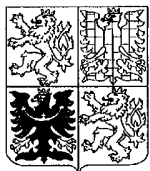


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 20.07.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 27.07.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/094315

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.10.2000
(Věstník č. 10/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2576

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 307/64

C 07 D 307/68

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Urban Frank John, Waterford, CT, US;
Jasys Vytautas John, Griswold, CT, US;

(74) Zástupce:

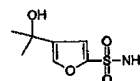
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

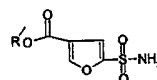
**Způsob a meziprodukty pro výrobu
furansulfonamidových sloučenin**

(57) Anotace:

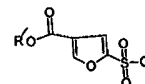
Způsob výroby sloučeniny vzorce I, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II, kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s methylovým Grinardovým činidlem v inertním rozpouštědle. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce III, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce V s elektrofilním sulfonacním činidlem a následně s chloračním činidlem a zachycovačem kyseliny. Sloučeniny obecného vzorce VI, kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Q představuje halogen, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu.



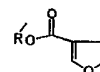
(I)



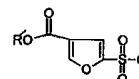
(II)



(III)



(V)



(VI)

01-1581-99-Ho

Způsob a meziprodukty pro výrobu furansulfonamidových
sloučenin

Oblast techniky

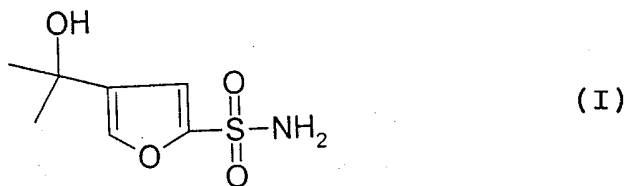
Vynález se týká způsobu a meziproduktů pro výrobu furansulfonamidových sloučenin, které jsou užitečné při syntéze inhibitorů IL-1.

Dosavadní stav techniky

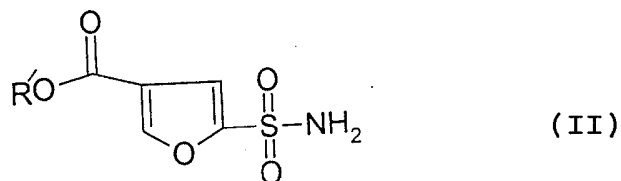
Arylsubstituované a heterosubstituované deriváty močoviny, jsou užitečné při léčení zánětů kloubů, centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, endokardia, perikardia, plic, očí, uší, kůže a urogenitálního systému. Role interleukinu-1, jako důležitého mediátoru zánětu, je založena na řadě studií demonstrujících prozánětlivou aktivitu tohoto cytokinu. Tyto účinky se manifestují jako stimulace resorpce chrupavky, indukce stimulace leukocytů a odpovědi v podobě akutní fáze, horečka a stav podobný šoku. Změny zprostředkované vazbou IL-1 ke svým receptorům zahrnují regulaci adhezních molekul a chemokinů, stimulaci syntézy metalloproteasy, zvýšenou syntézu cyklooxygenasy-2 a fosfolipasy A2, a tedy zvýšenou produkci prostaglandinu, indukci synthasy oxidu dusného, a tudíž zvýšení produkce oxidu dusného a stimulaci syntézy IL-6 vedoucí ke změnám v syntéze proteinů akutní fáze. Při odpovědi na zánětlivé stimuly jsou monocyty a makrofágy produkovány dvě zvláštní formy IL-1 (IL-1 α a IL-1 β). To je popsáno v US patentové přihlášce pořadové číslo 60/036,979.

Podstata vynálezu

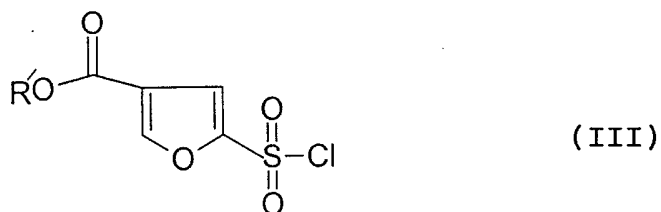
Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučeniny
vzorce I



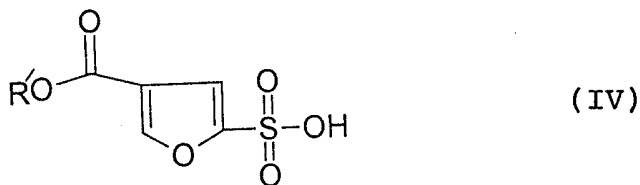
jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje reakci sloučeniny
obecného vzorce II



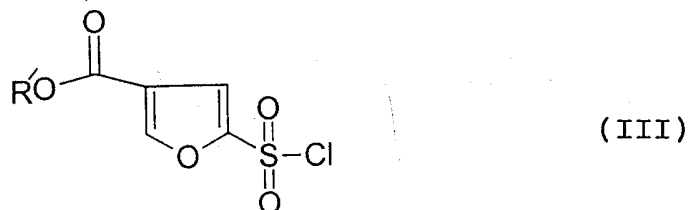
kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
s methylovým Grignardovým činidlem v inertním rozpouštědle.
Podle tohoto vynálezu je sloučeniny obecného vzorce II možno
připravovat tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného
vzorce III



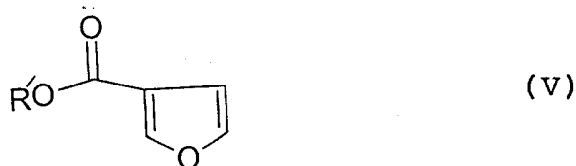
s aminačním činidlem v rozpouštědle inertním vůči reakci.
Podle jednoho provedení vynálezu lze sloučeniny obecného
vzorce III připravovat tak, že se nechá reagovat sloučenina
obecného vzorce IV



s chloračným činidlem a zachycovačem kyseliny v inertním rozpouštědle. Podle jiného provedení je sloučeniny obecného vzorce III



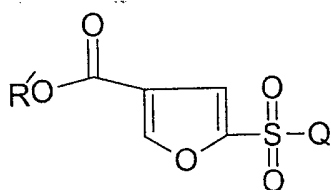
možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce V



nechá reagovat s elektrofilním sulfonačním činidlem, načež následuje přidavek chloračního činidla a zachycovače kyseliny.

Při způsobu výroby sloučeniny vzorce I se používá Grignardova činidla v nadbytku. Jako příklady vhodných Grignardových činidel je možno uvést methyلمagnesiumchlorid, methyلمagnesiumbromid a methyلمagnesiumjodid. Grignardovým činidlem je přednostně methyلمagnesiumchlorid. Rozpouštědlo je za daných reakčních podmínek inertní a je jím přednostně tetrahydrofuran. Aminačním činidlem je amonná sůl, přednostně hydrogenuhličitan amonný. Chlorační činidlo se volí se souboru takových činidel, jako je chlorid fosforečný, oxychlorid fosforečný a thionylchlorid, přičemž se přednost dává chloridu fosforečnému. Zachycovačem kyseliny je organická báze, přednostně pyridin.

Předmětem vynálezu jsou dále nové sloučeniny obecného vzorce VI



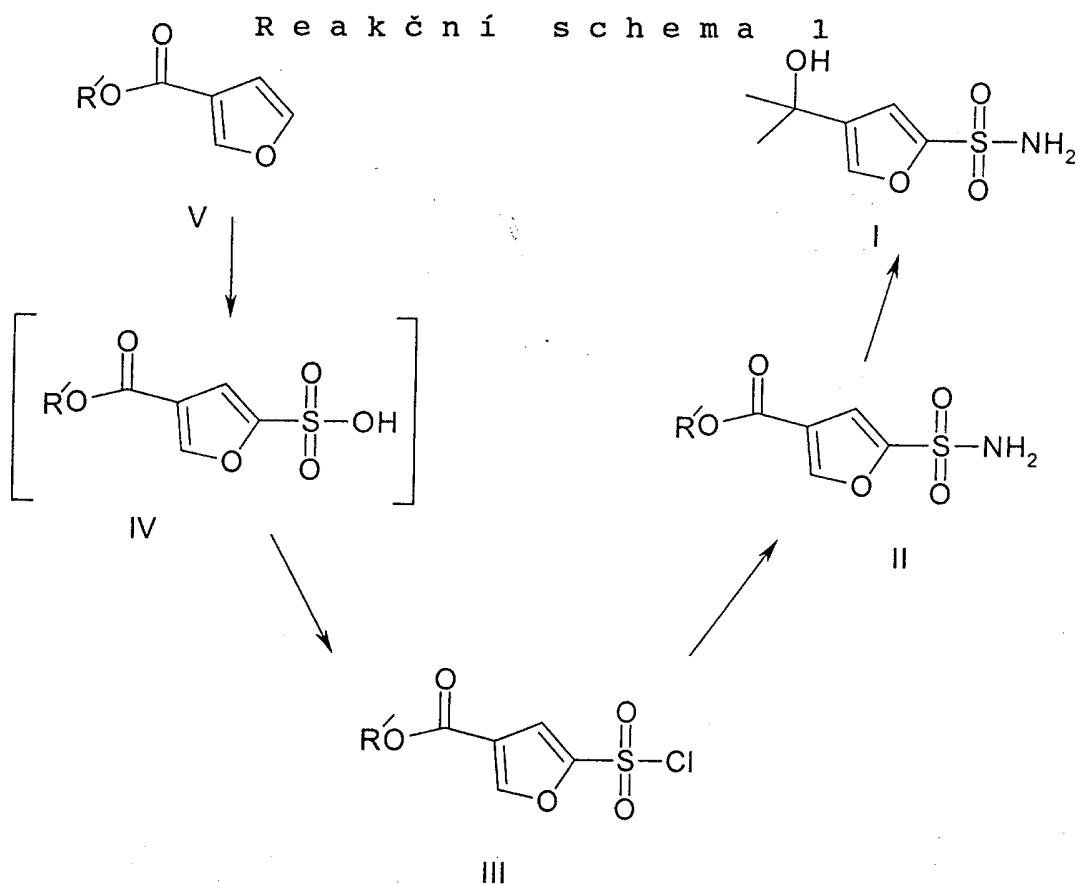
(VI)

kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a Q představuje halogen, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu. Přednost se dává sloučeninám, kde R' představuje ethylskupinu, když Q představuje chlor; R' představuje ethylskupinu, když Q představuje hydroxyskupinu; a R' představuje ethylskupinu, když Q představuje aminoskupinu. Ve zvláštních provedeních R' představuje butylskupinu, když Q představuje chlor, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu; R' představuje propylskupinu, když Q představuje chlor, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu; a R' představuje hexylskupinu, když Q představuje chlor, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu. Těchto nových sloučenin se používá při přípravě furansulfonamidových sloučenin užitečných při syntéze inhibitorů IL-1.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Nový způsob výroby je znázorněn v následujícím reakčním schematu 1, kde R' má význam uvedený u obecného vzorce II.

25.07.00



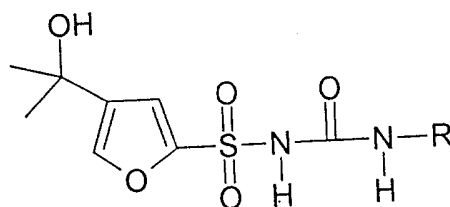
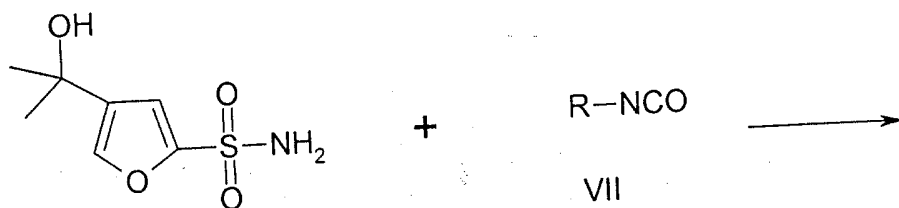
Ester obecného vzorce V se nechá reagovat s elektrofilním sulfonačním činidlem za vzniku sloučeniny sulfonové kyseliny obecného vzorce IV. Za použití chlorsulfonové kyseliny a methylenchloridu část této sulfonové kyseliny vykrystaluje z reakční směsi. Sloučeninu sulfonové kyseliny obecného vzorce IV je možno izolovat ve vysoké čistotě ve formě soli. Izolovanou sulfonovou kyselinu obecného vzorce IV je možno převést na sulfonylchloridovou sloučeninu obecného vzorce III reakcí s chloračným činidlem a zachycovačem kyseliny. Při postupu v jedné reakční nádobě se ester obecného vzorce V v methylenchloridu nechá reagovat s chlorsulfonovou kyselinu při teplotě chlazení v ledové lázni, vzniklá směs se míchá, například 48 hodin, čímž se dokončí tvorba sloučeniny sulfonové kyseliny obecného vzorce IV. Reakční směs se znovu ochladí na teplotu nižší než 0°C a přidá se k ní pyridin a poté chlorid fosforečný. Vzniklá směs se míchá,

například přes noc, při teplotě místnosti a poté z ní lze izolovat sulfonylchloridovou sloučeninu obecného vzorce III ve formě oleje. Jeden aspekt tohoto vynálezu tvoří příprava sloučeniny obecného vzorce III bez izolace sloučeniny obecného vzorce IV.

Primární sulfonamidovou sloučeninu obecného vzorce II je možno připravovat za Schotten-Baumannových podmínek za použití aminačního činidla ve vodném acetonu. Na sloučeninu obecného vzorce II lze poté nechat působit nadbytek Grignardova činidla v inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny vzorce I.

Sloučeniny vzorce I je možno použít jako mezipro-
duktu pro reakci s isokyanátovými sloučeninami za vzniku
derivátů sulfonylmočoviny, které jsou užitečnými inhibitory
interleukinu-1 α a 1 β , jak je to znázorněno v reakčním sche-
matu 2. Význam R je popsán v US patentové přihlášce pořadové
číslo 60/036 979, která je zde citována náhradou za přene-
sení jejího obsahu do tohoto textu. R může představovat
například 4-chlor-2,6-diisopropylfenylskupinu, 1,2,3,5,6,7-
-hexahydro-s-indacen-4-ylskupinu, 1,2,3,5,6,7-hexahydro-4-
-aza-s-indacen-8-ylskupinu, 8-chlor-1,2,3,5,6,7-hexahydro-
-s-indacen-4-ylskupinu, 8-fluor-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-
-indacen-4-ylskupinu, 4-fluor-2,6-diisopropylfenylskupinu
nebo 2,6-diisopropylfenylskupinu.

R e a k č n í s c h e m a 2



VIII

Kopulace isokyanátu obecného vzorce VII se sulfonamidem vzorce I vyžaduje přítomnost báze, aby se deprotonoval sulfonamid. Lze použít methoxidu sodného a triethylaminu v organickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo isopropylalkoholu, přednostně tetrahydrofuranu.

Alternativní způsob ke způsobu s isokyanátem je založen na postupu, při němž se použije diterc.butyldi-karbonátu a katalytického dimethylaminopyridinu pro přípravu stericky bráněného fenylisokyanátu in situ. Tento způsob je ilustrován v příkladu 7.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, které jsou užitečné jako inhibitory interleukinu-1 α a interleukinu-1 β je možno podávat v celé řadě různých dávkovacích forem. Terapeuticky účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou

25.07.00

obvykle přítomny v takových dávkovacích formách v koncentraci od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Pro orální podávání je možno používat tablet, které obsahují různé excipienty, jako mikrokryсталickou celulosu, citran sodný, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a glycin, spolu s různými rozvolňovacími látkami, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), alginová kyselina a určité komplexní silikáty, granulační pojivky, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely jsou také velmi často užitečná lubrikační činidla, jako steraran hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných kompozic podobného typu je také možno používat jako náplně želatinových tobolek. V tomto ohledu jsou přednostními látkami laktosa, jakož i vysokomolekulární polyethylenglykoly. V případě potřeby vodných suspenzí a/nebo elixírů pro orální podávání může být aktivní složka kombinována s různými sladidly nebo aromatizujícími látkami, barvicími látkami nebo barvivy, a pokud je to žádoucí, emulgačními a/nebo suspenzními činidly, jakož i takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různými kombinacemi.

Pro parenterální podávání (intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní podávání) se obvykle připravují sterilní roztoky účinné složky pro injekce. Je možno použít roztoku terapeutické sloučeniny podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašídovém oleji nebo ve vodném propylenglykolu. Hodnota pH vodných roztoků by měla být vhodně nastavena a pufována, přednostně na pH vyšší než 8, a pokud je to nezbytné, kapalná ředidla by měla být nejprve isotonizována. Vodné roztoky jsou vhodné pro intravenosní injekční podávání. Olejové roztoky jsou vhodné pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Příprava všech těchto roztoků se provádí za sterilních podmínek za

použití standardních farmaceutických postupů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Ethyl-2-(chlorsulfonyl)-4-furoát

Do čtyřhrdlé jednolitrové nádoby vybavené mechanickým míchadlem se pod atmosférou dusíku předloží ethyl-3-furoát (50 g, 0,357 mol) a methylenchlorid (500 ml). Vzniklá směs se ochladí na -10°C a během 5 minut se k ní přikape chlorsulfonová kyselina (24,92 ml, 0,375 mol). Teplota se zvýší na -6°C . Chladicí lázeň se odstaví a reakční směs se pomalu nechá zahřát na teplotu místnosti a 72 hodin míchá. Získá se suspenze bílé pevné látky v zeleném roztoku. Tato suspenze se ochladí na -10°C a přikape se k ní pyridin (31,7 ml, 0,393 mol). To vyvolá exotermickou reakci, při níž se rychlostí přidavku udržuje teplota pod 0°C . Po dokončení přidavku se získá hustá suspenze, která se ochladí na -8°C a v 15g dávkách se k ní během 10 minut přidá chlorid fosforečný (PCl_5) (81,74 g, 0,393 mol). Po 30minutovém míchání za chladu se chladicí lázeň odstaví a reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a přes noc míchá.

Reakční směs se převede do kapací nálevky a za míchání při teplotě místnosti přidá k vodě (1 litr). Během přidavku teplota vlivem hydrolýzy oxychloridu fosforečného vzroste na 38°C . Přídavek trvá 1,5 hodiny. Poté se reakční směs 45 minut míchá, aby se zajistila úplná hydrolýza.

Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (75 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou a vysuší síranem sodným. Výsledný roztok se přefiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se titulní sulfonylchlorid ve formě oleje (67,8 g, výtěžek 80 %). Tento produkt je vhodný pro použití při následující reakci. ^1H NMR ethyl-2-(chlorsulfonyl)-4-furoátu (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (s, 1), 7,59 (s, 1H), 4,35 (q, 2), 1,36 (t, 3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 160,5, 151,4, 150,7, 121,6, 118,1, 61,7, 14,2.

P ř í k l a d 2

Ethyl-4-furoát-2-sulfonová kyselina

Ethyl-3-furoát (13,5 ml, 0,1 mol) se rozpustí v methylenchloridu (150 ml). Vzniklý roztok se za chlazení na -10°C míchá pod atmosférou dusíku a během 15 minut se k němu přikape chlorsulfonová kyselina (8,3 ml, 0,125 mol) v methylenchloridu (25 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a přes noc míchá. Vyloučená bílá pevná látka se shromáždí pod atmosférou dusíku, promyje čerstvým methylenchloridem, převede rychle do nádoby s kulatým dnem (látka je hygroskopická) a vysuší za vysokého vakua. Získá se 14,1 g (64 %) hygroskopické bílé pevné látky.

Tato látka se rozpustí v ethylacetátu a vzniklý roztok se vysuší síranem sodným. Izoluje se sodná sůl ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 220°C (sintrování), 245 až 248°C (rozklad). IR (DRIFTS): 3507, 3459, 3155, 3127, 1731, 1712, 1262, 1231, 1205 cm^{-1} . ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 8,19 (s, 1), 7,10 (s, 1), 4,27 (q, 2), 1,30 (t, 3). ^{13}C NMR (D_2O , 300 MHz): δ 164,4, 152,9, 149,8, 119,6, 110,5, 62,2, 13,4. Analýza pro $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_6\text{SNa} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno:

C 33,46, H 3,21, S 12,76, Na 9,5, nalezeno: C 33,77,
H 3,00, Na 8,97, S 12,49

P ř í k l a d 3

Ethyl-4-furoát-2-sulfonová kyselina (0,5 g, 2,77 mmol) se pod atmosférou dusíku přidá k pyridinu (4 ml). Sulfonová kyselina se rozpustí a poté se vyloučí sraženina. Vzniklá suspenze se zředí etherem (18 ml) a míchá. Pevná sůl se shromáždí, promyje etherem a vysuší. Získá se pyridiniová sůl (0,6 g, 91 %) o teplotě tání 145 až 146°C. IR (DRIFTS): 1726, 1289, 1259, 1198, 1170, 1134, 1028 cm^{-1} . ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 8,70 (d, 2), 8,54 (t, 1), 8,11 (s, 1), 7,99 (t, 2), 6,99 (s, 1), 4,20 (q, 2), 1,23 (t, 3). ^{13}C NMR (D_2O , 300 MHz): δ 167,0, 156,0, 152,4, 150,0, 143,9, 130,3, 122,3, 113,1, 64,9, 16,2. Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$: vypočteno: C 48,15, H 4,38, N 4,68, S 10,71, nalezeno: C 48,07, H 4,33, N 4,70, S 10,71

P ř í k l a d 4

Ethyl-2-(sulfonamid)-4-furoát

Hydrogenuhlíčitan amonný (89,93 g, 1,137 mol) se rozpustí ve vodě (1,5 litru), čímž dojde ke snížení teploty na 17,5°C. Vzniklý roztok se míchá, přičemž se k němu během 16 minut přikape roztok sulfonfylchloridu (67,8 g, 0,284 mol) v acetonu (500 ml). Během přidavku se teplota zvýší na 25°C. Po 65 minutách chromatografie na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla, ukáže, že reakce je dokončena. K výsledné směsi se přidá ethylacetát (500 ml) a pH ethylacetátové směsi se přikapáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové (přibližně 53 ml) sníží na 2,0. Vrstvy se oddělí, vodná vrstva se nasytí chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem.

Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným, zkoncentrují na asi 175 ml a nechají projít přes vrstvu silikagelu, která se důkladně promývá ethylacetátem (konečný objem 650 ml). Ethylacetát se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do horkého ethylacetátu (150 ml). Vzniklá směs se přefiltruje, aby se odstranil zákal. Filtrát se zkoncentruje na asi 100 ml a přikapou se k němu hexany (250 ml). Výsledná suspenze se 30 minut míchá, poté shromáždí pevná látka, která se promyje směsí hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1. Sulfonamid se vysuší na vzduchu. Získá se 39,9 g produktu (výtěžek 64 %) o teplotě tání 131 až 132,5°C. IR (DRIFTS): 3340, 3261, 3150, 1697, 1579, 1561, 1364, 1219, 1195 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,62 (s, 1), 7,94 (s, 2, NH_2), 4,25 (q, 2), 1,27 (t, 3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 161,7, 153,9, 150,8, 120,0, 112,0, 61,2, 14,5. Analýza pro $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}$: vypočteno: C 38,35, H 4,14, N 6,39, S 14,62, nalezeno: C 38,42, H 4,08, N 6,31, S 14,70.

P ř í k l a d 5

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)furan-2-sulfonamid

Sulfonamidester z příkladu 4 (25 g, 0,114 mol) se pod atmosférou dusíku rozpustí v suchém tetrahydrofuranu (1 litr). Vzniklý roztok se ochladí na -10°C a za míchání se k němu během 5 minut přikape methylmagnesiumchlorid (171 ml, 3M v tetrahydrofuranu), čímž se získá čirý roztok. Chladicí lázeň se odstaví a reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti. Během zahřívání reakční směs houstne a poté se stane znovu tekutější. Po 6 hodinách chromatografie na tenké vrstve ukáže, že reakce je dokončena. Reakční směs se ochladí na -5°C a přidá se k ní roztok chloridu amonného (137,4 g v 700 ml vody). Během přidávání prvních 50 ml tohoto roztoku chloridu amonného dojde k určité exotermické reakci

a vývoji plynu. Zbývající roztok se přidá rychle. Po dokončení přidavku se získá čirý roztok, k němuž se přidá ethylacetát (500 ml) a oddělí se vrstvy. Vodná vrstva se extrahuje podruhé ethylacetátem (500 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Výsledný roztok se přefiltruje, zkoncentruje na malý objem, přidá se k němu isopropylether (IPE) a roztok se znovu zkoncentruje. Během tohoto procesu olejovitý produkt ztuhne. K produktu se přidá další IPE a vzniklá suspenze se 3 hodiny míchá. Pevná látka se shromáždí a filtrát se odpaří na pevný zbytek. Tento pevný zbytek se trituruje s methylenchloridem, čímž se získá další frakce požadovaného produktu, která se spojí s pevnou látkou odfiltrovanou z IPE. Produkt se trituruje s methylenchloridem, čímž se získá sulfonamidalkohol, 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)furan-2-sulfonamid, ve formě pevné látky (19,98 g, výtěžek 85 %) o teplotě tání 92°C (sintruje) 99,5 až 101,5°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 151,7, 140,3, 136,6, 112,1, 66,6, 31,0. Analýza pro $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$: vypočteno: C 40,96, H 5,40, N 6,82, S 15,62, nalezeno: C 40,74, H 5,14, N 6,82, S 15,53

4-Acetylfuran-2-sulfonamid

Z filtrátu této reakce se izolují malá množství 4-acetylfuran-2-sulfonamidu, jako vedlejšího produktu o teplotě tání 135 až 136°C. IR (DRIFTS): 333, 3228, 3144, 1671, 1572, 1355, 1177, 1129 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,77 (s, 1), 7,93 (s, 2), 7,13 (s, 1), 2,44 (s, 3). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 192,3, 151,5, 128,2, 110,8, 28,3. Analýza pro $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}$: vypočteno: C 38,09, H 3,73, N 7,40, S 16,95, nalezeno: C 38,30, H 3,63, N 7,36, S 16,94.

P ř í k l a d 6

Sodná sůl 1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)furan-2-sulfonyl]močoviny

Sulfonamid (5 g, 0,0244 mol) se pod atmosférou dusíku rozpustí v tetrahydrofuranu (THF) (50 ml). Ke vzniklému roztoku se v jedné dávce přidá pevný methoxid sodný (1,32 g, 0,0244 mol), což vyvolá vznik suspenze a zabarvení na světle hnědou barvu (v tento okamžik je občas pozorováno malé množství olejovité pevné látky). Reakční směs se několik hodin míchá a přidá se k ní isokyanát (4,77 g, 0,0244 mol) ve formě neředěného olejovité látky. Přídavkem isokyanátu převážná část suspenze sodné soli přejde do roztoku a vznikne nová sraženina. Po 30 minutách reakční směs stále obsahuje poněkud lepkavou pevnou látku pocházející z přídavku methoxidu sodného. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a ochladí na teplotu místnosti. Shromáždí se surová sodná sůl derivátu sulfonylmočoviny podle US patentové přihlášky 60/036 979, která se promyje čerstvým tetrahydrofuranem. Pevná látka se vysuší pod atmosférou dusíku a poté za vysokého vakua. Získá se surový produkt (10,66 g, výtěžek >100 %). NMR ukáže, že se jedná o solvát s tetrahydrofuranem.

Surová sodná sůl (5 g, 0,0106 mol) se rozpustí v horkém isopropylalkoholu (100 ml). Vzniklý roztok se přefiltruje přes celit a filtrační koláč na celitu se promyje horkým isopropylalkoholem (2 x 40 ml). Filtrát se zkoncentruje na objem 30 až 35 ml. Vyloučená pevná látka se granuluje 30 minut při teplotě místnosti a poté chladí v ledové lázni. Pevná látka se shromáždí, promyje chladným isopropylalkoholem a vysuší za vakua. Získá se 4,9 g pevné látky. NMR v D₂O (čirý roztok) ukáže přítomnost solvátu s isopropylalkoholem.

P ř í k l a d 7

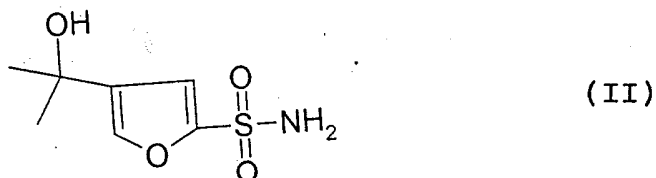
Alternativní příprava sodné soli 1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)furan-2-sulfonyl]-močoviny

500ml tříhrdlá nádoba se opatří magnetickým míchadlem, teploměrem a dvěma kapacími nálevkami. Do této nádoby se pod atmosférou dusíku předloží suchý acetonitril (100 ml), diterc.butyldikarbonát (30,52 g, 0,14 mol) a poté se během 3,5 minuty přidá roztok dimethylaminopyridinu (1,83 g, 0,015 mol) v acetonitrilu (25 ml). Je pozorována mírná exotermická reakce (2 stupně). Po dvouminutovém míchání se ke vzniklé směsi během 6 minut přidá roztok 4-amino-s-hydrindacenu (17,1 g, 0,0988 mol) v acetonitrilu (100 ml). Po dokončení přidavku se reakční směs 25 minut míchá při teplotě místnosti a poté přidá k suspenzi předem připravené sodné soli 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)furan-2-sulfonamidu (23,3 g, 0,098 mol; připravené přidavkem 1 ekvivalentu methoxidu sodného k sulfonamidu v methanolickém roztoku a následným odpařením) v acetonitrilu (50 ml). Původní reakční nádoba se promyje 2 x 40 ml acetonitrilu, aby se převedlo celé množství reakční směsi. Spojená reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a 1,5 hodiny zahřívá k mírnému zpětnému toku, aby se zajistil úplný průběh reakce. Reakční suspenze se ochladí na teplotu místnosti. Pevná látka se shromáždí, promyje acetonitrilem a vysuší za vakua. Získá se 30,4 g surové sodné soli, která se trituruje s ethylacetátem a odfiltruje.

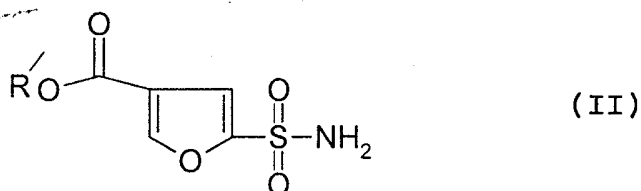
Sodná sůl (10,25 g, 0,02213 mol, korigováno na obsah ethylacetátu) se rozpustí ve vodě (150 ml). Vodný roztok se smísí s malým množstvím Darco a přefiltruje přes filtr Millipore. Vodný filtrát se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou, čímž se vysráší volná sulfonylmočovina. Produkt se shromáždí filtrací, promyje vodou a vysuší v sušárně. Získá se 8,33 g (81 %) produktu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby sloučeniny vzorce I



v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci
sloučeniny obecného vzorce II



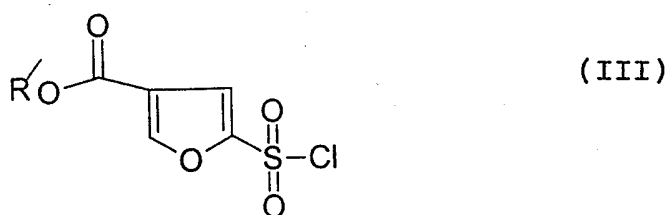
kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
s methylovým Grignardovým činidlem v inertním rozpouštědle.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se použije více než asi 3 ekvivalentů Grig-
nardova činidla.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že Grignardovým činidlem je methylmagnesium-
chlorid.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že rozpouštědlem je tetrahydrofuran.

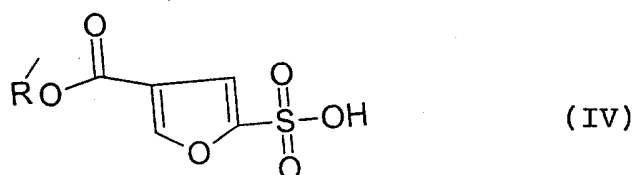
5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce II vyrobí
reakcí sloučeniny obecného vzorce III



kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s aminačním činidlem v rozpouštědle inertním vůči reakci.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aminačním činidlem je hydrogenuhlíčitán amonný.

7. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce III vyrobí reakcí sloučeniny obecného vzorce IV

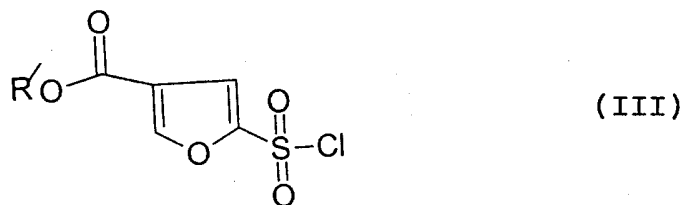


kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s chloračním činidlem a zachycovačem kyseliny v inertním rozpouštědle.

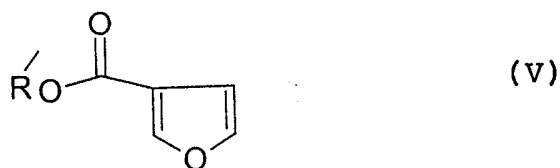
8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že chloračním činidlem je chlorid fosforečný.

9. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zachycovačem kyseliny je pyridin.

10. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce III



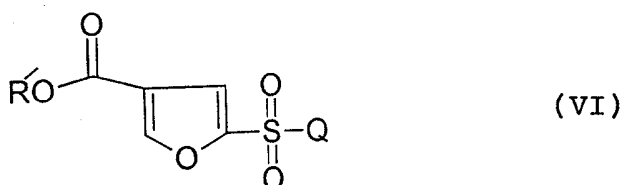
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce V



s elektrofilním sulfonačním činidlem a následně s chloračným činidlem a zachycovačem kyseliny.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že elektrofilním sulfonačním činidlem je chlor-sulfonová kyselina v methylenchloridu, chloračným činidlem je chlorid fosforečný a zachycovačem kyseliny je pyridin.

12. Sloučeniny obecného vzorce VI



kde R' představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a Q představuje halogen, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu.

13. Sloučenina podle nároku 12, kde R' představuje ethylskupinu a Q představuje chlor.

14. Sloučenina podle nároku 12, kde R' představuje ethylskupinu a Q představuje hydroxyskupinu.

15. Sloučenina podle nároku 12, kde R' představuje ethylskupinu a Q představuje aminoskupinu.

01-1581-99-Ho