



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 78078

C Patentti myönnetty
(45) Patentti julkaisti 12.06.1989

(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 263/26

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	824182
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.12.82
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	03.12.82
(41) Tullitt julkiseksi - Blivit offentlig	05.06.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.02.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	04.12.81
15.09.82 USA(US) 327583, 417569	
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) E.I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, USA(US)

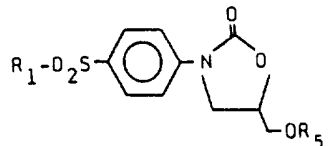
(72) Walter Adelman Gregory, Wilmington, Delaware, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

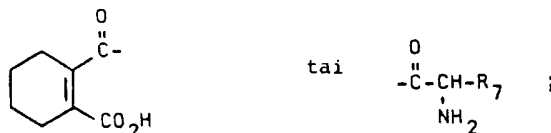
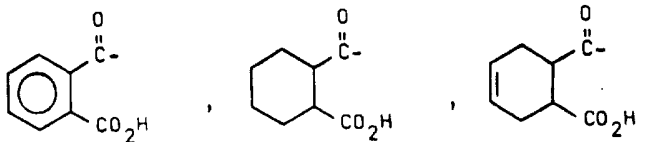
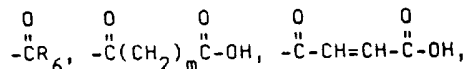
(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten p-okso-oksatsolidinyyli-
bentseenisulfoniamidien valmistamiseksi - Förfarande för framställning
av terapeutiskt användbara p-oxo-oxazolindinylbensensulfonamider

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten p-(okso-
oksatsolidinyyli)-bentseenisulfoniamidien valmistusta,



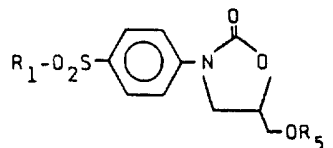
jossa kaavassa R₁ on -NR₂R₃, -N(OR₂)R₃, -N₃, -NHNH₂,
-NX₂, -NR₁₀X, -NXZ tai -N=S(O)_nR₈R₉ ja R₅ on vety,



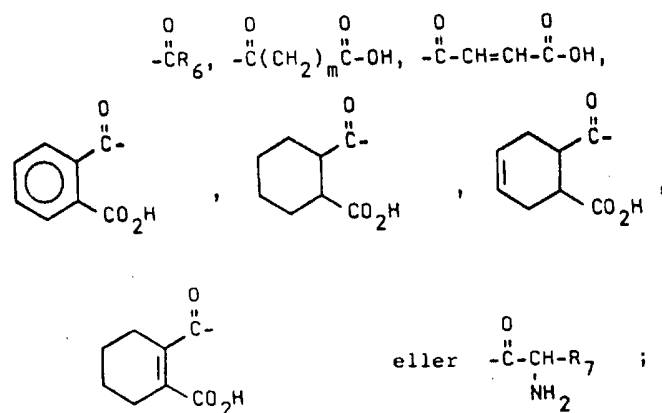
jolloin R₂ ja R₃ tarkoittavat vetyä, C₁₋₄-alkyyliä
tai C₃₋₈-sykloalkyyliä, R₆ on aryyli tai C₁₋₁₂-
alkyyli, R₇ on vety, C₁₋₅-alkyyli, -CH₂OH, -CH₂SH,
aryyli tai aralkyyli, R₈ ja R₉ tarkoittavat C₁₋₄-
alkyyliä tai muodostavat yhdessä ryhmän -(CH₂)_p,
jossa p on 3, 4 tai 5, R₁₀ on C₁₋₄-alkyyli, X on
Cl tai Br, Z on fysiologisesti hyväksyttävä katio,
ni m on 2 tai 3 ja n on 0 tai 1. Kaavan I mukaisilla
yhdisteillä on bakteerinvastainen vaikutus.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av nya p-(oxoxazolidinyl)-bensensulfonamider med formeln I,



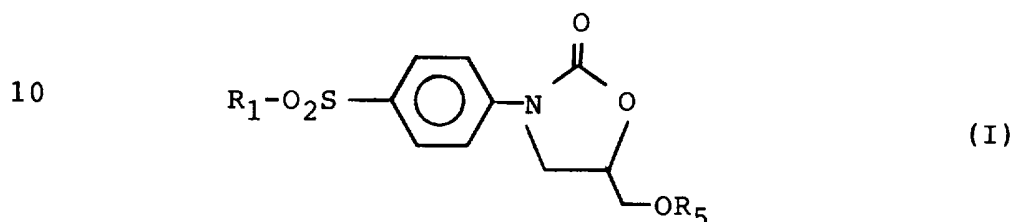
där R^1 är $-NR_2R_3$, $-N(OR_2)R_3$, $-N_3$, $-NHNH_2$, $-NH_2$, $-NR_{10}X$, $-NXZ$ eller $-N=S(O)_nR_8R_9$ och R_5 är väte,



varvid R_2 och R_3 betecknar väte, C_{1-4} -alkyl eller C_{3-8} -cykloalkyl, R_6 är aryl eller C_{1-12} -alkyl, R_7 är väte, C_{1-5} -alkyl, $-CH_2OH$, $-CH_2SH$, aryl eller aralkyl, R_8 och R_9 betecknar C_{1-4} -alkyl eller bildar tillsammans en grupp $-(CH_2)_p-$, där p är 3, 4 eller 5, R_{10} är C_{1-4} -alkyl, X är Cl eller Br, Z är en fysiologiskt godtagbar katjon, m är 2 eller 3 och n är 0 eller 1. Föreningarna med formeln I har en antibakteriell effekt.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten p-okso-oksatsolidinyylibentseenisulfoniamidien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten p-okso-oksatsolidinyylibentseenisulfoniamidien valmistamiseksi, joiden kaava on

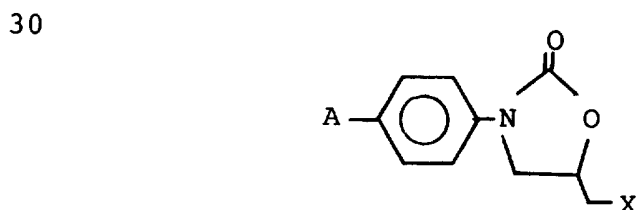


15 jossa R_1 on $-NR_2R_3$, $-N(OR_2)R_3$, $-N_3$, $-NHNH_2$, $-NX_2$, $-NXZ$ tai $-N=S(O)_nR_8R_9$, R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-4} -alkyyliä tai C_{3-8} -sykloalkyyliä, R_5 on

20 vety, $\overset{\text{O}}{\parallel}{-C}R_6$ tai $\overset{\text{O}}{\parallel}{-C}(\text{CH}_2)_m\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{OH}$,

R_6 on aryyli tai C_{1-12} -alkyyli, R_8 ja R_9 tarkoittavat toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyliä tai ne muodostavat yhdessä ryhmän $-(\text{CH}_2)_p-$, X on Cl tai Br, Z on fysiologisesti hyväksyttävä kationi, m on 2 tai 3, n on 0 tai 1, ja p on 3, 4 tai 5. Näillä yhdisteillä on bakteerinvastainen vaikutus.

US-patenttijulkaisusta 4 128 654 tunnetaan yhdisteitä, joiden kaava on

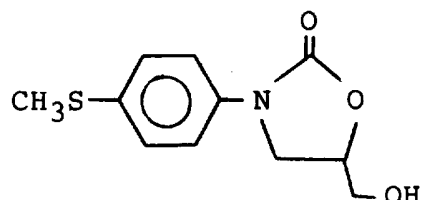


35 jossa $A = \text{RS}(O)_n$, $X = \text{Cl}$, Br tai F, $R = C_{1-3}$ -alkyyli ja $n = 0, 1$ tai 2.

Yhdisteiden ilmoitetaan olevan käyttökelpoisia kasvien sieni- ja bakteeritautien torjumiseksi.

GB-patenttijulkaisussa 2003-151 kuvataan antidepressiivisenä aineena käytettävää yhdistettä, jonka kaava on

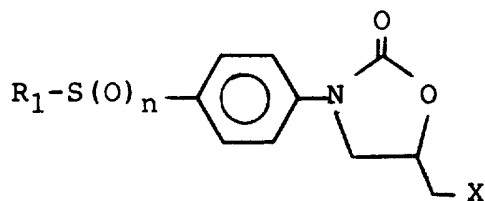
5



10

US-patenttijulkaisussa 4 340 606 kuvataan bakteerinvastaisia yhdisteitä, joiden kaava on

15



20

jossa $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CF}_2\text{H}, \text{CF}_3$ tai $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ ja $X = \text{OR}_2$.

Nyt on havaittu, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia lievittämään nisäkkäiden bakteerinfektioita.

25

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_5 on H ja $R_1 = \text{NH}_2$ tai NH-CH_3 . Erityisen edullinen kaavan I mukainen yhdiste on (1)-4-[5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]bentseenisulfoniamidi.

Termillä "aryyli", jota on käytetty tässä substituentin R_6 määrittelyssä, tarkoitetaan mitä tahansa yksiarvoista aromaattista radikaalia, joko homosyklistä tai heterosyklistä. Sopivia aryyliiryhmiä ovat yksirenkaisten yhdisteiden kuten bentseenin, pyridiinin, pyrimidiinin, pyratsolin, furaanin, triatsiinin, tiofeenin, imidatsolin, oksatsolin, tiatsolin ja pyrrolin radikaalit. Sopivia ovat myös polysyklisten yhdisteiden kuten difenyylin ja trife-

35

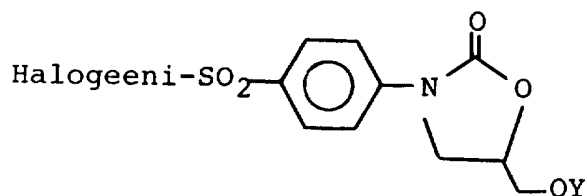
nyylin samoin kuin kondensoitujen polysyklisten yhdisteiden kuten naftaleenin, antraseenin, fenantreenin, kinoliinin, isokinoliinin, akridiinin, fenatsiinin, indolin, bentso-

5 Missä tahansa aryylyryhmästä voi olla valinnaisesti substituentteina missä tahansa asemassa yksi tai useampia substituentteja, kuten F, Cl, Br, NO₂, C₁₋₃-alkyyli, C₁₋₃-alkoksi, OH, CF₃, CN, CO₂(C₁₋₃-alkyyli) tai S(O)_qCH₃, jos-
 10 sa q = 0, 1 tai 2. Edullisia aryyli-substituentteja ovat pyridiini, tiofeeni, furaani, pyrroli ja bentseeni, joissa on valinnaisesti substituentteina edellä mainittuja substituenteja.

Fysiologisesti hyväksyttäviä kationeja (Z) ovat esim. alkali- tai maa-alkalimetalli-ionit, kuten K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺,
 15 Li⁺ ja Na⁺.

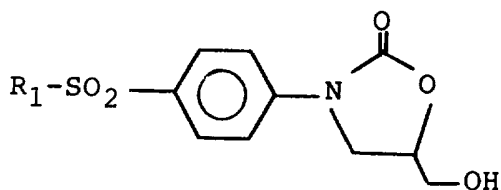
Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jonka kaava on

20



25 jossa Y on asyyli-ryhmän sisältävä substituentti, saatetaan kosketukseen reagenssin kanssa, joka on amiini HNR₂R₃ tai NH(OR₂)R₃, atsidi-ioni ⁻N₃, tai hydratsiini, joissa kaavoissa R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

30

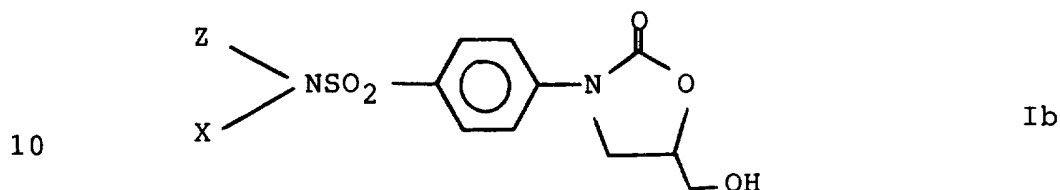


Ia

35

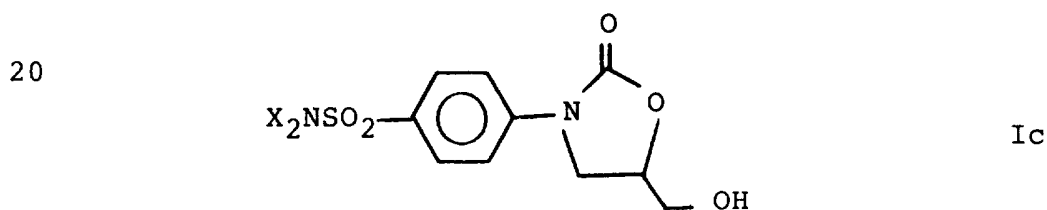
jossa $R_1 = NR_2R_3$, $N(OR_2)R_3$, N_3 tai $NHNH_2$, ja haluttaessa

A a) saatu kaavan Ia mukainen yhdiste, jossa $R_1 = NH_2$, saatetaan kosketukseen esimuodostetun hypohaliitin kanssa tai halogeenin ja emäksen kanssa, jolloin saadaan
5 yhdiste, jonka kaava on

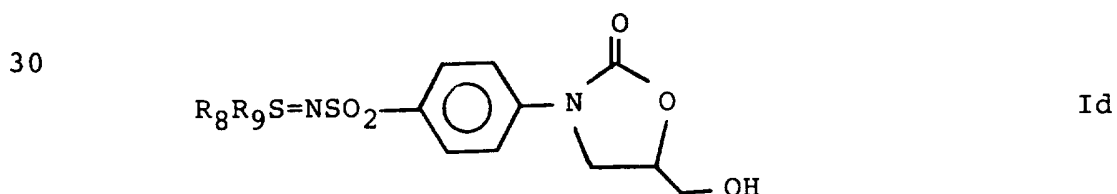


jossa $X = Cl$ tai Br ja Z on fysiologisesti hyväksyttävä kationi, ja haluttaessa

15 A b) saatu kaavan Ib mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen hypohaliitin kanssa pH-arvossa noin 4-8, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



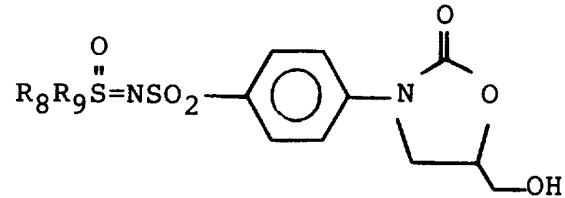
25 jossa $X = Cl$ tai Br , tai saatu kaavan Ib mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen dialkyylisulfidin SR_8R_9 kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



35 ja haluttaessa

A c) saatu kaavan Id mukainen yhdiste hapetetaan, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

5

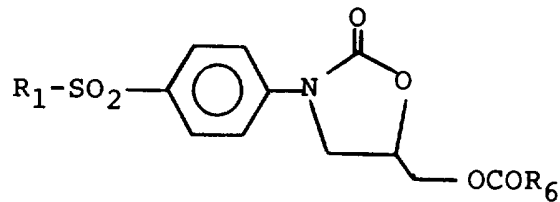


Ie

10 ja/tai haluttaessa

B) saatu kaavan Ia-Ie mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen happokloridin R_6COCl tai anhydridin $(R_6CO)_2O$ kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

15

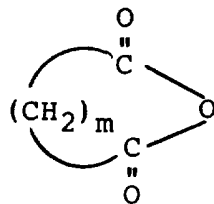


If

20

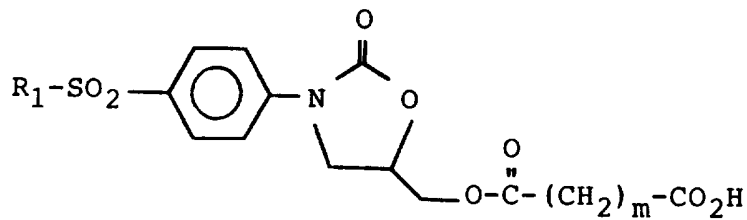
tai saatu kaavan Ia-Ie mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen anhydridin kanssa, jonka kaava on

25



jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

30

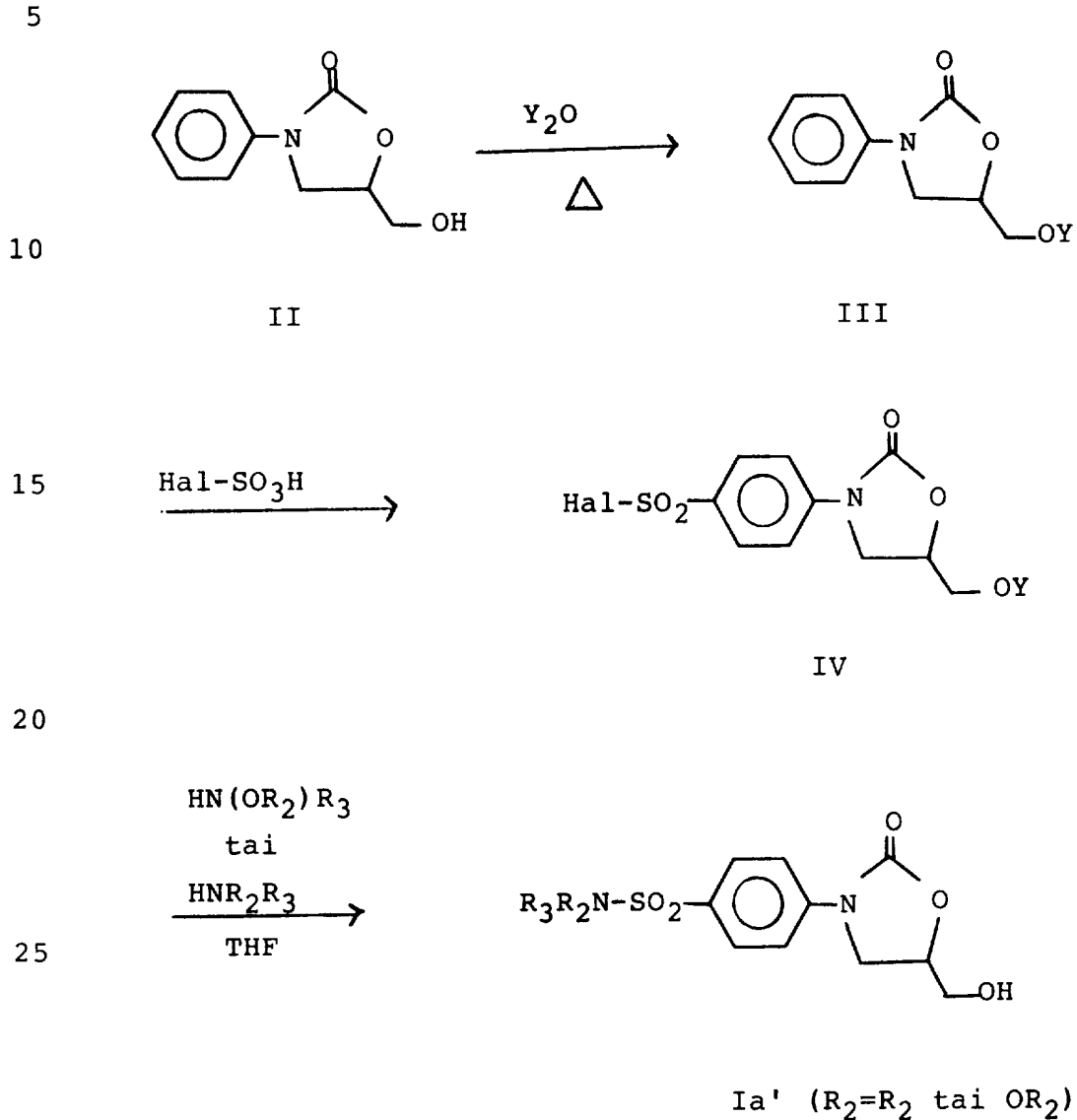


Ig

35

Sellaisten kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistusta, joissa $R_1 = NR_2R_3$ tai $N(OR_2)R_3$, voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaaviolla:

Reaktiokaavio 1.



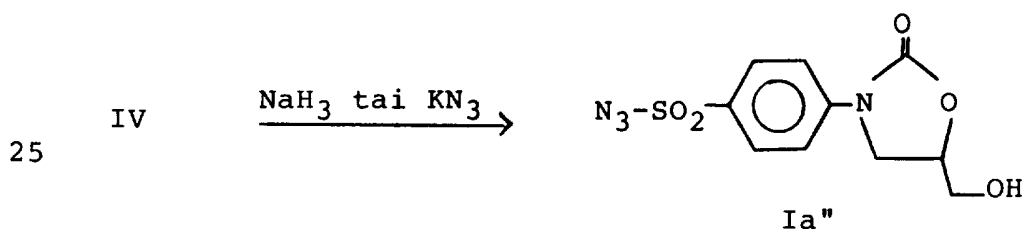
jossa Y on asyyliryhmä.

5-hydroksimetyyli-3-fenyyli-2-oksatsolidinonin (II) -OH-funktio suojataan refluksoimalla tätä yhdistettä reagenssin kanssa, joka liittää siihen asyyliryhmän, ensisijaisesti α -halogenoidun alkanoyyliryhmän. Sopivia reagensseja tähän tarkoitukseen ovat trifluorietikkahapponhydriidi, dikloori-

asetyylikloridi, dikloorietikkahappoanhydridi, trikloori-
 asetyylikloridi ja trikloorietikkahappoanhydridi. Seosta
 refluksoidaan lämpötilan ollessa rajoissa noin 0° - 150°C ,
 ensisijaisesti rajoissa 0° - 40°C . Tämä vaihe voidaan suorit-
 5 taa ilman liuotinta tai käyttämällä mitä tahansa inerttiä
 hiilivety- tai kloorattua hiilivetyliuotinta. Muodostunut
 esteri III saatetaan kosketukseen joko halogeenisulfoniha-
 pon kuten kloorisulfonihapon tai fluorisulfonihapon kanssa
 lämpötilan ollessa noin 30 - 40°C , jolloin saadaan kaavan IV
 10 mukaista sulfonyylihalogenidia. Tämäkin vaihe voidaan suo-
 rittaa ilman liuotinta tai klooratussa hiilivetyliuottimes-
 sa kuten CHCl_3 :ssa, CH_2Cl_2 :ssa tai CCl_4 :ssä. Tämä tuote
 liuotetaan sitten liuottimeen kuten tetrahydrofuraaniin,
 eetteriin, dioksaaniin, 1,2-dimetoksietaaniin, dimetyyli-
 15 formamidiin, dimetyyliasetamidin tai urealiuottimeen ja
 saatetaan kosketukseen sopivan amiinin, HNR_2R_3 :n tai
 $\text{HN}(\text{OR}_2)\text{R}_3$:n kanssa lämpötilan ollessa rajoissa noin -20°C -
 $+30^{\circ}\text{C}$, jolloin saadaan kaavan Ia' mukaista yhdistettä.

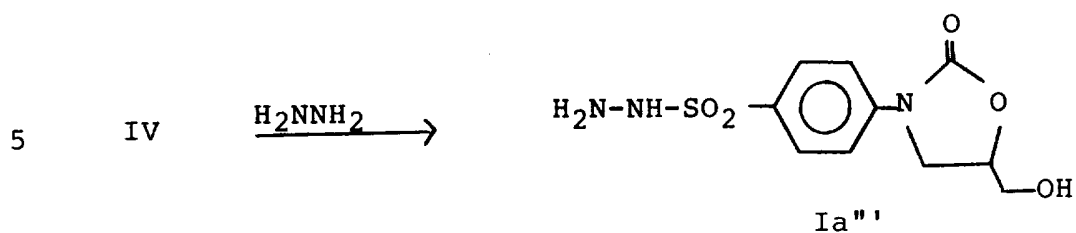
Sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistusta
 20 jossa $\text{R}_1 = \text{N}_3$, voidaan kuvata reaktiokaaviolla 2.

Reaktiokaavio 2



Sulfonyylihalogenidi IV saatetaan kosketukseen nat-
 rium- tai kaliumatsidin kanssa asetoni-vesi-seoksessa. So-
 30 pivia liuottimia ovat asetoni, alhaalla kiehuvat ketoni-
 liuottimet kuten metyylietyyliketoni, dietyyliketoni ja
 syklopentanoni, eetteri-liuottimet ja dipolaariset aproot-
 tiset liuottimet.

Sellaisen kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistusta,
 35 jossa R_1 on NHNH_2 , voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaa-
 violla:

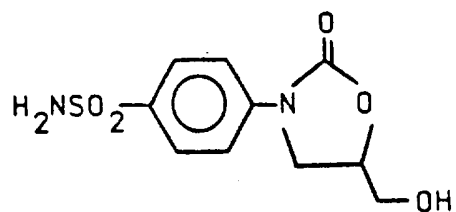
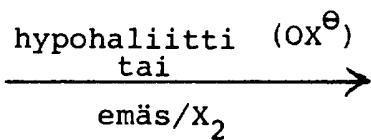
Reaktiokaavio 3

Hydratsidin Ia'' valmistamiseksi sulfonyylihalogeni-
10 di IV saatetaan kosketukseen hydratsiinin kanssa.

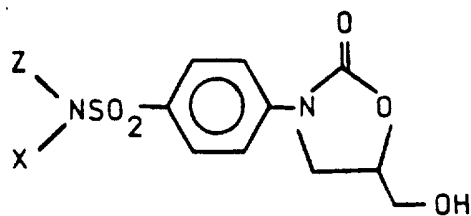
Kaavojen Ib, Ic, Id ja Ie mukaisten yhdisteiden valmistusta voidaan kuvata reaktiokaaviolla 4.

Reaktiokaavio 4

5

Ia' (R₂=R₃=H)

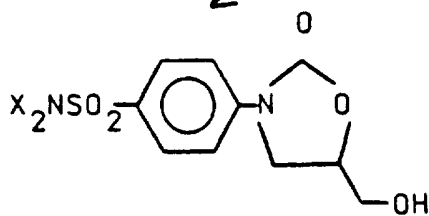
10



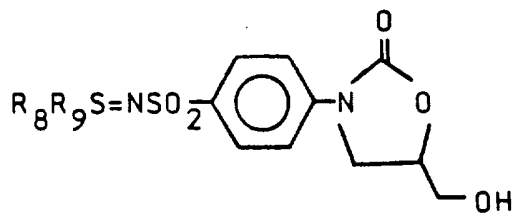
Ib

NaOX
H⁺SR₈R₉

20



Ic

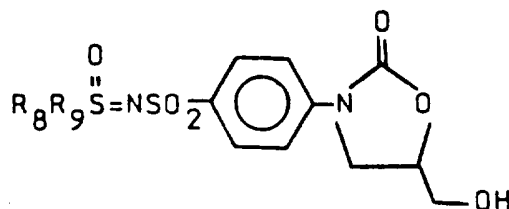


Id

25

[O]

30



Ie

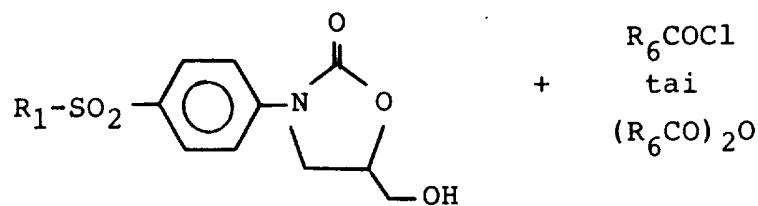
Halogeenisulfoniamidia Ib voidaan valmistaa helposti saattamalla sulfoniamidi Ia' kosketukseen halogeenin ja emäksen kuten natriumhydroksidin kanssa tai edeltäkäs-
 valmistetun hypohaliitin kuten natriumhypokloriitin tai
 5 kalsiumhypokloriitin kanssa. N,N-dihalogeenisulfoniamidin
 Ic valmistamiseksi pH säädetään rajoihin noin 4-8. pH:n
 säätämiseksi voidaan lisätä etikkahappoa, hiilidioksidia
 tai laimeaa epäorgaanista happoa.

Sulfiili-imiinejä Id voidaan valmistaa saattamalla
 10 halogeenisulfoniamidi Ib kosketukseen dialkyylisulfidin
 SR_8R_9 , kuten dimetyylisulfidin, trimetyleenisulfidin, me-
 tyylietyylisulfidin tai tetrahydrotiofeenin kanssa, ensi-
 sijaisesti vesi-alkoholi-liuoksessa. Hapetettaessa sulfi-
 li-imiinejä, esimerkiksi, hypokloriitin tai metaklooriper-
 15 bentsoehapon kanssa, saadaan sulfoksi-imiinejä Ie.

Kaavan If mukaiset yhdisteet valmistetaan reaktiokaa-
 vion 5 mukaisesti antamalla kaavan Ia-Ie mukaisen yhdisteen
 reagoida sopivan happokloridin tai happoanhydridin kanssa,
 edullisesti emäksen kuten pyridiinin tai 4-dimetyyliamino-
 20 pyridiinin läsnäollessa. Edullinen liuotin on pyridiini tai
 muut pyridiini-ryhmän liuottimet, vaikkakaan monissa ta-
 pauksissa ei tarvita mitään liuotinta.

Reaktiokaavio 5

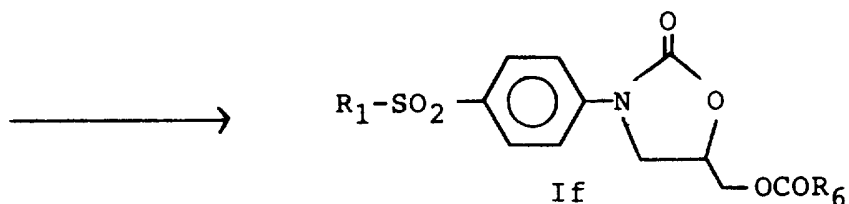
25



30

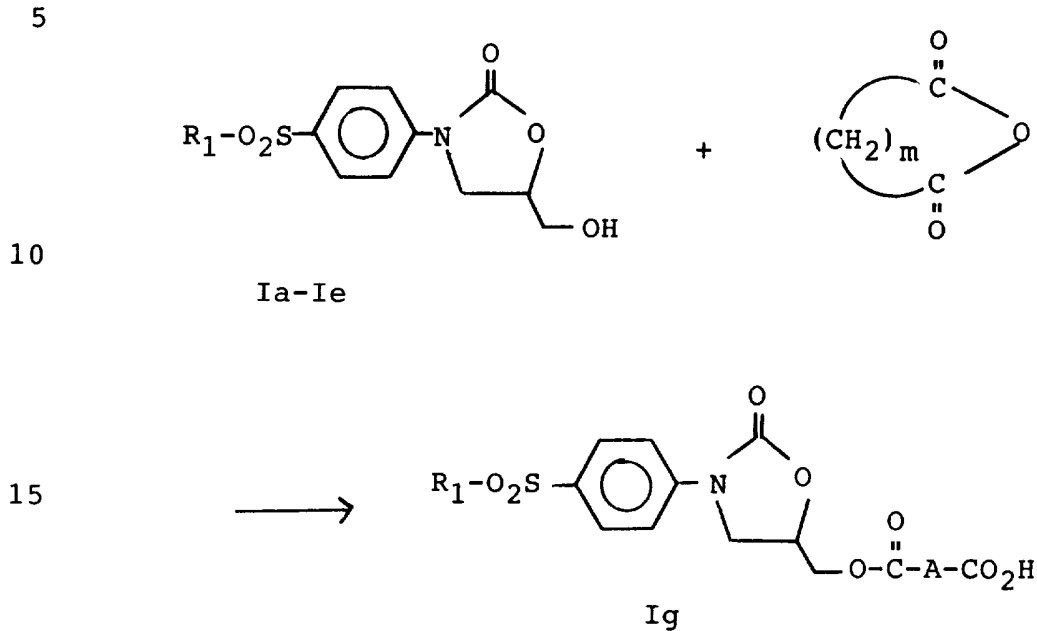
Ia-Ie

35



Kaavan Ig mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavasti:

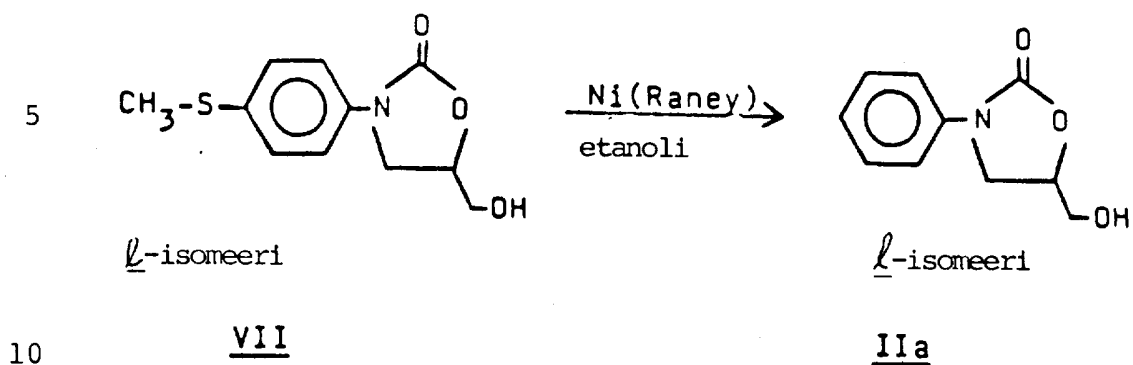
Reaktiokaavio 6



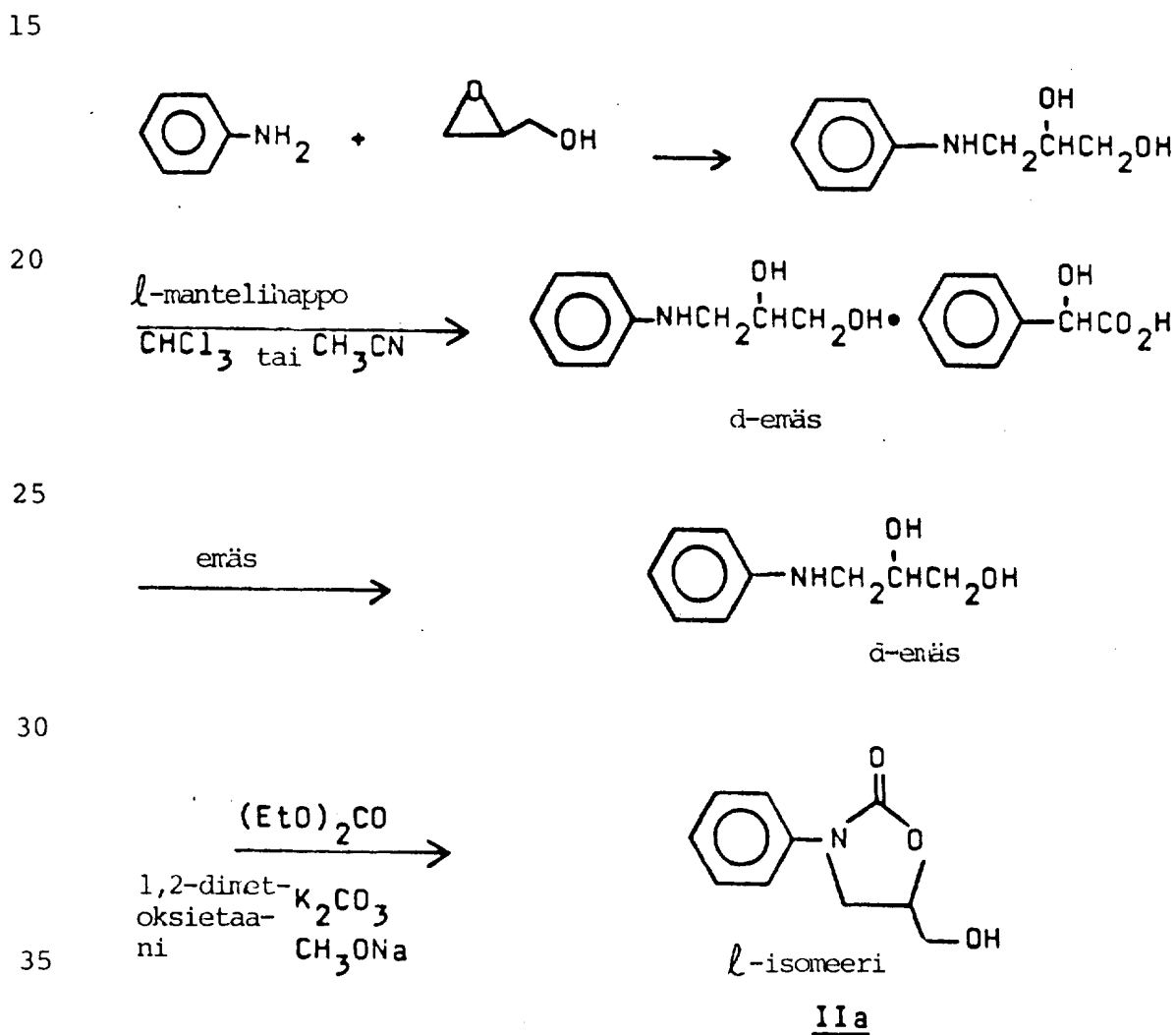
20 Sopivia liuottimia ovat heikot pyridiini-ryhmän emäkset ja sopiva reaktiolämpötila on noin 30-115°C.

Edellä selostetuin menetelmin saadut yhdisteet ovat raseemisia seoksia, se on, (+)- ja (-)-enantiomeerien seoksia (50:50). Optisesti aktiivisten yhdisteiden synteesi voidaan suorittaa käyttämällä lähtöaineena kaaviossa 1 yhdistettä *l*-5-hydroksimetyyli-3-fenyyli-2-oksatsolidinonia (IIa). Tätä lähtöainetta voidaan saada poistamalla rikkiä *l*-3-[(4-metyylitio)fenyyli]-5-hydroksimetyyli-2-oksatsolidinonista (VII) kuten reaktiokaaviossa 7 on esitetty.

25

Reaktiokaavio 7

l-5-hydroksimetyyli-3-fenyli-2-oskatsolidinonin
(IIa) valmistetaan edullisesti seuraavalla tavalla:

Reaktiokaavio 8

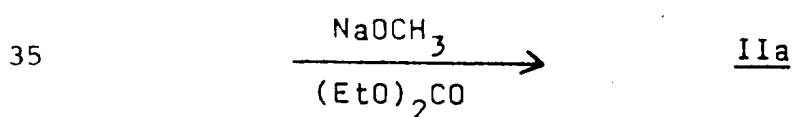
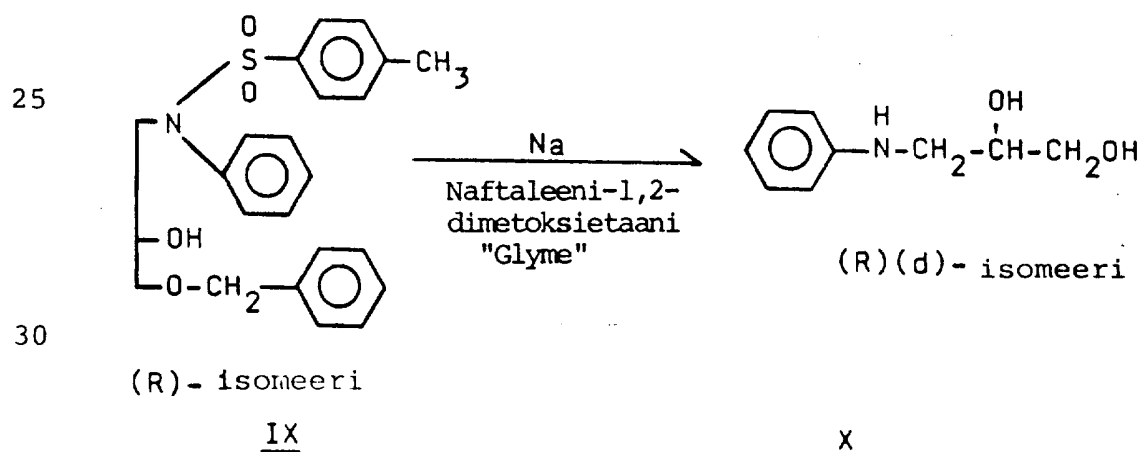
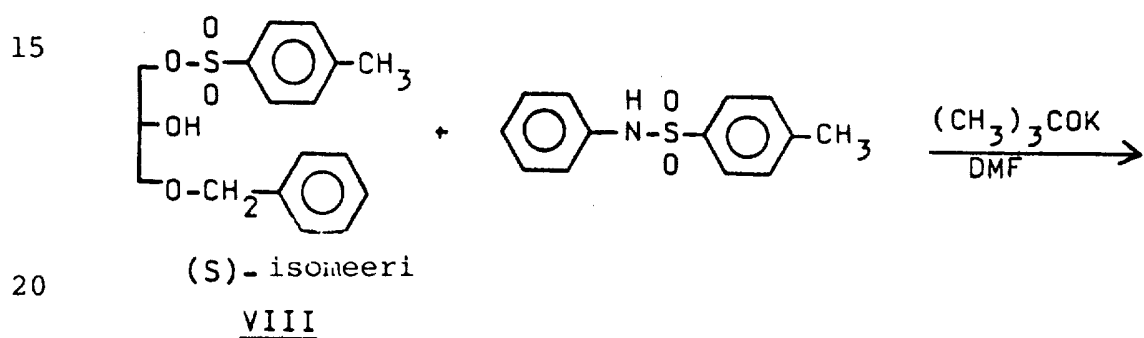
2-10 moolisin ylimäärin käytettävän aniliinin annetaan reagoida glysidolin kanssa. Ylimääräinen aniliini poistetaan tislamalla, ja (dℓ)-3-fenyylimino-1,3-propaanidioli tislataan vakuuissa. Se erotetaan yhdistämällä noin 50-60 mooliprocentin kanssa ℓ-mantelihappoa kloroformissa tai asetonitriilissä. Haluttu suola kiteytyy ja voidaan puhdistaa kiteyttämällä uudelleen kloroformista tai asetonitriilistä. (d)-3-fenyylimino-1,3-propaanidioli voidaan eristää saattamalla se kosketuksiin emäksen kanssa. Suola suspendoidaan veteen, seoksen pH säädetään välille 8-10, sitten seos kyllästetään natriumkloridilla, ja sitten uutetaan jatkuvasti dikloorimetaanilla. Vaihtoehtoisesti suola liuotetaan vesi-alkoholi-seokseen ja lasketaan vahvasti emäksisen ioninvaihtaja-hartsin läpi. Kummassakin tapauksessa saatu uute tai kolonnieluaatti konsentroidaan, jolloin jällelle jää (d)-3-fenyylimino-1,3-propaanidioli. Tämän tuotteen annetaan sitten reagoida dietylikarbonaatin kanssa (voidaan käyttää muita karbonaatteja kuten dimetyylikarbonaattia tai difenylikarbonaattia) polaarisisessa liuotuksessa kuten 1,2-dimetoksietaanissa käyttämällä katalyytteinä kaliumkarbonaattia ja natriummetylaattia. Tuote eristetään haihduttamalla liuotinta pois, laimentamalla vedellä ja pienellä määrällä etikkahappoa, ja pesemällä vedellä. Tuote voidaan puhdistaa kiteyttämällä uudelleen 95-prosenttisesta etanolista tai asetonitriilistä. Käyttämällä tässä menetelmässä d-mantelihappoa, voidaan saada 5-hydroksimetyyli-3-fenyylimino-2-oksatsolidinonin d-isomeeria.

30 Kaavan I mukaisten optisesti aktiivisten yhdisteiden saamiseksi voidaan reaktiokaavion 8 ensimmäinen reaktio suorittaa käyttämällä optisesti aktiivista glysidolia, edullisesti R-glysidolia, jolloin saadaan suoraan optisesti aktiivista emästä.

35 ℓ-5-hydroksimetyyli-3-fenyylimino-2-oksatsolidinonia (IIa) voidaan valmistaa myös (R)-(+)-1-bentsyyloglysero-

lista [S. Takano, E. Goto, M. Hirama, ja Ogasawara, Heterocycles, 16, 381 (1981)], minkä jälkeen seuraa tosylointi p-tolueeni-sulfonyylikloridilla pyridiinissä ja tämän (S)-tosyyliesterin (VIII) annetaan reagoida N-fenyyli-4-metyylibentseenisulfoniamidin kaliumsuolan kanssa dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa kuten DMF:ssä. Saadun tuotteen (IX) annetaan reagoida natrium-naftaleeni-radikaali-anionin kanssa, jolloin saadaan yhdiste (X), jonka annetaan reagoida dietyylikarbonaatin tai muun karbonaattiesterin kanssa katalyyttisen natrium-metylaattimäärän läsnäollessa, jolloin saadaan haluttua l-isomeeria. Tämä reaktiosarja on kuvattu reaktiokaaviossa 9.

Reaktiokaavio 9



Edellä kuvatut kaavan Ig mukaiset yhdisteet muodostavat suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Sellaisia suoloja ovat alkalimetallisuolat kuten natrium- ja kaliumsuolat, ammoniumsuolat, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, suolat orgaanisten emästen kuten alempien alifaattisten amiinien, bentsyyliamiinin, disykloheksyyliamiinin kanssa, ja suolat emäksisten aminohappojen kuten arginiinin kanssa.

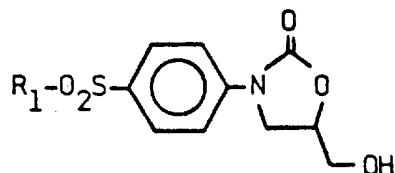
Koetulokset osoittavat, että kaavan I mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia hyvin erilaisia aerobisia, tilapäisesti anaerobisia ja ehdottoman anaerobisia eristettyjä bakteereja vastaan mukaan lukien β -laktamaasia aiheuttavat *Staphylococcus aureus*-, ja *Neisseria gonorrhoea*-kannat, eräät gram-negatiiviset *Enterobacteriaceae*-kannan jäsenet ja *Pseudomonas aeruginosa*. Näiden yhdisteiden bakteerien vastaisen spektrin piiriin sisältyy organismeja, jotka tunnetaan merkittävinä ihmisissä ja eläimissä hengitysteiden maha-suoliseudun, sukupuoli-virtsaelinten ja keskushermostojärjestelmän; veren; välikudosten, pehmeiden kudosten; ja luuston tautien aiheuttajina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden bakteerinvastainen vaikutus in-vitro ilmenee taulukosta I. 24 tunnin minimiestokonsentraatioiden (MIC-arvojen) määrittämiseksi kokeessa *Staphylococcus epidermidis*- ja *E. Coli*-kantoja vastaan Mueller-Hinton-viljelyväliaineen yhteydessä käytettiin standardin mukaista mikrolaimennusmenetelmää (Conrath, Theodore B., 1972, *Handbook of Microtiter Procedures*, Dynatech Corporation, Cambridge, Massachusetts).

Taulukko I

Minimiestokonsentraatiot in vitro laimennus-
kokeessa

5



10

R ₁	Kemiallinen nimi	Mikrolai- mennus MIC: S.epidermis	viljely- väliaine μg/ml E.coli
NH ₂	(d, ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2- okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ - bentseenisulfoniamidi	62,5	62,5
15			
NH ₂	(ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2- okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ -bent- seeni-sulfoniamidi	31,3	31,3
N(CH ₃) ₂	(d, ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2- okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ -N,N-di- metyylibentseenisulfoniamidi	50,0	>200,0
20			
CH ₃ NH	(d, ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2- okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ -N- metyylibentseenisulfoniamidi	50,0	>200,0
CH ₃ NH	(ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2- okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ -N- metyylibentseenisulfoniamidi	25,0	200,0
25			
N ₃	(d, ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)- 2-okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ - bentseenisulfonyliatsidi	4,2	12,5
N ₃	(ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2- okso-oksatsolidin-3-yyli $\overline{7}$ - bentseeni-sulfonyliatsidi	1,6	9,4
30			

Yhteenveto (ℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-
3-yyli $\overline{7}$ -bentseenisulfoniamidin in vitro bakteerien vastaisesta
spektristä on esitetty taulukossa II. Minimiestokonsentraa-
tiot aerobisten ja tilapäisten anaerobisten koe-eristei-
den osalta, jotka edustivat kahta gram-positiivista ja
35 yhtätoista gram-negatiivista sukua, määritettiin agari-

- laimennusmenetelmällä. Menetelmä on alalla yleinen ja se on seuraava: Valmistetaan Mueller-Hinton-agari-levyt, joissa yhdistekonsentraatiot ovat kaksikertaisina ulottuen 128 $\mu\text{g/ml}$ arvoon 1,0 g/ml bakteerikantojen, *Neisseria gonorrhoea*- ja *Hemophilus sp.*-kantoja lukuun ottamatta, alttiuden koestamiseksi. Jälkimmäisiä organisemia testattiin käyttämällä GC-agaria, jossa oli 1 % Bacto-Supplement C:tä (Difco Laboratories, Detroit, Michigan) ja viljeltiin 6 % CO_2 :ta käyttäen. Agari-levyihin istutettiin 0,001 ml kalibroitua silmukallista bakteeri-istutetta laimennettuna sisältämään 5×10^6 kolonian muodostamaa yksikköä (CFU) millilitra akohden. 24-tuntisen viljelyajan jälkeen 35°C :ssa MIC-arvot ilmoitetaan pienimpänä yhdisteen konsentraationa, joka ehkäisee makroskooppisen bakteerikasvun.
- 15 (1)-4-[5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-7-bentseenisulfoniamidin inhibioivan aktiivisuuden määrittämiseksi anaerobisten bakteerien osalta käytettiin, yhdiste-konsentraatioiden ollessa välillä 32 $\mu\text{g/ml}$ - 0,06 $\mu\text{g/ml}$, agari-laimennusmenetelmää, jota on selostanut A. L. Barry ("The Antimicrobial Susceptibility Test: Principles and Practice". 1976, Lea and Febiger, Philadelphia, Pennsylvania).
- 20

Taulukko II

(Q)-4-Z5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli¹-bentseenisulfoniamidin bakteerien vastainen spektri in vitro

5	Koe-organismi	Eristeiden lukumäärä	Keskimääräinen MIC ¹ -arvo: $\mu\text{g/ml}$
	<u>Staphylococci</u> sp.	38	22,3
10	<u>Streptococci</u> sp.	14	7,7
	<u>E. coli</u>	86	29,8
	<u>Proteus</u> sp.	88	29,1
	<u>Providencia</u> sp.	12	41,3
	<u>Enterobacter</u> sp.	41	58,5
15	<u>Salmonella</u> sp.	6	32
	<u>Shigella</u> sp.	9	8,0
	<u>Serratia</u> sp.	44	$\geq 96,0$ (alue 32 \rightarrow 128)
	<u>Klebsiella</u> sp.	50	39,4
	<u>Pseudomonas</u> sp.	79	$\geq 116,8$ (alue 8 \rightarrow 128)
20	<u>Neisseria</u> sp.	43	12,3
	<u>Haemophilus</u> sp.	4	32
	<u>Clostridium</u> sp.	5	16,8
	<u>Fusobacterium</u> sp.	4	0,9
	<u>Bacteroides</u> sp.	23	$\geq 15,13$ (alue 4 \rightarrow 32)
25	Gram-anaerobinen kokki	7	6,1

¹MIC: minimiestokonsentraatiot agar-laimennusmenetelmällä.

Näiden yhdisteiden in vivo-tehosta ovat esimerk-
 keinä arvot, jotka on koottu taulukkoon III. In vivo-
 tehon määritykset suoritettiin istuttamalla hiiriin
 vatsaontelonsisäisesti infektoivan organismin viljelmiä
 5 laimennettuina siten, että ne aiheuttivat 90-100 %:n
 kontrollieläinten kuolleisuuden seitsemän päivän kulues-
 sa. Käytetyt laimentimet olivat trypticase-soijaliemi kun
 kyseessä olivat E. coli-, Proteus sp.- ja Psuedomonas
 aeruginosa-infektiot ja 5-prosenttinen sianmaha-musiini
 10 kun kyseessä oli Staphylococcus aureus-infektio. Yhdis-
 teitä annettiin, liuotettuina tai suspendoituina 0,25-
 prosenttiseen methocel.H₂O-seokseen, suun kautta intuboi-
 malla infektoinnin aikana ja jälleen neljän tunnin ku-
 luttua infektoinnista. Kuolleisuus merkittiin muistiin
 15 päivittäin kokeen päättymiseen asti ja 50-prosenttisesti
 tehoava annos, ED₅₀, laskettiin Reed-Muench'in mene-
 telmällä (Reed, L. G. ja Muench, H., "A simple method
 of estimating fifty percent end points." American Journal
 of Hygiene, 27, 1938, 493-497).

20 Taulukko III

Suun kautta annettujen yhdisteiden tehokkuus in
 vivo hiirien vatsaontelonsisäisissä infektioidissa

Yhdiste 1

(d, l)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-
 25 bentseenisulfoniamidi

Yhdiste 2

(l)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-
 bentseenisulfoniamidi

Yhdiste 3

30 (d, l)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-
 bentseenisulfonyyliatsidi

Yhdiste 4

(l)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-
 N-metyylibentseenisulfonyyliatsidi

35 Yhdiste 5

(l)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-
 N-metyylibentseenisulfoniamidi

Infektoiva bakteeri-organismi

R ₁	Yhdiste	<u>Staphylococcus aureus</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Proteus mirabilis</u>	<u>Proteus vulgaris</u>	<u>Pseudomonas fluorescens</u>
		ED ₅₀ ¹	ED ₅₀	ED ₅₀	ED ₅₀	ED ₅₀
5						
	NH ₂ 1	39,1	24,9	N.T. ²	N.T.	N.T.
	NH ₂ 2	22,4	13,9	44,3	40,8	67,46
10	N ₃ 3	25,99	17,89	N.T.	N.T.	N.T.
	N ₃ 4	26,4	14,87	N.T.	N.T.	N.T.
	CH ₃ NH 5	15,44	39,72	N.T.	N.T.	N.T.

15

¹ED₅₀: 50-prosenttisesti tehoava annos: mg/kg

²N.T.: ei testattu.

20

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

4-[5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-bentseenisulfoniamidi (R₁ = NH₂, R₅ = H)

25 Liuosta, jossa oli 247,3 g (1,00 moolia) N-fenyyli-4-metyyllibentseenisulfoniamidia, joka sisälsi 20 g 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaania (DABCO), 950 ml:ssa dimetyyli-formamidia (DMF) sekoitettiin ja lämmitettiin typen suojaamana lisättäessä kahden tunnin kuluessa 70 ml tuoreeltaan tislattua glysidolia 70 ml:ssa DMF:a. Lämmittämistä jatkettiin 1 tunti ja 40 minuuttia, ja sitten lisättiin tunnin kuluessa edelleen 35 ml glysidolia 35 ml:ssa DMF:a. Lämmittämistä jatkettiin 5 1/2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 4 litraan kylmää vettä (läsnä vähän jäitä) ja tuote, N-(2,3-dihydroksipropyli)-4-metyyli-N-fenyylibentseenisulfoniamidi, kiteytyi. Tämä suodatettiin erilleen ja pestiin hyvin

30

35

kylmällä vedellä, jolloin saatiin tuotetta 348 g, sp. 91-94°C, ja tämä kiteytettiin sitten uudelleen 700 ml:sta toluenia, jolloin saanto oli 312 g, sp. 108,5-109,5°C.

250 grammaa 40-prosenttista natriumin mineraaliöljydispersiota lisättiin typen suojaamana sekoitettuun liuokseen, jossa oli 600 g naftaleenia 1,8 litrassa 1,2-dimetoksietaania ("Glyme") ja pidettiin välillä 20-30°C olevassa lämpötilassa. Kun kaikki natrium oli lisätty, seosta sekoitettiin 20 minuuttia, ja sitten lisättiin jauheenlisäysspilon läpi 305 g N-(2,3-dihydroksipropyli)-4-metyyli-N-fenylibentseenisulfoniamidia pitämällä reaktiomassan lämpötila 35°C:n alapuolella. Kun kaikki kiinteä aine oli lisätty, seosta sekoitettiin tunnin ajan. Sitten lisättiin vettä kunnes seoksen väri vaaleni tummanvihreästä tai mustasta keltaiseksi; sitten lisättiin väkevää suolahappoa kunnes liuos oli vahvasti hapan. Seos uutettiin kaksi kertaa toluenilla ja sitten kolme kertaa heksaanilla, huuhdeltiin tyypellä heksaanin poistamiseksi, kyllästettiin natriumkloridilla ja tehtiin sitten emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla, ja uute kuivattiin kaliumkarbonaatilla. Suodatettu dikloorimetaaniliuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 132,3 g 3-fenyylimino-1,2-propaanidiolia vaaleankeltaisena öljynä.

Seosta, jossa oli 83,6 g (0,5 moolia) 3-fenyylimino-1,2-propaanidiolia, 250 ml 1,2-dimetoksietaania ja 61 ml dietyylikarbonaattia, kiehutettiin typen suojaamana. Lisättiin kiinteätä natriummetylaattia (noin 0,15 g) ja kiehutamista jatkettiin noin 2 1/2 tuntia. Seos jäähdytettiin, sekoitettiin veden kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 41,1 g 5-(hydroksimetyyli)-3-fenyli-2-oksatsolidionia, sp. 122-124°C. Nuo 41,1 g kiteytettiin uudelleen 100 ml:sta asbsoluuttista etanolia, jolloin saatiin 38,0 g tuotetta, sp. 125,5-126°C. Vesisuodoksesta saatiin lisäerä, 25,3 g (sp. 124,5-125°C), haihduttamalla kuiviin ja kiteyttämällä uudelleen etanolista.

Seosta, jossa oli 25,3 g 5-(hydroksimetyyli)-3-fenyli-2-oksatsolidinonia ja 100 g trifluorietikkahappoanhydridiä, kiehutettiin typen suojaamana tunnin ajan. Kinteä aine liukeni kokonaan. Seos haihdutettiin sitten
 5 kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 41 g öljyä, joka kiteytyi paikoillaan ollessaan. Tätä tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta.

Noin 250 ml kloorisulfonihappoa sekoitettiin hyvin pullossa typen suojaamaan lisättäessä edellä mainittu tuote
 10 te viidentoista minuutin kuluessa. Seosta ei jäähdytetty ja lämpötila pysyi välillä 30-40°C. Kiinteä aine liukeni, jolloin kehittyi lämpöä ja kloorivetyä. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ja kahdenkymmenen minuutin ajan ja kaadettiin sitten jäihin. Tuote, (d l)-4-
 15 [5-(trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-bentseenisulfonyylikloridi, kiteytyi ja suodatettiin erilleen ja pestiin hyvin kylmällä vedellä ja kuivattiin typivirrassa. Sitten tuote liuotettiin tetrahydrofuraaniin ja sekoitettiin jäähauteessa lisättäessä 18 ml väkevää
 20 ammoniumhydroksidia, pitämällä lämpötila välillä 20-25°C. Konsentroimalla ja suodattamalla saatiin 24 g otsikon yhdistettä, sp. 154-156°C. Tämä kiteytettiin uudellen asetonitriilistä, jolloin tuotetta saatiin 15,8 g, sp. 167-168°C.

25 Esimerkki 2

l-4-[5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-bentseenisulfoniamidi ($R_1 = NH_2$, $R_5 = H$)
 300 grammaa Raney-nikkeli-katalyyttiä lisättiin sekoittaen liuokseen, jossa oli 40,4 g (0,169 moolia),
 30 l-3-[4-metyylitio)fenyyli]-5-hydroksimetyyli-2-oksatsolidinonia 500 ml:ssa absoluuttista etanolia, ja saatua seosta kiehutettiin tunnin ajan. Reaktioseoksesta otettu näyte tutkittiin NMR:n avulla, joka osoitti -SCH₃-ryhmän kadonneen. Sitten liuos suodatettiin ja reaktioseos uutettiin toistuvasti kiehuvalle etanolilla. Alkoholiuutteet
 35

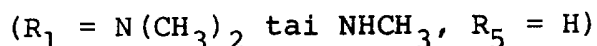
yhdistettiin ja konsentroidiin, jolloin saatiin 32,5 g *l*-5-hydroksimetyyli-3-fenyyli-2-oksatsolidinonia, sp. 134-136°C.

Tämä tuote kiteytettiin uudelleen 115 ml:sta abso-
5 luuttista etanolia, jolloin saatiin 32,5 g valkeita ki-
teitä, jotka sulivat 138-139,5°C:ssa. Tämä tuote kitey-
tettiin uudelleen vielä kerran 106 ml:sta absoluuttista
etanolia, jolloin saatiin 28,9 g tuotetta, sp. 139-140°C.

Seosta, jossa oli 28,7 g (0,148 moolia) *l*-5-hydr-
10 oksimetyyli-3-fenyyli-2-oksatsolidinonia 100 ml:ssa tri-
fluorietikkahappoanhydridiä, kiehutettiin kunnes kiinteä
aine oli liuennut. Tämä seos konsentroidiin vakuumissa,
ja saatu öljy lisättiin 200 ml:aan kloorisulfonihappoa
pitämällä seoksen lämpötila 30°C:n alapuolella. Sitten
15 seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 1/4 tun-
tia ja sitten se kaadettiin jäihin. Kiteytynyt tuote
(*l*-4- $\overline{5}$ -(trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-
3-yyli]bentseenisulfonyylikloridi) suodatettiin erilleen
ja pestiin vedellä ja lisättiin sitten seokseen, jossa
20 oli 60 ml väkevää ammoniakkaa 300 ml:ssa THF:a, pitämällä
muodostuneen seoksen lämpötila välillä -10° - 0°C. Saa-
tua seosta sekoitettiin 15 minuuttia 0°C:ssa ja vielä 30
minuuttia ulkopuolista jäähdytystä käyttämättä. Sitten
seos konsentroidiin vakuumissa THF:n poistamiseksi ja
25 laimentamiseksi ja laimennettiin vedellä. Tuote pestiin
vedellä ja suodatettiin, jolloin saatiin 32,1 g otsikon
yhdistettä, sp. 182-184°C. (Kidemuodon muuttumista ha-
vaittiin 158°C:ssa). Tämä kiteytettiin uudelleen aseto-
nitriilistä, jolloin saatiin 25,5 g tuotetta, sp. 184,5-
30 185°C.

Esimerkki 3

(*dl*)-N,N-dimetyyli- ja (*dl*)-N-metyyli-4- $\overline{5}$ -(hydr-
oksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]bentseeni-
sulfonamidi



Liuosta, jossa oli 2,72 g (0,01 moolia) (dℓ)-4-5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli7bentseeni-sulfoniamidia 50 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia (DME) sisältäen 5 g kuivaa kaliumkarbonaattia, sekoitettiin 5 60°C:ssa lisättäessä 0,62 ml jodimetaania 10 ml:ssa DMF:a. Tämän lisäyksen jälkeen seosta pidettiin 60°C:ssa tunnin ajan ja sitten sitä konsentroitiin vakuuissa DMF:n tislaukseksi pois. Jäännös (3,7 g) liuotettiin dimetyyli-10 sulfoksidin ja kromatografioitiin silikageelillä, jolloin saatiin aikaisempaa jakeena 0,65 g (dℓ)-N,N-dimetyyli-4-5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli7bentseenisulfoniamidia, sp. 174-176°C. Tällöin saatiin myös toinen 1,05 g:n jae (dℓ)-N-metyyli-4-5-(hydroksimetyyli)-15 2-okso-oksatsolidin-3-yyli7bentseenisulfoniamidia, sp. 164-166°C.

Esimerkki 4

(dℓ)-4-5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli7bentseenisulfonyyli-atsidi ($R_1 = N_3, R_5 = H$)
20 Liuos, jossa oli 10 g natriumatsidia 20 ml:ssa vettä, lisättiin 200 ml:aan reagenssilaatua olevaa asetonia ja sitten jäähdytettiin -5°C:seen. Liuokseen lisättiin 19 gramman erä (dℓ)-4-5-(trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli7bentseeni-sulfonyyli-25 kloridia (valmistettu esimerkin 1 mukaisesti), pitämällä seoksen lämpötila 0°C:n alapuolella. Kun seosta oli sekoitettu tunnin ajan, sen annettiin olla paikoillaan yön ajan. Asetoni poistettiin vakuuissa, lisättiin vettä ja tuote suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä, jolloin 30 saatiin 12,8 g tuotetta, sp. 108-110°C. Tätä tuotetta sekoitettiin 250 ml:n kanssa asetonitriiliä 25°C:ssa ja suodatettiin vähäisen kiinteän aineen poistamiseksi. Asetonitriili haihdutettiin pois ja kiteytynyt tuote suodatettiin erilleen, saannon ollessa 12,3 g. Tämä tuote 35 kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 6,0 g otsikon yhdistettä, sp. 112-113°C.

Esimerkki 5

ℓ -4- $\sqrt{5}$ - (hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-
 3-yyli \int bentseenisulfonyyli-atsidi ($R_1 = N_3$, $R_5 = H$)
 Liuos, jossa oli 5 g natriumatsidia 10 ml:ssa vet-
 5 tä, lisättiin 100 ml:aan reagenssilaatua olevaa asetonia
 ja sitten jäähdytettiin -5°C :seen. Pitämällä seoksen läm-
 pötila välillä $-5 - 0^{\circ}\text{C}$ lisättiin 7 gramman erä ℓ -4- $\sqrt{5}$ -
 (trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli \int -
 bentseenisulfonylikloridia (valmistettu kuten esimerkis-
 10 sä 2). Kun seosta oli sekoitettu tunnin ajan 0°C :ssa ja
 annettu olla paikoillaan yön ajan, asetoni poistettiin
 vakuumissa. Lisättiin vettä ja kiinteä aine suodatet-
 tiin erilleen ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 4,8 g
 tuotetta, sp. $136-138^{\circ}\text{C}$. Tämä kiinteä aine kiteytettiin
 15 uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 4 g otsikon
 yhdistettä, sp. $137-138^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 6

ℓ -4- $\sqrt{5}$ - (hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-
 3-yyli \int -N-metyylibentseenisulfoniamidi ($R_1 =$
 20 NHCH_3 , $R_5 = H$)
 Liuosta, jossa oli 10 ml metyyliamiinia 200 ml:ssa
 kuivaa tetrahydrofuraania (THF), sekoitettiin lisättäessä
 6,3 g ℓ -4- $\sqrt{5}$ - (trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatso-
 lidin-3-yyli \int bentseenisulfonylikloridia. Seos pidettiin
 25 tämän lisäyksen ajan -10°C :ssa tai tämän alapuolella ole-
 vassa lämpötilassa ja sitten sen annettiin kohota ympä-
 ristön lämpötilaan yön kuluessa sekoitettaessa. Kun THF
 oli poistettu vakuumissa, lisättiin vettä ja valkea kiin-
 teä aine suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä, jolloin
 30 saatiin 4,41 g tuotetta, sp. $137-142^{\circ}\text{C}$. Kiteyttämällä
 uudelleen asetonitriilistä saatiin 3,83 g otsikon yhdis-
 tettä, sp. $137-138^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 7

Käyttämällä esimerkin 6 menetelmää voidaan valmis-
 35 taa (ℓ)-4- $\sqrt{5}$ - (hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/-

N-n-butyylibentseenisulfoniamidia ($R_1 = \text{NH-}\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_5 = \text{H}$) käyttämällä metyyliamiinin asemesta 4 ml n-butyyliamiinia.

Esimerkki 8

5 Käyttämällä esimerkin 6 menetelmää voidaan valmistaa (l)-N,N-n-dibutyyli-4-l5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yylil7bentseenisulfoniamidia ($R_1 = \text{N}(\underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9)_2$, $R_5 = \text{H}$) käyttämällä metyyliamiinin asemesta 5,5 ml di-n-butyyliamiinia.

10 Esimerkki 9

l-4-l5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yylil7-N-syklopropyylibentseenisulfoniamidi ($R_1 = \text{NH-}\langle \rangle$, $R_5 = \text{H}$)

15 Liuosta, jossa oli 6 ml syklopropyyliamiinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin jäähähteessä pitämällä lämpötila 30°C:n alapuolella lisättäessä 9,3 g l-4-l5-(trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yylil7bentseenisulfonyylikloridia (katso esimerkkiä 2). Seosta sekoitettiin tunnin ajan, tetrahydrofuraani poistettiin vakuumissa ja jäännös laimennettiin vedellä ja tehtiin happameksi laimealla suolahapolla. Kiinteä aine suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Otsikon yhdisteen saanto oli 7,06 g, sp. 129-147°C. Tämä kiteytettiin 30 ml:sta asetonitriiliä, jolloin saatiin 2,0 g tuotetta, sp. 161,8-163,4°C.

Esimerkki 10

l-4-l5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yylil7-N-metoksibentseenisulfoniamidi ($R_1 = \text{NHCH}_3$, $R_5 = \text{H}$)

30 Liuosta, jossa oli 3 ml metoksiamiinia (0-metyylihydroksyyliamiinia) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoitettiin ja jäädytettiin -5 - +10°C:ssa lisättäessä 15 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 4,4 g l-4-l5-(trifluoriasetoksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yylil7bentseenisulfonyylikloridia (katso esimerkkiä 2) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Eroittui valkeata kiinteätä ainetta. Seok-

sen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan ja suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin väritöntä hartsia. Tämä (4,5 g) kromatografioitiin käyttämällä valmistetta Water Co. Prep-500 ja käyttämällä liuotinseosta jossa oli 45 % asetonitriiliä/55 % dikloorimetaania. Viides fraktio (1,8 g) kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,04 g otsikon yhdistettä, sp. 129,6-131,5°C. Tätä kiehutettiin 13 ml:n kanssa etyyliasetaatia, jäädytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,73 g tuotetta, sp. 130-132,5°C.

Esimerkki 11

(dℓ)-N,N-dikloori-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyliℓ-bentseenisulfoniamidi ($R_1 = \text{NCl}_2$, $R_5 = \text{H}$)

Seosta, jossa oli 2 gramman erä (dℓ)-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyliℓ-bentseenisulfoniamidia seoksena 10 ml:n kanssa vettä ja 50 ml:n kanssa dikloorimetaania, sekoitettiin jäähauteessa ja lisättiin 27 ml 5,25-prosenttista natriumhypokloriittia (Clorox).
 Kaikki kiinteä aine liukeni ja muodostui sakkaa. Suodatettu dikloorimetaaniliuos erotettiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,54 g otsikon yhdistettä, sp. 121,5-123°C, hajoten. 1,24 gramman lisäerä oli kiinteätä liukenematonta ainetta ja sen infrapuna-
 näkäyrä oli sama kuin edellä mainitun näytteen.

Esimerkki 12

(ℓ)-N,N-dikloori-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyliℓ-bentseenisulfoniamidi

Suspensiota, jossa oli 1,00 g (ℓ)-4-ℓ5-hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyliℓ-bentseenisulfoniamidia millilitrassa vettä, sekoitettiin jäähauteessa lisättäessä 13,5 ml 5,25-prosenttista natriumhypokloriittia (Clorox). Sitten liuos tehtiin lievästi happameksi lisäämällä etikkahappoa; tuote erottui valkeina kiteinä (1,24 g), sp. 124,5-125,5°C.

Esimerkki 13

(dℓ)-N-kloori-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/bentseenisulfoniamidi, natriumsuola (R = NClNa, R₅ = H)

5 Seosta, jossa oli 2,0 g (dℓ)-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/bentseenisulfoniamidia 10 ml:ssa vettä, sekoitettiin jäähauteessa lisättäessä 13,5 ml 5,25-prosenttista natriumhypokloriittia (Clorox). Kiinteä aine liukeni ja sitten eroittui kiteitä. Nämä suodatettiin erilleen ja pestiin pienellä määrällä kylmää vettä ja kuivattiin. Otsikon yhdisteen saanto oli 1,97 g (hajaantuu lämmitettäessä 138°C:n yläpuolella).

Esimerkki 14

15 (ℓ)-N-kloori-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/bentseenisulfoniamidi, natriumsuola Seosta, jossa oli yksi gramma (ℓ)-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/bentseenisulfoniamidia 1 ml:ssa vettä, sekoitettiin jäähauteessa lisättäessä 6,5 ml natriumhypokloriittia (Clorox, 5,25-prosenttista 20 natriumhypokloriittia). Kiinteä aine liukeni, ja sitten kiteytyi valkeata kiinteätä ainetta. Tuote suodatettiin erilleen ja pestiin kerran pienellä määrällä jäävettä (1,15 g), sp. 165-167°C (hajoten).

Esimerkki 15

25 (dℓ)-N-{4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/fenyylisulfonyyli}-S,S-dimetyylisulfiiliimiini (R₁ = N = S(CH₃)₂, R₅ = H) Suspensiota, jossa oli 2,00 g (dℓ)-4-ℓ5-(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli/bentseenisulfoniamidia 30 10 ml:ssa vettä, sekoitettiin ja lisättiin 11,5 ml 5,25 prosenttista natriumhypokloriittia (Clorox). Lähes kaikki kiinteä lähtöaine liukeni. Liuos suodatettiin ja lisättiin 25 ml etanolia ja sen jälkeen 10 ml dimetyylisulfidia. Seosta sekoitettiin hyvin kolmekymmentä minuuttia ja sitten se konsentroitiin värittömäksi lasimaiseksi aineeksi. 35

Tuote liuotettiin asetonitriiliin ja kromatografioitiin käyttämällä valmistetta Waters Prep-500 HpLc. Puh-
taan otsikon yhdisteen saanto oli 1,74 g sp. 162,5-164,5°C
(kiteiden muuttumista havaittiin 136°C:ssa).

5 Esimerkki 16

(dℓ)-3-4-hydratsiinosulfonyyli)fenyyli-5-(hydr-
oksimetyyli)-2-oksatsolidin-2-oni ($R_1 = \text{NHNH}_2$, $R_5 = \text{H}$)
30 gramman erä (dℓ)-4-5-(trifluoriasetoksimetyyli)-
2-okso-oksatsolidin-3-yyli-7-bentseenisulfonyylikloridia
10 lisättiin liuokseen, jossa oli 6 ml hydratsiinihydraat-
tia 300 ml:ssa tetrahydrofuraania ja jota pidettiin -10 -
0°C:ssa. Kolmenkymmenen minuutin sekoittamisen jälkeen
seoksen annettiin palautua ympäristön lämpötilaan. Tetra-
hydrofuraani haihdutettiin pois typpivirrassa, ja jäännös
15 laimennettiin vedellä ja suodatettiin. Saanto oli 11,81 g,
sp. 172-174°C hajoten. Tuote puhdistettiin liuottamalla
30 ml:aan dimetyylisulfoksidia, liuos suodatettiin ja
laimennettiin metanolilla; saanto 8,8 g, sp. 173°C hajoten.

Esimerkki 17

20 (dℓ)-4-5-(asetoksimetyyli-2-okso-oksatsolidin-3-
yyli-7-bentseenisulfoniamidi ($R_1 = \text{NH}_2$, $R_5 = \text{OCH}_3$)
Seosta, jossa oli 19,3 g (0,10 moolia) (dℓ)-5-
(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-2-oksatsolidinonia, 50 ml
asetonitriiliä, 11 ml etikkahappoanhydridiä ja 0,1 g
25 4-dimetyyliaminopyridiiniä, kiehutettiin 30 minuuttia.
Tämä seos konsentroidiin vakuumissa, jolloin saatiin raa-
kaa öljyä, jonka IR:n ja NMR:n perusteella todettiin si-
sältävän (dℓ)-5-(hydroksimetyyli)-3-fenyyli-2-okso-oksat-
solidinoni-asetaattia.

30 Öljy lisättiin 130 ml:aan kloorisulfonihappoa, se-
koitettiin ympäristön lämpötilassa kaksi tuntia ja kaadet-
tiin sitten kolmeen litraan jäätä. Jällelle jäänyt öljy
uutettiin metyleenikloridiin ja kuivattiin natriumsulfaa-
tilla. Metyleenikloridiliuos konsentroidiin ja jällelle
35 jäänyt öljy (10,9 g) lisättiin seokseen, jossa oli 300 ml
THF:a ja 60 ml väkevää ammoniumhydroksidia jäädytettynä

-10 - 0°C:seen. THF poistettiin vakuuissa, ja jäännös laimennettiin vedellä ja suodatettiin, jolloin saatiin 8,8 g tuotetta, sp. 196,5-197°C. Kiteytettäessä uudelleen asetonitriilistä saatiin 6,3 g otsikon yhdistettä,
 5 sp. 199-200°C.

Esimerkki 18

ℓ -5-hydroksimetyyli-3-fenyli-2-oksatsolidinoni

Osa A

(R)-(+)-1-bentsyyli glyserolia (48 g tai 0,263 moolia) valmistettiin menetelmin, jotka on esitetty artikkelissa S. Takano, E. Goto, M. Kirama ja Ogaswara, Heterocycles, 16, 381 (1981) ja siinä siteeratuissa viitteissä. Tämä tosyloitettiin viitatulla menetelmällä, jolloin saatiin 57,8 g väritöntä öljyä.

15 Seosta, jossa oli 37,1 g (0,15 moolia) N-fenyli-4-metyylibentseenisulfoniamidia 150 ml:ssa kuivaa DMF:a, sekoitettiin ja lisättiin 17 g kalium-t-butylaattia ja sen jälkeen 55 g edellä mainittua tosylaattia. Seosta lämmitettiin 95-100°C:ssa 15 tuntia. Seos kaadettiin
 20 jääveteen ja tuote uutettiin eetteriin. Eetteriliuos pestiin takaisin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla, jolloin saatiin 57,1 g tuotetta. Ohkokromatografaattinen analyysi silikageelillä osoitti siinä olevan kolme aineosaa ja hiukan sulfonianilidi-lähtöainetta. Nuo 57,1 g
 25 tuotetta liuotettiin 1,5 litraan eetteriä, sekoitettiin 100 ml:n kanssa 25-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta, ja suodatettiin Celite-suodatinpatjan läpi. Eetteriliuos konsentroitiin, jolloin saatiin 32,7 g öljyä. Tämä kromatografioitiin silikageeli-kolonneissa eluomalla seoksella 90 % tolueenia/10 % etyyliasetaattia kah-
 30 tena ajona, jolloin saatiin 17,02 g kiinteätä tuotetta, sp. 88-99°C. Tuote on 4-metyyli-N-fenyli-2-hydroksi-3-(fenyylimetoksi)propyyli-7-bentseenisulfoniamidia.

35 Liuosta, jossa oli 16,5 g (0,049 moolia) 4-metyyli-N-fenyli-2-hydroksi-3-(fenyylimetoksi)propyyli-7-bents-

eenisulfoniamidia 100 ml:ssa kuivaa 1,2-dimetoksietaania, sekoitettiin typen suojaamana lisättäessä liuos, jossa oli natriumnaftaleeni-radikaalianionia (valmistettu lisäämällä 20 ml 40-prosenttista natrium-metallin mineraaliöljydispersiota liuokseen, jossa oli 40 g naftaleenia 100 ml:ssa kuivaa 1,2-dimetoksietaania pitämällä seoksen lämpötila typen suojaamana välillä 25-40°C). Lisäämistä jatkettiin kunnes seoksen väri vaihtui ja oli tumman vihreä - musta. Lisäyksen päätyttyä lämpötilan annettiin kohota 40°C:seen. Kolmenkymmenen minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin 20 ml vettä ja sen jälkeen 125 ml 20-prosenttista rikkihappoa. Happameksi tehtäessä lämpötila pidettiin välillä 30-40°C. 1,2-dimetoksietaani poistettiin tislaamalla vakuuissa. Vesiliuos ja jäännös uutettiin kuusi kertaa tolueenilla, kaksi kertaa metyleenikloridilla ja sitten huuhdeltiin typellä metyleenikloridin poistamiseksi. Sitten vesiliuos kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin viisi kertaa metyleenikloridilla. Uutteet kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 6,0 g väritöntä öljyä. Tämä tuote on d-3-fenyylimino-1,2-propaanidiolia.

6,0 gramman (0,036 moolia) erä d-3-fenyylimino-1,2-propaanidiolia yhdistettiin 10 ml:n kanssa 1,2-dimetoksietaania ja 5 ml:n kanssa dietylikarbonaattia ja kiehutettiin. Kiehuvaan liuokseen lisättiin 0,1 g natriummetylaattia. Kymmenen minuutin kuluttua erottui kiinteätä ainetta ja lisättiin vielä 5 ml 1,2-dimetoksietaania. Kiehuttamista jatkettiin kolmekymmentä minuuttia, minkä jälkeen lisättiin yksi ml etikkahappoa ja seos konsentroitiin vakuuissa, jolloin jällelle jäi 7,2 g kiinteätä ainetta. Tämä uutettiin kuumalla asetonitriilillä, ja asetonitriili haihdutettiin pois, jolloin saatiin 1,8 g otsikon yhdistettä, sp. 136,5-138°C. Tuotteen optinen merkintätapa $[\alpha]_D^{25}$ on -67,1° (C=1 asetonitriilissä).

Osa B

1820 ml:n erä aniliinia lämmitettiin sekoittaen N_2 :n suojaamana $80-85^{\circ}C$:seen. Tähän lisättiin hitaasti 265 ml tuoreeltaan tislattua glysidolia sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi $85-90^{\circ}C$:ssa. Kun ensimmäiset 40-100 ml glysidolia oli lisätty, ulkopuolinen lämpölähde poistettiin ja reaktiolämpötilaa valvottiin sen jälkeen lisäysnopeuden avulla ja tilapäisesti jäädyttämällä. Lisäyksen päätyttyä käytettiin lämmitystä lämpötilan pitämiseksi kahden tunnin ajan $80-90^{\circ}C$:ssa. Tuote, (dℓ)-3-fenyylimino-1,2-propaanidioli, tislattiin lyhyen kolonnin läpi 4,0-4,5 mm:n paineessa aniliinin poistamiseksi, joka tislautui $50-55^{\circ}C$:ssa, (1,5 l saatiin takaisin). Tuote tislattiin 0,05 mm:n vakuuissa, kp. $132-135^{\circ}C$; saanto 588 g väritöntä viskoosista öljyä. Liuosta, jossa oli 1201 g (7,18 moolia) (dℓ)-3-fenyylimino-1,3-propaanidiolia 1,9 litrassa kloroformia, sekoitettiin ja lisättiin 600,1 g (3,95 moolia) ℓ-manteli-happoa. Seosta lämmitettiin kiehua kiinteän aineen liuottamiseksi. Sen jälkeen sen annettiin jäähtyä hitaasti, suolan erottuessa kiteinä. Huoneen lämpötilan saavuttamisen jälkeen kiinteä aine suodatettiin erilleen ja pestiin sekoittaen sitä kloroformin kanssa kolme kertaa. Kuivattu saalis oli 868 g (d)-3-fenyylimino-1,2-propaanidioli-(l)-mandelaattia, sp. $86-87^{\circ}C$. Tämä kiteytettiin uudelleen kiehattamalla 2,8 litran kanssa kloroformia, jäädyttämällä hitaasti ja suodattamalla, ja pesemällä kolme kertaa kloroformilla, jolloin saatiin 754 g tuotetta, sp. $87-88^{\circ}C$.

Suspensiota, jossa oli 845 g (d)-3-fenyylimino-1,2-propaanidioli-(ℓ)-mandelaattia 300 ml:ssa vettä, sekoitettiin jäähauteessa lisättäessä kylmä liuos, jossa oli 108 g natriumhydroksidia 300 ml:ssa vettä. Liuos kylästettiin natriumkloridilla ja uutettiin sitten jatkuvasti dikloorimetaanilla. Uute konsentroidiin vakuuissa,

jolloin saatiin 446,9 g (d)-3-fenyyliamino-1,2-propaanidiolia, väritöntä öljyä. Tämän tuotteen optinen merkin-
tätapa oli $[\alpha]_D^{23} = +21^\circ$ (C=1 etanolissa, lukema 200 cm:n
putkessa).

5 Seosta, jossa oli 441,5 g (2,60 moolia) (d)-3-fenyyliamino-1,2-propaanidiolia, 325 ml dietyylikarbonaattia, 300 ml 1,2-dimetoksietaania, 40 g kaliumkarbonaattia ja 1 g natriummetoksidia, kiehutettiin kaksi tuntia. Tuon ajan kuluttua lisättiin vielä 20 g kaliumkarbonaattia.
10 3,5 tunnin kuluttua lisättiin vielä 50 ml dietyylikarbonaattia.

Kiehuttamista jatkettiin viisitoista tuntia. Ohkokromatograafinen analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti. Liuottimesta poistettiin va-
15 kuumissa noin puolet ja lisättiin 500 ml vettä ja 40 ml etikkahappoa. Valkea kiinteä aine suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä, 70-prosenttisella etanolilla ja eetterillä, jolloin saatiin 401,7 g otsikon yhdistettä, sp. 137,5-138,5°C. Tämä kiteytettiin litrasta 95-prosent-
20 tista etanolia, jolloin saatiin 368,1 g tuotetta, sp. 138,6-139,1°C. Se kiteytettiin uudelleen 700 ml:sta asetonitriiliä, jolloin saatiin 330,4 g tuotetta, sp. 138,5-139,5°C. Tuotteen optinen kierto $[\alpha]_D^{25} = -72,0$ (C=1 asetonitriilissä).

25 Esimerkki 19

(dℓ)-4- $\overline{5}$ -(bentsoyylioksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-bentseenisulfoniamidi ($R_1 = \text{NH}_2$,
 $R_5 = \text{OC}_6\text{H}_5$)

30 Liuosta, jossa oli 5,0 g (18,3 mmoolia) (dℓ)-4- $\overline{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli]-bentseenisulfoniamidia 50 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, sekoitettiin -8°C - 0°C:ssa jäädyttäen lisättäessä hitaasti 2,34 ml bentsoyylikloridia. Havaittiin lievää eksotermisuutta. Lisäyksen päätyttyä seoksen annettiin lämmitä 25°C:seen
35 ja sekoittamista jatkettiin kaksi tuntia. Lisättiin vielä

0,2 ml bentsoyylikloridia ja seoksen annettiin olla paikoillaan yön ajan. Sitten seos kaadettiin jäihin ja tuote kiteytyi. Se suodatettiin erilleen ja pestiin hyvin vedellä ja kuivattiin. Saanto oli 6,72 g. Tämä kiteytettiin uudelleen liuottamalla kuumaan dietyleeni-glykolidimetyylieetteriin, konsentroimalla puoleen tilavuudestaan ja antamalla seoksen olla paikoillaan; saanto 3,55 g, sp. 233-234°C.

Esimerkki 20

10 (dℓ)-4- $\sqrt{5}$ -(propionyylioksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli $\sqrt{7}$ -bentseenisulfoniamidi ($R_1 = \text{NH}_2$, $R_5 = \text{OC}_3\text{H}_7$)

Liuosta, jossa oli 5,0 g (18,3 mmoolia) (dℓ)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli $\sqrt{7}$ -bentseenisulfoniamidia 50 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, sekoitettiin jäähauteessa lisättäessä 1,60 ml propionyylikloridia. Seoksen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan ja annettiin olla paikoillaan yön ajan. Sitten se kaadettiin 200 ml:aan jäävettä, vesiseos tehtiin happameksi suolahapolla pitämällä seos kylmänä, ja kiteinen tuote suodatettiin erilleen ja pestiin kylmällä vedellä. Saanto oli 3,60 g, sp. 211-212,5°C. Tämä kiteytettiin uudelleen nitrometaanista, jolloin saatiin 3,32 g tuotetta, sp. 212-213,5°C.

25 Esimerkki 21

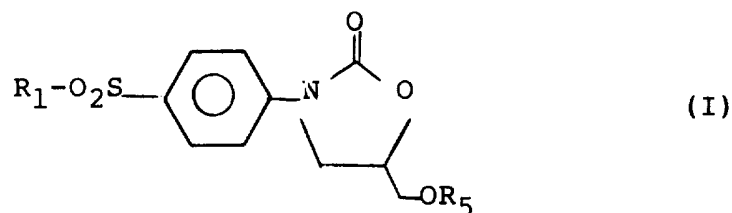
(dℓ)-meripihkahappo, monoesteri 4- $\sqrt{5}$ -hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli $\sqrt{7}$ -bentseenisulfoniamidin kanssa ($R_1 = \text{NH}_2$, $R_5 = \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)
 30 Liuosta, jossa oli 5,0 g (18,3 mmoolia) (dℓ)-4- $\sqrt{5}$ -(hydroksimetyyli)-2-okso-oksatsolidin-3-yyli $\sqrt{7}$ -bentseenisulfoniamidia 50 ml:ssa pyridiiniä ja 2,02 g meripihkahappoanhydridiä, sekoitettiin ja lämmitettiin kaksi tuntia 60°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan jäävettä ja pH säädettiin arvoon 3 lisäämällä väkevää suolahappoa
 35 (pitämällä seos kylmänä). Liuos kyllästettiin natriumklo-

ridilla ja uutettiin tetrahydrofuraanilla. Uute kuivattiin natriumsulfaattilla ja konsentroitiin, jolloin saatiin 7,96 g kiteitä. Kiinteä aine sekoitettiin 50 ml:aan vettä, ja lisättiin 20-prosenttista kaliumvetykarbonaattia kunnes pH oli 10. Sitten tuote suodatettiin erilleen ja suodoksen pH säädettiin takaisin arvoon 2 suolahapolla. Tuote suodatettiin erilleen ja kuivattiin, jolloin saanto oli 4,80 g, sp. 167-170°C.

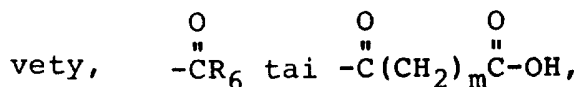
Tämän tuotteen natriumsuolaa valmistettiin suspensioimalla 2,4 g edellä mainittua kiinteätä ainetta 50 ml:aan vettä, lisäämällä 1-norm. NaOH:a kunnes pH oli 7, suodattamalla ja konsentroimalla vakuumissa, jolloin saatiin 2,35 g valkeata kiinteätä ainetta.

Patenttivaatimus

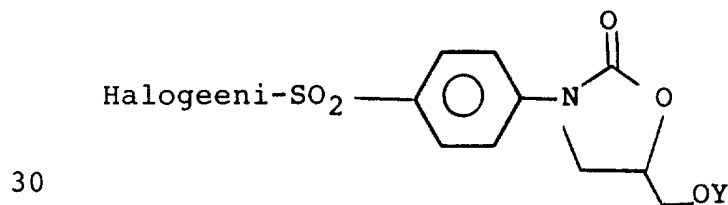
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten p-okso-oksatsolidinylibentseenisulfoniamidien valmistamiseksi, joiden kaava on



15 jossa R_1 on $-NR_2R_3$, $-N(OR_2)R_3$, $-N_3$, $-NHNH_2$, $-NX_2$, $-NXZ$ tai $-N=S(O)_nR_8R_9$, R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-4} -alkyyliä tai C_{3-8} -sykloalkyyliä, R_5 on

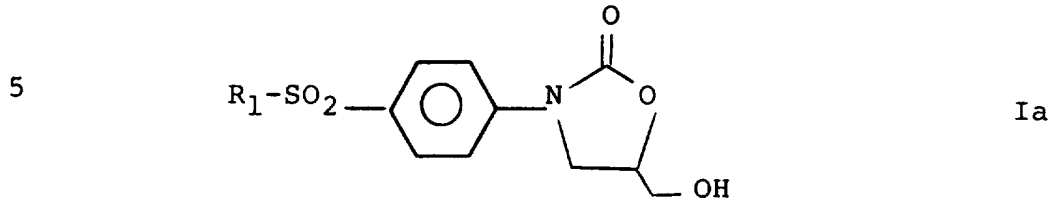


20 R_6 on aryyli tai C_{1-12} -alkyyli, R_8 ja R_9 tarkoittavat toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyliä tai ne muodostavat yhdessä ryhmän $-(CH_2)_p-$, X on Cl tai Br , Z on fysiologisesti hyväksyttävä kationi, m on 2 tai 3, n on 0 tai 1, ja P on 3, 4 tai 5, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, 25 jonka kaava on



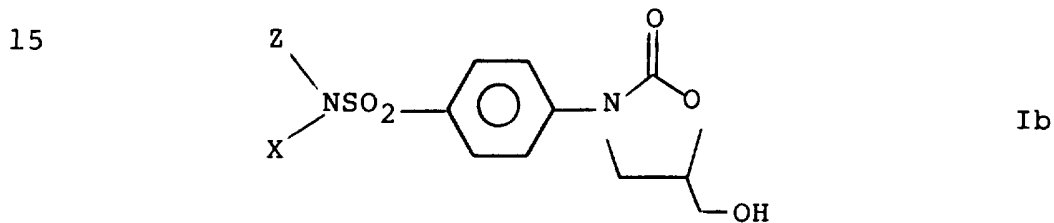
jossa Y on asyyli-ryhmän sisältävä substituentti, saatetaan kosketukseen reagenssin kanssa, joka on amiini 35 HNR_2R_3 tai $NH(OR_2)R_3$, atsidi-ioni $^-N_3$, tai hydratsiini,

joissa kaavoissa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



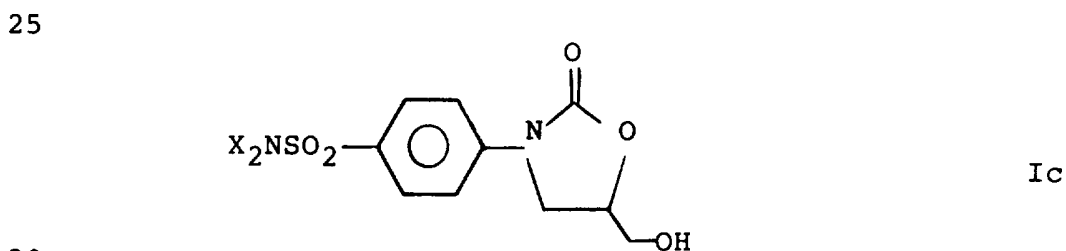
jossa $R_1 = NR_2R_3$, $N(OR_2)R_3$, N_3 tai $NHNH_2$, ja haluttaessa

10 A a) saatu kaavan Ia mukainen yhdiste, jossa $R_1 = NH_2$, saatetaan kosketukseen esimuodostetun hypohaliitin kanssa tai halogeenin ja emäksen kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

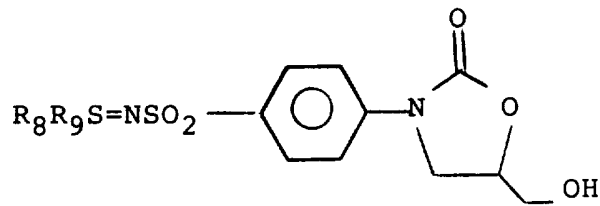


20 jossa $X = Cl$ tai Br ja Z on fysiologisesti hyväksyttävä kationi, ja haluttaessa

A b) saatu kaavan Ib mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen hypohaliitin kanssa pH-arvossa noin 4-8, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



30 jossa $X = Cl$ tai Br , tai saatu kaavan Ib mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen dialkyylisulfidin SR_8R_9 kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



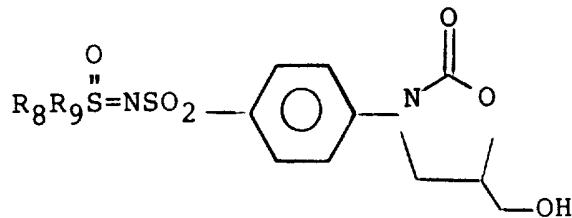
Id

5

ja haluttaessa

A c) saatu kaavan Id mukainen yhdiste hapetetaan, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

10



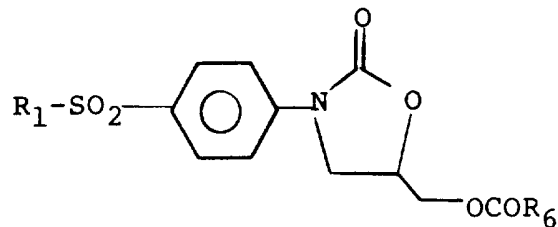
Ie

15

ja/tai haluttaessa

B) saatu kaavan Ia-Ie mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen happokloridin R_6COCl tai anhydridin $(R_6CO)_2O$ kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

20

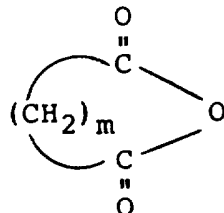


If

25

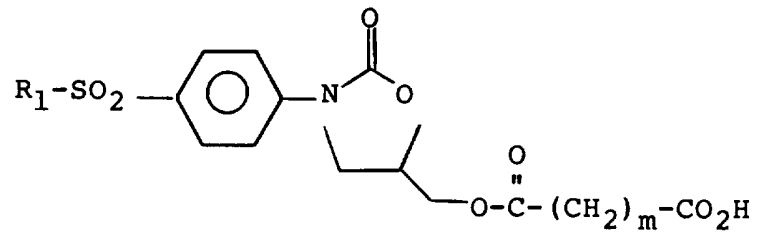
tai saatu kaavan Ia-Ie mukainen yhdiste saatetaan kosketukseen anhydridin kanssa, jonka kaava on

30



35 jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

5

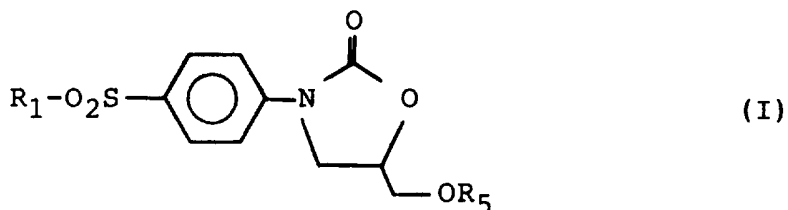


Ig

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara p-oxo-oxazolindinylbensensulfonamider med formeln

5



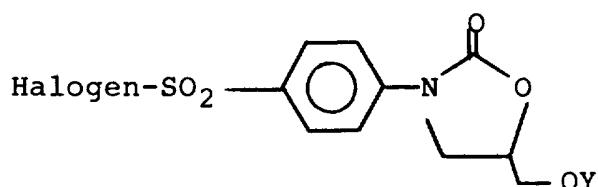
10

där R_1 är $-NR_2R_3$, $-N(OR_2)R_3$, $-N_3$, $-NHNH_2$, $-NX_2$, $-NXZ$ eller $-N=S(O)_nR_8R_9$, R_2 och R_3 betecknar oberoende av varandra väte, C_{1-4} -alkyl eller C_{3-8} -cykloalkyl, R_5 är väte,

15 $-\overset{\text{O}}{\parallel}CR_6$ eller $-\overset{\text{O}}{\parallel}C(CH_2)_m\overset{\text{O}}{\parallel}C-OH$, R_6 är aryl eller C_{1-12} -alkyl, R_8 och R_9 betecknar oberoende av varandra C_{1-4} -alkyl eller de bildar tillsammans en grupp $-(CH_2)_p$, X är Cl eller Br, Z är en fysiologiskt godtagbar katjon, m är 2 eller 3, n är 0 eller 1 och p är 3, 4, eller 5, k ä n n e t e c k n a t

20 därav, att en förening med formeln

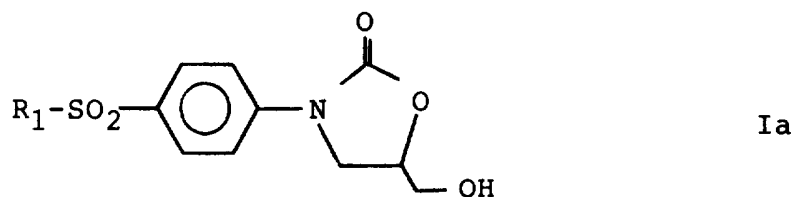
25



där Y är en substituent innehållande en acylgrupp, bringas i kontakt med ett reagens, som är en amin HNR_2R_3 eller $NH(OR_2)R_3$, azidjon \bar{N}_3 , eller hydrazin, i vilken formler

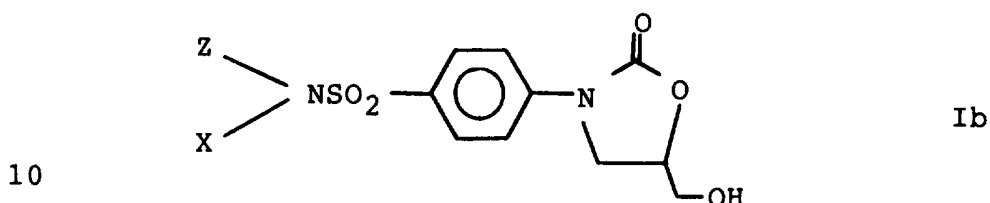
30 R_2 och R_3 betecknar samma som ovan, varvid erhålls en förening med formeln

35



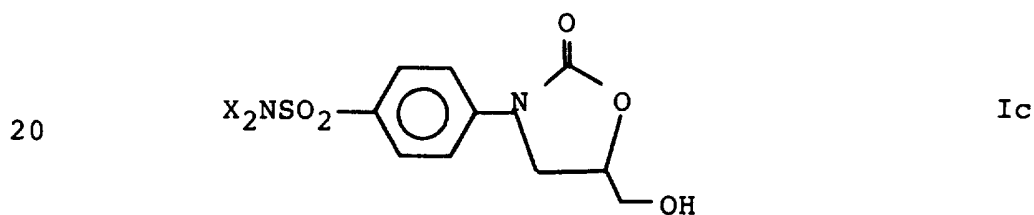
där $R_1 = NR_2R_3$, $N(OR_2)R_3$, N_3 eller $NHNH_2$, och, om så önskas,

A a) bringas en erhållen förening med formeln Ia,
 där $R_1 = NH_2$, i kontakt en på förhand bildad hypohalit el-
 ler med en halogen och en bas, varvid erhålls en förening
 5 med formeln

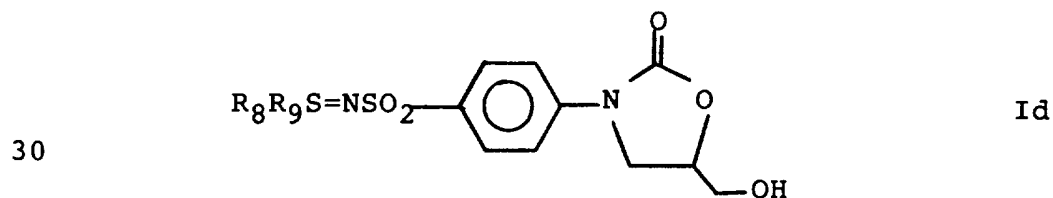


där $X = Cl$ eller Br och Z är en fysiologiskt godtagbar kat-
 jon, och, om så önskas,

A b) bringas en erhållen förening med formeln Ib i
 15 kontakt med en hypohalit vid ett pH-värde av 4-8, varvid
 erhålls en förening med formeln

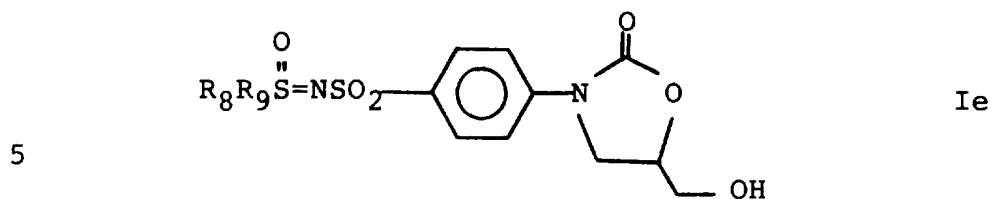


där $X = Cl$ eller Br , eller bringas en erhållen förening med
 formeln Ib i kontakt med en dialkylsulfid SR_8R_9 , varvid
 25 erhålls en förening med formeln



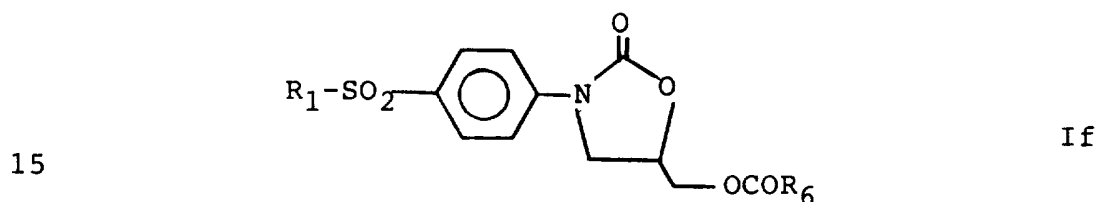
och, om så önskas,

A c) oxideras en erhållen förening med formeln Id,
 varvid erhålls en förening med formeln



och/eller, om så önskas,

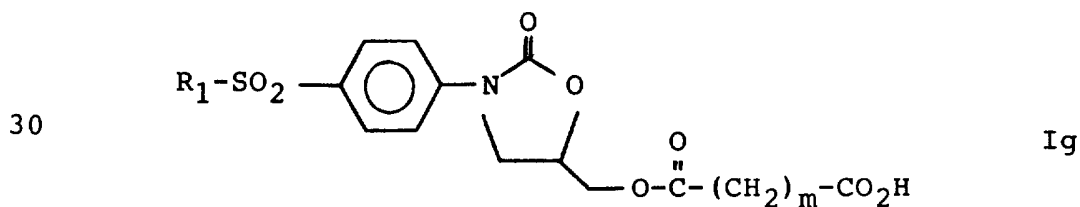
B) bringas en erhållen förening med formeln Ia-Ic
i kontakt med en syraklorid R_6COCl eller en anhydrid
10 $(R_6CO)_2O$, varvid erhålls en förening med formeln



eller bringas en förening med formeln Ia-Ie i kontakt med
en anhydrid med formeln



25 varvid erhålls en förening med formeln



Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-
ansökningar: 821389 (C 07 D 263/26).