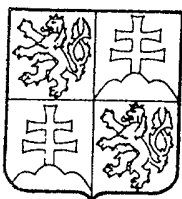


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 469

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 143/78 371/00
A 61 K 31/18

(21) PV 2073-87.U
(22) Přihlášeno 26 03 87
(30) Právo přednosti od 29 03 86
DE (P 36 10 643.7)

(40) Zveřejněno 12 02 90
(45) Vydáno 19 08 91

(72) Autor vynálezu

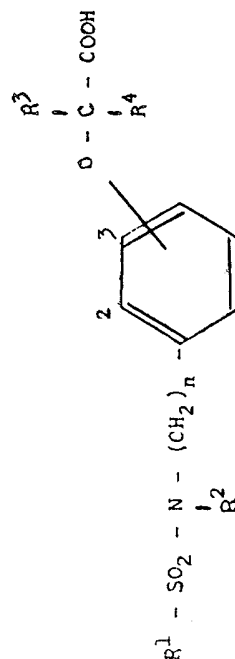
(73) Majitel patentu

WITTE ERNST-CHRISTIAN RNDr., MANNHEIM,
WOLFF HANS PETER RNDr., HIRCHBERG-GROSS-
SACHSEN,
STEGMEIER KARLHEINZ RNDr., HEPPENHEIM,
PILL JOHANNES RNDr. MUDr., LEIMEN (DE)
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (DE)

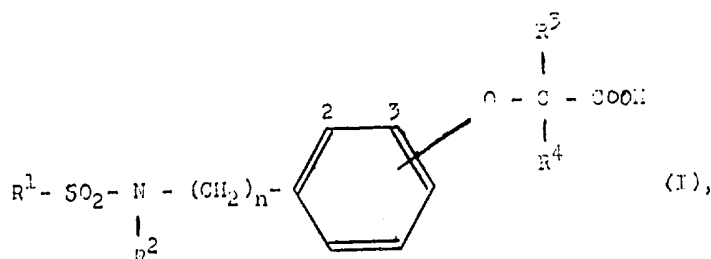
(54)

Způsob výroby derivátů kyseliny fenoxalkylkarboxylové

(57) Řešení se týká způsobu výroby derivátů kyseliny fenoxalkylkarboxylové abecného vzorce I, ve kterém se nachází sulfonyl-aminoalkyllová skupina v poloze orto- nebo meta- ke skupině fenoxalkylkarboxylové a ve kterém značí R^1 fenyllovou nebo bifenyllovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány, R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu, benzylovou skupinu, alkyloxylovou skupinu nebo benzoxylovou skupinu, R^3 a R^4 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu a n značí číslo 1 až 3, jakož i jejich fyziologicky neškodných solí, esterů a amidů. Uvedené látky se získávají reakcí aminu obecného vzorce II se sulfonovou kyselinou vzorce R^1-SO_2OH a se sloučeninou vzorce IV, kde X značí halogen a Y amidovou, nitrilovou, karbaldehydovou, hydroxymethylovou, aminomethylovou nebo formylovou skupinu. Připravované látky vykazují antagonistický účinek proti thromboxanu A_2 a proti prostaglandin-endoperoxidu.



Vynález se týká způsobu výroby derivátů fenoxalkylkarboxylových kyselin substituo-
vaných na fenylu v poloze 2- a 3- obecného vzorce I



ve kterém se nachází sulfonylaminoalkylová skupina v orto- nebo meta-poloze ke skupině fe-
noxyalkylkarboxylové kyseliny a ve kterém značí

R^1 fenylovou nebo bifenylovou skupinu, které mohou být jednou nebo několikrát substitu-
ovány halogenem, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, tri-
fluormethylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo fenylová
skupina může být jednou nebo několikrát substituována hydroxylovou skupinou, nitrosku-
pinou, alkylaminoskupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, dialkylaminoskupinou s 1 až 5
uhlíkovými atomy, acetylaminoskupinou, acetylovou skupinou nebo amidoskupinou,

R^3 a R^4 vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^2 vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu, alkan-
ylovou skupinu se 2 až 16 uhlíkovými atomy nebo benzoylovou skupinu a

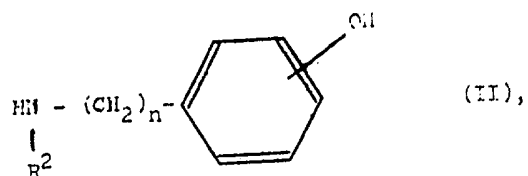
n číslo 1 až 3,

jakož i jejich fyziologicky neškodných solí, esterů a amidů.

V DE-OS č. 28 09 377 jsou popsány fenoxalkylkarboxylové kyseliny s účinkem snižují-
cím hladinu lipidů a potlačujícím agregaci trombocytů, které jsou substituovány v poloze
4-.

S překvapením bylo zjištěno, že také v poloze 2-, popřípadě 3- substituované derivá-
ty fenoxalkylkarboxylové kyseliny vykazují účinek snižující hladinu tuků a thromboxan- A_2 -an-
tagonistické působení.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle předloženého vynálezu vyrábějí tak, že se amin
obecného vzorce II



ve kterém mají R^2 a n výše uvedený význam,

popřípadě za intermediární ochrany aminoskupiny, popřípadě hydroxylové skupiny, nechá o
sobě známým způsobem reagovat v libovolném pořadí se sulfonovou kyselinou obecného vzorce
III



ve kterém má R^1 výše uvedený význam, popřípadě s jejím halogenidem nebo esterem, a se
sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam a

X značí atom halogenu a

Y značí amidovou skupinu, nitrilovou skupinu, karbaldehydovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, aminomethylovou skupinu nebo formylovou skupinu,

nečež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R^2 vodíkový atom, N-alkylují alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem, nebo N-acylují chloridem, anhydridem nebo esterem kyseliny a popřípadě se získané deriváty kyseliny obecného vzorce I převedou na volnou kyselinu nebo se popřípadě volná kyselina obecného vzorce I esterifikuje alkoholem nebo se převede na amid nebo fyziologicky neškodnou sůl.

Nové sloučeniny obecného vzorce I vykazují výborný antagonistický účinek proti thromboxanu A_2 , jakož i proti prostaglandin-endoperoxidu. Inhibují agregaci krevních destiček a zamezují konstriktci hladkého svalstva, jakož i bronchokonstriktci.

Uvedené vlastnosti z těchto sloučenin dělají cenná léčiva k aplikaci například při kardiovaskulárních chorobách a při asthma a pro profylaktiku krevního oběhu. Dále mohou být použity při transplantacích orgánů a dialyze ledvin a jsou vhodné k zabránění recidivy při chorobách žaludku. Obzvláštní význam spočívá v možnosti příznivého ovlivnění thrombotických procesů nebo jejich potlačení. Uvedené sloučeniny jsou dále vhodné pro aplikaci při poruchách periferního krevního oběhu a mohou se například použít při cerebrálních ischemických stavech.

Konečně mohou předmětné sloučeniny brzdit zabudovávání acetaátu do cholesterolu a jsou tedy vhodné k aplikaci při poruchách látkové přeměny tuků.

Jako estery karboxylových kyselin obecného vzorce I přicházejí v úvahu estery s nižšími jednomocnými alkoholy, jako je například methylalkohol nebo ethylalkohol, nebo s vícemocnými alkoholy, jako je například glycerol, jsou zde však zahrnuty také takové alkoholy, které obsahují ještě jiné funkční skupiny, například ethanolamin.

Amidy podle předloženého vynálezu, odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I, obsahují jako aminovou komponentu například amoniak, kyselinu p-aminobenzoovou, beta-alanin, etanolamin a 2-aminopropanol, přičemž tyto dosud jmenované mají být výhodné. V úvahu ale také přicházejí alkylaminy, jako je například isopropylamin nebo terc.-butylamin, dialkylaminy, jako je například diethylamin, dále cyklické aminy, jako je například morfolin, nebo 4-alkylpiperaziny, 4-aralkylpiperaziny a 4-arylpiperaziny, jako je například 4-methylpiperazin, 4-(4-chlorbenzyl)-piperazin nebo 4-(3-methoxyfenyl)-piperazin.

Výše uváděná definice sloučenin vyráběných podle předloženého vynálezu zahrnuje ale také všechny možné stereoisomery, jakož i jejich směsi.

Pro případ, že R^3 a R^4 značí alkylové skupiny, mohou fenoly obecného vzorce II nebo jejich reakční produkty reagovat se sulfonovou kyselinou obecného vzorce III také se směsí z alifatického ketonu, chloroformu a alkalického hydroxidu. Výhodně se tato varianta způsobu používá pro výrobu derivátů kyseliny isomásebné, přičemž jako keton se používá aceton.

Způsob podle vynálezu se provádí výhodně ve dvou stupních. Kondenzace sloučenin obecného vzorce II se sulfonovými kyselinami obecného vzorce III nebo jejich deriváty na straně jedné a sloučenina obecného vzorce IV na straně druhé, se výhodně provádí tak, že

se nejdříve obě reaktivní skupiny sloučeniny obecného vzorce II blokují lehce odštěpitelnými ochrannými skupinami, získaná sloučenina se nechá reagovat se sulfonovou kyselinou obecného vzorce III nebo s jejím derivátem, popřípadě se sloučeninou obecného vzorce IV, ochranné skupiny se opět odštěpí a nakonec se tento reaktivní meziprodukt nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV, popřípadě obecného vzorce III. Výhodný je postup, při kterém se nejprve nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, chráněná na aminoskupině, se sloučeninou obecného vzorce IV. Po odštěpení ochranné skupiny se nechá proběhnout reakce se sulfonovou kyselinou obecného vzorce III nebo s jejím derivátem.

Namísto volných aminů obecného vzorce II se mohou při reakci použít také jejich soli.

Jako reaktivní deriváty sulfonových kyselin obecného vzorce III přicházejí v úvahu obzvláště halogenidy, jakož i estery. Reakce halogenidů sulfonových kyselin se sloučeninami obecného vzorce II se provádějí účelně za přídavku činidla vázajícího kyseliny, jako je například acetát alkalického kovu, hydrogenuhličitán sodný, uhličitán sodný, fosforečnan sodný, oxid vápenatý, uhličitán vápenatý nebo uhličitán hořečnatý. Tuto funkci mohou ale také převzít organické base, jako je například pyridin nebo triethylamin, přičemž jako inertní rozpouštědlo slouží například diethylether, benzen, methylenchlorid, dioxan nebo přebytek terciárního aminu.

Při použití anorganického činidla vázajícího kyseliny se jako reakční médium používá například voda, vodný ethylalkohol nebo vodný dioxan.

Pro reakci sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce IV se jako výhodné doporučuje převést nejprve aminoskupinu ve sloučenině obecného vzorce II na chráněnou skupinu, například na ftalimidovou skupinu, která se po reakci například s hydroxylaminem o sobě známým způsobem opět lehce odštěpí. Mohou se ale použít také jiné skupiny pro chránění aminoskupiny, známé z chemie peptidů, které se po reakci opět odštěpí. Výhodné je blokování aminoskupiny pomocí acylové skupiny, jako je formylová nebo acetylová skupina, které se po reakci se silnou zásadou, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo také s vodnými minerálními kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, mohou opět lehce odštěpit.

Jako reaktivní sloučenina obecného vzorce IV přichází v úvahu obzvláště taková, u které značí X anion silné kyseliny, například kyseliny halogenvodíkové nebo sulfonové.

Reakce se může dále zlepšit tak, že se fenolická hydroxyskupina ve sloučenině obecného vzorce II převede například reakcí s alkoholátem sodným na fenolát. Reakce obou komponent se provádí v rozpouštědle, jako je například toluen nebo xylen, methylethylketon nebo dimethylformamid, výhodně za tepla.

Případná dodatečná H-alkylace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R^2 vodíkový atom, se může provádět o sobě známými metodami výhodně tak, že se sloučenina, kde substituent R^2 značí vodíkový atom, nechá reagovat s alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem za přítomnosti činidla vázajícího kyseliny, jako je například hydroxid sodný.

Zavedení acylové skupiny R^2 do sulfonamidu obecného vzorce I ($R^2 = H$) se provádí za podmínek, které jsou pro acylace aminů běžné, totiž reakcí s aktivním derivátem karboxylové kyseliny, jako je například halogenid kyseliny, směsný anhydrid nebo aktivní ester, za přítomnosti inertního rozpouštědla a za přítomnosti base. Jako inertní rozpouštědlo přichází například v úvahu methylenchlorid, benzen, dimethylformamid a další.

Amidy odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I podle vynálezu se výhodně vyrábějí o sobě známými metodami z karboxylových kyselin nebo jejich reaktivních derivátů, jako jsou například halogenidy, estery, azidy, anhydridy nebo směsné anhydridy, reakcí s aminy. Jako aminové komponenty mohou přicházet v úvahu například amoniak, alkylaminy, dialkylaminy nebo také aminoalkoholy, jako je například ethanolamin a 2-aminopropa-

nol, jakož i aminokyseliny, jako je například kyselina p-aminobenzoová, beta-alanin a další. Jiné hodnotné aminové komponenty jsou alkylpiperaziny, aralkylpiperaziny a arylpiperaziny.

Pro výrobu solí s farmakologicky neškodnými organickými nebo anorganickými basemi, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid amonný, methylglukamin, morfolin nebo ethanolamin, se mohou nechat reagovat karboxylové kyseliny s odpovídajícími basemi. V úvahu přicházejí také směsi karboxylových kyselin s vhodnými uhlíčitany, popřípadě hydrogenuhlíčitany alkalických kovů.

Pro výrobu léčebných přípravků se sloučeniny obecného vzorce I smísí o sobě známým způsobem s vhodnými farmaceutickými nosnými substancemi, aromatickými látkami, chuťovými látkami a barvivy a zformují se například do tablet nebo dražé, nebo se za přídavku odpovídajících pomocných látek rozpustí nebo suspendují ve vodě nebo oleji, jako je například olivový olej.

Substance obecného vzorce I se mohou aplikovat v kapalně nebo pevně formě orálně a parenterálně. Jako injekční médium se může použít výhodně voda, přičemž jsou zde obsaženy pro injekční roztoky běžná stabilizační činidla, látky zprostředkující rozpouštění a/nebo pufry. Jako takové přísady je možno například jmenovat tartátové nebo borátové pufry, ethylalkohol, dimethylsulfoxid, komplexotvorná činidla, jako je například kyselina ethylendiamintetraoctová, vysokomolekulární polymery, jako je například polyethylenoxid pro regulaci viskozity, nebo polyethylenové deriváty sorbitanhydridů.

Pevné nosné látky jsou například škrob, laktosa, mannitol, methylcelulosa, mastek, vysokodisperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny, jako je kyselina stearová, želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearat hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky nebo pevné vysokomolekulární polymery, jako jsou polyethylenglykoly. Přípravky pro orální aplikaci mohou popřípadě obsahovat chuťové látky a sladidla.

Aplikovaná dávka závisí na stáří, zdravotním stavu a hmotnosti pacienta, na míře onemocnění a na druhu popřípadě současně prováděných ošetření, na četnosti aplikace a na typu požadovaného účinku. Obvykle činí denní dávka aktivní sloučeniny 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Normálně je účinná denní dávka 0,5 až 40 mg/kg a výhodná je dávka v rozmezí 1,0 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti při jedné nebo několika aplikacích, aby se dosáhlo požadovaných výsledků.

Následující příklady provedení ukazují některé varianty, kterých je možno použít pro přípravu sloučenin podle vynálezu. Tyto příklady však předložený vynález nikterak neomezuje.

Příklad 1

Kyselina 3-/2-(4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctová

a) 3-/2-(acetamino)ethyl/fenol

K roztoku ze 27,2 g (157 milimolů) 3-hydroxy-fenylethylaminu, 280 ml methylenchloridu a 47,6 g (470 milimolů) triethylaminu se za chlazení v ledové lázni přikapává roztok ze 24,6 g (313 milimolů) acetylchloridu a 30 ml methylenchloridu. Potom se reakční směs po dobu jedné hodiny míchá při teplotě místnosti, extrahuje se 2 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří. Olejovitý zbytek se smísí se 156 ml 2 N hydroxidu sodného a 320 ml methylalkoholu a reakční směs se pod ochrannou dusíkovou atmosférou zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 40 °C. Potom se oddestiluje methylalkohol, zbytek se zpracuje s aktivním uhlím a za chladu se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Nyní se produkt extrahuje methylenchloridem, do kterého bylo přidáno trochu acetonu, methylenchloridová fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Olejovitý surový produkt (výtěžek 23,3 g, 83 % te-

orie) se bez dalšího čištění dále zpracovává.

b) ethylester kyseliny 3-/2-(acetamino)ethyl/fenoxyoctové

Směs ze 23,3 g (130 milimolů) 3-/2-(acetamino)ethyl/fenolu, 230 ml butanonu, 26,1 g (186 milimolů) práškovitého bezvodého uhličitanu draselného se ponechá po dobu 8 hodin zahřívát pod zpětným chladičem, potom se horká reakční směs odsaje a promyje se butanem. Po odpaření rozpouštědla produkt vykrytalizuje. Rozetře se s těžkým benzinem (Ligroin), odsaje se a čistí se digerací těžkým benzinem. Výtěžek je 30,7 g (89 % teorie), teplota tání je 82 až 83 °C.

c) Kyselina 3-(2-aminoethyl)fenoxyoctová

Směs ze 23,6 g (89 milimolů) ethylesteru kyseliny 3-/2-(acetamino)ethyl/fenoxyoctové a 200 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 6 hodin pod zpětným chladičem, potom se přidá aktivní uhlí a reakční roztok se za horka odsaje. Po přidavku 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se reakční směs ponechá delší dobu stát v chladnu, odsaje se, promyje se studenou 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vysuší se přes hydroxid draselný. Výtěžek činí 12,0 g (58 % teorie) hydrochloridu; teplota tání 216 až 217 °C.

d) Ethylester kyseliny 3-(2-aminoethyl)fenoxyoctové

Směs z 10,7 g (46 milimolů) kyseliny 3-(2-aminoethyl)fenoxyoctové, 100 ml absolutního ethylalkoholu a na špičku špachtle kyseliny p-toluensulfonové se po dobu 3 hodin zahřívá pod zpětným chladičem, potom se reakční směs silně ochladí a vyloučené krystaly se odsají. Po rekrytalizaci z ethylalkoholu se získá 8,3 g (69 % teorie) hydrochloridu s teplotou tání 119 až 120 °C.

e) Ethylester kyseliny 3-/2-(4-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové

Ke směsi z 8,3 g (32 milimolů) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a 8,0 g (66 milimolů) triethylaminu se přidá při teplotě 0 °C za míchání 6,6 g (32 milimolů) 4-chlorbenzensulfonochloridu a reakční směs se míchá po dobu dalších tří hodin při teplotě 0 °C a dalších čtyř hodin při teplotě místnosti. Potom se směs extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a nakonec se odpaří. Po krytalizaci ze směsi toluenu a heptanu se získá 10,4 g (82 % teorie) substance s teplotou tání 65 až 66 °C.

f) Kyselina 3-/2-(4-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová

Směs ze 6,2 g (15,6 milimolů) ethylesteru, 40 ml 2 N hydroxidu sodného a 40 ml ethylalkoholu se po dobu tří hodin míchá při teplotě 60 °C, potom se ve vakuu odpaří ethylalkohol, extrahuje se alkalický roztok diethyletherem a potom se přidavkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové vysráží. Sraženina se odsaje, promyje se vodou a vykrytalizuje se z 50% ethylalkoholu. Výtěžek činí 5,1 g (88 % teorie), teplota tání 119 až 120 °C.

Analogickým způsobem se získá z hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a

a) 4-brom-benzensulfonfylchloridu:

ethylester kyseliny 3-/2-(4-brom-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 94 % teorie; teplota tání 76 až 77 °C (heptan + toluen) a z něj

kyselina 3-/2-(4-brom-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 97 % teorie; teplota tání 125 až 126 °C (vodný ethylalkohol)

b) 4-kyano-benzensulfonfylchloridu:

ethylester kyseliny 3-/2-(4-kyano-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Surový výtěžek kvantitativní, bezbarvá olejovitá kapalina; a z něj

kyselina 3-/2-(4-kyano-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;

- Výtěžek 81 % teorie, teplota tání 136 až 137 °C (vodný ethylalkohol);
- c) 3-chlor-benzensulfochloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(3-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Surový výtěžek kvantitativní, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(3-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 87 % teorie, teplota tání 117 až 118 °C, (vodný ethylalkohol);
- d) 2-methyl-benzensulfochloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(2-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 96 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(2-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 91 % teorie, teplota tání 116 až 117 °C (vodný ethylalkohol);
- e) 3-trifluormethyl-benzensulfonfylchloridu;
ethylester kyseliny 3-/2-(3-trifluormethyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 92 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(3-trifluormethyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 95 % teorie, teplota tání 114 až 115 °C (vodný ethylalkohol);
- f) 4-(4-chlorfenyl)-benzensulfochloridu;
ethylester kyseliny 3-/2-(4-(4-chlorfenyl)fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 86 % teorie, teplota tání 93 až 94 °C (butanol), a z něj
ethylester kyseliny 3-/2-(4-(4-chlorfenyl)fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 86 % teorie, teplota tání 147 až 148 °C (ledová kyselina octová);
- g) 3-methyl-benzensulfonfylchloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(3-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 60 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina; a z něj
kyselina 3-/2-(3-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 79 % teorie, teplota tání 131 až 132 °C (diethylether);
- h) 4-methyl-benzensulfonfylchloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(4-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 92 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(4-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 82 % teorie, teplota tání 119 až 120 °C (vodný ethylalkohol);
- i) 2-chlor-benzensulfonfylchloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(2-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 90 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(2-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 78 % teorie, teplota tání 137 až 138 °C (těžký benzin);
- k) 3-brom-benzensulfonfylchloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(3-brom-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 97 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(3-brom-fenoxyamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 60 % teorie, teplota tání 122 až 123 °C (diethylether);
- l) 2,3-dichlor-benzensulfonfylchloridu:
ethylester kyseliny 3-/2-(2,3-dichlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové;
Výtěžek 65 % teorie, bezbarvá olejovitá kapalina, a z něj
kyselina 3-/2-(2,3-dichlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;
Výtěžek 45 % teorie, teplota tání 141 až 142 °C (těžký benzin a diethylether);

m) 3,4-dichlor-benzensulfochloridu:

ethylester kyseliny 3-/2-(3,4-dichlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové;

Výtěžek 96 % teorie, teplota tání 65 až 67 °C (vodný ethylalkohol), a z něj

kyselina 3-/2-(3,4-dichlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctová;

Výtěžek 97 % teorie, teplota tání 143 až 144 °C (vodný ethylalkohol).

Příklad 2

Kyselina 3-/2-(fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctová

Zahřívá se směs z 1,6 g (50 milimolů) hydrochloridu kyseliny 3-(2-aminoethyl)-fenoctové, 200 ml vody a 60 milimolů uhličitanu draselného na teplotu 80 °C a za této teploty a za míchání se k této reakční směsi pomalu přidá 8,83 g (50 milimolů) benzen-sulfochloridu. Potom se reakční směs míchá další dvě hodiny při teplotě 80 °C, ochladí se a pH se upraví pomocí kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 2. Směs se ponechá stát v chladnu, potom se odsaje, promyje se ledovou vodou, vysuší se a ze směsi octanu ethyl-natého a těžkého benzínu se překrystalizuje.

Výtěžek činí 12,4 g (75 % teorie), teplota tání 78 až 79 °C.

Příklad 3

Kyselina 2-/2-(4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctová

a) 2-/2-(acetanino)ethyl/fenol

Smíchá se roztok 58 g (0,214) milimolů) hydrobromidu fenethylaminu v 500 ml vysuše-ného pyridinu za míchání a chlazení ledem po kapkách se 36 g (0,47 molů) acetylchlori-du. Potom se reakční směs míchá ještě tři hodiny a nalije se na led. Směs se potom zal-kalizuje koncentrovaným amoniakem a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické extrakty se vysuší a zahustí. Zbytek se rozetře s těžkým benzinem.

Výtěžek činí 30,9 g (81 % teorie);

teplota tání 133 až 136 °C.

b) Ethylester kyseliny 2-/2-(acetamino)ethyl/fenoxyoctové

24,7 g (138 milimolů) 2-/2-(acetamino)ethyl/fenolu se za míchání zahřívá po dobu 24 hodin pod zpětným chladičem se 38,1 g (0,276 molů) uhličitanu draselného, 34,6 g (0,207 molů) ethylesteru kyseliny bromoctové a 500 ml butanonu. Potom se organická sra-ženina odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek po odpaření se vyjme do methylenchlori-du, roztok se promyje 2 N hydroxidem sodným, vysuší se a odpaří

Výtěžek činí 31,7 g (87 % teorie),

bezbarvá olejovitá kapalina.

c) Kyselina 2-(2-aminoethyl)fenoxyoctová

Směs ze 39,5 g (148 milimolů) ethylesteru kyseliny 2-/2-(acetamino)ethyl/fenoxyoc-tové, 82,9 g (1,48 molu) hydroxidu draselného, 195 ml ethylalkoholu a 160 ml vody se zahřívá pod zpětným chladičem za míchání po dobu 48 hodin. Po ochlazení se hodnota pH upraví koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na 5 a vysrážený chlorid draselný se od-filtruje. Filtrát se zahustí a získá se jako zbytek 33,2 g hydrochloridu jako surový produkt, který obsahuje určité množství chloridu draselného.

d) Ethylester kyseliny 2-(2-aminoethyl)fenoxyoctové

23,4 g výše uvedeným způsobem získaného surového produktu se suspenduje ve 100 ml absolutního ethylalkoholu a za chlazení ledem se nasytí chlorovodíkem. Reakční směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti a potom se zahřívá po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Dále se směs odpaří, zbytek se vyjme do vody a vzniklý roztok se pře-čistí aktivním uhlím. Filtrát se odpaří a bezvodý zbytek se rozmíchá s absolutním ethyl-

alkoholem. Nerozpustný chlorid draselný se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se po rozetření se směsí ethyletheru a acetonu nechá vykrystalizovat.

Výtěžek činí 23,6 g (87 % teorie) hydrochloridu;
teplota tání 76 až 79 °C.

e) Ethylester kyseliny 2-/2-(4-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové

Smísí se směs ze 2,59 g (10 milimolů) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 2-(2-aminoethyl)fenoxyoctové, 3,0 g (30 milimolů) triethylaminu a 30 ml methylenchloridu za míchání při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C se 2,11 g (10 milimolů) 4-chlorbenzensulfochloridu. Potom se odstraní chladicí lázeň a reakční směs se míchá ještě po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Dále se přidá aktivní uhlí a odfiltruje se vysrážený hydrochlorid triethylaminu. Filtrát se promyje nejprve 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou a potom 0,5 N hydroxidem sodným a vodou, načež se vysuší a odpaří. Produkt se získá jako zbytek ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

Výtěžek činí 4,0 g (kvantitativní výtěžek).

f) Kyselina 2-/2-(4-chlor-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové

4,0 g (10 milimolů) esteru získaného postupem podle e) se rozpustí v 50 ml methylalkoholu a za míchání se smísí se 30 ml 1 N hydroxidu draselného. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 50 °C, načež se methylalkohol ve vakuu odpaří. Jako zbytek získaný vodný roztok se nejprve promyje diethyletherem, potom se přečistí aktivním uhlím a konečně se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená olejovitá kapalina se extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se přečistí aktivním uhlím, vysuší se a odpaří. Jako zbytek se získá bezbarvá olejovitá kapalina, která se ponechá po rozetření s těžkým benzinem krystalizovat.

Výtěžek činí 2,0 g (54 % teorie);
teplota tání 113 až 115 °C.

Analogickým způsobem se získá z ethylesteru kyseliny 2-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a) p-toluensulfonfylchloridu:

ethylester kyseliny 2-/2-(4-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

Výtěžek kvantitativní,

a z něj

kyselina 2-/2-(4-methyl-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová,

výtěžek činí 51 % teorie;

teplota tání 120 až 122 °C;

b) 4-methoxy-benzensulfonfylchloridu:

ethylester kyseliny 2-/2-(4-methoxy-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny a v kvantitativním výtěžku,

a z něj

kyselina 2-/2-(4-methoxy-fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová;

výtěžek činí 56 % teorie;

teplota tání 131 až 133 °C.

Příklad 4

Kyselina 2-/2-(fenylsulfonfylamino)ethyl/fenoxyoctová

Smísí se roztok 17,5 g (68 milimolů) hydrochloridu ethylesteru kyseliny 2-(2-aminoethyl)fenoxyoctové a 200 ml pyridinu za míchání při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C s 12,5 g (71 milimolů) benzensulfonfylchloridu. Potom se odstraní ledová lázeň a reakční směs se nejprve míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti a potom po dobu 6 hodin při teplotě

60 °C. Nakonec se směs vlije na led, vodná směs se okyslí a extrahuje se methylenchloridem. Spojené extrakty se vysuší a odpaří. Ve formě olejovité kapaliny se získá ethylester kyseliny 2-/2-(fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové.

Výtěžek činí 18,6 g (76 % teorie).

Směs ze 13,6 g (37 milimolů) tohoto esteru, 100 ml 1 N hydroxidu draselného a 150 ml methylalkoholu se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 60 °C. Potom se oddestiluje methylalkohol ve vakuu a vodný zbytek se okyslí. Získá se v názvu uvedená sloučenina, Výtěžek činí 8,6 g (69 % teorie);
teplota tání 130 až 133 °C.

Příklad 5

Kyselina 3-/2-(N-methyl-3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctová

Směs z 8,0 g (20,1 milimolu) ethylesteru kyseliny 3-/2-(3-chlor-fenylsulfonylamino)-ethyl/fenoxyoctové, 100 ml absolutního ethylalkoholu a 20,1 milimolu ethylátu sodného se odpaří do sucha, zbytek se rozpustí v 50 ml absolutního dimethylformamidu a k roztoku se přidá 2,85 g (20,1 milimolů) methyljodidu. Po tříhodinovém míchání při teplotě 80 °C se reakční směs ochladí, smíchá se s vodou a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, odpaří se a chromatografuje se na sloupci silikagelu za pomoci směsi methylenchloridu a methylalkoholu (99 : 1). Ve formě bezbarvé olejovité kapaliny se získá ethylester kyseliny 3-/2-(N-methyl-3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové.

Výtěžek činí 7,5 g (91 % teorie).

Zmýdelnění uvedeného esteru na karboxylovou kyselinu se provádí analogickým postupem, jako je uvedeno v příkladě 1 f).

Výtěžek činí 90 % teorie;

teplota tání 138 až 139 °C (ethylalkohol + voda 2 : 1).

Analogicky se získá z ethylesteru kyseliny 3-/2-(3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl-fenoxyoctové a benzylchloridu:

a) ethylester kyseliny 3-/2-(N-benzyl-3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny;

Výtěžek činí 90 % teorie;

a z něj

kyselina 3-/2-(N-benzyl-3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctová;

výtěžek činí 85 % teorie;

teplota tání 134 až 135 °C (ethylalkohol + voda 2 : 1),

a z ethylesteru kyseliny 3-/2-(4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové a n-oktylchloridu:

b) ethylester kyseliny 3-/2-(N-(n-oktyl)-4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny;

výtěžek činí 69 % teorie;

a z něj

kyselina 3-/2-(N-(n-oktyl)-4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl-fenoxyoctová;

výtěžek činí 98 % teorie;

teplota tání 68 až 69 °C (ethylalkohol + voda 2 : 1).

Příklad 6

Ethylester kyseliny 3-/2-(N-acetyl-3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové

K ledové směsi z 8,0 g (20,1 milimolů) ethylesteru kyseliny 3-/2-(3-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové, 100 ml methylenchloridu a 3,1 g (30,2 milimolů) triethyl-

aminu se během 15 minut přikape roztok 1,58 g (20,1 milimolů) acetylchloridu a 50 ml methylenchloridu. Potom se reakční směs míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti, extrahuje se 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Po chromatografii na sloupci silikagelu pomocí methylenchloridu se získá požadovaný ester ve formě bezbarvé olejovité kapaliny. Výtěžek činí 4,95 g (63 % teorie).

Analogickým způsobem se získá z ethylesteru kyseliny 3-/2-(4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové a

a) n-oktanoylchloridu:

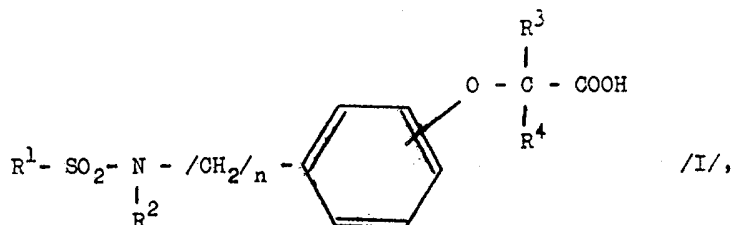
ethylester kyseliny 3-/2-(N-(n-oktanoyl)-4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny; výtěžek činí 67 % teorie a

b) n-hexadekanoylchloridu:

ethylester kyseliny 2-/2-(N-n-hexadekanoyl)-4-chlor-fenylsulfonylamino)ethyl/fenoxyoctové ve formě bezbarvé olejovité kapaliny; výtěžek činí 71 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů kyseliny fenoxyalkylkarboxylové obecného vzorce I



ve kterém se nachází sulfonylaminoalkylová skupina v poloze orto- nebo meta- ke skupině fenoxyalkylkarboxylové kyseliny a ve kterém značí

R^1 fenylovou nebo bifenylovou skupinu, které mohou být jednou nebo několikrát substituovány halogenem, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, nebo fenylová skupina může být jednou nebo několikrát substituována hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, dialkylaminoskupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, acetylaminoskupinou, acetylovou skupinou nebo amidoskupinou,

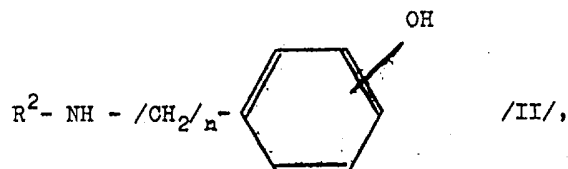
R^2 vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu, alkanoylovou skupinu se 2 až 16 uhlíkovými atomy nebo benzoylovou skupinu,

R^3 a R^4 vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

n číslo 1 až 3,

jakož i jejich fyziologicky neškodných solí, esterů a amidů, vyznačující se tím, že se ne-

chá reagovat amin obecného vzorce II



ve kterém mají R^2 a n výše uvedený význam, popřípadě za intermediární ochrany aminové skupiny, popřípadě hydroxyskupiny o sobě známým způsobem v libovolném pořadí se sulfonovou kyselinou obecného vzorce III



ve kterém má R^1 výše uvedený význam, popřípadě s jejím halogenidem nebo esterem, a se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam a

X značí atom halogenu a

Y značí amidovou skupinu, nitrilovou skupinu, karbaldehydovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, aminomethylovou skupinu nebo formylovou skupinu,

načež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R^2 vodíkový atom, N-alkylují alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem, nebo N-acylují chloridem, anhydridem nebo esterem kyseliny a popřípadě se získané deriváty kyseliny obecného vzorce I převeďou na volnou kyselinu nebo se popřípadě volná kyselina obecného vzorce I esterifikuje alkoholem nebo se převede na amid nebo fyziologicky neškodnou sůl.

2. Způsob výroby derivátů kyseliny fenoxylalkylkarboxylové obecného vzorce I, ve kterém se nachází sulfonylaminoalkylová skupina v orto- nebo meta- poloze ke skupině fenoxylalkylkarboxylové kyseliny a ve kterém značí

R^1 fenylovou nebo bifenylovou skupinu, které mohou být jednou nebo několikrát substituovány halogenem, kyanoskupinou, alkylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy a

R^2 , R^3 a R^4 a n mají výše uvedený význam, jakož i jejich fyziologicky neškodných solí, esterů a amidů, vyznačující se tím, že se nechá reagovat amin obecného vzorce II, ve kterém mají R^2 a n výše uvedený význam, popřípadě za intermediární ochrany aminové skupiny, popřípadě hydroxyskupiny o sobě známým způsobem v libovolném pořadí se sulfonovou kyselinou obecného vzorce III, ve kterém má R^1 výše uvedený význam, popřípadě s jejím halogenidem nebo esterem, a se sloučeninou obecného vzorce IV, ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam a X a Y rovněž výše uvedený význam, načež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R^2 vodíkový atom, N-alkylují alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem, nebo se N-acylují chloridem, anhydridem nebo esterem kyseliny a popřípadě se

získané deriváty kyseliny obecného vzorce I převedou na volnou kyselinu nebo se popřípadě volná kyselina obecného vzorce I esterifikuje alkoholem nebo se převede na amid nebo fyziologicky neškodnou sůl.