R*(-)-2-(4-izobutyl)propionylchloridu (4,66 g, 0,019 mol) za miešania, pričom sa miešanie reakčnej zmesi udržiavalo celú noc pri teplote miestnosti.

Oddelené anorganické soli sa odfiltrovali, rozpúšťadlo sa odparilo pod vákuom a olejovitý zvyšok sa rozdelil medzi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a nasýtený roztok fosforečnanu sodného. Organická fáza sa premyla vodou (2 x 10 ml) a vodná fáza sa extrahovala  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa sušili nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpúšťadlo sa odparilo, potom sa do roztoku olejovitého zvyšku v bezvodom MeOH (10 ml) pridali dve mikrokvapky koncentrovanej kyseliny sírovej, aby sa na metylester esterifikovali akékoľvek stopy nepremenenej kyseliny *R(-)-2-(4-izobutyl)propiónovej*. Zmes sa udržiavala celú noc pri teplote miestnosti, rozpúšťadlo sa opatrne odparilo pod vákuom, zvyšok sa rozdelil medzi vodu (10 ml) a metylénchlorid (25 ml). Vodné fázy sa odstránili a organická fáza sa extrahovala nasýteným roztokom  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 20 ml). Zásadité fázy sa spojili, okyslili koncentrovanou HCl a extrahovali  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml). Po obvyklých premývaniach, aby sa zneutralizovali, sa spojené organické extrakty sušili nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpúšťadlo sa odparilo pod vákuom, aby sa získalo 1,66 g (0,0066 mol) *R(-)-N-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamidu*: t. t. 103 až 105 °C (rozklad);  $[\alpha]_D = -68^\circ$  (c = 1;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,3 (d, 2H J = 8 Hz); 7,09 (d, 2H J = 7 Hz); 3,42 (q, 1H, J = 8 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,55 (m, 1H); 1,3 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

B) Priamou kondenzáciou kyseliny vzorca II so sulfónamidom vzorca III v prítomnosti kondenzačného činidla:

*N,N*-dimetylamino-pyridín (2,363 g, 0,0194 mol), *N*-(3-dimetylamino-propyl)-*N'*-etylkarbodiimid-hydrochlorid (3,721 g, 0,0194 mol) a metánsulfónamid (1,845 g, 0,0194 mol) sa postupne pridali do roztoku *R(-)-ibuprofénu* (4 g, 0,0194 mol) v bezvodom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml); zmes sa udržiavala za miešania celú noc. Rozpúšťadlo sa odparilo, zvyšok sa saponifikoval etylacetátom (40 ml) a spojené organické fázy sa premyli vodou (15 ml) a vodným roztokom 20% kyseliny citrónovej (2 x 10 ml) a sušili nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , potom sa rozpúšťadlo odparilo, aby sa získalo 2,2 g (0,0076 mol) *R(-)-N-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamidu* ako bielej tuhej látky: t. t. 103 až 105 °C (rozklad);  $[\alpha]_D = -68^\circ$  (c = 1;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## Príklad 2

Spôsobmi, opísanými v príklade 1, sa pripravili nasledujúce zlúčeniny:

- *S(+)-N*-[2-(4-Izobutyl)propionyl]metánsulfónamid:

t. t. 109 až 111 °C (rozklad);  $[\alpha]_D = + 73^\circ$  (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (bs, 1H, NH); 7,2 až 7,0 (m, 4H); 3,65 (q, 1H, J = 8 Hz); 3,25 (s, 3H); 2,5 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,85 (m, 1H); 1,5 (d, 3H, J = 8 Hz); 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz).

- *R(-)-N*-[2-(3-Benzoylfenyl)propionyl]metánsulfónamid:

slabožltý olej;  $[\alpha]_D = - 73^\circ$  (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (bs, 1H, NH); 7,80 až 7,35 (m, 9H); 3,80 (q, J = 7 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); 1,55 (d, J = 7 Hz, 3H).

- *S(+)-N*-[2-(3-Benzoylfenyl)propionyl]metánsulfónamid:

slabožltý olej;  $[\alpha]_D = + 67^\circ$  (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,5 (bs, 1H, NH); 7,9 až 7,45 (m, 9H); 3,75 (q, J = 7 Hz, 1H); 3,21 (s, 3H); 1,55 (d, J = 7 Hz, 3H).

- *S(+)-N*-[2-(2-Fluór-4-bifenylyl)propionyl]metánsulfónamid:

t. t. 130 až 132 °C;  $[\alpha]_D = + 44^\circ$  (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (bs, 1H, NH); 7,50 až 7,30 (m, 5H); 7,05 až 6,90 (m, 3H); 3,65 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,20 (s, 3H); 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

- *R(-)-N*-[2-(2-Fluór-4-bifenylyl)propionyl]metánsulfónamid:

t. t. 106 až 108 °C;  $[\alpha]_D = - 42^\circ$  (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9 (bs, 1H, NH); 7,50 až 7,30 (m, 9H); 7,10 až 6,95 (m, 3H); 3,65 (q, 1H, J = 7 Hz); 3,20 (s, 3H); 1,50 (d, 3H, J = 7 Hz).

## Príklad 3

*R(-)-N*-Metyl-*N*-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamid

*N*-acylsulfónamidy sú dostatočne kyslými látkami, aby poskytli po reakcii s diazoalkánmi *N*-acyl-*N*-alkylsulfónamidy podľa spôsobu, opísaného nižšie.

Roztok *R(-)-N*-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamidu (0,3 g, 0,001 mol) v suchom etyléteri, ochladenom na ľadovom kúpeli ( $T = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), sa pridával kvapka po kvapke k 0,67 N roztoku diazometánu v etyléteri až do trvalej žltej farby. Nadbytok diazometánu sa zlikvidoval pridaním do ochladeného roztoku niekoľkých kvapiek ľadovej kyseliny octovej. Roztok sa nechal stáť pri teplote miestnosti a rozpúšťadlo sa odparilo. Zvyšok sa znova rozpustil v toluéne a odparil sa pod vákuom, aby sa odstránili stopy kyseliny octovej. Olejovitý zvyšok sa vyčistil stĺpcovou chromatografiou (*n*-hexán/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7:3), aby sa získal *R(-)-N*-metyl-*N*-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamid (0,24 g, 0,00076 mol) ako bezfarebný olej.  $[\alpha]_{\text{D}} = -60^{\circ}$  ( $c = 1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,2 až 7,09 (m, 4H); 4,15 (q, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 3,2 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 2,45 (d, 2H,  $J = 7\text{ Hz}$ ); 1,75 (m, 1H); 1,35 (d, 3H,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 0,95 (d, 6H,  $J = 7\text{ Hz}$ ).

Tá istá zlúčenina sa dá pripraviť spôsobom z príkladu 1 s použitím ekvimolárnych množstiev *N*-metylmetánsulfónamidu namiesto metánsulfónamidu.

#### Príklad 4

##### *R(-)-N*-2-[[3-(1ξ-Hydroxy-1ξ-fenyl)metyl]fenyl]propionyl]metánsulfónamid

Roztok 0,5 g *R(-)-N*-2-[3-(benzoylfenyl)propionyl]metánsulfónamidu v etanole, ku ktorému sa pridalo 0,05 ml trietylamínu a katalytické množstvo 5% Pd/C, sa udržiaval pod  $\text{H}_2$  atmosférou až do pohltenia jedného mólového ekvivalentu plynu. Katalyzátor sa odfiltroval cez celit a eluát sa odparil dosucha. Zvyšok sa rozdelil medzi etyléter a 5% vodný roztok  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  a organická fáza poskytla 0,4 g *R(-)-N*-2-[[3-(1ξ-hydroxy-1ξ-fenyl)metyl]fenyl]-propionyl]metánsulfónamidu.

#### Príklad 5

##### *R(-)-N*-2-[3-(Benzylfenyl)propionyl]metánsulfónamid

K roztoku 0,5 g *R(-)-N*-2-[3-(benzoylfenyl)propionyl]metánsulfónamidu v etanole sa pridalo 0,05 ml trietylamínu a katalytické množstvo 5% Pd/C a udržiaval sa pod  $\text{H}_2$  atmosférou až do pohltenia najmenej dvoch mólových ekvivalentov plynu. Katalyzátor sa odfiltroval cez celit a eluát sa odparil dosucha. Zvyšok sa rozdelil

medzi etyléter a 5% vodný roztok  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  a organická fáza poskytla 0,4 g *R(-)-N-2-[3-(benzylfenyl)propionyl]-metánsulfónamidu*.

#### Príklad 6

##### *(±)-N-2-[(5'-Benzoyl-2'-acetoxyfenyl)propionyl]metánsulfónamid*

K roztoku 6 g ( $\pm$ ) 4-acetoxy-3-[1'-metyl-2'-(1-propenyl)]benzofenónu v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 ml) s pridaným ekvivalentným objemom  $\text{H}_2\text{O}$  sa postupne pridali za silného miešania: ľadová kyselina octová (12 ml, Aliquat 336 (0,37 g)) a po malých častiach manganistan draselný v celkovom množstve 9,5 g (0,060 mol). Zmes sa udržiavala za miešania 20 h pri teplote miestnosti až do úplného zreagovania východiskovej látky. Reakčná zmes sa odfarbila pridaním vodného roztoku disiričitanu sodného (7,2 g v  $\text{H}_2\text{O}$ , 15 ml), pridal sa ďalší  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), potom sa fázy oddelili. Organické fázy sa premyli soľankou (2 x 25 ml) a sušili nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpúšťadlo sa odparilo pod vákuom, aby sa získalo 6,2 g kyseliny *(±)-2-(5'-benzoyl-2'-acetoxyfenyl)propionovej* ako olejovitej masy s dobrou čistotou. HPLC  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$   $t=0$  60 40,  $t=12$  0 100,  $t=15$  0 100. Bondapak C18 20 cm,  $l = 254$  nm retenčný čas = 5,5 min. TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  9:1)  $R_f = 0,2$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H); 7,85 (dd, 2H,  $J' = 7$  Hz); 7,75 (dd, 1H,  $J' = 7$  Hz); 7,6 (m, 1H); 7,45 (7, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,25 (s, 1H); 3,9 (q, 1H, 8 Hz); 2,35 (s, 3H); 1,5 (d, 3H,  $J = 8$  Hz).

Použitím tejto zlúčeniny v spôsobe z príkladu 1 sa získal *(±)-N-2-[(5'-benzoyl-2'-acetoxyfenyl)propionyl]metánsulfónamid*.

#### Príklad 7

##### *L(±)-Lyzínová soľ R(-)-N-2-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamidu*

Roztok *L(+)-lyzínu* (129 mg, 0,88 mmol) vo vode (1,3 ml) sa pridal k roztoku *R(-)-N-2-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamidu* (250 mg, 0,88 mmol) v 1 ml metanolu. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšná masa sa zmiešala s etyléterom (5 ml) a miešala celú noc pri teplote miestnosti. Kryštalický, vysoko hygroskopický materiál, ktorý sa odseparoval, sa rýchlo prefiltraval pod dusíkovou atmosférou,

premyl na filtri bezvodým etyléterom a sušil pod vákuom pri 50 °C 2 h, aby vzniklo 360 mg L(+)-lyzínovej soli *R*-(-)-*N*-[2-(4-izobutyl)propionyl]metánsulfónamidu ako slabožltého prášku.  $[\alpha]_D = -17,3^\circ$  ( $c = 1,15$ ; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7,30 (dd, 4H,  $J = 8$  Hz); 3,77 (t, 1H,  $J = 7$  Hz); 3,65 (q, 1H,  $J = 7$  Hz); 3,05 (m, 5H); 2,52 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 1,92 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,50 (m, 3H), 1,40 (d, 3H,  $J = 7$  Hz); 0,90 (6H, d,  $J = 7$  Hz).

#### Príklad 8

##### *R*-(-)-2-(4'-izobutylfenyl)propionamid

S použitím 28% vodného roztoku NH<sub>4</sub>OH namiesto sulfónamidového aniónu v spôsobe z príkladu 1 sa tu opísaným postupom pripravili amidy kyselín vzorca II. Roztok 1 g *R*-(-)-*N*-2-(4-izobutylfenyl)propionylchloridu v suchom acetonitrile (1,5 ml) sa nakvapkal do 28% roztoku NH<sub>4</sub>OH (3 ml), chladil na 0 až 5 °C takou rýchlosťou, že teplota reakčnej zmesi neprevýšila + 5 °C. Zmes sa ponechala za miešania 1 hodinu pri teplote miestnosti, rozpúšťadlá sa odparili pri zníženom tlaku, aby vznikol zvyšok, ktorý sa rozpustil v etylacetáte (5 ml). Roztok sa ochladil na 0 až 4 °C, aby sa oddelil biely kryštalický precipitát (1,218 g, 5,93 mmol) *R*-(-)-2-(4'-izobutylfenyl)propionamidu, ktorý sa prefiltraval a sušil pod vákuom: t. t. 125 až 127 °C;  $[\alpha]_D = -28^\circ$  ( $c = 1$ ; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,2 až 7,05 (m, 4H); 5,25 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,6 (q,  $J = 8$  Hz, 1H), 2,5 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,55 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 0,93 (d,  $J = 7$  Hz, 6H).

#### Príklad 9

##### *R*-(-)-*N*-[2-(4-izobutyl)propionyl]-2-aminoethylsulfónamidhydrochlorid

Podľa spôsobu, ktorý opísali Winterbottom, R. a ďalší, J. Am. Chem. Soc. 69, 1393-1401 (1947), sa 21,4 g ftalanhydridu (0,145 mol) pridalo do suspenzie taurínu (17 g, 0,137 mol) a octanu draselného (14,2 g, 0,145 mol) v ľadovej kyseline octovej (48 ml) a zahrievalo sa pod refluxom. Zahrievanie pokračovalo, aby sa dosiahlo úplné rozpustenie reaktantov (2,5 h); po ochladení na 0 až 5 °C sa utvoril precipitát,

ktorý sa oddelil filtráciou, premyl ľadovou kyselinou octovou a absolútnym etanolom, sušil na vzduchu a pod vákuom (50 °C), aby vzniklo 31,2 g draselnej soli kyseliny ftalimidoetánsulfónovej [t. t. > 300 °C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,85 (m, 4H), 4,05 (t, 3H,  $J = 8$  Hz), 3,25 (t, 2H,  $J = 8$  Hz)]. K suspenzii 5 g tejto soli v benzéne (50 ml), sušenej azeotropnou destiláciou, sa pridalo 2,56 g pentachloridu fosforečného (0,015 mol) a refluxovalo sa 1 h. Potom sa pridala druhá alikvótna časť pentachloridu fosforečného (2,56 g, 0,015 mol). Zmes sa refluxovala ďalších 90 min., potom sa rozpúšťadlá a reaktanty odparili pod vákuom a pri zníženom tlaku. Zmes sa refluxovala ďalších 1,30 hodín; ochladila sa na teplotu miestnosti a rozpúšťadlá sa odparili pri zníženom tlaku. Zvyšok sa pozberal do 30 g jemne triturovaného ľadu, aby sa vytvorila jemná tuhá látka (ktorá sa prefiltrovala, premyla vodou a sušila) 2-ftalimidoetánsulfonylchloridu (3,71 g; t. t. = 158 až 159 °C).

28% roztok amoniaku (15,5 ml) v acetonitrile (15 ml) sa nakvapkal do roztoku 2-ftalimidoetánsulfonylchloridu v acetonitrile (30 ml), ochladil sa na 0 až 4 °C, zmes sa miešala 30 min. pri 0 až 4 °C, rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšná masa sa zmiešala s horúcou vodou, aby sa oddelil precipitát 2-ftalimidoetánsulfonylchloridu (0,8 g) [t. t. = 206 – 209 °C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO} - d_6$ )  $\delta$  7,95 (m, 4H), 7,15 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,05 (t, 3H,  $J = 8$  Hz), 3,35 (t, 2H,  $J = 8$  Hz)].

0,75 g (0,00295) zlúčeniny sa pridalo pod atmosférou inertného plynu do suspenzie *tert*-butoxidu draselného (0,331 g, 0,00259 mol) v bezvodom THF (7 ml); zmes sa miešala 1 h, potom sa k nej pridal roztok *R*(-)-2-(4-izobutylfenyl)propionylchlorid [rýchlo pripravený, vychádzajúc z 0,47 g kyseliny (0,00227 mol), reakciou s tionylchloridom] v bezvodom THF (2 ml). Zmes sa udržiavala za miešania pri teplote miestnosti 24 h; tuhý zvyšok sa odfiltraval, roztok sa odparil dosucha a zvyšok sa rozdelil medzi vodu a etylacetát. Spojené organické fázy sa premyli vodou (2 x 25 ml) a soľankou (25 ml) a sušili nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (ako obyčajne), rozpúšťadlo sa odparilo pod vákuom, aby sa získal olejovitý zvyšok, ktorý sa čistil rýchlou chromatografiou (elučné činidlo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98:2), aby sa získal priehľadný olej, 0,6 g *N*-[*R*(-)-2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-2-ftalimidoetánsulfónamidu.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (m, 4H), 7,15 (m, 4H), 7,05 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 4,05 (t, 3H,  $J = 8$  Hz), 3,35 (m, 3H), 2,50 (d, 2H,  $J = 7$  Hz), 1,92 (m, 1H), 1,20 (d, 3H,  $J = 8$  Hz); 0,95 (d, 6H,  $J = 7$  Hz).

Roztok zlúčeniny (0,5 g, 1,12 mmol) v etanole (4 ml), ku ktorému sa pridal 85% hydrát hydrazínu (0,4 ml), sa refluxoval 1 hodinu. Po odparení rozpúšťadla pod vákuom, zriedení vodou a okyslení 2N kyselinou chlorovodíkovou sa ftalylhydrazid oddelil filtráciou. Elučné činidlo sa odparilo dosucha, aby vzniklo 0,332 g *R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-2-aminoetánsulfónamidhydrochloridu, tiež nazývaného *R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]taurínsulfónamidhydrochloridom.

#### Príklad 10

Keď sa v spôsobe z príkladu 9 použil *N'*-karbobenzyloxytaurínamid, (pripravený podľa H. McIlwaina, J. Chem. Soc. 75, 1941) a chlorid kyseliny 2-arylpropiónovej, vybraný zo skupiny, obsahujúcej kyselinu *R(-)-2*-(3-benzoylfenyl)propiónovú, *R(-)-2*-(3-fenoxyfenyl)propiónovú, *R(-)-2*-[4-(1-oxo-2-izoindoliny)fenyl]propiónovú, 2-(5-benzoyl-2-tienyl)propiónovú, 2-(4-tienoylfenyl)propiónovú a *R(-)-2*-(4-izobutylfenyl)propiónovú, získali sa nasledujúce zlúčeniny:

*R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]-(2-karbobenzyloxy)etánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(3-fenoxyfenyl)propionyl]-(2-karbobenzyloxy)etánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-[4-(1-oxo-2-izoindoliny)fenyl]propionyl]-(2-karbobenzyloxy)-etánsulfónamid;

*N*-[2-(5-benzoyl-2-tienyl)propionyl]-(2-karbobenzyloxy)etánsulfónamid;

*N*-[2-(4-tienoylfenyl)propionyl]-(2-karbobenzyloxy)etánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-(2-karbobenzyloxy)etánsulfónamid.

#### Príklad 11

Suspenzia 2 g *R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-(2-karbobenzyloxy)-etánsulfónamidu a 0,1 g paládiovej černe v zmesi vody (20 ml), metanolu (20 ml) a kyseliny octovej (6 ml) sa miešala pod atmosférou vodíka; uvoľňovanie oxidu uhličitého sa zastavilo po 1/2 h. Suspenzia sa prefiltrovala, aby sa odstránilo Pd, rozpúšťadlo sa odparilo pod vákuom. Zvyšok sa udržiaval pod vákuom v prítomnosti NaOH. Roztok tohto zvyšku v malom množstve etanolu (5 ml) sa spracoval nasýteným roztokom HCl v etanole, aby sa oddelil *R(-)-N*-[2-(4-

izobutylfenyl)propionyl]-2-aminoetánsulfónamidhydrochlorid, ktorý sa pozberal filtráciou.

Keď sa v tom istom spôsobe z príkladu 10 použili karbobenzoyloxytaurínimidy, získali sa nasledujúce zlúčeniny ako hydrochloridy:

*R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]-2-aminoetánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(3-fenoxyfenyl)propionyl]-2-aminoetánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-[4-(1-oxo-2-izoindoliny)fenyl]propionyl]-2-aminoetánsulfónamid;

*N*-[2-(5-benzoyl-2-tienyl)propionyl]-2-aminoetánsulfónamid;

*N*-[2-(4-tienoylfenyl)propionyl]-2-aminoetánsulfónamid.

#### Príklad 12

Keď sa v spôsobe z príkladu 1 použil sulfónamid, vybraný zo skupiny, obsahujúcej cyklohexylsulfónamid, hexyl-, dodecyl- alebo hexadecylsulfónamid, *p*-kyanofenylmetánsulfónamid, 3-kyano-1-propánsulfónamid, 2-metoxyetánsulfónamid, 3,6-dioxaheptylsulfónamid, 3,6-dioxaoktylsulfónamid, 3,6,9-trioxadecylsulfónamid, 3,6,9-trioxaundecylsulfónamid, získali sa nasledujúce zlúčeniny:

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]cyklohexylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]hexylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]dodecylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]hexadecylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-*p*-kyanofenylmetánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-3-kyano-1-propánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-2-metoxyetánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-3,6-dioxaheptylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-3,6-dioxaoktylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-3,6,9-trioxadecylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-3,6,9-trioxaundecylsulfónamid.

Keď to bolo potrebné, ak sa roztok jedného z kyanosulfónamidov, vybraných zo skupiny: *R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-*p*-kyanofenylmetánsulfónamid a *R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-3-kyano-1-propánsulfónamid, hydrogenizoval v

etanole, obsahujúcom plynný HCl, v prítomnosti oxidu platiny, získali sa hydrochloridy nasledujúcich sulfónamidov:

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-*p*-aminometylfenylmetánsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-4-amino-1-butánsulfónamid.

#### Príklad 13

Keď sa v spôsobe z príkladu 1 použil sulfónamid, vybraný zo skupiny, obsahujúcej 2-dimetylaminoetylsulfónamid, 2-(1-piperidiny)etylsulfónamid a 2-(4-morfoliny)etylsulfónamid, získali sa:

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-2-dimetylaminoetylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-2-(1-piperidiny)etylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(4-izobutylfenyl)propionyl]-2-(4-morfoliny)etylsulfónamid.

#### Príklad 14

Keď sa v spôsobe z príkladu 1 použil *R(-)-2*-(3-benzoylfenyl)propionylchlorid a sulfónamid, vybraný zo skupiny, obsahujúcej trifluórmetylsulfónamid, *o*-tolylsulfónamid, 3-pyridylsulfónamid a 4-pyridyletánsulfónamid, získali sa nasledujúce zlúčeniny:

*R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]trifluórmetylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]-*o*-tolylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]-3-pyridylsulfónamid;

*R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]-2-(4-pyridyl)etánsulfónamid.

#### Príklad 15

Do roztoku 0,35 g *R(-)-N*-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]-trifluórmetylsulfónamidu v 5 ml pyridínu sa pridalo 0,11 g hydroxylamínhydrochloridu. Zmes reagovala 12 hodín pri teplote miestnosti, potom sa roztok nakvapkal do 40 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Vzniknutý precipitát sa extrahoval etylacetátom (3 x 8 ml). Organické fázy sa spojili, premyli vodou až do neutrálnosti, sušili nad síranom sodným a odparili sa dosucha,

aby vzniklo 0,36 g *R(-)-(Z,E)-N-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]trifluórmetylsulfónamidoxímu*.

Keď sa vo vyššie opísanom spôsobe použil *R(-)-N-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]metánsulfónamid*, získal sa *R(-)-(Z,E)-N-[2-(3-benzoylfenyl)propionyl]metánsulfónamidoxím*.

#### Príklad 16

*R(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-N-nikotinoylamino)etánsulfónamid*

Roztok kyseliny nikotínovej (0,565 g, 4,6 mmol) v tionylchloride (3,07 ml, 42,3 mmol) sa refluxoval 3 h a chladil pri teplote miestnosti, aby vznikol po sušení pod vákuom nikotinoylchlorid ako bledožltá tuhá látka (0,65 g). Zmes vzniknutého nikotinoylchloridu (0,64 g, 4,52 mmol) s *N,N*-dimetylformamidom (DMF, 1 ml) sa pridala po kvapkách do roztoku *R(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-amino)etánsulfónamidu* (0,6 g, 1,92 mmol) a trietylamínu (1 ml) v DMF (10 ml). Vzniknutá zmes sa miešala 24 h pri teplote miestnosti. DMF sa odparil pod vákuom; surový zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (elučné činidlo:  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{cyklohexán}/\text{NH}_4\text{OH}$  60:14:24:2), aby vznikol *R(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-N-nikotinoylamino)etánsulfónamid*.  $[\alpha]_D = -10,7^\circ$  ( $c = 0,15$ ; EtOH); ako bezfarebný olej (0,56 g, 1,34 mmol), molekulová hmotnosť = 417,53, MS =  $m/z$  418,5 (ES); TLC ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{cyklohexán}/\text{NH}_4\text{OH}$  60:14:24:2)  $R_f = 0,4$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 9,2 až 9,0 (bs, 1H, NH); 8,7 až 8,5 (bs, 1H, NH); 8,4 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 7,9 (m, 1H); 7,5 až 7,4 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,25 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,05 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 3,8 až 3,5 (m, 5H); 2,5 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 1,95 až 1,8 (m, 1H); 1,45 (d, 3H,  $J = 7$  Hz); 0,9 (d, 6H,  $J = 7$  Hz).

Keď sa v uvedenom spôsobe použije namiesto kyseliny nikotínovej kyselina izonikotínová a pikolínová, získa sa jedna z nasledujúcich zlúčenín:

*R(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-N-izonikotinoylamino)etánsulfónamid*;

*R(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-N-pikolinoylamino)etánsulfónamid*.

#### Príklad 17

*R(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-N-karboxykarbonylamino)etánsulfónamid*

Roztok etylchlóroacetátu (0,62 g, 4,52 mmol) v DMF (1 ml) sa po kvapkách pridal do miešaného roztoku *R*(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-amino)etánsulfónamidu (0,6 g, 1,92 mmol) a trietylamínu (1 ml) v DMF (10 ml). Vzniknutá zmes sa miešala 24 h pri teplote miestnosti. DMF sa odparil pod vákuom; surový zvyšok sa zriedil vodou a extrahoval dietyléterom (3 x 10 ml). Zozbierané organické extrakty sa premyli vodou (2 x 15 ml) a soľankou (20 ml), sušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparili pod vákuom, aby vznikol *R*(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-*N*-etyloxalylamino)etánsulfónamid ako bezfarebný olej (0,51 g, 1,25 mmol).

Do roztoku vyššie uvedeného *R*(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-*N*-etyloxalylamino)etánsulfónamidu (0,5 g, 1,22 mmol) v dioxáne (1,55 ml) sa pridal 1N NaOH (1,55 ml) a roztok sa miešal cez noc pri teplote miestnosti. Dioxán sa odstránil pod vákuom, potom sa vodný zvyšok zriedil vodou; pridala sa 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> do pH = 2; vodná fáza sa extrahovala dichlórmetánom (4 x 15 ml); pozberané organické extrakty sa premyli vodou (2 x 15 ml) a soľankou (15 ml), sušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparili pod vákuom, aby vznikol *R*(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-*N*-karboxykarbonylamino)etánsulfónamid ako bezfarebný olej (0,426 g, 1,1 mmol); TLC (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 65:25:4) R<sub>f</sub> = 0,5; [α]<sub>D</sub> = - 60° (c = 1; CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 10,55 až 10,0 (bs, 1H, COOH); 7,25 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8 Hz); 3,8 až 3,5 (m, 5H); 2,5 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,95 až 1,8 (m, 1H); 1,45 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,9 (d, 6H, J = 7 Hz).

#### Príklad 18

##### *R*(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-*N*-benzyloxykarbonylamino)etánsulfónamid

Taurín (1 g; 8 mmol) sa rozpustil v 2N NaOH (4,3 ml) a po ochladení na ľadovom/vodnom kúpeli v 4N NaOH (2,14 ml) a súčasne sa prikvapával roztok benzyloxykarbonylchloridu (3,27 ml; 8 mmol) v toluéne (3 ml). Po skončení pridávania sa zmes nechala miešať 1 h pri T = 0 až 5 °C. Reakcia sa kvenčovala pridaním dietyléteru. Zmes sa odmorila a fázy sa oddelili. Vodná fáza sa ochladila na 0 až 5 °C a pridala sa 37% HCl do pH = 2. Kyslá fáza sa extrahovala etylacetátom (3 x 10 ml) a pozberané organické extrakty sa premyli vodou (2 x 15 ml) a soľankou (15 ml), sušili nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparili pod vákuom, aby vznikla

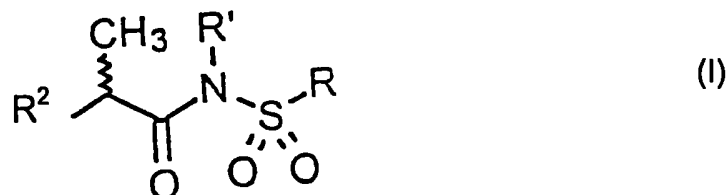
kyselina 2-(*N*-benzyloxykarbonylamino)etánsulfónová ako surový produkt, čistený trituráciou v dietylétere, aby vznikol čistý produkt ako biela tuhá látka (1,46 g; 5,64 mmol; výťažok = 70,5 %).

Kyselina 2-(*N*-benzyloxykarbonylamino)etánsulfónová (0,6 g; 2,31 mmol) sa suspendovala v suchom toluéne (6 ml) a pridal sa  $\text{PCl}_5$  (0,65 g; 3,11 mmol). Zmes sa refluxovala 2h až do úplného rozpustenia reaktantov. Po ochladení na teplotu miestnosti sa rozpúšťadlo odparilo pod vákuom, aby vznikol surový 2-(*N*-benzyloxykarbonylamino)etánsulfonylchlorid, ktorý bol dostatočne čistý pre nasledujúci krok.

Surový 2-(*N*-benzyloxykarbonylamino)etánsulfonylchlorid sa rozpustil v acetonitrile (10 ml). Vzniknutý roztok sa ochladil na ľadovom/vodnom kúpeli a nakvapkal sa doň roztok 1:1 28%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 ml) a acetonitrilu (5 ml). Po miešaní 30 min. sa rozpúšťadlá odparili pod vákuom a surový zvyšok sa rekryštalizoval z metanolu, aby vznikol 2-(*N*-benzyloxykarbonylamino)-etánsulfónamid ako biely prášok (0,51 g; 1,96 mmol).

*R*(-) ibuprofén (0,32 g; 1,55 mmol) sa rozpustil v suchom dichlórmetáne (7,5 ml) a pridal sa k nemu *N,N*-dimetylaminopyridín (0,19 g; 1,55 mmol) a dicyklohexylkarbodiimid (0,32 g; 1,7 mmol); vzniknutá zmes sa nechala miešať 30 min. Potom sa pridal 2-(*N*-benzyloxykarbonylamino)etánsulfónamid (0,4 g; 1,55 mmol) a zmes sa nechala miešať cez noc. Precipitovaná *N,N*-dicyklohexylmočovina sa odfiltrovala a filtrát sa odparil pod vákuom, aby vznikol surový zvyšok, zriedený acetonitrilom; odfiltroval sa druhý výnos *N,N*-dicyklohexylmočoviny a filtrát sa po odparení rozpúšťadla zriedil dichlórmetánom. Organická fáza sa premyla 2N HCl (2 x 10 ml), soľankou (15 ml), sušila nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odparila pod vákuom, aby vznikol *R*(-)-2-(4'-izobutyl)fenylpropionyl-(2''-*N*-benzyloxykarbamoylamino)etánsulfónamid ako biely prášok (0,44 g; 0,98 mmol); t. t. = 107 až 109 °C; TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98:2)  $R_f$  = 0,2;  $[\alpha]_D = -47,4^\circ$  (c = 1; EtOH).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,45 až 7,30 (m, 5H); 7,25 až 7,05 (m, 5H, NH); 5,4 až 5,3 (bs, 1H, NH); 5,1 (s, 2H); 3,75 až 3,5 (m, 5H); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,95 až 1,8 (m, 1H); 1,5 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,9 (d, 6H, J = 7 Hz).

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. *N*-2-Arylpropionylsulfónamidy všeobecného vzorca I

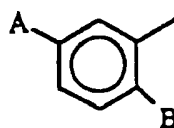
$R^2$  je arylová skupina,

$R$  je nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_{16}$ -alkylová, trifluórmetylová, cyklohexylová, *o*-tolylová, 3-pyridylová, 2-pyridyletylová, *p*-kyanofenylmetylová, *p*-aminofenylmetylová, 3-kyano-1-propylová, 4-aminobutylová skupina, alkoxyetylénová skupina  $CH_3-(CH_2)_{ni}-(OCH_2CH_2)_{mi}$ , v ktorej ni je 0 alebo 1 a mi je celé číslo od 1 do 3, alebo  $P^1P^2N-CH_2-CH_2-$  skupina, v ktorej  $P^1$  a  $P^2$  sú nezávisle H,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl, benzyloxykarbonyl,  $\alpha$ -,  $\beta$ - alebo  $\gamma$ -pyridokarbonyl, karboxykarbonyl alebo karbalkoxykarbonyl, alebo  $P^1$  a  $P^2$ , ak sú spojené a naviazané na atóm N, tvoria ftalimidový, piperidínový, morfolínový zvyšok;

$R'$  je H alebo nerozvetvený alebo rozvetvený  $C_1$ - $C_3$ -alkyl.

2. *N*-2-Arylpropionylsulfónamidy podľa nároku 1, kde  $R'$  je vodík.

3. *N*-2-Arylpropionylsulfónamidy podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých  $R^2$  je vybraný zo 4-izobutylfenylu, 3-benzoylfenylu, 5-benzoyl-2-acetoxyfenylu, 3-fenoxyfenylu, 5-benzoyl-2-tienylu, 4-tienoylfenylu, 1-oxo-2-izoindolinylfenylu, 3-chlór-4-[2,5-dihydro-1*H*-(1-pyrollyl)]fenylu, metoxyetánnaftyly, 1-hydroxyfenylu alebo zvyšku vzorca



v ktorom A je benzyl, benzoyl alebo benzoyloxím, 1-hydroxyfenyl-1-metyl, B je vodík, hydroxy,  $C_1$ - $C_3$ -acyloxy alebo amino.

4. *N*-2-Arylpropionylsulfónamidy podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde asymetrický uhlík, substituovaný metylom, má absolútnu konfiguráciu *R*.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku *N*-2-arylpropionylsulfónamid podľa nárokov 1 až 4 v zmesi s vhodným nosičom.

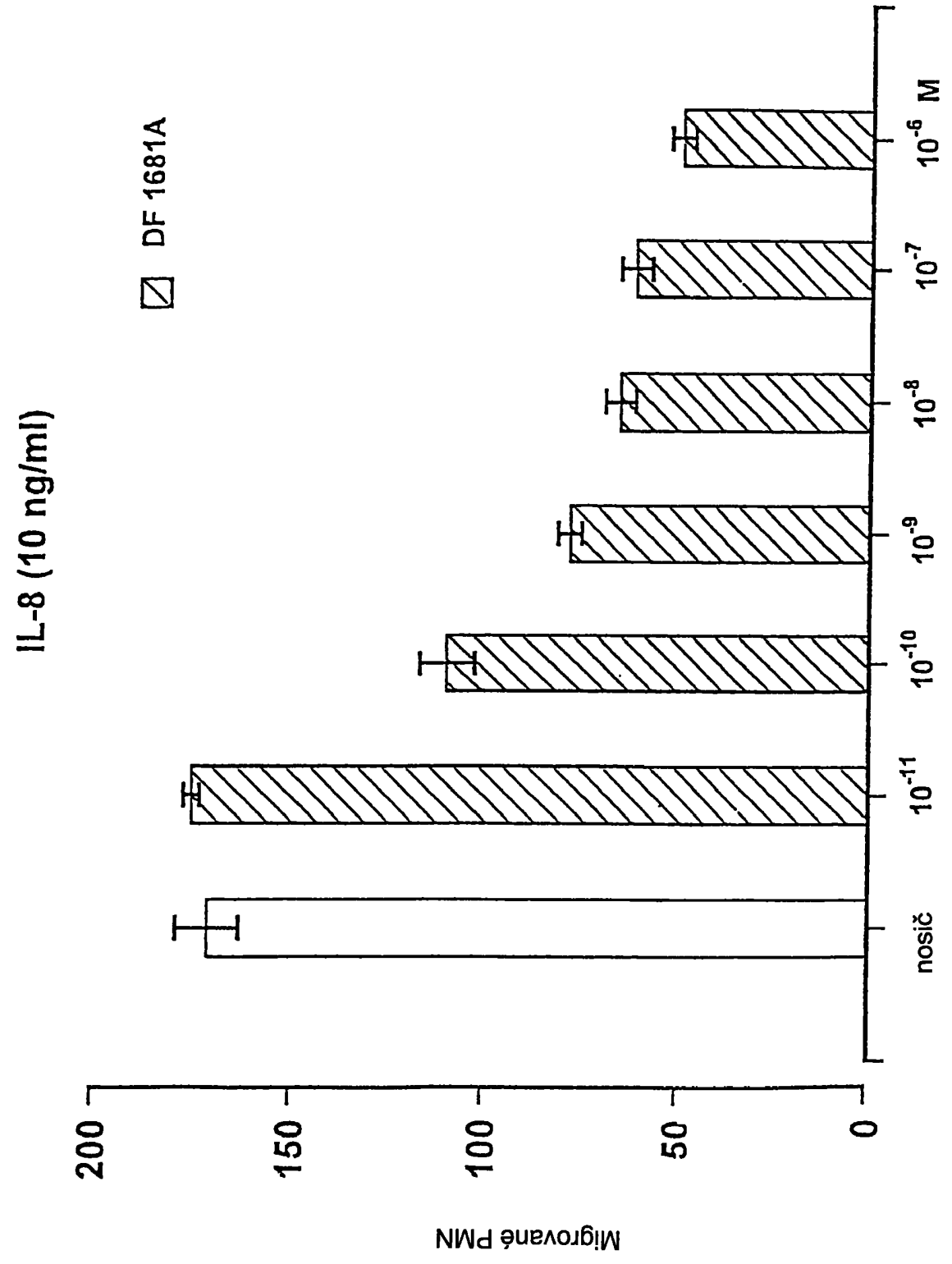
6. *N*-2-Arylpropionylsulfónamidy podľa nárokov 1 až 4 na použitie ako inhibítory chemotaxie a degranulácie neutrofilov, indukovaných interleukínom 8.

7. *R*(-)-[2-(4-izobutyl)fenyl]propiónamid na použitie ako inhibítor chemotaxie a degranulácie neutrofilov, indukovaných interleukínom 8.

28.05.01

1/2

Obr. 1



20.05.01

2/2

Obr. 2

