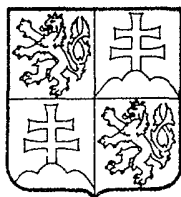


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 489

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 307/82
C 07 D 333/66
C 07 D 209/14
C 07 D 235/14
C 07 D 277/64
C 07 D 263/56
C 07 D 215/38
C 07 C 143/74

311/08

(21) PV 3480-88.T

(22) Přihlášeno 23 05 88

(40) Zveřejněno 12 02 90

(45) Vydáno 19 08 91

(72) Autor vynálezu

CROSS PETER EDWARD dr., CANTERBURY
ARROWSMITH JOHN EDMUND dr., DEAL
THOMAS GEOFFREY NOEL dr., SANDWICH
DICKINSON ROGER PETER dr., DOVER (GB)

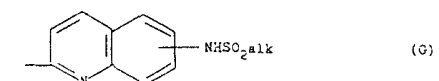
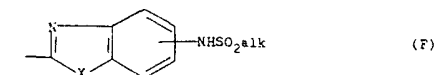
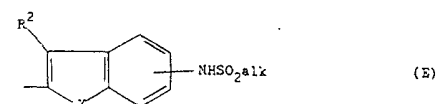
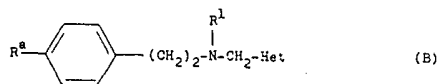
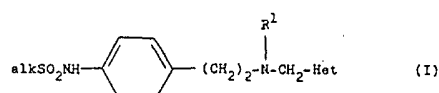
(73) Majitel patentu

PFIZER LIMITED, SANDWICH (GB)

(54)

Způsob výroby sulfonamidoderivátů alkyl-
sulfonamidofenethylaminů

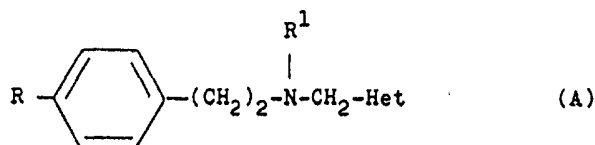
(57) Způsob výroby sulfonamidoderivátů alkylsulfonamidofenethylaminů obecného vzorce I, kde alk je C1-4-alkyl, R¹ je C1-4-alkyl a Het je zbytek vzorce E, F nebo G, v nichž R² je vodík, methyl nebo ethyl a X je kyslík, síra nebo zbytek NR⁴, kde R⁴ je vodík nebo methyl, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce B, kde R^a je aminoskupinu nebo zbytek NHSO₂alk a Het je zbytek vzorce E, F nebo G; který může namísto seskupení -NHSO₂alk obsahovat rovněž aminoskupinu s tím, že v molekule výchozí látky je přítomna nejméně jedna aminoskupina, nechá reagovat s C1-4-alkansulfonylchloridem či -bromidem nebo s anhydridem C1-4-alkan-sulfonové kyseliny, načež se popřípadě výsledný produkt obecného vzorce I převede na sůl. Vyráběné sloučeniny jsou účinné jako antiarytmicky aktivní látky a lze je používat jako léčiva.



Vynález se týká určitých sulfonamidů, které jsou účinné jako antiarytmická činidla, a meziproductů potřebných k jejich výrobě.

Antiarytmická činidla podle vynálezu prodlužují dobu trvání akčního potenciálu v srdečním svalu a vodivé tkáni, a tím zvyšují refrakternost na předčasné podněty. Tyto látky jsou tedy antiarytmickými činidly třídy III podle Vaughan Williamsovy klasifikace (Anti-Arrhythmic Action, E. M. Vaughan Williams, Academic Press, 1980). Tyto látky působí v předsíních, komorách a vodivé tkáni jak in vitro tak in vivo a jsou proto užitečné pro prevenci a léčbu široké palety ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií, včetně atriélní a ventrikulární fibrilace. Protože popisované sloučeniny nemění rychlost již jsou impulsy vedeny, mají menší tendenci než současné léčiva (náležející většinou do třídy I) k vyvolávání nebo zhoršování arytmií a rovněž vyvolávají méně neurologických vedlejších účinků. Některé z těchto sloučenin rovněž vykazují určitou míru pozitivní inotropní aktivity a jsou proto zvláště vhodné pro pacienty se zhoršenou čerpací funkcí srdce.

V souladu s tím popisuje vynález sloučeniny obecného vzorce A

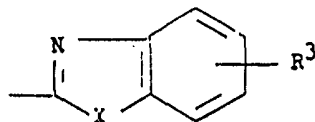
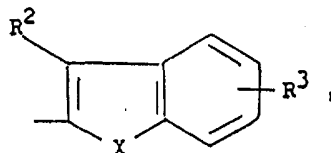


ve kterém

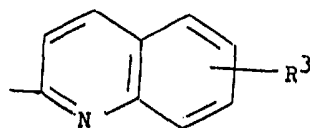
R představuje nitroskupinu, aminoskupinu nebo zbytek $-\text{NHSO}_2\text{alk}$, kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Het znamená zbytek vzorce



nebo



v nichž

R^2 znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

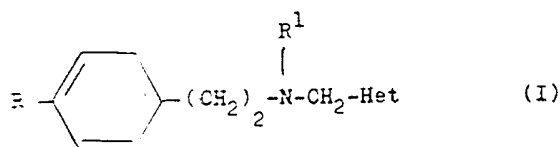
R^3 představuje nitroskupinu, aminoskupinu nebo zbytek $-\text{NHSO}_2\text{alk}$, kde alk má shora uvedený význam a

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo zbytek NR^4 , kde R^4 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

s tím omezením, že znamená-li jeden ze symbolů R a R^3 nitroskupinu, pak druhý z těchto symbolů neznámá aminoskupinu, a jejich soli.

Sloučeniny obecného vzorce A, v nichž R a R^3 znamenají zbytek $-\text{NHSO}_2\text{alk}$, jsou účinné jako antiarytmická činidla. Zbývající z výše uvedených představují meziprodukty pro syntézu.

Vynález tedy popisuje rovněž antiarytmická činidla obecného vzorce I

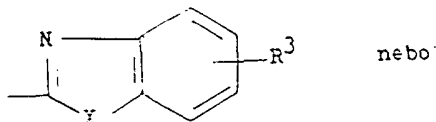
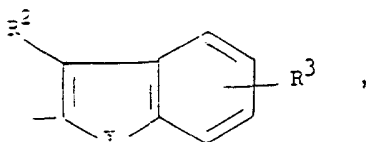


ve kterém

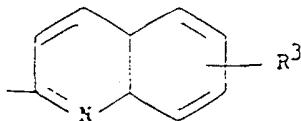
R představuje zbytek $-\text{NHSO}_2\text{alk}$, kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Het znamená zbytek vzorce



nebo



v nichž

R^2 znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^3 představuje zbytek $-\text{NHSO}_2\text{alk}$, kde alk má shora uvedený význam a

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo zbytek NR^4 , kde R^4 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

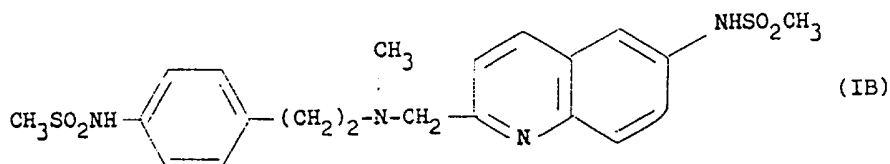
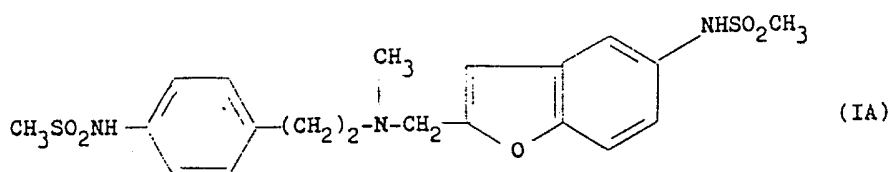
a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Ve sloučeninách obecného vzorce I znamená R s výhodou skupinu $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, R^1 představuje výhodně methylovou nebo ethylovou skupinu, R^2 znamená s výhodou atom vodíku nebo

methylovou skupinu, R^3 představuje s výhodou skupinu $-NHSO_2CH_3$ a X znamená výhodně kyslík nebo síru.

Substituent R^3 zaujímá s výhodou polohu 6 nebo 7 v případě, že Het obsahuje chinolylovou skupinu, a polohu 5 nebo 6 v ostatních případech (tj. je-li benzenový kruh neondenzován na pětičlenný heterocyklus).

Výhodnými individuálními sloučeninami jsou látky vzorců IA a IB



Mezi farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin obecného vzorce I náleží adiční soli s kyselinami, obsahující farmaceuticky přijatelné anionty, jako jsou hydrochloridy, hydrojodidy, sulfáty či hydrogensulfáty, fosfáty či hydrogenfosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, tartráty, citráty, glukonáty, benzoáty, methansulfonáty, besyláty a p-toluensulfonáty. Popisované soli se připravují běžnými postupy.

Pro stanovení účinku sloučenin podle vynálezu na atriální refrakternost se pravé hemiatrium morčete umístí do lázně obsahující fyziologický solný roztok a jeden jeho konec se spojí se silovým převaděčem. Tkáň se stimuluje frekvencí 1 Hz za použití plošných elektrod. Účinná refrakterní perioda (ERP) se měří tak, že se po každém osmém základním podnětu (S_1) zavede předčasný podnět (S_2). Interval mezi S_1 a S_2 se postupně zvyšuje až podnět S_2 reprodukovatelně vyvolá propagovanou odpověď, což je definováno jako ERP. Potom se zjišťuje koncentrace testované sloučeniny potřebná k zvýšení ERP o 25 % (ED_{25}). Měří se rovněž ERP za použití pravého papilárního svaly morčete ve fyziologickém solném roztoku. Svaly se stimulují na jednom konci pomocí bipolárních elektrod a na opačném konci se za pomoci unipolární povrchové elektrody zaznamenává elektroprogram. Stejným způsobem jako výše se za použití mimořádných podnětů zjistí ERP. Doba vodivosti se zjistí z digitálního osciloskopu s pamětí změřením intervalu mezi umělým podnětem a vrcholem elektrogramu (tj. času potřebného pro průchod impulsu celou délkou svaly).

Měří se rovněž atriální a ventrikulární ERP na anestetizovaném nebo bdícím psu za použití mimořádných podnětů. Síně nebo pravá komora se přitom udržují na stálé frekvenci.

Sloučeniny obecného vzorce I lze aplikovat jako takové, obecně se však podávají ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Popisované látky lze podávat jak pacientům trpícím arytmií, tak rovněž profylakticky potenciálním pacientům, u nichž se vývoj arytmiie předpokládá. Zmíněné sloučeniny lze například aplikovat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosné látky škrob nebo laktosu, nebo ve formě kapek, v nichž jsou obsaženy buď samotné nebo ve směsi s nosnými či pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů nebo suspenzí obsahujících barviva nebo aromatické přísady. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž apliko-

vat parenterálními injekcemi, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterálnímu podání se tyto látky nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další rozpustné látky, například soli nebo glukosu k izotonické úpravě roztoku.

Při aplikacích v humánní medicíně ke kurativnímu nebo profylaktickému ošetření srdečních onemocnění, jako jsou ventrikulární a supraventrikulární arytmie, včetně atriální a ventrikulární fibrilace se orální dávky sloučenin obecného vzorce I pohybují v případě průměrného dospělého pacienta (70 kg) v rozmezí od 2 do 160 mg denně. Tato celková dávka se může aplikovat až ve čtyřech dílčích dávkách za den. Při intravenózním podání se dávkování pohybuje v rozmezí od 1,0 do 20 mg na jednotkovou dávku. Při těžké srdeční arytmií se účinné látky pacientům a výhodou podávají intravenózně, aby se docílilo rychlého přechodu na normální rytmus. Jednotlivé tablety nebo kapale pro typické dospělé pacienty mohou tedy obsahovat 2 až 50 mg účinné látky ve vhodném farmaceuticky upotřebitelném ředidle nebo nosiči. Jak je v dané oblasti známo, mohou se vyskytnout různé odchylky závisající na hmotnosti a stavu ošetřovaného pacienta.

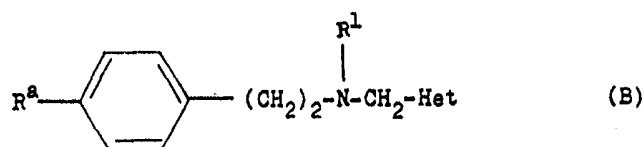
Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutický prostředek obsahující shora definovanou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, společně s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Dále vynález popisuje způsob prevence nebo léčby srdečních arytmií v humánní medicíně, který spočívá v tom, že se pacientovi podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli, nebo shora definovaného farmaceutického prostředku.

Vynález rovněž popisuje použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí jako léčiv, zejména jako antiarytmických prostředků.

Dále vynález popisuje použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí k výrobě léčiv pro prevenci nebo léčbu srdečních arytmií.

Vlastním předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce B

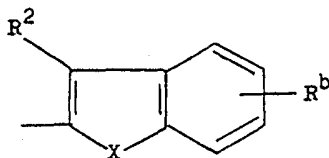


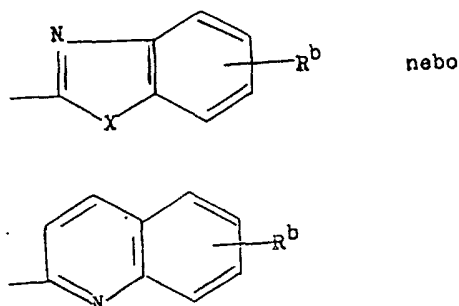
ve kterém

R^a představuje aminoskupinu nebo zbytek $-\text{NHSO}_2\text{alk}$, kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

Het znamená zbytek vzorce





v nichž

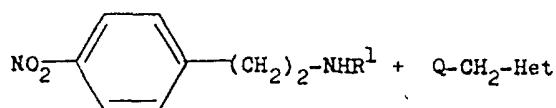
R^2 a X mají shora uvedený význam a

R^b znamená aminoskupinu nebo skupinu $-NHSO_2alk$, kde alk má shora uvedený význam, s tím omezením, že R^a a R^b neznámají současně skupiny $-NHSO_2alk$, nechá reagovat s alkansulfonylchloridem či -bromidem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku nebo s anhydridem alkansulfonové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, načez se výsledná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl. Pokud oba symboly R^a a R^b znamenají aminoskupinu, jsou pochopitelně potřebné alespoň dva ekvivalenty acylačního činidla a oba zbytky $-NHSO_2alk$ ve finálním produktu jsou přirozeně totožné.

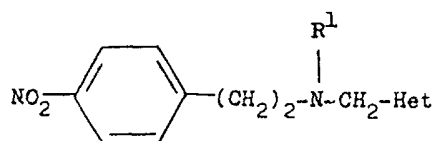
Reakce se typicky provádí při teplotě místnosti a popřípadě v přítomnosti akceptoru kyseliny, jako pyridinu, triethylaminu, uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu sodného. Přítomnosti akceptoru kyseliny je zvláště zapotřebí při použití alkansulfonylchloridu nebo -bromidu jako acylačního činidla. Zvláště účelně se tato reakce provádí za použití alkansulfonylchloridu v pyridinu. Produkt obecného vzorce I lze pak izolovat a vyčistit běžným způsobem.

Výchozí látky pro tuto acylační reakci lze připravit konvenčním způsobem, například následovně:

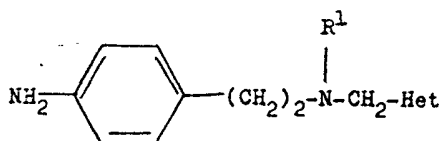
(a)



K_2CO_3 , var pod zpětným chladičem,
organické rozpouštědlo

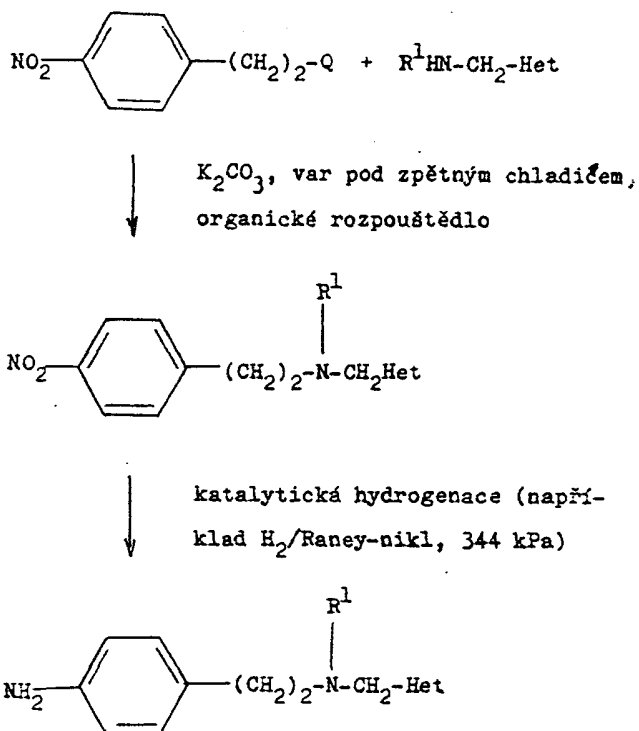


katalytická hydrogenace
(například H_2 /Raney-nikl, 344 kPa)



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají R^1 a Het význam jako v obecném vzorci I a Q znamená odštěpitelnou skupinu, jako chlor, brom, jod nebo methansulfonyloxyskupinu.

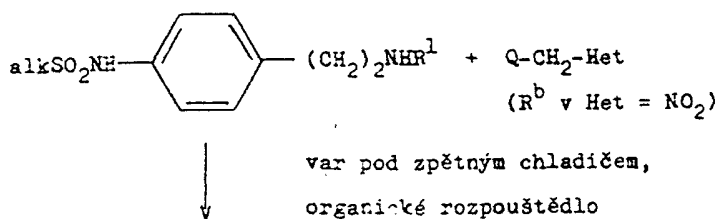
(b)

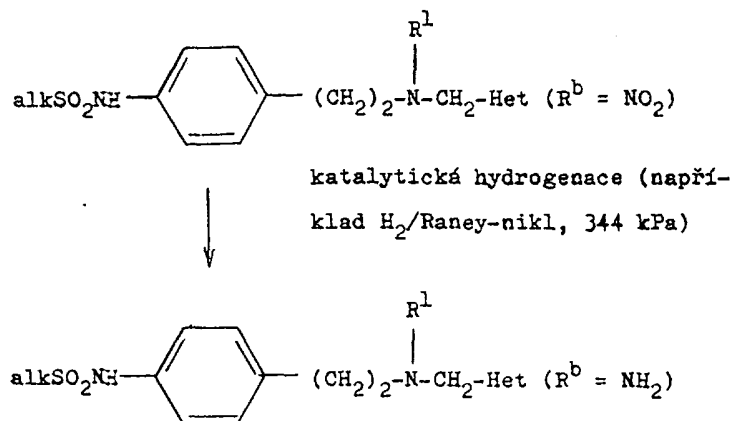


Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají symboly R^1 , Het a Q význam uvedený výše u schématu (a).

(c) Shora popsané postupy (a) a (b) lze rovněž uskutečnit za použití výchozích látek, v nichž substituentem R^b ve zbytku Het není alkansulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, ale nitroskupina. V tomto případě se tedy získá intermediární dinitroderivát, který je pak možno katalytickou hydrogenací redukovat na příslušný diaminoderivát, tj. na výchozí materiál obecného vzorce B, v němž oba symboly R^a a R^b znamenají aminoskupinu.

(d)





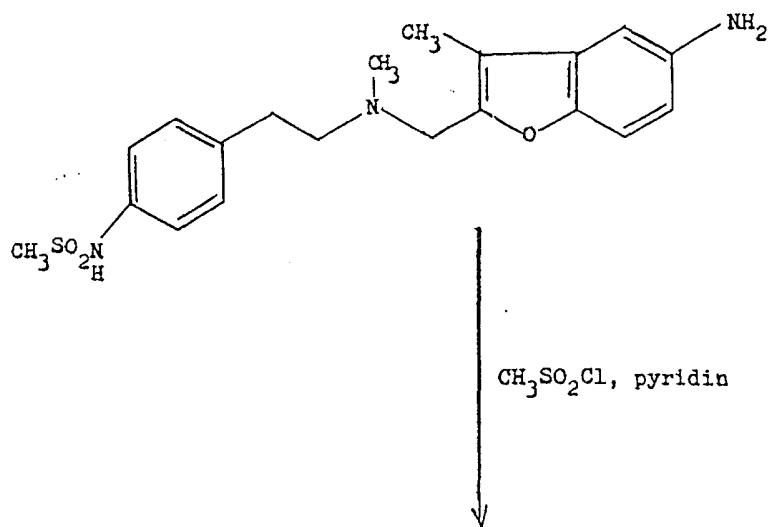
Ve vzorcích uvedených v tomto reakčním schématu znamenají alk a R^1 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, symbol Het v prvním reakčním stupni představuje nitrosubstituovaný heterocyklus definovaný u obecného vzorce A a Q znamená odštěpitelnou skupinu definovanou výše u postupu (a).

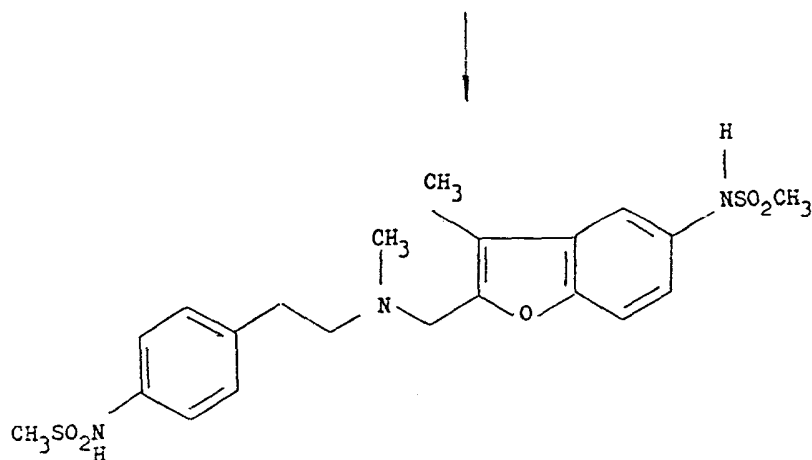
Výchozí látky používané v postupech (a) až (d) jsou buď známé nebo je lze připravit běžnými technikami, například způsoby popsanými v níže uvedených přípravách.

Přípravu sloučenin obecného vzorce I ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

N-Methyl-N-(3-methyl-5-methansulfonamidobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin





K roztoku 0,78 g (1,68 mmol) N-methyl-N-(3-methyl-5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylaminu (viz příprava 10B) v 7 ml pyridinu se přikape 0,21 g (1,85 mmol) methansulfonylchloridu a výsledný roztok se 60 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se trituruje s toluenem, toluen se oddekantuje, zbytek se rozmíchá s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sraženina se odfiltruje a překrystaluje se z methanolu. Ve výtěžku 0,38 g se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 142 až 143,5 °C.

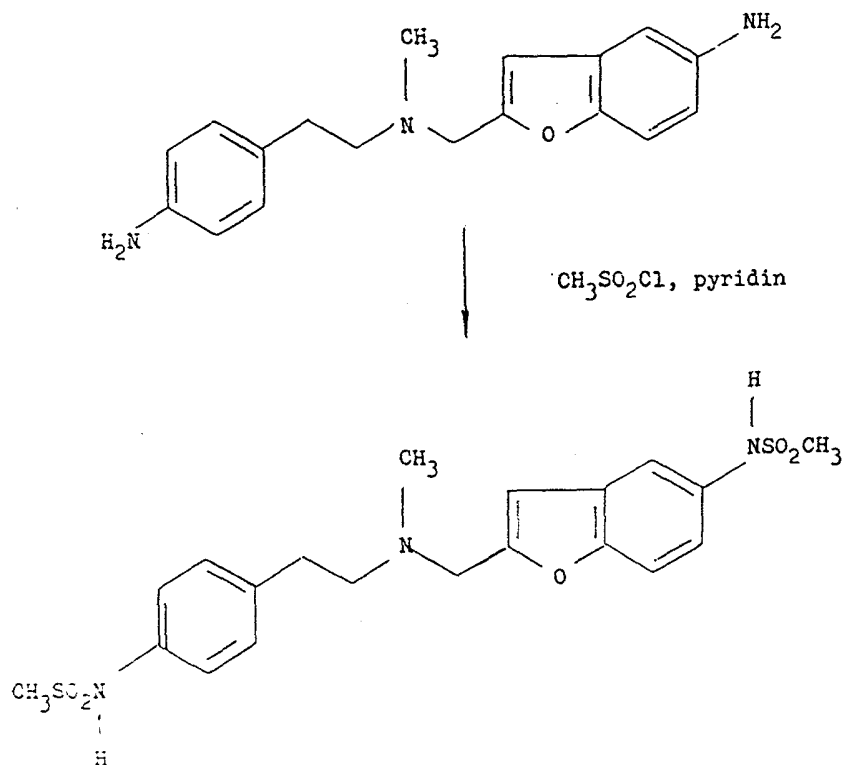
Analýza: pro $C_{21}H_{27}N_3O_5S_2$

vypočteno 54,2 % C, 5,85 % H, 9,0 % N;

nalezeno 54,4 % C, 5,8 % H, 9,1 % N.

Příklad 2

N-Methyl-N-(5-methansulfonamidobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin



K roztoku 0,9 g (3,0 mmol) N-methyl-N-(5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-aminofenethylaminu (viz příprava 3) ve 25 ml pyridinu se přikape 0,76 g (6,6 mmol) methansulfonalchloridu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se zředí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a pevný odparek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a methanolu. Ve výtěžku 0,35 g se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 177 až 179 °C.

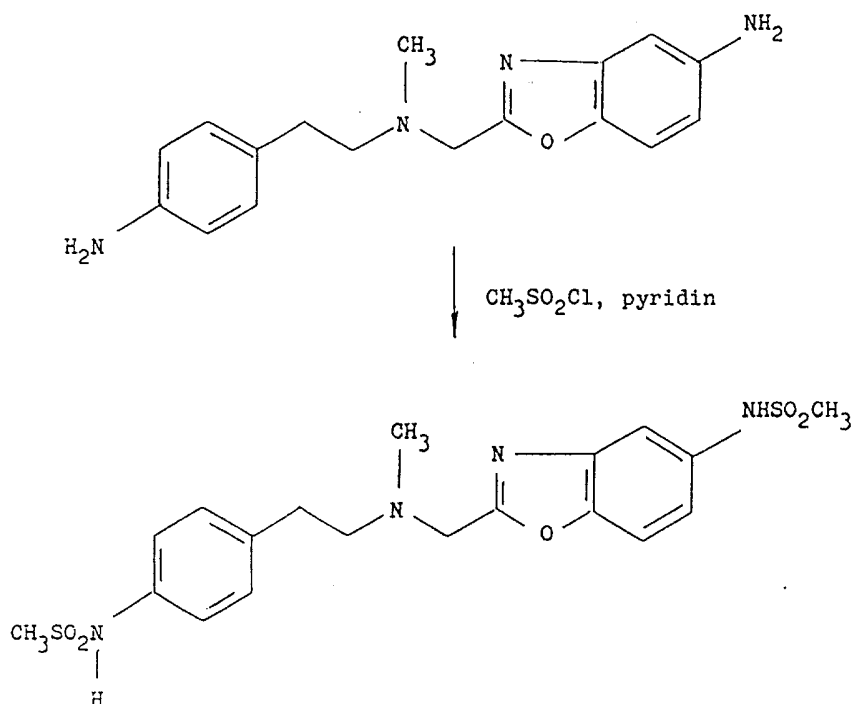
Analýza: pro $C_{20}H_{25}N_3O_5S_2$

vypočteno 53,2 % C, 5,6 % H, 9,3 % N;

nalezeno 53,2 % C, 5,7 % H, 9,0 % N.

Příklad 3

N-Methyl-N-(5-methansulfonamidobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin



0,45 g (1,5 mmol) N-methyl-N-(5-aminobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-aminofenethylaminu (viz příprava 1C) ve 20 ml pyridinu se nechá za analogických podmínek jako v příkladu 2 reagovat s 0,38 g (3,3 mmol) methansulfonylchloridu. Po krystalizaci z ethanolu se získá 0,25 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 174 až 176 °C.

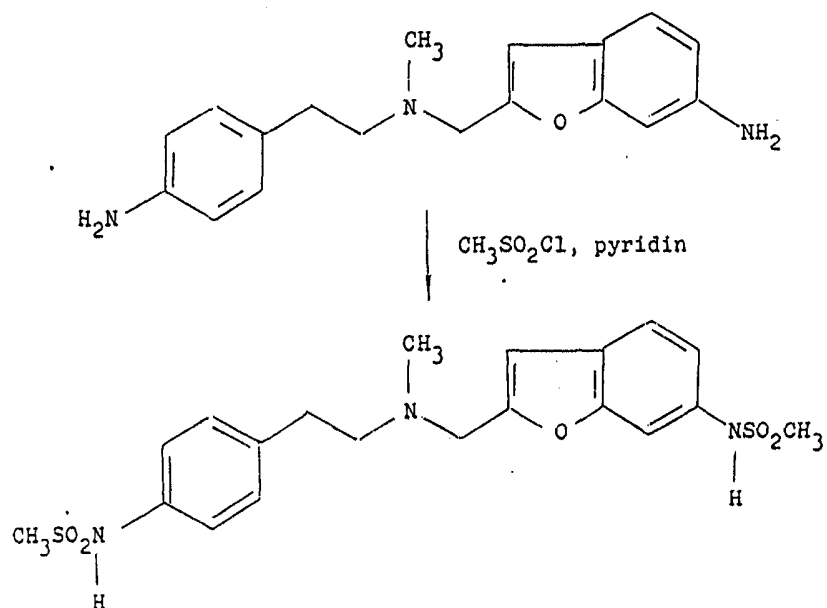
Analýza: pro $C_{19}H_{24}N_4O_5S_2$

vypočteno 50,4 % C, 5,35 % H, 12,4 % N;

nalezeno 50,4 % C, 5,1 % H, 12,4 % N.

Příklad 4

N-Methyl-N-(6-methansulfonamidobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin



0,24 g (0,82 mmol) N-methyl-N-(6-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-aminofenethylaminu (viz příprava 2) ve 3 ml pyridinu se za analogických podmínek jako v příkladu 2 nechá reagovat s 0,21 g (1,6 mmol) methansulfonylchloridu. Ve výtěžku 0,18 g se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě oleje.

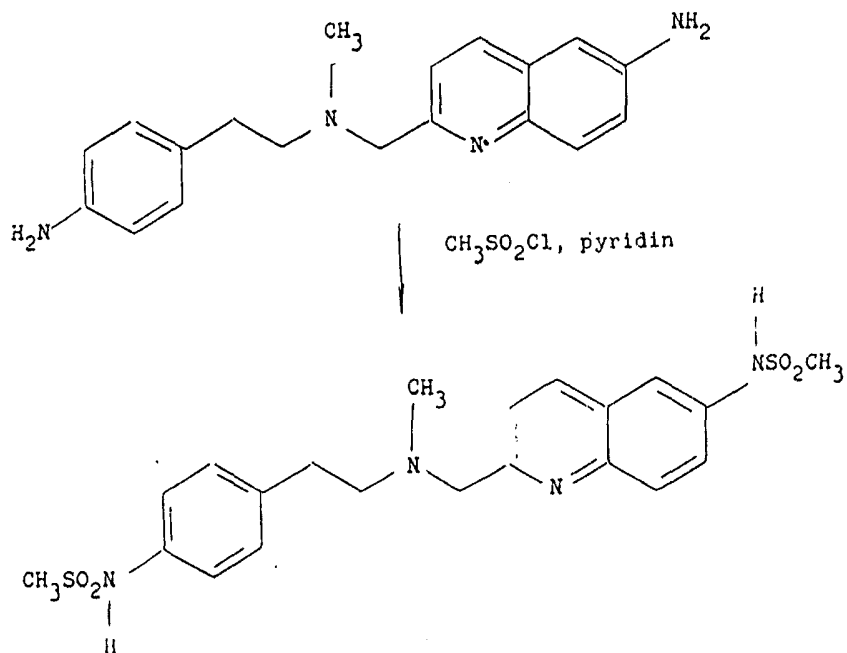
Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$

vypočteno 53,2 % C, 5,8 % H, 9,3 % N;

nalezeno 53,0 % C, 5,7 % H, 9,1 % N.

Příklad 5

N-Methyl-N-(6-methansulfonamidochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin



0,17 g (0,37 mmol) N-methyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-aminofenethylaminu (viz příprava 4) ve 20 ml pyridinu se nechá za analogických podmínek jako v příkladu 2 reagovat s 0,15 g (1,3 mmol) methansulfonylchloridu. Po krystalizaci z ethylacetátu se ve výtěžku 0,70 g získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 163 až 165 °C.

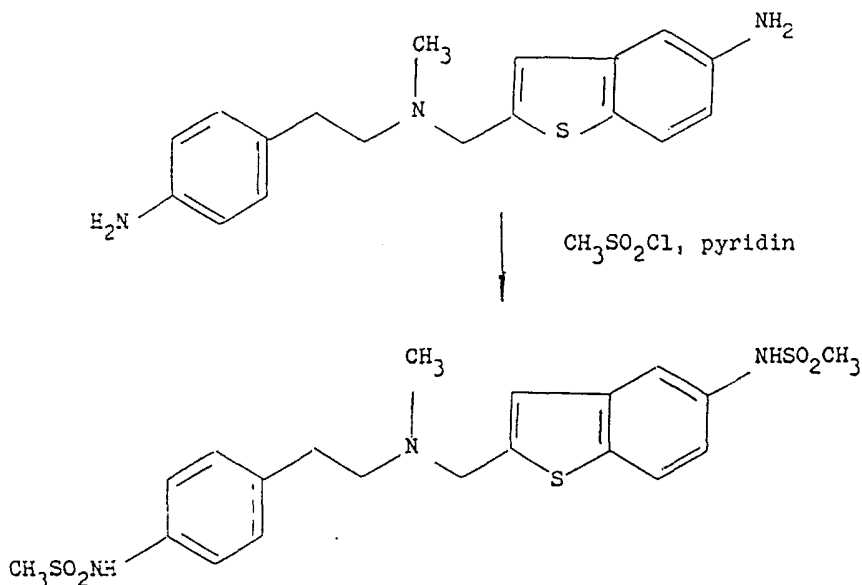
Analýza: pro $C_{21}H_{26}N_4O_4S$

vypočteno 54,5 % C, 5,7 % H, 12,1 % N;

nalezeno 54,3 % C, 5,7 % H, 12,1 % N.

Příklad 6

N-Methyl-N-/5-methansulfonamido-2-benzo(b)thienylmethyl/-4-methansulfonamidofenethylamin



0,26 g N-methyl-N-(5-amino-2-benzo[b]-thienylmethyl)-4-aminofenethylaminu (viz příprava 12) se postupem podle příkladu 2 nechá v pyridinu reagovat s 0,23 g methansulfonylchloridu. Získá se 0,167 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 175 až 177 °C.

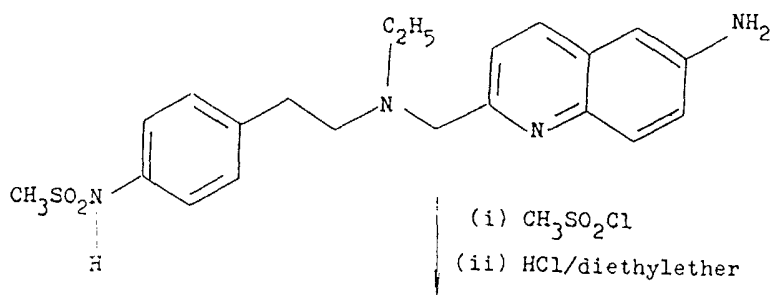
Analýza: pro $C_{20}H_{25}N_3O_4S_3$

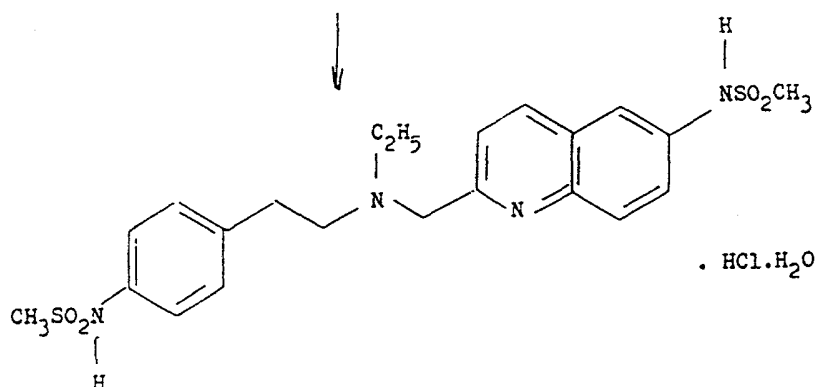
vypočteno 5,37 % C, 5,39 % H, 8,99 % N;

nalezeno 50,99 % C, 5,39 % H, 8,93 % N.

Příklad 7

N-Methyl-N-(6-methansulfonamidochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin-hydrochlorid





0,51 g (1,23 mmol) N-ethyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidocethylaminu (viz příprava 11B) se v pyridinu nechá analogickým způsobem jako v příkladu 2 reagovat s 0,1 g (1,29 mmol) methansulfonylchloridu. Získá se volná báze sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřice. Tato pryskyřice se rozpustí v ethylacetátu, roztok se zředí etherickým roztokem chlorovodíku a odpaří se k suchu. Zbytek poskytne po trituraci s etherem 0,06 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pěnovité látky tající při 96 °C.

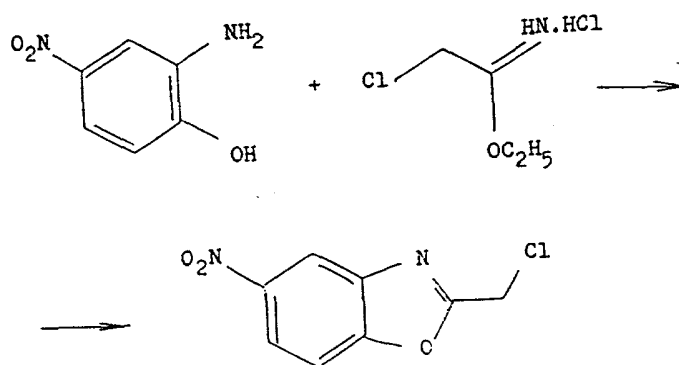
Analýza: pro $C_{22}H_{28}N_4O_4S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

vypočteno 49,75 % C, 5,9 % H, 10,5 % N;

nalezeno 50,2 % C, 5,5 % H, 10,0 % N.

Příprava 1

(A) 2-Chlormethyl-5-nitrobenzoxazol



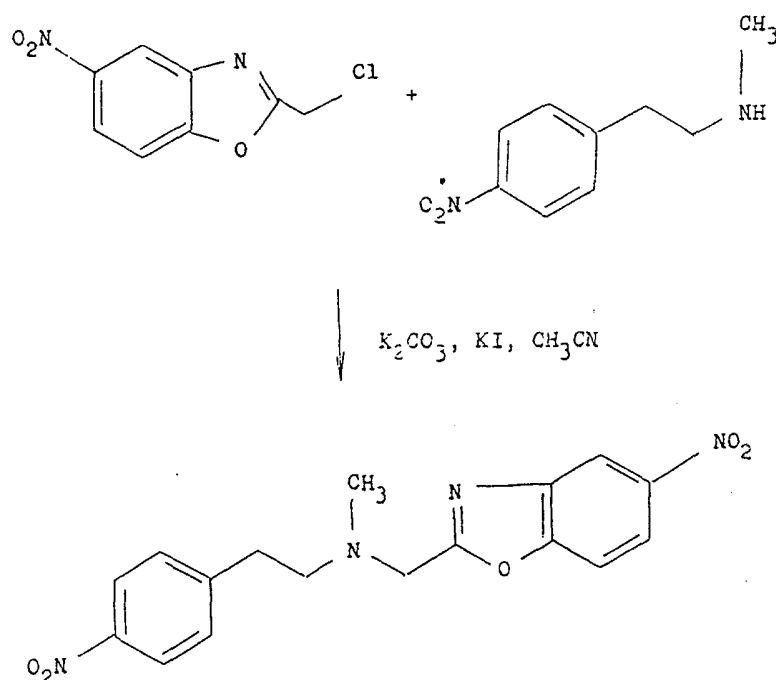
10 g (65 mmol) 2-amino-4-nitrofenolu a 15,4 g (97,5 mmol) chloracetimidát-hydrochloridu se ve 100 ml ethanolu 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se překrystaluje z ethanolu, čímž se ve výtěžku 9,0 g získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 216 až 217 °C.

Analýza: pro $C_8H_5ClN_2O_3$

vypočteno 45,2 % C, 2,4 % H, 13,2 % N;

nalezeno 45,15 % C, 2,3 % H, 13,25 % N.

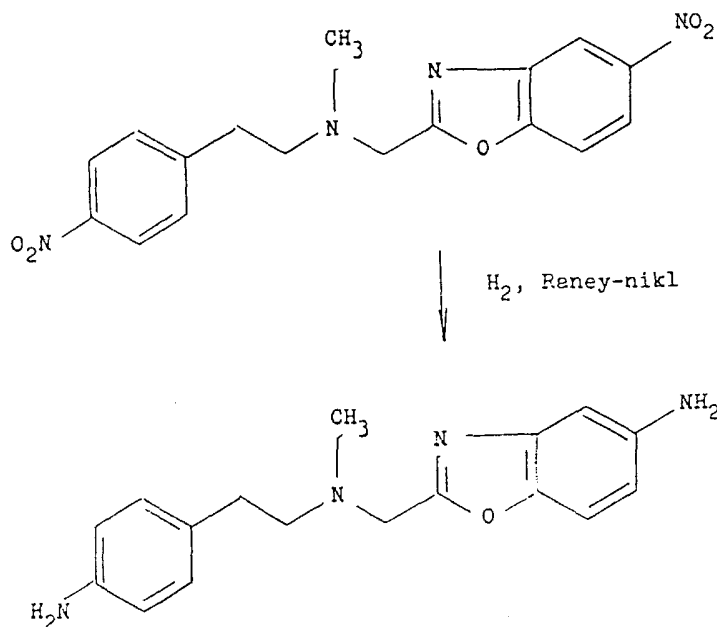
(B) N-Methyl-N-(5-nitrobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-nitrofenethylamin



Směs 2,85 g (13,4 mmol) 2-chlormethyl-5-nitrobenzoxazolu, 2,2 g (12,2 mmol) N-methyl-4-nitrofenethylaminu /J. O. C., (1956), 21, 45/, 1,85 g (13,4 mmol) uhličitanu draselného a 2,0 g (13,4 mmol) jodidu sodného se v 50 ml acetonitrilu 3 dny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se zředí vodou a třikrát se extrahuje methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, po vysušení síranem hořečnatým se zfiltrují a odpaří se k suchu. Olejovitý zbytek se zředí etherem, kapalina nad usazeninou se oddekantuje a odpaří se k suchu. Získá se oranžově zbarvený pevný zbytek, který po překrystalování z isopropanolu poskytne sloučeninu uvedenou v názvu. Výtěžek produktu činí 0,80 g.

1H -NMR (deuteriochloroform, hodnoty v ppm): 8,6 (d, 1H), 8,3 (dd, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,85 (q, 2H), 2,5 (s, 3H).

(C) N-Methyl-N-(5-aminobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-aminofenethylamin



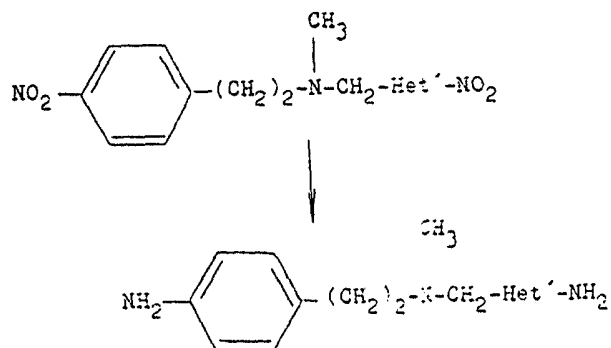
0,78 g (2,2 mmol) N-methyl-N-(5-nitrobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-nitrofenethylaminu se v 50 ml methanolu v přítomnosti 0,1 g Raney-niklu 18 hodin míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 344,7 kPa. Po této době svědčí chromatografie vzorku reakční směsi na tenké vrstvě o spotřebování všeho výchozího materiálu. Chromatografie se provádí na deskách se silikagelem, za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19:1) jako rozpouštědlového systému. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří, olejovitý zbytek se podrobí azeotropické destilaci s toluenem a pak se trituruje s etherem. Oddekantová etherová vrstva poskytne po odpaření 0,45 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který se používá přímo bez dalšího čištění.

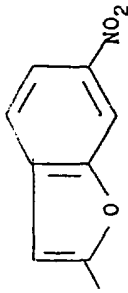
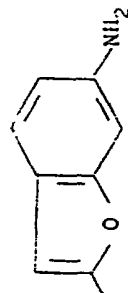
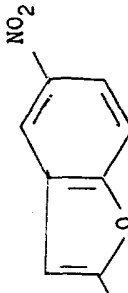
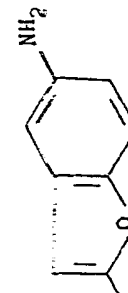
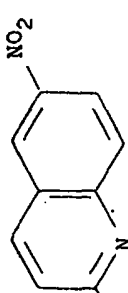
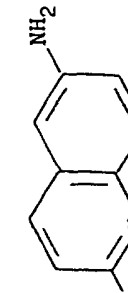
$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty v ppm): 7,25 (d, 1H), 6,95 (dd, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,6 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,7 (s, 4H), 2,4 (s, 3H).

Přípravy 2 až 4

Produkty z příprav 2 až 3 se vyrobí analogickým způsobem jako v přípravě 1C redukcí odpovídajících dinitrosloúčenin (viz přípravy 6 a 5) za použití vodíku a Raney-niklu, přičemž se pracuje v ethanolu za tlaku 344,7 kPa při teplotě místnosti, po dobu 4 resp. 17 hodin. Produkt z přípravy 4 se vyrobí analogickým způsobem jako v přípravě 1C, přičemž se však redukce provádí vodíkem v přítomnosti paladia na uhlí, v ethanolu za tlaku 207 kPa a trvá 3 hodiny. Potřebná výchozí dinitrosloúčenina se připraví postupem popsaným v přípravě 8.

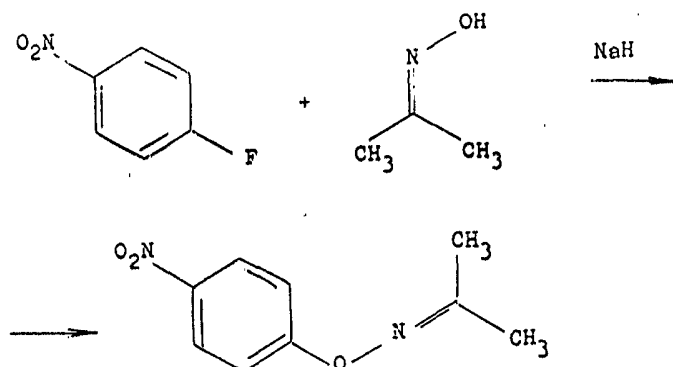
Shora uvedené postupy je možno znázornit následujícím reakčním schématem a vyrobené produkty jsou shrnuty do níže uvedeného přehledu.



příprava č.	-Het'-NO ₂	-Het'-NH ₂	¹ H-NMR
2			δ (deuteriochloroform) 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,3 (s, 3H)
3			δ (dimethylsulfoxid/tetrafluorato- vá kyselina) 7,75 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 4,7 (d, 2H), 3,4 (q, 4H), 2,85 (s, 3H)
4			

Příprava 5

(A) 4-(Isopropylidenaminoxy)nitrobenzen



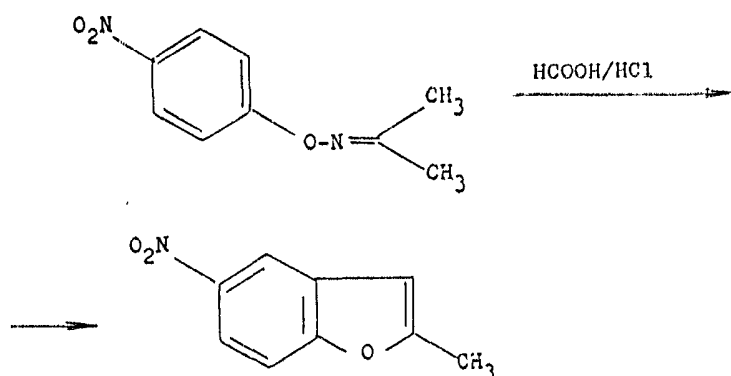
K suspenzi 10,8 g (0,45 mol) natriumhydridu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se pomalu přidá roztok 30 g (0,4 mol) propanonoximu ve 300 ml suchého tetrahydrofuranu. Po ukončení vývoje plynu se přidá 100 ml dimethylsulfoxidu a 57,85 g (0,41 mol) 4-fluornitrobenzenu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody a třikrát se extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu, která se granuluje v hexanu a pak se odfiltruje. Výtěžek produktu činí 67 g. Vzorek produktu, o hmotnosti 7 g, poskytne po překrytlování z ethanolu 5 g látky o teplotě tání 104 až 106 °C.

Analýza: pro $C_9H_{10}N_2O_3$

vypočteno 55,7 % C, 5,2 % H, 14,4 % N;

nalezeno 55,6 % C, 5,05 H, 14,35 % N.

(B) 2-Methyl-5-nitrobenzofuran



Do 530 ml ledové kyseliny octové obsahující 25 g plynného chlorovodíku se vnese 60 g (0,309 mol) 4-(isopropylidenaminoxy)nitrobenzenu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá na 100 °C, pak se rozpouštědlo odpaří a zbytek se azeotropicky destiluje s cyklohexanem. Získaný olejovitý materiál se zředí vodou a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se promyjí 10% vodným roztokem hydroxidu sodného a vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Ve výtěžku 46 g se získá sloučenina uvedená v názvu. Vzorek tohoto produktu, o hmotnosti 5 g, poskytne po překrytlování z iso-

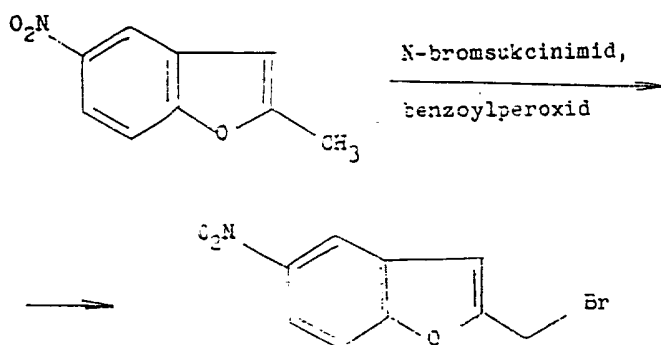
propanolu 2,5 g látky o teplotě tání 93 až 95 °C.

Analýza: pro $C_9H_7NO_3$

vypočteno 61,0 % C, 4,0 % H, 7,9 % N;

nalezeno 61,2 % C, 4,1 % H, 7,9 % N.

(C) 2-Brommethyl-5-nitrobenzofuran



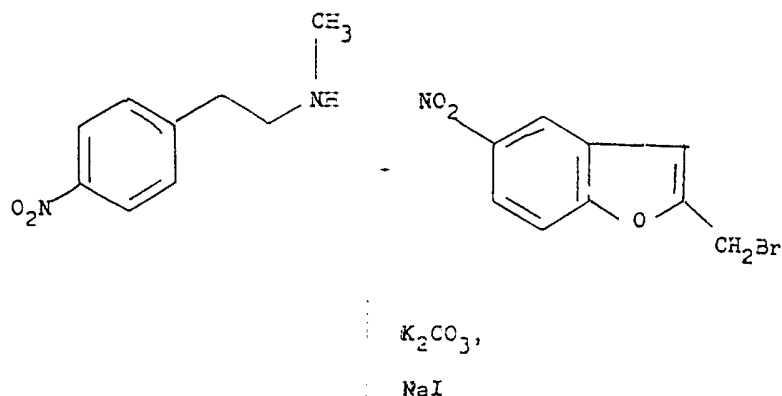
K roztoku 1,0 g (5,6 mmol) 2-methyl-5-nitrobenzofuranu a 50 mg benzoylperoxidu v 50 ml tetrachlormethanu se po částech přidá 1,1 g (6,2 mmol) N-bromosukcinimidu a směs se za ozařování jasným světlem 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek poskytne po překrystalování z petroletheru 0,75 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 96 až 98 °C.

Analýza: pro $C_9H_6BrNO_3$

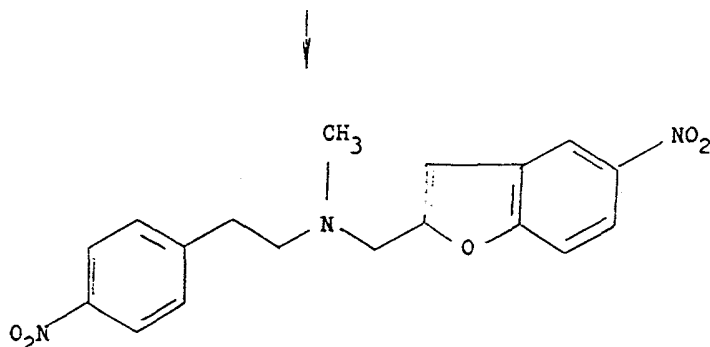
vypočteno 42,2 % C, 2,4 % H, 5,5 % N;

nalezeno 41,7 % C, 2,4 % H, 5,3 % N.

(D) N-Methyl-N-(5-nitrobenzofur-2-ylmethyl)-4-nitrofenethylamin



CS 271 489 82

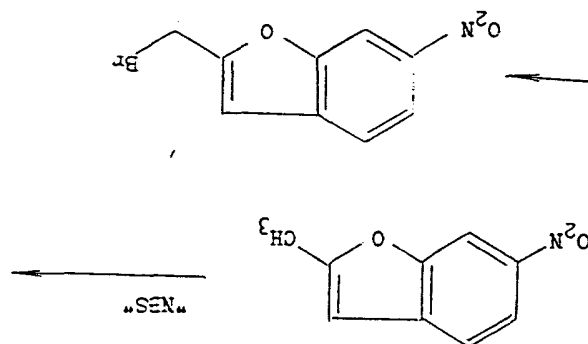


Směs 0,41 g (2,3 mmol) N-methyl-4-nitrofenethylaminu, 0,66 g (2,6 mmol) 2-brom-methyl-5-nitrobenzofuranu, 0,39 g (2,6 mmol) jodidu sodného a 0,36 g (2,6 mmol) uhlíči-tanu draselného se v 50 ml acetonitrilu 8 dnů zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, k odparku se přidá voda a směs se třikrát extrahuje methylen-chloridem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na polotuhý zbytek, který po překrystalování z isopropanolu poskytne slouče-ninu uvedenou v názvu. Výtěžek produktu činí 380 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylsulfoxid/trifluoroctová kyselina, hodnoty δ v ppm): 8,75 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,75 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 2,9 (s, 2H), 2,5 (s, 3H).

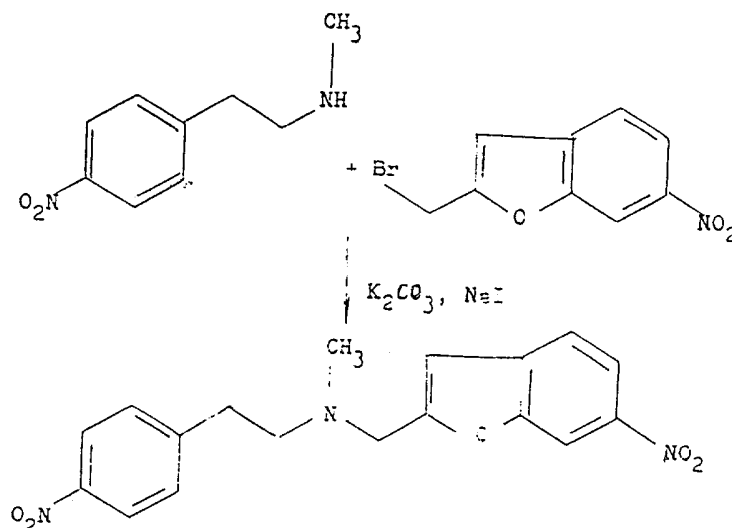
Příprava 6

(A) 2-Brommethyl-6-nitrobenzofuran



K roztoku 1,00 g (5,65 mmol) 2-methyl-6-nitrobenzofuranu a 20 mg azobisisobutyro-nitrilu v tetrachlormethanu se přidá 1,11 g (6,2 mmol) N-bromsukcinimidu ("NBS") a směs se za ozařování jasným světlem 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouš-tědlo se odpaří, odparek se rozpustí v methylenchloridu, roztok se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a hexanu (7:3) jako elučního činidla. Frak-ce obsahující produkt se spojí a po odpaření se z nich získá 1,43 g sloučeniny uvedené v názvu. Z analýzy $^1\text{H-NMR}$ spektra jasně vyplývá, že produkt obsahuje 20 % 2-dibrom ethyl-6-nitrobenzofuranu, který však není nezbytně nutný odstraňovat a produkt se proto pou-žívá přímo bez dalšího čištění.

(B) N-Methyl-N-(6-nitrobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-nitrofenethylamin



Směs 0,84 g (4,7 mmol) N-methyl-4-nitrofenethylaminu, 1,2 g (4,7 mmol) 2-brommethyl-6-nitrobenzofuranu, 0,7 g (4,7 mmol) jodidu sodného a 0,71 g (5,2 mmol) uhličitanu draselného se v acetonitrilu 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří k suchu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu za použití nejprve směsi stejných dílů methylenchloridu a hexanu a pak směsi methylenchloridu a methanolu (19:1) jako elučních činidel. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a na odparek se v ethanolu působí aktivním uhlím. Získá se olejovitý produkt, který stáním ztuhne a po překrystalování ze směsi ethanolu a methylenchloridu poskytne 0,27 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 69 až 69,5 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{17}N_3O_5$

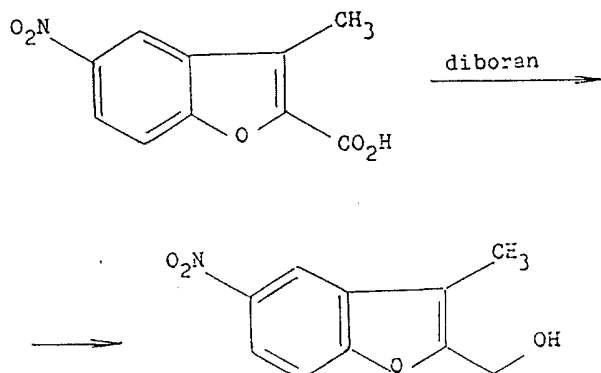
vypočteno 60,8 % C, 4,8 % H, 11,8 % N;

nalezeno 60,8 % C, 4,8 % H, 11,8 % N.

1H NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 8,3 (s, 1H), 8,15 (dd, 1J), 8,1 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,95 (t, 3H), 2,75 (t, 3H), 2,4 (s, 3H),

Příprava 7

(A) 2-Hydroxymethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuran



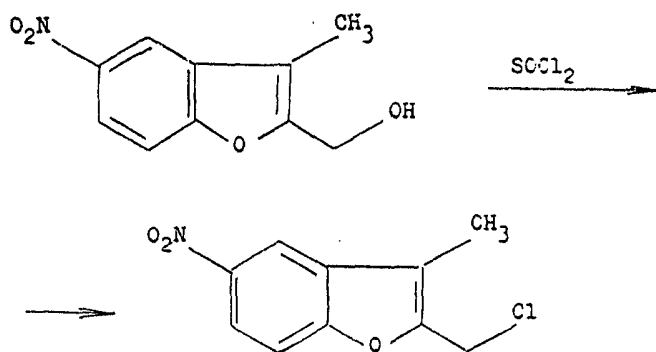
K suspenzi 1,1 g (15 mmol) 3-methyl-5-nitrobenzofuran-2-karboxylové kyseliny v tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přikape 18,0 ml (18,0 mmol) 1M roztoku diboranu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá nejprve 30 minut při teplotě 0 °C, pak 18 hodin při teplotě místnosti, načež se přidá další podíl roztoku diboranu (5,0 ml) a reakční směs se 2,5 hodiny míchá ultrazvukem. K výsledné směsi se opatrně přidá methanol, pak se rozpouštědlo odpaří, odparek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelů, za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se, čímž se získá 0,96 g sloučeniny uvedené v názvu. Vzorek produktu taje po překrystalování z ethylacetátu při 149 až 150 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_9NO_4$

vypočteno 58,0 % C, 4,4 % H, 6,8 % N;

nalezeno 57,9 % C, 4,2 % H, 6,7 % N.

(B) 2-Chlormethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuran



K roztoku 0,86 g (4,15 mmol) 2-hydroxymethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuranu v 10 ml methylenchloridu obsahující 2 kapky pyridinu se přikape 1,48 g (12,4 mmol) thionylchloridu a směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,93 g sloučeniny uvedené v názvu. Část tohoto produktu taje po překrystalování z ethanolu při 141 až 142 °C.

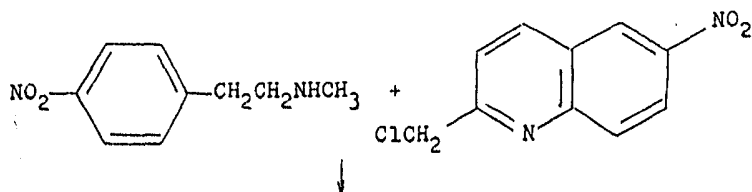
Analýza: pro $C_{10}H_8ClNO_3$

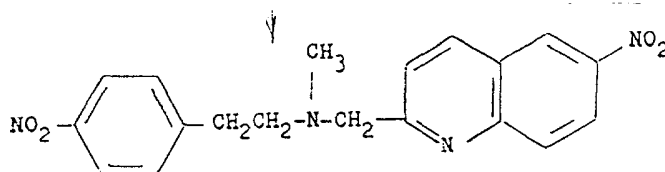
vypočteno 53,2 % C, 3,6 % H, 6,2 % N;

nalezeno 52,95 % C, 3,7 % H, 6,0 % N.

Příprava 8

N-Methyl-N-(6-nitrochinol-2-ylmethyl)-4-nitrofenethylamino





0,39 g (2,15 mmol) N-methyl-4-nitrofenethylaminu a 0,40 g (2,1 mmol) 2-chlormethyl-6-nitrochinolinu se ve 30 ml ethanolu 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se zředí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se methylenchloridem. Vodná vrstva se zalkalizuje vodným roztokem uhličitanu sodného zhruba na pH 12 a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Tyto organické extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který se čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití methylenchloridu obsahujícího stoupající množství methanolu (od 0 % do 1 %) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se na pevný zbytek, který po překrystalování z ethanolu poskytne 0,21 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 104 až 105 °C.

Analýza: pro $C_{19}H_{18}N_4O_4$

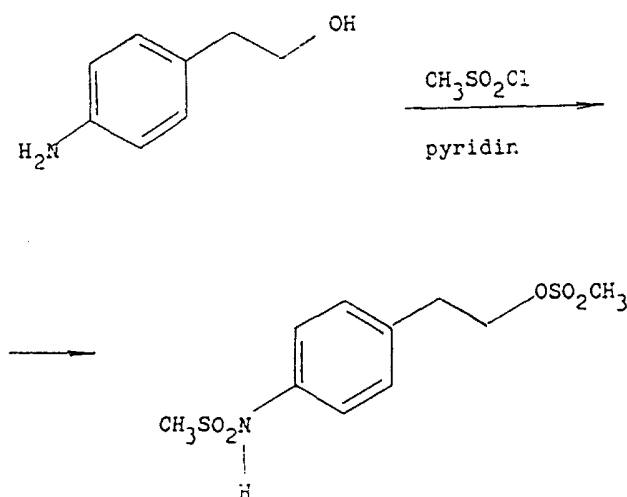
vypočteno 62,3 % C, 4,95 % H, 15,3 % N;

nalezeno 62,4 % C, 4,7 % H, 15,2 % N.

1H -NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ ppm): 8,9 (d, 1H), 8,5 (dd, 1H), 8,3 – 8,1 (m, 3H), 7,6 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,4 (s, 3H).

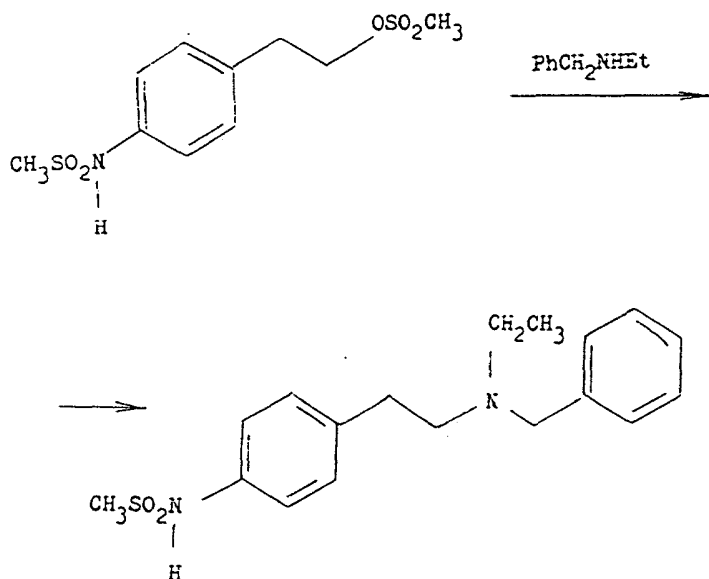
Příprava 9

(A) 4-Methansulfonamidofenethyl-mesylát



K roztoku 82,3 g (0,6 mol) 4-aminofenethylalkoholu v 700 ml pyridinu se přikape 146,6 g (1,28 mol) methansulfonylchloridu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do 700 ml vody, vyloučená sraženina se odfiltruje, po promytí vodou se vysuší a překrystaluje se z ethylacetátu. Ve výtěžku 31 g se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 134 až 136 °C. Další 14,5 g produktu se získá zanuštěním matečných louhů ve vakuu.

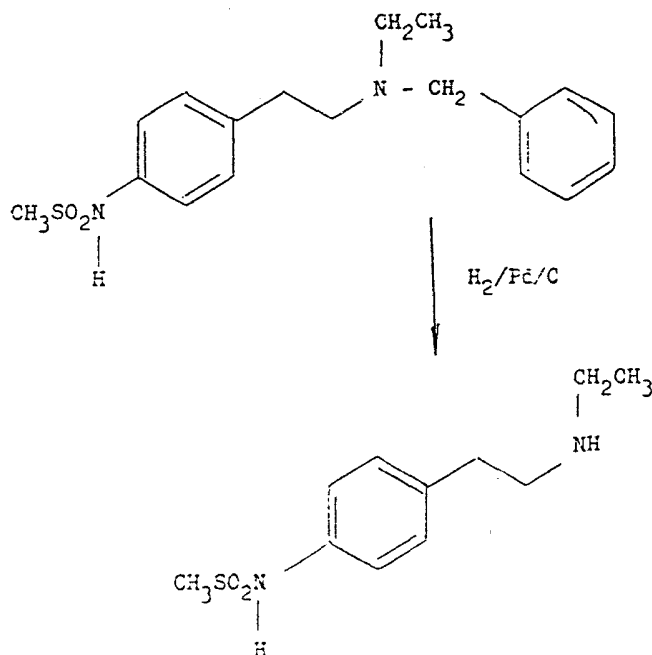
(B) N-Benzyl-N-ethyl-4-methansulfonamidofenethylamin



10 g (34 mmol) 4-methansulfonamidofenethyl-mesylátu a 10 ml (67 mmol) N-ethylbenzyl-aminu se v 80 ml ethanolu 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Z reakční směsi se odpaří rozpouštědlo, odparek se vyjme 2M kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát se promyje methylenchloridem. Vodná vrstva se zalkalizuje uhličitánem sodným zhruba na pH 12 a extrahuje se methylenchloridem. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který při tritraci s diisopropyletherem ztuhne. Pevný materiál se odfiltruje a odloží a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 4,4 g získá olejovitá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty v ppm): 7,2 (s, 5H), 7,05 (s, 4H), 3,6 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (s, 4H), 2,40 (q, 2H), 1,1 (t, 3H).

(C) N-Ethyl-4-methansulfonamidofenethylamin

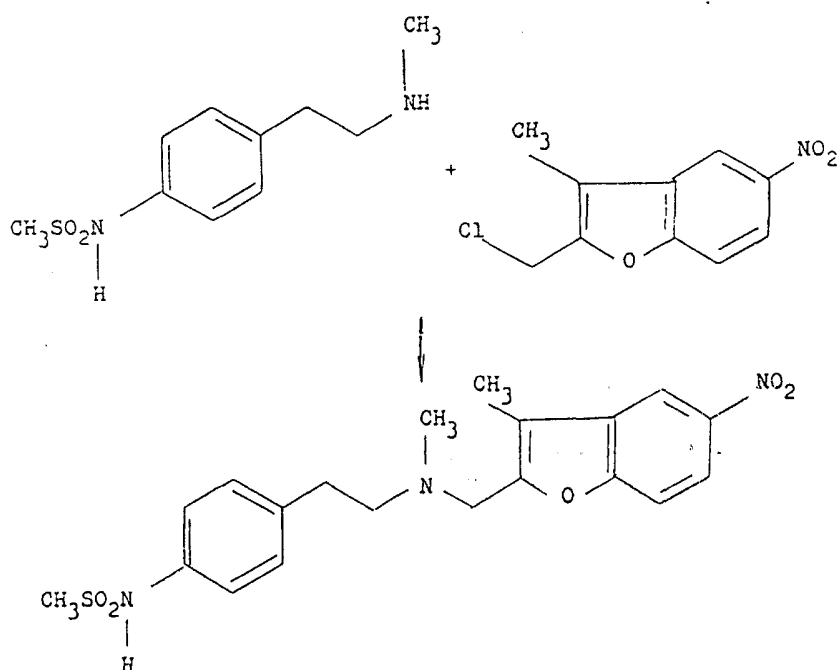


4,3 g (12,9 mmol) N-benzyl-N-ethyl-4-methansulfonamidofenethylaminu se v 50 ml ethanolu obsahujícího 0,5 g 10% paladia na uhlí 5 hodin míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 344,7 kPa. Reakční směs se zfiltruje, odpaří se a zbytek se trituruje s etherem. Ve výtěžku 2,6 g se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 125 až 128 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform/dimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm): 7,06 (s, 4H), 4,9 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 2,65 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

Příprava 10

(A) N-Methyl-N-(3-methyl-5-nitrobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin



1,66 g (7,3 mmol) N-methyl-4-methansulfonamidofenethylaminu a 0,82 g (3,6 mmol) 2-chlormethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuranu (viz příprava 5B) se ve 20 ml ethanolu 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití nejprve směsi methylenchloridu a hexanu (4:1) a pak methylenchloridu obsahujícího stoupající množství methanolu (od 0 % do 5 %) jako elučních činidel. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Ve výtěžku 1,52 g se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 124 až 124,5 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

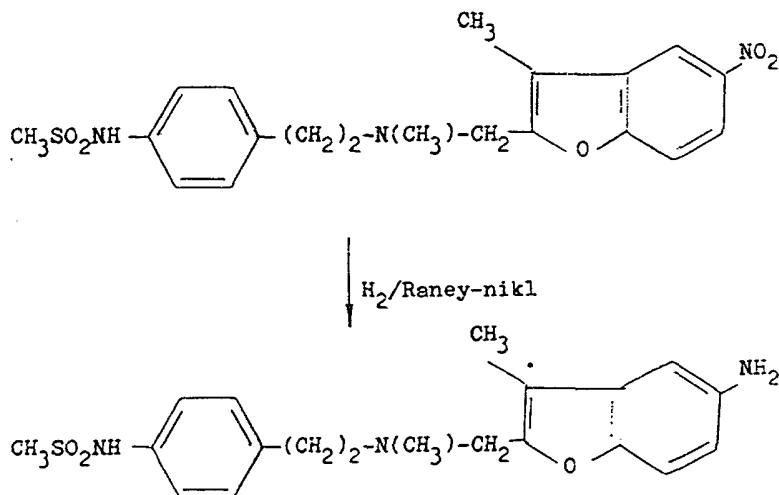
vypočteno 57,5 % C, 5,55 % H, 10,1 % N;

nalezeno 57,7 % C, 5,65 % H, 10,0 % N.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm): 8,45 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (q, 4H), 3,8 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

CS 271 489 B2

(B) N-Methyl-N-(3-methyl-5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin

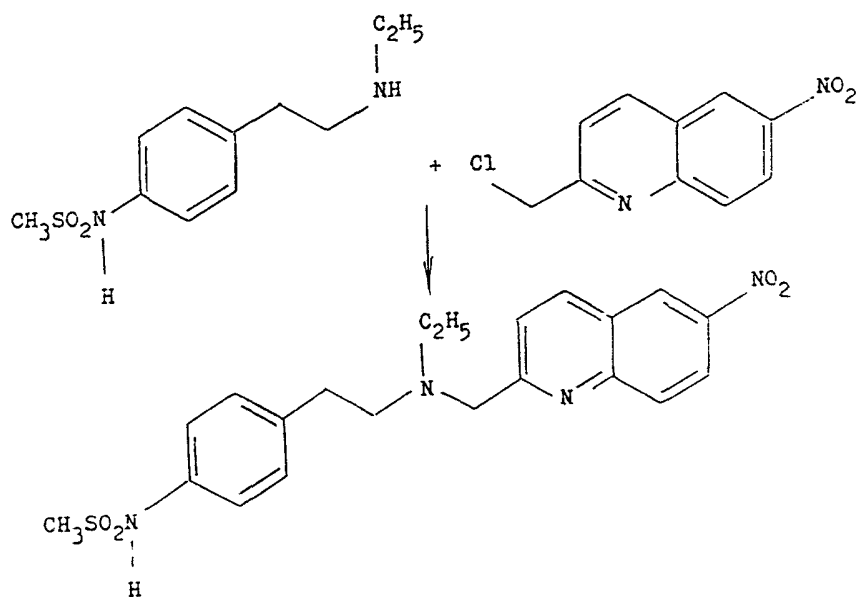


0,7 g produktu připraveného v části (A) se analogickým postupem jako v přípravě 1C 4 hodiny katalyticky hydrogenuje, čímž se získá 0,65 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuteromethanol, hodnoty δ v ppm): 7,25 (m, 6H), 6,9 (d, 1H), 8,6 (dd, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Příprava 11

(A) N-Ethyl-N-(6-nitrochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin

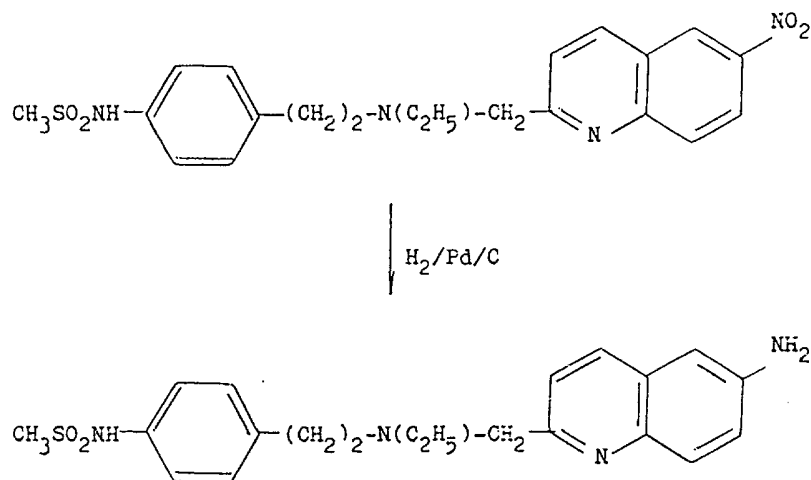


1,7 g (7,0 mmol) N-ethyl-4-methansulfonamidofenethylaminu (viz příprava 9C) a 0,78 g (4,1 mmol) 2-chlormethyl-6-nitrochinolinu se v 50 ml ethanolu 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se zředí vodným roztokem hydrogen-

uhličitanu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se, čímž se získá 0,56 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty v ppm): 8,6 (d, 1H), 8,3 - 8,0 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (s, 4H), 3,9 (s, 2H), 2,9 (s, 2H), 2,7 (s, 2H), 2,65 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

(B) N-Ethyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidofenethylamin

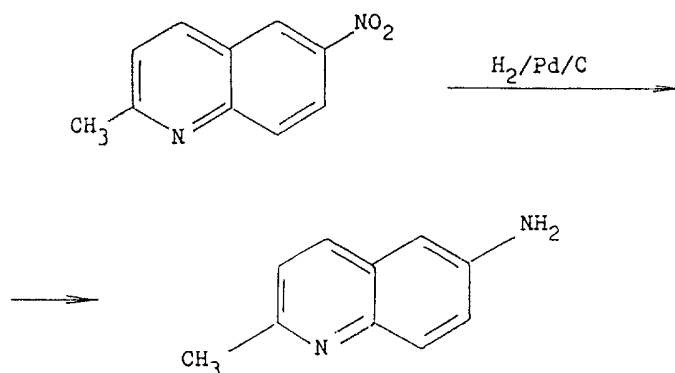


0,55 g produktu připraveného v části (A) se katalyticky hydrogenuje obdobným způsobem jako v přípravě 1C s tím, že se však používá vodík v přítomnosti 5% paladia na uhlí jako katalyzátoru, pracuje se v ethylacetátu a hydrogenace se provádí 3 hodiny za tlaku 103,4 kPa. Získá se 0,51 g sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty v ppm): 7,7 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,9 (šs, 5H), 6,65 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,6 (s, 4H), 2,5 (q, 2H), 0,95 (t, 3H).

Příprava 12

(A) 6-Amino-2-methylchinolin



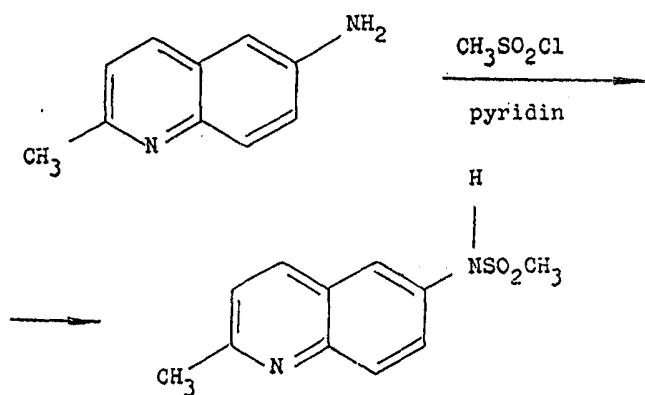
18,8 g 2-methyl-6-nitrochinolinu se v ethanolickém roztoku v přítomnosti 5% paladia na uhlí 2 hodiny míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 206,8 kPa. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se ve vakuu odpaří na malý objem, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se thanolem a etherem a vysuší se. Získá se 13,2 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 188 až 189 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_{10}N_2$

vypočteno 75,9 % C, 6,4 % H, 17,7 % N;

nalezeno 75,7 % C, 6,4 % H, 17,6 % N.

(B) 6-Methansulfonamido-2-methylchinolin



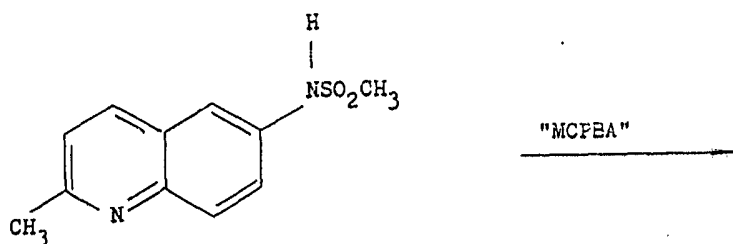
K míchanému roztoku 12,5 g 6-amino-2-methylchinolinu ve 100 ml pyridinu, ochlazenému na 5 °C, se přikape 6,2 ml methansulfonylchloridu. Reakční směs 17 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se pyridin odpaří ve vakuu, zbytek se zředí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Ve výtěžku 13,0 g se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 151 až 153 °C.

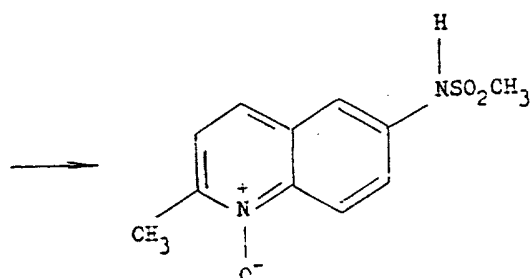
Analýza: pro $C_{11}H_{12}N_2O_2S$

vypočteno 55,9 % C, 5,1 % H, 11,9 % N;

nalezeno 55,4 % C, 5,2 % H, 11,6 % N.

(C) 6-Methansulfonamido-2-methylchinolin-1-oxid





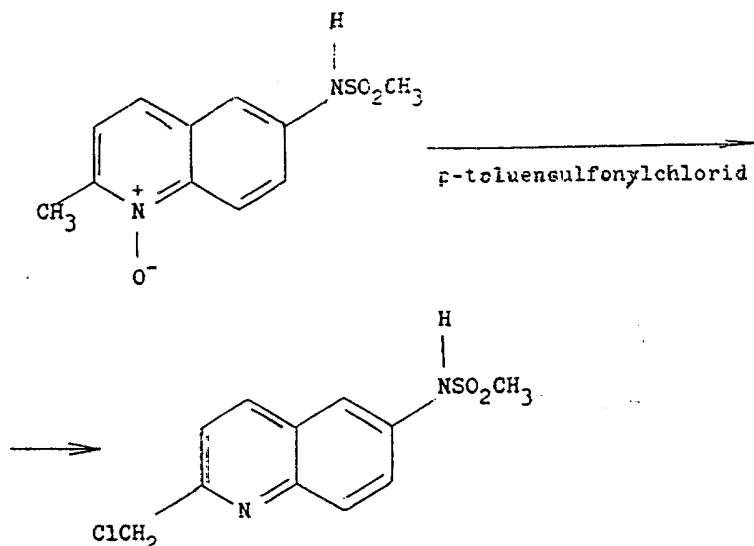
K roztoku 6 g 6-methansulfonamido-2-methylchinolinu v methylenchloridu se po částech přidá 5,2 g m-chlorperbenzové kyseliny ("MCPBA"), reakční směs se 17 hodin míchá, pak se zředí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem, spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu. Pevný odparek poskytne po překrystalování z ethanolu 1,6 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 241 až 243 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_{12}N_2O_3S$

vypočteno 52,4 % C, 4,8 % H, 11,1 % N;

nalezeno 52,5 % C, 4,95 % H, 11,0 % N.

(D) 2-Chlormethyl-6-methansulfonamidochinolin



Směs 1,65 g 6-methansulfonamido-2-methylchinolin-1-oxidu a 1,72 g p-toluensulfonylchloridu se v roztoku v 1,2-dichlorethanu 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nechá 17 hodin stát při teplotě místnosti. Reakční směs se dvakrát promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagolu za použití methylenchloridu obsahujícího stoupající množství methanolu (od 0 % do 1 %) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek, který při tritraci s etherem ztuhne. Po překrystalování z toluenu se ve výtěžku 0,75 g získá slou-

čienina uvedená v názvu, o teplotě tání 160 až 162 °C.

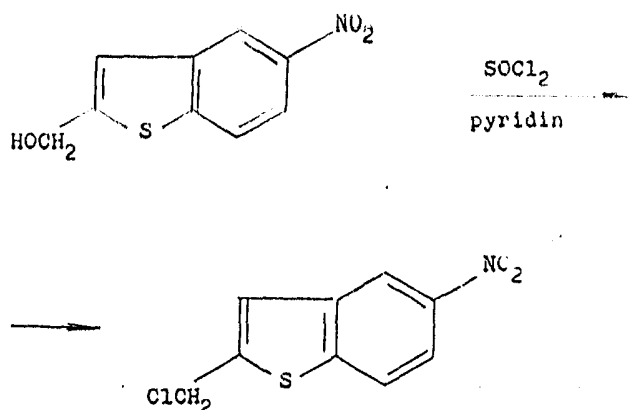
Analýza: pro $C_{11}H_{11}N_2O_2ClS$

vypočteno 48,8 % C, 4,1 % H, 10,35 % N;

nalezeno 49,3 % C, 3,9 % H, 10,1 % N.

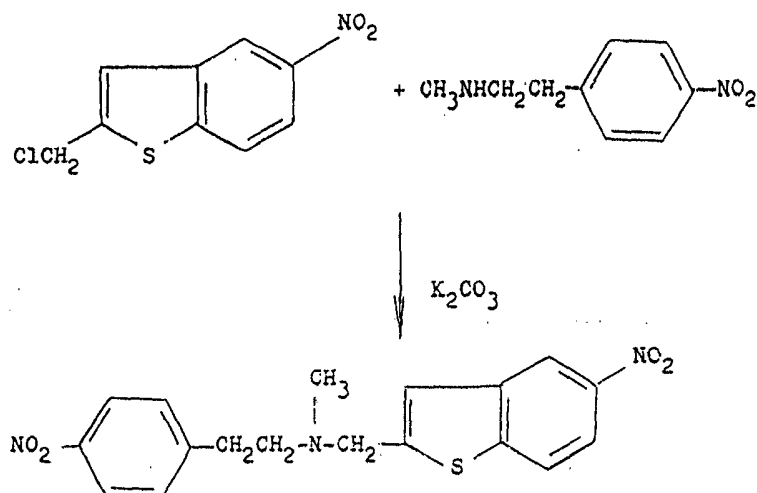
Příprava 13

(A) 2-Chlormethyl-5-nitrobenzo [b] thiofen



K míchané směsi 1,0 g 5-nitrobenzo[b]-thiofen-2-methanolu a 2 kapek pyridinu v 10 ml dichlormethanu se přikape 1,0 ml thionylchloridu. Výsledný roztok se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se postupně promyje vodou a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se pevný produkt, který po krystalizaci z ethylacetátu poskytne 0,73 g sloučeniny uvedené v názvu, která taje při 110 až 112 °C a přímo se používá v následujícím reakčním stupni.

(B) N-Methyl-N-[5-nitro-2-benzo[b]thienylmethyl]-4-nitrofenethylamin



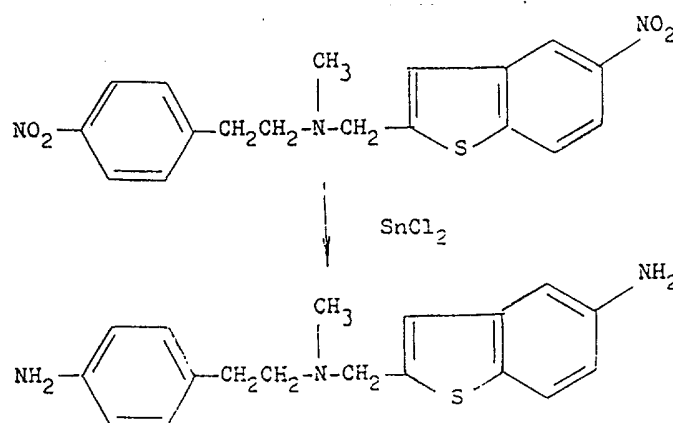
Směs 3,20 g produktu připraveného výše v části (A), 2,52 g N-methyl-4-nitrofenethylaminu, 4,0 g bezvodého uhličitanu draselného a 40 ml acetonitrilu se za míchání 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zfiltruje se. Zbytek na filtru se promyje acetonitrilem, filtrát se spojí s promývací kapalinou a odpaří se na olejovitý odparek, který se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí dichlormethanem se vymyjí nejprve nečistoty a pak čistý produkt. Frakce obsahující produkt se spojí a po odpaření se z nich získá 4,17 g sloučeniny uvedené v názvu, tající po krystalizaci z isopropanolu při 76 až 78 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{17}N_3O_4S$

vypočteno 58,2 % C, 4,6 % H, 11,3 % N;

nalezeno 57,8 % C, 4,4 % H, 11,1 % N.

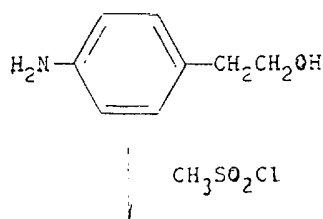
(C) N-Methyl-N-(5-amino-2-benzo(b)thienylmethyl)-4-aminofenethylamin

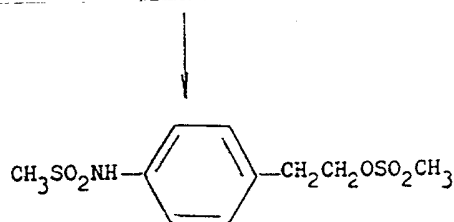


Směs 1,0 g produktu připraveného výše v odstavci (B) a 6,07 g dihydrátu chloridu cínatého ve 100 ml ethanolu se 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. K odparku se přidá nadbytek 20% vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se několikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý zbytek, který se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí směsí dichlormethanu a methanolu (99:1) se vymyjí nečistoty, načež se sloupec dále vymývá směsí dichlormethanu a methanolu (98:2). Příslušná frakce se spojí a po odpaření se z nich získá 0,30 g olejovitého produktu, který se ihned používá k práci postupem podle příkladu 6.

Příprava 14

(A) 4-[2-(Methansulfonylxy)ethyl]methansulfonanilid





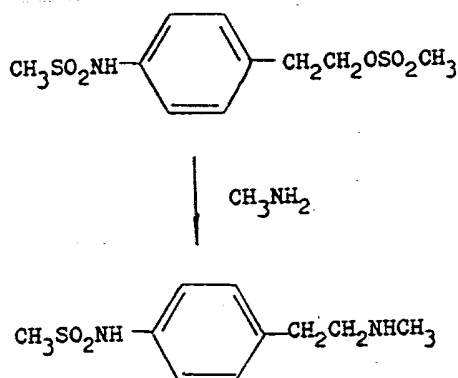
K roztoku 41,15 g 4-aminofenethylalkoholu ve 350 ml pyridinu se při teplotě 0 °C za míchání během 0,5 hodiny přikape 50 ml methansulfonylchloridu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, přes noc se míchá, načež se vylije do 700 ml vody, přičemž vykřystaluje bronzově zbarvený pevný materiál. Po odfiltrování se tento pevný materiál rozpustí v methylenchloridu, roztok se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a filtrát se znovu odpaří. Získaný pevný odparek poskytne po krystalizaci z ethylacetátu 45,5 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 136 až 137 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_{15}NO_5S_2$

vypočteno 40,9 % C, 5,15 % H, 4,8 % N;

nalezeno 40,6 % C, 5,2 % H, 4,9 % N.

(B) 4-/2-(Methylamino)ethyl/methansulfonanilid



K roztoku 10,3 g 4-/2-(methansulfonyloxy)-ethyl/methansulfonanilidu ve 20 ml ethanolu se přidá 30 ml 33% roztoku methylaminu v technickém lihu denaturovaném methanolem. Směs se v tlakové nádobě 17 hodin zahřívá za míchání na 85 °C, pak se ochladí, výsledný roztok se odpaří k suchu, odparek se rozpustí ve vodě a vodný roztok se zalkalizuje přidáním roztoku 1,4 g hydroxidu sodného ve 12 ml vody. Po odpaření se získá špinavě bílý pevný materiál, který se chromatografuje na silikagelu ("Kieselgel 60") za použití směsi methylenchloridu a methanolu (3:1).

Příslušné frakce se spojí a odpaří se, čímž se získá 4,8 g špinavě bílého pevného materiálu, který po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a methanolu poskytne 1,8 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 133 až 135 °C.

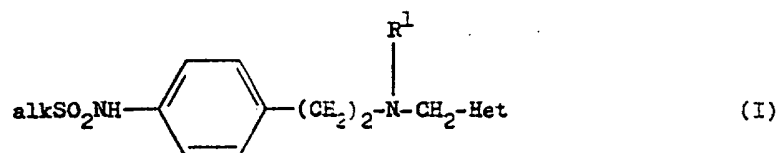
Analýza: pro $C_{10}H_{16}N_2O_2S$

vypočteno 52,6 % C, 7,1 % H, 12,3 % N;

nalezeno 52,5 % C, 7,1 % H, 12,2 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby sulfonamidoderivátů alkylsulfonamidofenethylaminů obecného vzorce I

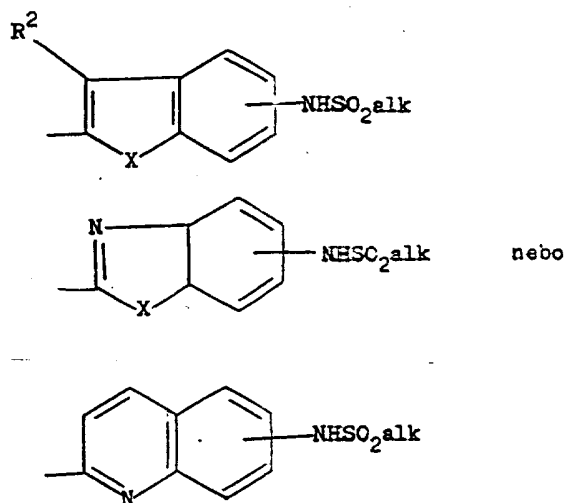


ve kterém

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Het znamená zbytek vzorce



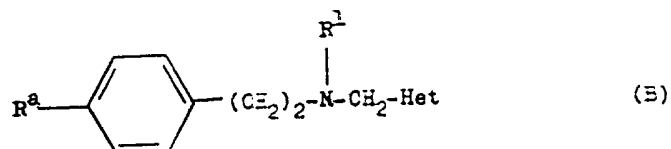
v nichž

R^2 znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

alk má shora uvedený význam a

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo zbytek NR^4 , kde R^4 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce B

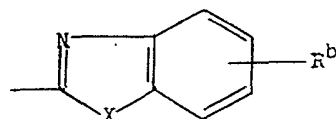
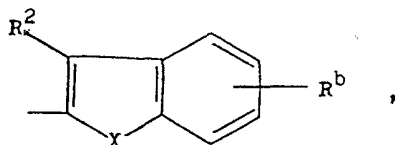


ve kterém

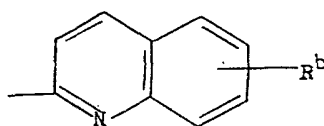
R^a představuje aminoskupinu nebo zbytek $-NHSO_2alk$, kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Het znamená zbytek vzorce



nebo



v nichž

R^2 a X mají shora uvedený význam a

R^b znamená aminoskupinu nebo skupinu $-NHSO_2alk$, kde alk má shora uvedený význam, s tím omezením, že R^a a R^b neznámají současně skupinu $-NHSO_2alk$, nechá reagovat s alkansulfonylchloridem či -bromidem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku nebo s anhydridem alkansulfonové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se výsledná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

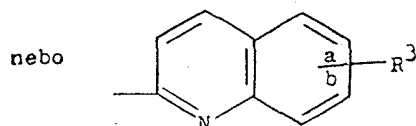
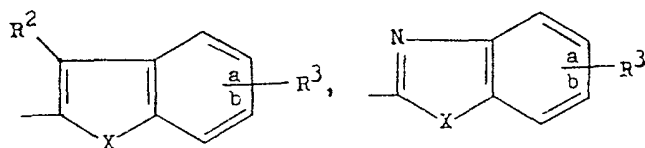
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti akceptoru kyseliny.

3. Způsob podle libovolného z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se použije odpovídající výchozí látky, za vzniku v bodě 1 uvedených sloučenin obecného vzorce I, v němž

alk znamená CH_3 ,

R^1 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a

Het znamená zbytek vzorce



nebo

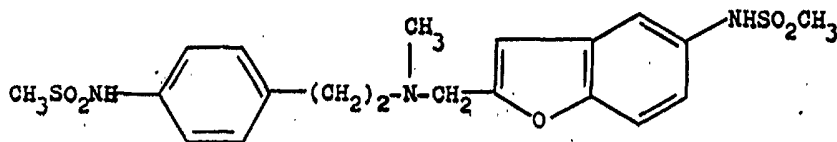
kde

R^2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

X představuje atom kyslíku nebo síry a

R^3 který je navázán v poloze a nebo b zbytku Het, znamená skupinu $-NHSO_2CH_3$.

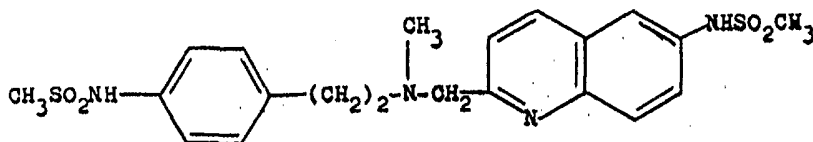
4. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučeniny vzorce IA



(IA)

vyznačující se tím, že se N-methyl-N-(5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-aminofenethylamin nechá reagovat s methansulfonylchloridem v přítomnosti akceptoru kyseliny.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučeniny vzorce IB



(IB)

vyznačující se tím, že se N-methyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-aminofenethylamin nechá reagovat s methansulfonylchloridem v přítomnosti akceptoru kyseliny.

6. Způsob podle bodu 4 nebo 5, vyznačující se tím, že se jako akceptor kyseliny použije pyridin.