

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**248726**  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 19 12 84

(21) [PV 10002-84]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 21 12 83  
(563902) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

[51] Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 417/12  
C 07 D 513/04  
C 07 D 279/02  
A 61 K 31/54

(72)

Autor vynálezu

MARFAT ANTHONY, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby etherových prekursorů protizánětlivě účinných oxicamů

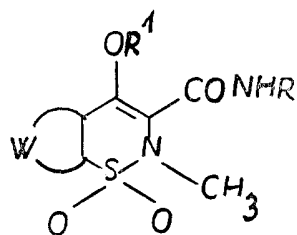
1

Vynález popisuje způsob výroby enoletherových derivátů oxicamů [1,1-dioxidů N-heteroaryl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamidů a N-heteroaryl-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-karboxamidů]. Tyto ethery jsou cenné jako prekursory těchto nesteroidních protizánětlivých činidel, která jsou obecně známa pod označením „oxicamy“.

Tyto oxicamy (včetně enolesterů) a jejich použitelnost jako protizánětlivých činidel jsou popsány v amerických patentových spisech 3 591 584, 3 787 324, 3 822 258, 4 180 662 a 4 309 427, v belgickém patentovém spisu č. 895 712 a v publikované evropské přihlášce vynálezu č. 85 866. Dříve popsané enolethery oxicamů (viz americký patentový spis č. 3 892 740) nevykazují protizánětlivou účinnost jako sloučeniny podle vynálezu.

Vynález zahrnuje enoletherové prekursory protizánětlivých oxicamů, obecného vzorce I

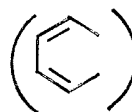
2



(I)

v němž

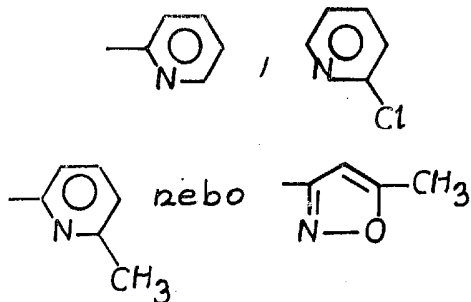
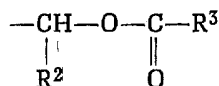
W znamená benzoskupinu



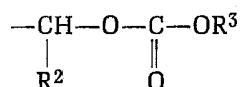
nebo 2,3-thienoskupinu



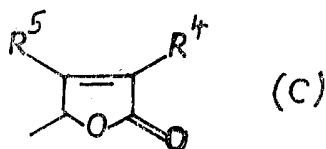
R představuje zbytek vzorce

a R<sup>1</sup> znamená zbytek vzorce A, B, C, D, E, F nebo G

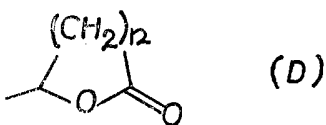
(A)



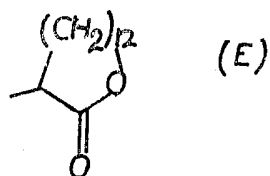
(B)



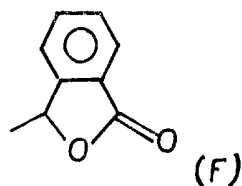
(C)



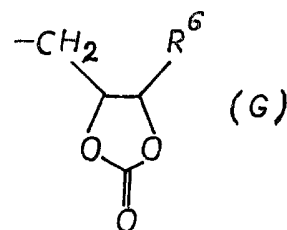
(D)



(E)



(F)



(G)

kde

n je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4,

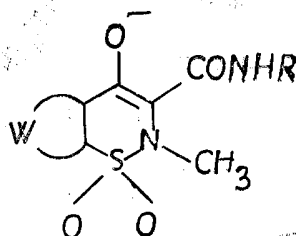
R<sup>2</sup> představuje atom vodíku, methylovou nebo fenylovou skupinu,R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,R<sup>3</sup> představuje alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu, které mohou být vždy substituovány zbytkem vzorce OR<sup>6</sup> nebo OCOR<sup>6</sup> aR<sup>6</sup> znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou deriváty piroxicamu obecného vzorce I, ve kterém W představuje benzoskupinu a R znamená 2-pyridylovou skupinu, a zejména pak ty látky, v nichž R<sup>1</sup> znamená 1-(propionyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce A, v němž R<sup>2</sup> představuje methylovou skupinu a R<sup>3</sup> ethylovou skupinu), 1-(cyklopropylkarbonyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce A, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> cyklopropylovou skupinu), 1-(benzoyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce A, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> fenylovou skupinu), 1-(2-methyl-2-methoxykarbonylpropionyloxy)-methylovou skupinu [zbytek vzorce A, v němž R<sup>2</sup> znamená atom vodíku a R<sup>3</sup> skupinu C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>], 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce B, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> ethylovou skupinu), 1-(benzyloxykarbonyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce B, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> benzylovou skupinu), 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce B, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> cyklohexylovou skupinu), 1-(decyloxykarbonyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce B, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> cyklohexylovou skupinu), 1-(decyloxykarbonyloxy)ethylovou skupinu (zbytek vzorce B, v němž R<sup>2</sup> znamená methylovou skupinu a R<sup>3</sup> n-decylovou skupinu), 2-(γ-butyrolaktonylovou) skupinu (zbytek vzorce E, v němž n má hodnotu 2), 5-[2-oxo-2,5-dihydrofurylovou] skupinu (zbytek vzorce C, v němž R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> znamenají atomy vodíku), 1-[4-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl]methylovou skupinu (zbytek vzor-

ce G, v němž  $R^6$  znamená methylovou skupinu) nebo 3-ftalidylovou skupinu (zbytek vzorce F).

Dále jsou výhodné ty sloučeniny, které jako symbol  $R^1$  obsahují 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylovou skupinu, přičemž odpovídají obecnému vzorci I, v němž W představuje 2,3-thienoskupinu a R znamená 2-pyridylovou skupinu, nebo obecnému vzorci I, v němž W představuje benzoskupinu a R znamená 6-methyl-2-pyridylovou skupinu, 6-chlor-2-pyridylovou skupinu nebo 5-methyl-3-isoxazolylovou skupinu, nebo které jako symbol  $R^1$  obsahují 1-(acetoxy)ethylovou nebo 1-(propionyloxy)ethylovou skupinu, přičemž odpovídají obecnému vzorci I, v němž W představuje benzoskupinu a R znamená 6-methyl-2-pyridylovou skupinu.

V daném případě se výrazem „prekursory“ míní takové prekursory léčiv, z nichž se po aplikaci uvolňuje určitým metabolickým procesem, jako hydrolýzou, in vivo příslušné léčivo.



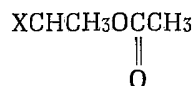
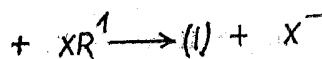
V tomto schématu mají W, R a  $R^1$  shora uvedený význam a X představuje nukleofilně vyměnitelnou skupinu, jako atom halogenu (chloru, bromu nebo jodu) nebo zbytek esteru sulfonové kyseliny (například mesylátový nebo tosylátový zbytek).

Potřebnou sůl oxicamu je možno vyrobit předem nebo účelněji ji lze připravit in situ za použití alespoň jednoho ekvivalentu báze. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v podstatě bezvodém inertním rozpouštědle. Zvlášť vhodný reakční systém představuje nadbytek uhličitane draselného jako báze v acetonu jako rozpuštědle. Výhodným zbytkem ve významu symbolu X je chlor nebo brom, přičemž k urychlení reakce je možno, je-li to žádoucí, přidat až tři nebo ještě více ekvivalentů bezvodého jodidu sodného. Nadbytek reakčního činidla obecného vzorce  $R^1X$  nemá pro průběh reakce zásadní význam, tohoto nadbytku se však obecně používá, aby se reakce dokončila v kratší době. Rychlost reakce také značně závisí na charakteru zbytku ve významu symbolu X (například jodid reaguje rychleji než bromid a ten zase rychleji než chlorid) a na povaze zbytku  $R^1$  (například rozvětvenější zbytek

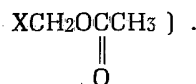
Farmaceutické prostředky vhodné pro aplikaci savcům obsahují protizánětlivě účinné množství sloučeniny obecného vzorce I. Způsob léčby zánětlivých onemocnění savců spočívá v podání protizánětlivě účinného množství sloučeniny obecného vzorce I.

I když popisované sloučeniny je možno podávat všemi obvyklými aplikačními cestami včetně aplikace místní, je výhodným způsobem podání aplikace orální. Po absorpci v gastrointestinálním traktu se sloučeniny podle vynálezu in vivo hydrolyzují na shora uvedené protizánětlivě účinné oxicamy. Protože sloučeniny podle vynálezu nemají kyselý charakter, snižuje se tím na minimum doba, po kterou je gastrointestinální trakt vystaven působení kyselého reagujícího oxicamu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se obecně snadno připravují nukleofilní substituční reakcí, jako následující reakcí:



reaguje pomaleji než zbytek



hu; obecně lze s úspěchem pracovat při teplotě v rozmezí od 50 do 100 °C. Při použití uhličitane draselného jako báze a acetonu jako rozpouštědla se reakce zvlášť účelně provádí za varu pod zpětným chladičem. Průběh shora popsanych reakcí se účelně sleduje chromatografií na tenké vrstvě, čímž se zjistí reakční doba potřebná k úplnému ukončení reakce a současně se odstraní zbytečné náklady na zahřev reakční směsi a zbytečně dlouhé reakční doby, které mohou vést k vzniku většího množství vedlejších produktů a snižovat výťažky.

Oxicamy potřebné jako výchozí materiály lze získat metodami dobře známými z dosavadního stavu techniky (viz například shora uvedený přehled literatury o oxica-

mech). Potřebná reakční činidla obecného vzorce  $R^1X$  jsou buď dostupná komerčně, nebo je lze připravit známými metodami, popřípadě metodami detailně popsány v níže uvedených přípravách.

Protizánětlivá účinnost derivátů oxicamů obecného vzorce I se rovněž hodnotí podle známých metod, jako jsou test na edému na tlapce krysy, test na arthritidě vyvolané u krysy pomocnou látkou nebo test na bolestivých křečích (svíjení) vyvolaných u myši fenybenzochinonem, jak byly dříve používány k hodnocení základních oxicamů. Tyto testy jsou popsány ve shora citovaných publikacích a v literatuře týkající se tohoto tématu.

Prekursory oxicamů podle vynálezu se obecně podávají, vztaženo na počet molů, ve stejném množství a se stejnou frekvencí jako známé oxicamy, od nichž jsou odvozeny. Nekyselý charakter sloučenin podle vynálezu však obecně dovoluje orální aplikaci vyšších dávek v případě, že tyto dávky jsou potřebné pro zvládnutí daného zánětu.

Prekursory oxicamů podle vynálezu se rovněž upravují na lékové formy a aplikují stejným způsobem jako známé oxicamy, pro něž jsou tyto lékové formy a aplikační cesty popsány ve shora citované literatuře. Výhodným způsobem podání je aplikace orální, při níž se využije charakteristické výhody sloučenin podle vynálezu — tedy jejich nekyselého charakteru.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad 1

4-[5-(2-oxo-2,5-dihydrofuryl)oxy]-  
-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 3,00 g (9,06 mmol) 2-methyl-N-(2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu (piroxicamu), 2,50 g (18,1 mmol) uhličitanu draselného, 1,77 g (10,8 mmol) 2-oxo-5-brom-2,5-dihydrofuranu (Elming a spol., Acta. Chem. Scand. **6**, 566 [1952]) a 45 ml acetonu. Heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 10 minutách se tmavě hnědá směs vyjme ze zahřívací lázně a aceton se odpaří. Hnědý zbarvený zbytek se rozmíchá s 200 ml vody a 200 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ještě dalšími 200 mililitry methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí 200 ml vody, 200 mililitry roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na hnědý olejovitý zbytek, který chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi

ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 2:8 jako elučního činidla poskytne 2,6 g (6,29 mmol, výtěžek 69,4 %) žluté pevné látky, která při chromatografii na tenké vrstvě v systému ethylacetát — methylenchlorid (2:8) má  $R_f$  0,42. Po překrystalování ze směsi toluenu a hexanu vznikne olejovitý materiál, který po ochlazení zkrystaluje. Získá se 520 mg světle žlutých krystalů o teplotě tání 142 až 143 °C.

IČ (KBr-technika):

1 778, 1 689  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

3,10 (s, 3H),  
6,28 až 6,37 (m, 1H),  
6,45 až 6,52 (m, 1H),  
7,10 až 7,19 (m, 1H),  
7,59 až 7,95 (m, 5H),  
8,02 až 8,11 (m, 1H),  
8,26 až 8,41 (m, 2H),  
9,20 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

|                                                              |            |
|--------------------------------------------------------------|------------|
| pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ |            |
| vypočteno $m/e$ ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )                  | 414,0 767, |
| nalezeno                                                     | 414,0 794. |

Analýza: pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

55,20 % C, 3,66 % H, 10,16 % N,

nalezeno:

55,04 % C, 3,73 % H, 9,91 % N.

V tomto i následujících příkladech se tvary signálů v NMR spektrech označují níže uvedenými zkratkami:

s = singlet  
d = dublet  
t = triplet  
m = multiplet  
š = široký signál

#### Příklad 2

4-[(2- $\gamma$ -butyrolaktonyl)oxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 9,00 g (27,2 mmol) piroxicamu, 7,50 g (54,3 mmol) uhličitanu draselného, 13,45 g (81,5 mmol)  $\alpha$ -brom- $\gamma$ -butyrolaktonu a 60 ml acetonu, a heterogenní směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 20 hodinách svědčí chromatografie na tenké vrstvě (ethylacetát — methylenchlorid 1:4) o úplném spotřebování výchozího materiálu a vzniku produktu. Reakční směs se zahustí ve vakuu při teplotě místnosti, zbytek se rozmíchá s vodou (500 ml) a extrahuje se

dvakrát vždy 500 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí 300 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na hnědý olejovitý zbytek, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1 : 3) jako elučního činidla. Získá se světle hnědý pevný materiál, který po překrystalování z isopropylalkoholu poskytne 3,36 g (29,8 %) špinavě bílého pevného produktu o teplotě tání 181 až 183 °C.

IČ (KBr-technika):

1 785, 1 690  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

2,54 (m, 2H),  
3,12 (s, 3H),  
4,20 (dvojité d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ ,  $J = 2,0 \text{ Hz}$ , 1H),  
4,47 (m, 1H),  
4,81 (t,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ , 1H),  
7,13 (m, 1H),  
7,78 (m, 3H),  
7,94 (m, 1H),  
8,17 (m, 1H),  
8,34 (m, 1H),  
9,34 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 330$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$ ).

Analýza: pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

54,93 % C, 4,12 % H, 10,12 % N,

nalezeno:

54,64 % C, 4,08 % H, 10,21 % N.

Příklad 3.

4-[(4-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)-methyloxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 5,00 g (15,1 mmolu) piroxicamu, 4,20 g (30,2 mmolu) uhličitane draselného, 4,37 g (22,6 mmolu) 5-brommethyl-4-methyl-2-oxo-1,3-dioxolu (přípraven podle evropské přihlášky vynálezu číslo 39 477) a 60 ml acetonu. Heterogenní reakční směs se 20 minut zahřívá pod dusíkem k varu pod zpětným chladičem. Po této době nelze chromatografii na tenké vrstvě (ethylacetát — methylenchlorid 1 : 4, detekce UV zářením) prokázat přítomnost žádného piroxicamu. Aceton se odpaří ve vakuu a hnědý zbytek se rozmíchá s 200 ml vody a 200 mililitry methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ještě dalšími 200 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí 200 ml

vody a 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na hnědý olejovitý zbytek, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1 : 4) jako elučního činidla, přičemž se shromažďují všechny frakce, jejichž chromatogram na tenké vrstvě obsahuje skvrnu o  $R_f$  0,30. Z těchto frakcí se získá žlutý pevný produkt, který po překrystalování z horkého toluenu poskytne 3,08 g (6,95 mmolu, 46,9 %) bílé krystalické látky o teplotě tání 157 až 158 °C.

IČ (KBr-technika):

1 836, 1 824, 1 671  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,95 (s, 3H),  
3,13 (s, 3H),  
4,79 (s, 2H),  
7,10 až 7,21 (m, 1H),  
7,70 až 7,99 (m, 5H),  
8,27 až 8,42 (m, 2H),  
9,45 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e =$  330,0553,  
nalezeno 330,0567;

pro  $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3$   
přesně vypočteno  $m/e =$  113,0243,  
nalezeno 113,0244.

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

vypočteno:

54,17 % C, 3,86 % H, 9,48 % N,

nalezeno:

54,52 % C, 3,93 % H, 9,41 % N.

Příklad 4

4-[(3-ftalidyloxy)-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 3,00 g (9,1 mmolu) piroxicamu, 2,50 g (18,2 mmolu) uhličitane draselného, 2,51 g (11,8 mmolu) 3-bromftalidu (přípraven podle britského patentového spisu číslo 1 364 672) a 45 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 0,5 hodiny se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a hnědý zbytek se rozmíchá s 200 ml vody a 200 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalšími 200 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí 200 ml vody a 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu

na hnědý olejovitý odparek, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1:9) jako elučního činidla. Získá se bílý pěnovitý produkt, který se po rozpuštění v horkém toluenu vysráží během několika málo sekund ve formě čistě bílých krystalů. Výtěžek činí 3,42 g (7,38 mmolu, 81,5 procenta). Produkt taje při 151 až 152 °C.

IČ (KBr-technika):

1 785, 1 688  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

3,13 (singlet, 3H),  
6,97 (s, 1H),  
7,07 až 7,35 (m, 1H),  
7,58 až 8,18 (m, 9H),  
8,30 až 8,44 (m, 2H),  
9,18 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e =$  463,0855,  
nalezeno 463,0871.

Analýza: pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

59,61 % C, 3,70 % H, 9,07 % N,

nalezeno:

59,75 % C, 3,76 % H, 8,73 % N.

#### Příklad 5

4-[1-(propionyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 2,00 g (6,0 mmolu) piroxicamu, 1,67 g (12,1 mmolu) uhličitanu draselného, 2,50 g (18,1 mmolu)  $\alpha$ -chlorethyl-propionátu a 30 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách se přidá 4,52 g (30,2 mmolu) bezvodého jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 0,5 hodiny. Aceton se odpaří ve vakuu na hnědý zbytek, který se rozmíchá s 200 ml vody a 200 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí 200 ml vody a 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na hnědý olejovitý zbytek, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu, za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1:9) jako elučního činidla. Získá se 1,17 g (2,7 mmolu, 44,9 %) žlutého pevného materiálu, který po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 998 mg čistých bílých krystalů o teplotě tání 156 až 158 °C.

IČ (KBr-technika):

1 748, 1 677  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,98 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,73 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,10 až 2,39 (m, 2H),  
3,13 (s, 3H),  
6,41 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,07 až 7,17 (m, 1H),  
7,63 až 7,95 (m, 5H),  
8,31 až 8,41 (m, 2H),  
9,57 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e =$  431,1157,  
nalezeno 431,1092.

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

55,68 % C, 4,91 % H, 9,47 % N,

nalezeno:

55,91 % C, 5,04 % H, 9,77 % N.

#### Příklad 6

4-[(1-benzyloxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 3,00 g (9,1 mmolu) piroxicamu, 2,50 g (18,1 mmolu) uhličitanu draselného, 5,56 g (27,2 mmolu)  $\alpha$ -chlorethyl-benzylkarbonátu a 45 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 20 hodinách se přidá 4,52 g (30,2 mmolu) jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě dalších 8 hodin. Po chromatografii se postupem podle předchozího příkladu izoluje sloučenina uvedená v názvu. Získá se 3,24 g (6,4 mmolu, 70,2 %) bílého pěnovitého produktu, který po krystalizaci ze směsi toluenu a hexanu taje při 120 až 122 °C.

IČ (KBr-technika):

1 761, 1 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,75 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,12 (s, 3H),  
5,02 (d,  $J = 1$  Hz, 2H),  
6,41 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,03 až 7,14 (m, 1H),  
7,14 až 7,30 (m, 5H),  
7,62 až 7,97 (m, 5H),  
8,25 až 8,38 (m, 2H),  
9,38 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{25}H_{23}N_3O_7S$   
přesně vypočteno m/e = 509,1 257,  
nalezeno 509,1 163.

Analýza: pro  $C_{25}H_{23}N_3O_7S$

vypočteno:

58,93 % C, 4,55 % H, 8,25 % N,

nalezeno:

59,01 % C, 4,53 % H, 8,32 % N.

#### Příklad 7

4-[1-(propoxykarbonyloxy)ethoxy]-  
-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzo-  
thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmolu) piroxicanu převede reakcí s 4,52 g (27,2 mmolu)  $\alpha$ -chlorethyl-propylkarbonátu na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 3,47 g (7,5 mmolu, 83,0 %) žluté pěnovité látky, která po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 3,00 g bílého krystalického produktu, který taje při 150 až 151 °C.

IČ (KBr-technika):

1 760, 1 678  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,84 (t, J = 7 Hz, 3H),  
1,46 až 1,65 (m, 2H),  
1,75 (d, J = 6 Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
3,97 (t, J = 7 Hz, 2H),  
6,35 (kvartet, J = 6 Hz, 1H),  
7,04 až 7,16 (m, 1H),  
7,62 až 7,97 (m, 5H),  
8,30 až 8,41 (m, 2H),  
9,40 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{21}H_{23}N_3O_7S$   
přesně vypočteno m/e = 461,1 264,  
nalezeno 461,1 260.

Analýza: pro  $C_{21}H_{23}N_3O_7S$

vypočteno:

54,66 % C, 5,02 % H, 9,11 % N,

nalezeno:

55,00 % C, 5,13 % H, 9,19 % N.

#### Příklad 8

4-[1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethoxy]-  
-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzo-  
thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmolu) piroxicamu reakcí s 5,37 g (26,1 mmolu)  $\alpha$ -chlorethyl-cyklohe-

xylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 3,85 g (7,7 mmolu, 84,7 %) světle žluté pěnovité látky, která po krystalizaci ze směsi toluenu a hexanu poskytne 2,45 g bílých krystalů o teplotě tání 142 až 144 °C.

IČ (KBr-technika,

1 749, 1 682  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,99 — 1,93 (š m, 10H),  
1,76 (d, J = 6 Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
4,40 — 4,58 (š m, 1H),  
6,36 (kvartet, J = 6 Hz, 1H),  
7,06 — 7,18 (m, 1H),  
7,62 — 7,97 (m, 5H),  
8,32 — 8,43 (m, 2H),  
9,40 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{24}H_{27}N_3O_7S$   
přesně vypočteno m/e = 501 1576  
nalezeno 501,1613

Analýza: pro  $C_{24}H_{27}N_3O_7S$

vypočteno:

57,47 % C, 5,43 % H, 8,38 % N,

nalezeno:

57,37 % C, 5,38 % H, 8,27 % N.

#### Příklad 9

4-[1-(decyloxykarbonyloxy)ethoxy]-2-  
-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzo-  
thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu reakcí s 4,79 g (18,1 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-decylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 4,46 g (8,0 mmol, 88,0 %) bílé pěnovité sloučeniny, která po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne bílý krystalický produkt o teplotě tání 84 až 86 °C.

IČ (KBr-technika,

1 764, 1 679  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,89 (t, J = 7 Hz, 3H),  
1,09 — 1,41 (m, 14H),  
1,41 — 1,60 (šm, 2H),  
1,75 (d, J = 6 Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
4,00 (t, J = 7 Hz, 2H),  
6,36 (kvartet, J = 6 Hz, 1H),  
7,07 — 7,17 (m, 1H),  
7,63 — 7,96 (m, 5H),  
8,30 — 8,40 (m, 2H),  
9,40 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{28}H_{37}N_3O_7S$

přesně vypočteno m/e = 559,2352  
nalezeno 559,2346

Analýza: pro  $C_{28}H_{37}N_3O_7S$

vypočteno:

60,09 % C, 6,66 % H, 7,51 % N,

nalezeno:

60,10 % C, 6,67 % H, 7,49 % N.

#### Příklad 10

4-[1-(isopropoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu, 2,50 g (18,1 mmol) uhličitane draselného, 3,02 g (18,1 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-isopropylkarbonátu a 45 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách se přidá 4,52 g (30,2 mmol) bezvodého jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě další 72 hodiny. Chromatografií se izoluje 1,76 g (3,8 mmol, 42,1 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pěnovité látky, která po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 1,27 g bílých krystalů o teplotě tání 180 až 181 °C.

IČ (KBr-technika):

1761, 1675  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,13 (d,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,16 (d,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,77 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,10 (s, 3H),  
4,57 — 4,88 (m, 1H),  
6,37 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,06 — 7,17 (m, 1H),  
7,62 — 8,04 (m, 5H),  
8,31 — 8,50 (m, 2H),  
9,50 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{21}H_{23}N_3O_7S$

přesně vypočteno m/e = 461,1257  
nalezeno 461,1295

Analýza: pro  $C_{21}H_{23}N_3O_7S$

vypočteno:

54,66 % C, 5,02 % H, 9,11 % N,

nalezeno:

54,56 % C, 5,02 % H, 9,03 % N.

#### Příklad 11

4-[1-(methoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 6 s tím, že se před přidáním jodidu sodného reakční směs vaří pod zpětným chladičem 1 hodinu. Tímto způsobem se 2,00 g (6,0 mmol) piroxicamu a 2,50 g (18,1 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-methylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve formě žluté pevné látky, jež po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 660 mg (1,5 mmol, 25,0 proc.) produktu o teplotě tání 150 až 151 °C.

IČ (KBr-technika):

1757, 1677  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,75 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,12 (s, 3H),  
3,65 (s, 3H),  
6,35 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,07 — 7,18 (m, 1H),  
7,65 — 7,95 (m, 5H),  
8,30 — 8,42 (m, 2H),  
9,42 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{19}H_{19}N_3O_7S$

přesně vypočteno m/e = 433,0944  
nalezeno 433,1004

Analýza: pro  $C_{19}H_{19}N_3O_7S$

vypočteno:

52,29 % C, 5,08 % H, 9,63 % N,

nalezeno:

52,18 % C, 4,41 % H, 9,61 % N.

#### Příklad 12

4-[1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 1,0 g (2,89 mmol) N-(6-methyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu a 1,18 ml (1,32 gramu), 8,67 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-ethylkarbonátu převede na surovou sloučeninu uvedenou v názvu, která rezultuje ve formě slabě žlutého oleje, který stáním při teplotě místnosti ztuhne. Po chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu (8:2) jako elučního činidla se získá 1,15 g (86,2 %) slabě žlutého pevného materiálu, který po

překrystalování z isopropylalkoholu poskytne 1,1 g bílých krystalů o teplotě tání 156 až 157 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 765, 1 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,18 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,75 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,50 (s, 3H),  
3,12 (s, 3H),  
4,08 (kvartet,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,34 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
6,96 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H),  
7,60 — 7,80 (m, 3H),  
7,85 — 7,95 (m, 2H),  
8,15 (d,  $J = 8$  Hz, 1H),  
9,28 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{SO}_7$   
přesně vypočteno  $m/e = 461,1257$   
nalezeno 461,1348

Analýza: pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{SO}_7$

vypočteno:

54,60 % C, 5,02 % H, 9,11 % N,

nalezeno:

54,35 % C, 5,00 % H, 9,04 % N.

#### Příklad 13

4-[1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-karboxamido-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 12 se 0,15 g (0,445 mmol) 4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu reakcí s 0,182 ml (1,134 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-ethylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Chromatografií se získá 0,19 g (94 proc.) slabě žluté pěnité látky, která po krystalizaci z toluenu obsahujícího malé množství hexanu poskytne 0,15 g bílého krystalického produktu o teplotě tání 121 až 123 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 775, 1 683  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,18 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,77 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,17 (s, 3H),  
4,10 (kvartet,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,55 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,05 — 7,18 (m, 1H),  
7,40 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H),  
7,64 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H),  
7,71 — 7,82 (m, 1H),  
8,28 — 8,41 (m, 2H),  
9,20 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$   
přesně vypočteno  $m/e = 453,0664$   
nalezeno 453,0664

Analýza: pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$

vypočteno:

47,67 % C, 4,22 % H, 9,27 % N,

nalezeno:

47,65 % C, 4,17 % H, 9,21 % N.

#### Příklad 14

4-[1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(6-chlor-2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 0,20 g (0,547 mmol) N-(6-chlor-2-pyridyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu reakcí s 0,225 mililitru (0,25 g, 1,65 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-ethylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 0,22 g (83,6 %) bílé krystalické látky, která po překrystalování z isopropylalkoholu poskytne 0,20 g bílých krystalů o teplotě tání 161 až 162,5 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 770, 1 690  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,19 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,76 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,08 (s, 3H),  
4,09 (kvartet,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,34 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,16 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H),  
7,66 — 7,91 (m, 3H),  
7,81 — 7,96 (m, 2H),  
8,30 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H),  
9,39 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e = 483,0681$   
nalezeno 483,0538

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

vypočteno:

49,85 % C, 4,18 % H, 8,72 % N,

nalezeno:

49,72 % C, 4,07 % H, 8,73 % N.

#### Příklad 15

4-[1-(hexyloxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu

11 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu a 2,85 g (13,6 mmol)  $\alpha$ -chloroethyl-hexylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která se chromatografií isoluje jako žlutý pevný produkt, jenž po krystalizaci ze směsi isopropylalkoholu a hexanu poskytne 280 miligramů (0,5 mmol, 6,1 %) žádané sloučeniny o teplotě tání 86 až 87 °C.

IČ (KBr-technika):

1 764, 1 678  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,87 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,05 — 1,39 (m, 6H),  
1,41 — 1,60 (m, 2H),  
1,75 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,10 (s, 3H),  
4,00 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,36 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,06 — 7,17 (m, 1H),  
7,63 — 7,86 (m, 5H),  
8,31 — 8,42 (m, 2H),  
9,39 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

přesně vypočteno  $m/e = 503,1737$   
nalezeno 503,1761

Analýza: pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

vypočteno:

57,24 % C, 5,80 % H, 8,34 % N,

nalezeno:

57,32 % C, 5,77 % H, 8,39 % N.

#### Příklad 16

4-[1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 10,0 g (30,2 mmol) piroxicamu, 8,35 g (60,4 mmol) uhličitane draselného, 12,35 ml (13,81 g, 90,6 mmol)  $\alpha$ -chloroethyl-ethylkarbonátu a 350 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 19 hodinách se přidá 22,6 g (150,7 mmol) bezvodého jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje dalších 5 hodin. Aceton se odpaří ve vakuu a hnědý zbarvený zbytek se rozmíchá s 250 ml vody a 250 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 250 ml methylenchloridu. Spojené organické podíly se promyjí 250 ml vody a 250 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na hnědý zbarvený olejovitý odpařek, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1:9) jako eluč-

ního činidla. Získá se 10,67 g (79,0 %) světle žluté pěnovité látky, která po překrystalování z toluenu poskytne 9,50 g čistých bílých krystalů o teplotě tání 159 až 161 °C.

IČ (KBr-technika):

1 757, 1 676  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H),  
1,76 (d,  $J = 5$  Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
4,07 (kvartet,  $J = 7,5$  Hz, 2H),  
6,35 (kvartet,  $J = 5$  Hz, 1H),  
7,11 (m, 1H),  
7,67 — 7,80 (m, 3H),  
7,86 — 7,93 (m, 2H),  
8,36 (m, 2H),  
9,40 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

přesně vypočteno  $m/e = 447,1108$   
nalezeno 447,1164

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$

vypočteno:

53,68 % C, 4,73 % H, 9,39 % N,

nalezeno:

53,87 % C, 4,77 % H, 9,41 % N.

#### Příklad 17

4-[1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 16 se 0,5 g (1,49 mmol) N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu (isoxicam) a 0,61 ml (0,67 g, 4,46 mmol)  $\alpha$ -chloroethyl-ethylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 0,61 g (91 %) produktu ve formě bílého pěnovitého pevného produktu, který je podle chromatografie na tenké vrstvě homogenní. Tento produkt poskytne krystalizací z isopropylalkoholu 0,52 g bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 158 až 159 °C.

IČ (KBr-technika):

1 750, 1 690  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H),  
1,75 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H),  
2,47 (s, 3H),  
3,08 (s, 3H),  
4,10 (kvartet,  $J = 7,0$  Hz, 2H),  
6,34 (kvartet,  $J = 6,0$  Hz, 1H),  
6,83 (s, 1H),

7,77 — 7,97 (m, 4H),  
9,45 (šs, 1H).

#### Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{19}H_{21}N_3O_8S$

přesně vypočteno m/e = 451,1059  
nalezeno 451,1101

Analýza: pro  $C_{19}H_{21}N_3O_8S$

vypočteno:

50,55 % C, 4,69 % H, 9,31 % N,

nalezeno:

50,21 % C, 4,61 % H, 9,15 % N.

#### Příklad 18

4-[1-(butoxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu a 5,30 g (29,3 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-butylkarbonátu převede na 600 mg (1,3 mmol, 13,9 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žluté pevné látky, která po překrystalování z isopropylalkoholu poskytne 325 mg bílých krystalů o teplotě tání 132 až 133 °C.

IČ (KBr-technika):

1 758, 1 681  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,87 (t, J = 7 Hz, 3H),  
1,18 — 1,35 (m, 2H),  
1,42 — 1,58 (m, 2H),  
1,76 (d, J = 6 Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
4,01 (t, J = 7 Hz, 2H),  
6,35 (kvartet, J = 6 Hz, 1H),  
7,05 — 7,15 (m, 1H),  
7,65 — 7,82 (m, 3H),  
7,82 — 7,95 (m, 2H),  
8,30 — 8,40 (m, 2H),  
9,39 (šs, 1H).

#### Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{22}H_{25}N_3O_7S$

přesně vypočteno m/e = 475,1413  
nalezeno 475,1425

Analýza: pro  $C_{22}H_{25}N_3O_7S$

vypočteno:

55,57 % C, 5,30 % H, 8,84 % N,

nalezeno:

55,41 % C, 5,24 % H, 8,64 % N.

#### Příklad 19

4-[1-(oktyloxykarbonyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 11 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu a 3,25 g (13,6 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-oktylkarbonátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve formě bílé pevné látky. Tento produkt poskytne krystalizací z isopropylalkoholu 3,5 g (6,6 mmol, 72,7 %) bílých krystalů o teplotě tání 93 až 94 °C.

IČ (KBr-technika):

1 763, 1 678  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,88 (t, J = 7 Hz, 3H),  
1,10 — 1,39 (m, 10H),  
1,53 (št, 2H),  
1,75 (d, J = 6 Hz, 3H),  
3,10 (s, 3H),  
3,99 (t, J = 7 Hz, 2H),  
6,36 (kvartet, J = 6 Hz, 1H),  
7,04 — 7,15 (m, 1H),  
7,61 — 7,96 (m, 5H),  
8,27 — 8,41 (m, 2H),  
9,40 (šs, 1H).

#### Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{26}H_{33}N_3O_7S$

přesně vypočteno m/e = 531,2044  
nalezeno 531,2100

Analýza: pro  $C_{26}H_{33}N_3O_7S$

vypočteno:

58,74 % C, 6,26 % H, 7,90 % N,

nalezeno:

58,65 % C, 6,24 % H, 7,78 % N.

#### Příklad 20

4-[1-(butyryloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 2,00 g (6,0 mmol) piroxicamu a 2,75 g (18,1 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-butyrate převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve formě bílé pevné látky. Tento produkt poskytne po překrystalování z isopropylalkoholu 1,07 g (2,41 mmol, 40,0 %) bílých krystalů o teplotě tání 151 až 152 °C.

IČ (KBr-technika):

1 755, 1 678  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,81 (t, J = 7 Hz, 3H),  
1,37 — 1,58 (m, 2H),  
1,72 (d, J = 6 Hz, 3H),  
2,05 — 2,31 (m, 2H),  
3,12 (s, 3H),  
6,39 (kvartet, J = 6 Hz, 1H),  
7,07 — 7,18 (m, 1H),

7,63 — 7,95 (m, 5H),  
8,30 — 8,41 (m, 2H),  
9,55 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{17}H_{16}N_3O_4S$

přesně vypočteno ( $M-C_4H_7O_2$ )

m/e =

358,0865

nalezeno

358,0839

Analýza: pro  $C_{21}H_{23}N_3O_6S$

vypočteno:

56,62 % C, 5,20 % H, 9,43 % N,

nalezeno:

56,62 % C, 5,16 % H, 9,43 % N.

Příklad 21

4-[1-(acetyloxy)ethoxy]-2-methyl-  
-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-  
-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 5 se 2,00 g (6,0 mmol) piroxicamu a 2,22 g (18,1 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-acetátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 1,17 g (2,8 mmol, 46,4 proc.) žlutého pevného produktu, který po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 1,08 g bílých krystalů o teplotě tání 161 až 162 °C.

IČ (KBr-technika):

1 755, 1 677  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,72 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
1,95 (s, 3H),  
3,13 (s, 3H),  
6,39 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,07 — 7,18 (m, 1H),  
7,65 — 7,96 (m, 5H),  
8,30 — 8,42 (m, 2H),  
9,52 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{17}H_{15}N_3O_5S$

přesně vypočteno

( $M^+ - C_2H_4O$ ) m/e =

373,0738

nalezeno

373,0678

Analýza: pro  $C_{19}H_{19}N_3O_6S$

vypočteno:

54,67 % C, 4,59 % H, 10,07 % N,

nalezeno:

54,60 % C, 4,54 % H, 10,10 % N.

Příklad 22

4-[1-(hexanoyloxy)ethoxy]-2-methyl-  
-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-  
-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 11 se 2,00 g (6,0 mmol) piroxicamu a 3,51 g (19,6 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-hexanoátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu rezultující po chromatografii ve formě žlutého oleje, který po krystalizaci ze směsi toluenu a hexanu poskytne 1,21 g (2,5 mmol, 42,1 %) produktu o teplotě tání 62 až 65 °C.

IČ (KBr-technika):

1 755, 1 676  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,81 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,00 — 1,30 (m, 4H),  
1,35 — 1,53 (m, 2H),  
1,73 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,08 — 2,32 (m, 2H),  
3,12 (s, 3H),  
6,39 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,05 — 7,32 (m, 1H),  
7,57 — 7,95 (m, 5H),  
8,30 — 8,43 (m, 2H),  
9,58 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{23}H_{28}N_3O_6S$

přesně vypočteno

( $M^+ + H$ ) m/e =

474,1703

nalezeno

474,1645

Analýza: pro  $C_{23}H_{27}N_3O_6S$

vypočteno:

58,34 % C, 5,75 % H, 8,87 % N,

nalezeno:

58,48 % C, 5,79 % H, 8,93 % N.

Příklad 23

4-[1-(cyklopropylkarbonyloxy)ethoxy]-  
-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzo-  
thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu a 4,03 g (27,2 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-esteru cyklopropylkarboxylové kyseliny převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Získá se 3,51 g (7,0 mmol, 87,3 %) bílého pěnovitého produktu, který po krystalizaci z toluenu poskytne 1,90 g bílých krystalů o teplotě tání 176 až 177 °C.

IČ (KBr-technika):

1 735, 1 680  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,70 — 0,97 (m, 4H),  
1,37 — 1,50 (m, 1H),  
1,72 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
6,40 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,07 — 7,17 (m, 1H),  
7,63 — 7,97 (m, 5H),

8,29 — 8,42 (m, 2H),  
9,54 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{21}H_{22}N_3O_6S$

přesně vypočteno

$(M^+ + H)$  m/e = 444,1235

nalezeno 444,1013

Analýza: pro  $C_{21}H_{21}N_3O_6S$

vypočteno:

56,88 % C, 4,77 % H, 9,48 % N,

nalezeno:

56,55 % C, 4,70 % H, 9,41 % N.

Příklad 24

4-[1-(benzyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu a 5,00 g (27,0 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-benzoátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu rezultující po chromatografii ve formě žlutého oleje, který po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 3,41 g čistých bílých krystalů (7,1 mmol, 78,5 %) o teplotě tání 151 až 152 °C.

IČ (KBr-technika):

1 748, 1 681  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,83 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),

3,09 (s, 3H),

6,68 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),

7,07 — 7,17 (m, 1H),

7,23 — 7,34 (m, 2H),

7,43 — 7,55 (m, 1H),

7,63 — 8,00 (m, 7H),

8,27 — 8,40 (m, 2H),

9,54 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{24}H_{21}N_3O_6S$

přesně vypočteno m/e = 479,1157

nalezeno 479,1062

Analýza: pro  $C_{24}H_{21}N_3O_6S$

vypočteno:

60,12 % C, 4,41 % H, 8,76 % N,

nalezeno:

60,10 % C, 4,49 % H, 8,83 % N.

Příklad 25

4-[1-(oktanoyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu,

2,50 g (18,1 mmol) uhličitanu draselného, 5,6 g (27,0 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-oktanoátu a 45 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po jedné hodině se přidá 4,52 g (30,2 mmol) jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 72 hodiny. Po chromatografii se sloučenina uvedená v názvu izoluje postupem podle příkladu 5 ve formě bílé pěnovité látky, která se ze směsi toluenu a hexanu vyloučí v olejovité formě, ale tento olej po ochlazení zkrystaluje. Ve dvou podílech se získá 2,19 g bílých krystalů (4,4 mmol, 48,2 proc.) o teplotě tání 90 až 91 °C.

IČ (KBr-technika):

1 766, 1 675  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,85 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),

1,02 — 1,34 (m, 8H),

1,45 (d, š kvintet, 2H),

1,73 (d,  $J = 6$  Hz, 1H),

7,06 — 7,17 (m, 1H),

7,63 — 7,95 (m, 5H),

8,30 — 8,42 (m, 2H),

9,56 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $C_{25}H_{27}N_3O_6S$  přesně vypočteno

$(M^+ - C_2H_4O)$  m/e = 457,1429

nalezeno 457,1700

Analýza: pro  $C_{25}H_{31}N_3O_6S$

vypočteno:

59,86 % C, 6,23 % H, 8,38 % N,

nalezeno:

59,99 % C, 6,11 % H, 8,35 % N.

Příklad 26

4-[(2-methoxykarbonyl-2-methylpropionyloxy)methoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do suché baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 1,50 g (4,53 mmol) piroxicamu, 1,24 g (9,98 mmol) uhličitanu draselného, 1,48 g (5,17 mmol) jodmethyl-methyl-2,2-dimethylmalonátu a 15 ml suchého acetonu. Heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se po chromatografii izoluje sloučenina uvedená v názvu postupem podle příkladu 5. Získá se 0,95 g (43,2 %) světle žluté pevné látky, která po překrystalování ze směsi toluenu a hexanu poskytne světle žluté krystaly a o teplotě tání 112 až 114 °C.

IČ (KBr-technika):

1 690, 1 680  $cm^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
 1,28 (s, 6H),  
 3,11 (s, 3H),  
 7,70 — 7,88 (m, 4H),  
 7,89 — 7,99 (dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H),  
 7,30 — 7,44 (m, 2H),  
 9,42 (s, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

přesně vypočteno  $m/e = 489,1205$   
 nalezeno 489,1230

Analýza: pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

53,99 % C, 4,74 % H, 8,58 % N,

nalezeno:

54,30 % C, 4,86 % H, 8,57 % N.

#### Příklad 27

4-(oktanoyloxy)methoxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 1,00 g (3,0 mmol) piroxicamu, 840 mg (6,0 mmol) uhličitane draselného, 870 mg (4,5 mmol) chlormethyl-oktanoátu a 15 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 6 hodinách se přidá dalších 250 mg (0,75 mmol) chlormethyl-oktanoátu a 210 mg (1,5 mmol) uhličitane draselného, a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě další hodinu. Po chromatografii se sloučenina uvezená v názvu izoluje postupem podle příkladu 5 ve formě žluté pěnovité látky, která se ze směsi toluenu a hexanu vyloučí ve formě oleje, jenž po ochlazení zkrystaluje. Získá se 690 mg (1,4 mmol, 47 %) bílých krystalů o teplotě tání 98 až 99 °C.

IČ (KBr-technika):

1766, 1683  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,87 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 3H),  
 1,02 — 1,48 (m, 10H),  
 2,19 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H),  
 3,12 (s, 3H),  
 5,70 (s, 2H),  
 7,08 — 7,17 (m, 1H),  
 7,67 — 7,98 (m, 5H),  
 8,30 — 8,45 (m, 2H),  
 9,32 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

přesně vypočteno ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )  
 $m/e = 488,1859$   
 nalezeno 488,1794

Analýza: pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

59,12 % C, 6,00 % H, 8,26 % N,

nalezeno:

59,51 % C, 6,01 % H, 8,72 % N.

#### Příklad 28

4-(heptanoyloxy)methoxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 2 se 2,00 g (6,0 mmol) piroxicamu a 1,20 g (66,4 mmol) chlormethyl-heptanoátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve formě žlutého oleje. Při pokusu o překrystalování ze směsi toluenu a hexanu se získá olejovitý materiál, z něhož však po ochlazení vznikne 1,01 g (2,13 mmol, 35,3 %) čistých bílých krystalů o teplotě tání 98 až 99 °C.

IČ (KBr-technika):

1778, 1688  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,85 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 3H),  
 1,05 — 1,47 (m, 8H),  
 2,20 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H),  
 3,13 (s, 3H),  
 5,69 (s, 2H),  
 7,06 — 7,17 (m, 1H),  
 7,68 — 8,00 (m, 5H),  
 8,30 — 8,42 (m, 2H),  
 9,33 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

přesně vypočteno  $m/e = 473,1620$   
 nalezeno 473,1644

Analýza: pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

58,34 % C, 5,75 % H, 8,87 % N,

nalezeno:

58,39 % C, 5,74 % H, 8,99 % N.

#### Příklad 29

4-(pivaloyloxy)methoxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 5 se 2,00 g (6,0 mmol) piroxicamu a 2,61 ml (2,73 g, 18,1 mmol) chlormethyl-pivalátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve výtěžku 1,78 g (66,2 %) ve formě bílé pěnovité látky. Krystalizací této látky ze směsi to-

luenu a hexanu se získá 1,56 g čistých bílých krystalů o teplotě tání 132 až 133 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 757, 1 672  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
1,03 (s, 9H),  
3,12 (s, 3H),  
5,74 (s, 2H),  
7,08 — 7,17 (m, 1H),  
7,68 — 7,87 (m, 4H),  
7,92 — 7,99 (m, 1H),  
8,30 — 8,43 (m, 2H),  
9,48 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:  
pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e$  = 445,1313  
nalezeno 445,1352

Analýza: pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:  
56,62 % C, 5,20 % H, 9,43 % N,

nalezeno:  
56,63 % C, 5,18 % H, 9,47 % N.

#### Příklad 30

4-(benzoyloxy)methoxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,33 g (10,1 mmol) piroxicamu a 4,29 g (25,0 mmol) chlormethyl-benzoátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Po chromatografii se získá 2,3 g (4,9 mmol, 48,9 proc.) bílého pěnovitého produktu, který po krystalizaci z isopropylalkoholu taje při 149 až 150 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 745, 1 687  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
3,07 (s, 3H),  
5,89 (s, 2H),  
6,97 — 7,08 (m, 1H),  
7,19 — 7,35 (m, 2H),  
7,35 — 7,63 (m, 2H),  
7,63 — 7,99 (m, 6H),  
8,22 — 8,35 (m, 2H),  
9,22 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:  
pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e$  = 465,1001  
nalezeno 465,1051

Analýza: pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
vypočteno:  
59,35 % C, 4,11 % H, 9,03 % N,  
nalezeno:  
59,46 % C, 4,10 % H, 9,01 % N.

#### Příklad 31

4-[1-(isobutyryloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Analogickým postupem jako v příkladu 6 se 3,00 g (9,1 mmol) piroxicamu a 4,10 g (27,2 mmol)  $\alpha$ -chlorethyl-isobutyrátu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, která po chromatografii rezultuje ve výtěžku 3,50 gramu (7,9 mmol, 86,7 %) ve formě bílé pěny. Tento produkt taje po krystalizaci z isopropylalkoholu a hexanu při 151 až 153 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 751, 1 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,98 (d,  $J$  = 1 Hz, 3H),  
1,03 (d,  $J$  = 1 Hz, 3H),  
1,73 (d,  $J$  = 6 Hz, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
6,36 (kvartet,  $J$  = 6 Hz, 1H),  
7,07 — 7,17 (m, 1H),  
7,63 — 7,95 (m, 5H),  
8,32 — 8,42 (m, 2H),  
9,65 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:  
pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e$  = 445,1313  
nalezeno 445,1240

Analýza: pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:  
56,62 % C, 5,20 % H, 9,43 % N,

nalezeno:  
56,19 % C, 5,06 % H, 9,37 % N.

#### Příklad 32

4-(butyryloxy)methoxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 1,00 g (3,0 mmol) piroxicamu, 0,84 g (6,1 mmol) uhličitane draselného, 0,45 g (3,3 mmol) chlormethyl-butyrate a 15 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách se aceton odpaří ve vakuu a žlutý pevný zbytek se rozmíchá se 100 ml vody a 100 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalšími 100 ml methylenchloridu.

Spojené organické extrakty se promyjí 100 ml vody a 100 mililitry roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na žlutý olejovitý

zbytek, který po chromatografii na sloupci silikagelu, za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1:9) jako elučního činidla poskytne 260 mg žlutého oleje, jež ve vakuu přejde na bílou pěnu. Výtěžek činí 0,60 mmolu, což odpovídá 20,2 %. Při pokusu o krystalizaci ze směsi toluenu a hexanu vznikne olejovitý materiál, který při ochlazení poskytne čisté bílé krystaly. Spojením prvního a druhého podílu se získá 86 mg bílých krystalů o teplotě tání 202 až 204 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 770, 1 688  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,79 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,35 až 1,53 (m, 2H),  
2,18 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
3,12 (s, 3H),  
5,70 (s, 2H),  
7,05 až 7,18 (m, 1H),  
7,65 až 7,88 (m, 4H),  
7,88 až 7,99 (m, 1H),  
8,28 až 8,42 (m, 2H),  
9,32 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:  
pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   
přesně vypočteno  $m/e = 431,1\ 151$ ,  
nalezeno 431,1 106.

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:  
55,68 % C, 4,91 % H, 9,74 % N,

nalezeno:  
55,28 % C, 4,93 % H, 9,75 % N.

#### Příklad 33

4-[1-(acetoxi)ethoxy]-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 1,50 g (4,34 mmolu) N-(6-methyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu, 1,20 g (8,69 mmolu) uhlíčitanu draselného, 1,60 g (13,03 mmolu)  $\alpha$ -chlorethyl-acetátu a 150 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách se přidá 2,60 g (17,37 mmolu) jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 6 hodin. Aceton se odpaří ve vakuu a žlutý zbytek se rozmíchá s 300 mililitry vody a 300 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalšími 100 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se promyjí 300 ml vody a 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Chromatografií žlutého pevného odparku na sloupci silikagelu za

použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1:9) jako elučního činidla se získá 1,64 g (3,80 mmolu, 87,3 %) bílého pevného produktu, který krystalizací z isopropylalkoholu poskytne 1,50 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílých krystalů o teplotě tání 190 až 191 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 770, 1 682  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
1,72 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
1,94 (s, 3H),  
2,50 (s, 3H),  
3,12 (s, 3H),  
6,39 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
6,96 (d,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,59 až 7,95 (m, 5H),  
8,15 (d,  $J = 6$  Hz, 1H),  
9,39 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:  
pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$   
přesně vypočteno ( $M - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ )  
 $m/e = 387,0\ 894$ ,  
nalezeno 387,0 900.

Analýza: pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:  
55,68 % C, 4,91 % H, 9,74 % N,

nalezeno:  
55,51 % C, 4,91 % H, 9,70 % N.

#### Příklad 34

4-[1-(propionyloxy)ethoxy]-2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

Do baňky s kulatým dnem, opatřené zpětným chladičem a mechanickým míchadlem, se předloží 1,50 g (4,34 mmolu) 2-methyl-N-(6-methyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu, 1,20 gramu (8,69 mmolu) uhlíčitanu draselného, 1,78 g (13,03 mmolu)  $\alpha$ -chlorethyl-propionátu a 150 ml acetonu, a heterogenní reakční směs se v dusíkové atmosféře zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách se přidá 2,60 g (17,4 mmolu) jodidu sodného a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě dalších 6 hodin. Aceton se odpaří ve vakuu a žlutý zbytek se rozmíchá s 300 ml vody a 300 ml methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším methylenchloridem. Spojené organické extrakty se promyjí 300 ml vody a 200 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Chromatografií pevného odparku na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1:9) se získá 1,65 g (3,70 mmolu, 85,3 %) bílé pev-

né látky, která po krystalizaci z isopropylalkoholu poskytne 1,55 sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 174 až 175 °C.

IČ (KBr-technika):  
1 770, 1 683  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,97 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,71 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,10 až 2,38 (m, 2H),  
2,49 (s, 3H),  
3,11 (s, 3H),  
6,39 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
6,96 (d,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,59 až 7,69 (m, 5H),  
8,13 (d,  $J = 6$  Hz, 1H),  
9,45 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum:

pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  přesně vypočteno  
[M —  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ]  $m/e =$  401,1 050,  
nalezeno 401,1 025.

Analýza: pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

vypočteno:

56,62 % C, 5,20 % H, 9,43 % N,

nalezeno:

56,21 % C, 5,17 % H, 9,31 % N.

#### Příprava 1

$\alpha$ -chloroethyl-oktylkarbonát

K roztoku 6,42 g (49,3 mmolu) suchého n-oktanolu a 3,90 g (49,3 mmolu) pyridinu v 75 ml bezvodého etheru se při teplotě 0 °C za míchání přidá 7,00 g (49,3 mmolu)  $\alpha$ -chloroethyl-chlorformiátu (přípraveného postupem podle amerického patentového spisu č. 1 426 717). Směs se 3 hodiny intenzívně míchá při teplotě 25 °C, pak se zfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu a odparek se podrobí destilaci. Získá se 8,1 g (34,2 mmolu, 69,4 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě čirého oleje vroucího při 102 až 107 °C/267 Pa.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,44 až 2,03 (m, 15H),  
1,60 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,94 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,18 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 2

$\alpha$ -chloroethyl-hexylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 5,04 g (49,3 mmolu) n-hexanolu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 78 až 81 °C/400 Pa se získá 8,82 g (38,9 mmolu, 79,0 %) produktu ve formě čirého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,50 až 2,18 (m, 11H),  
1,81 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
4,15 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,36 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 3

$\alpha$ -chloroethyl-propylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 2,95 g (49,0 mmolů) suchého 1-propanolu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 43 až 45 °C/667 Pa se získá 6,75 g (40,5 mmolu, 82,7 %) produktu ve formě čirého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,95 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,33 až 1,95 (m, 2H),  
1,80 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
4,10 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,41 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 4

$\alpha$ -chloroethyl-decylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 7,75 g (49,0 mmolů) n-decylalkoholu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 110 až 117 °C/200 Pa se získá 10,5 gramu (39,7 mmolu, 81,0 %) produktu ve formě čirého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,46 až 2,17 (šm, 19H),  
1,85 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
4,20 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,42 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 5

$\alpha$ -chloroethyl-benzylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 5,30 g (49,0 mmolů) benzylalkoholu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 111 až 113 °C/400 Pa se získá 8,3 g (38,7 mmolů, 79,0 %) produktu ve formě čirého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,75 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
5,17 (s, 2H),  
6,41 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
6,80 — 7,28 (m, 5H).

#### Příprava 6

$\alpha$ -chloroethyl-isopropylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 2,95 g (49,0 mmol) isopropylalkoholu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 57 až 59 °C/1 333 Pa se získá

5,04 g (30,3 mmol, 61,8 %) produktu ve formě čirého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,35 (d,  $J = 7$  Hz, 6H),  
1,82 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
4,52 — 5,17 (m, 1H),  
6,40 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 7

##### $\alpha$ -chloroethyl-cyklohexylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 4,90 g (49,0 mmol) cyklohexylalkoholu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 73 až 77 °C/133 Pa se získá 8,3 g (40,4 mmol, 82,4 %) produktu ve formě čirého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,80 — 2,30 (šm, 10H),  
1,83 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
4,40 — 5,00 (šm, 1H),  
6,42 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 8

##### $\alpha$ -chloroethyl-methylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 1,6 g (50,0 mmol) methanolu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací se při 35 až 45 °C/1467 Pa získá 3,5 g (25,3 mmol, 50,6 %) produktu ve formě čirého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

1,90 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
3,95 (s, 3H),  
6,48 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 9

##### $\alpha$ -chloroethyl-butylkarbonát

Analogickým postupem jako v přípravě 1 se 3,65 g (49,3 mmol) n-butanolu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 60 až 62 °C/667 Pa se získá 5,2 g (28,8 mmol, 58,4 %) produktu ve formě čirého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,50 — 1,90 (m, 7H),  
1,80 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
4,20 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,40 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 10

##### Chlormethyl-butyryát

V jedolitrové kádince se ve 225 ml vody smísí 38,54 g (113,5 mmol) tetrabutylamoniuhydrogensulfátu s 9,53 g (113,5 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Po úplném

odeznění pění se k roztoku za míchání přidá nejprve 675 ml chloroformu a pak 12,50 g (113,5 mmol) natriumbutyryátu. Vzniklý dvoufázový systém se intenzívně míchá 15 minut, pak se organická vrstva oddělí, vodná vrstva se extrahuje 325 ml chloroformu, spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu na hustý olejovitý zbytek, který se rozpustí v 650 ml acetonu. K tomuto roztoku se za míchání rychle přidá při teplotě místnosti roztok 20,0 g (113,5 mmol) jedochlormethanu ve 25 ml acetonu a v míchání se pokračuje ještě 0,5 hodiny. Aceton se odpaří ve vakuu a bílý pevný zbytek se podrobí chromatografii na sloupci sílikagelu za použití směsi methylenchloridu a hexanu (9:1) jako elučního činidla. Shromáždí se frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě (stejný rozpouštědlový systém, detekce postříkem bromkresolovou zelení a záhřevem) obsahují nejméně polární skvrnu o  $R_f = 0,60$ . Z těchto frakcí se získá 3,00 g (22,0 mmol, 19,4 %) chlormethyl-butyryátu ve formě světle žlutého oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,80 (t,  $J = 7$  Hz, 23H),  
1,45 (sextet,  $J = 7$  Hz, 2H),  
2,16 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
5,77 (s, 2H).

#### Příprava 11

##### Chlormethyl-heptanoát

Analogickým postupem jako v předcházející přípravě se 8,19 g (53,8 mmol) natriumheptanoátu převede na surovou sloučeninu uvedenou v názvu. Tento produkt poskytne chromatografii na sloupci sílikagelu, za použití směsi stejných dílů methylenchloridu a hexanu jako elučního činidla [odebírají se frakce, které při chromatografii na tenké vrstvě (směs stejných dílů methylenchloridu a hexanu, detekce postříkem bromkresolovou zelení a záhřevem) obsahují nejméně polární skvrnu o  $R_f = 0,63$ ]. 1,20 g (6,7 mmol, 12,5 %) žlutě zbarveného oleje.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):

0,65 — 2,00 (m, 11H),  
2,40 (t, 2H),  
5,78 (s, 2H).

#### Příprava 12

##### Chlormethyl-benzoát

Analogickým postupem jako v přípravě 10 se 29,97 g natriumbenzoátu (208 mmol) převede na surovou sloučeninu uvedenou v názvu, ve formě hustého oleje, který stáhním při teplotě místnosti ztuhne. Chromatogram tohoto pevného produktu na tenké

vrstvě (hexan-methylenchlorid 3:2, detekce UV zářením) obsahuje dvě stýkající se skvrny ( $R_f$  0,65 a 0,75) a velkou skvrnu na startu. Shora připravený pevný materiál se rozmíchá s velkým množstvím hexanu a zfiltruje se. Chromatogram filtrátu na tenké vrstvě obsahuje pouze méně polární produkty, chromatogram pevného podílu pak pouze soli zůstávající na startu. Filtrát se zahustí ve vakuu na žlutý olejovitý odpad, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a methylenchloridu (3:2) jako elučního činidla. Frakce obsahující nejméně polární skvrnu ( $R_f$  0,75) se spojí a zahustí se. Získá se 4,29 g [25,2 mmol, 12,0 %] chlormethyl-benzoátu ve formě světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
5,95 (s, 2H),  
7,15 — 7,61 (m, 3H),  
7,85 — 8,18 (m, 2H).

#### Příprava 13

##### Chlormethyl-oktanoát

Analogickým postupem jako v přípravě 10 se 11,52 g [69,3 mmol] natriumoktanoátu převede na surovou sloučeninu uvedenou v názvu, ve formě žluté pevné látky. Tento materiál se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a hexanu (1:1) jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce, které na chromatogramu na tenké vrstvě (stejný rozpouštědlový systém, detekce postřikem bromkresolovou zelení a záhřevem) obsahuje nejméně polární skvrnu o  $R_f$  0,61. Z těchto frakcí se získá 2,25 g [11,7 mmol, 17,0 %] chlormethyl-oktanoátu ve formě světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,65 — 1,96 (m, 13H),  
2,35 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
5,76 (s, 2H).

#### Příprava 14

##### $\alpha$ -chlorethyl-acetát

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem, obsahující 1 g bezvodého chloridu zinečnatého, se přidá 21,33 ml [23,55 g, 300 mmol] čerstvě destilovaného acetylchloridu, kalná heterogenní směs se v dusíkové atmosféře 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí na  $-15^\circ\text{C}$  a takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila  $0^\circ\text{C}$ , se k ní přidá 16,18 ml [12,73 g, 289 mmol] acetaldehydu. Oranžově zbarvený roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se podrobí destilaci při  $27 - 32^\circ\text{C}/2,3$  kPa, kdy se získá 27,1 g [221 mmol, 76,5 %] sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
1,79 (d,  $J = 7$  Hz, 3H),  
2,10 (s, 3H),  
6,49 (kvartet,  $J = 7$  Hz, 1H).

#### Příprava 15

##### $\alpha$ -chlorethyl-benzoát

Analogickým postupem jako v předcházející přípravě se 58,0 ml (70,3 g, 500 mmol) čerstvě destilovaného benzoylchloridu nechá reagovat s 27,9 ml (22,0 g, 500 mmol) acetaldehydu, který se přidává takovou rychlostí, aby reakční teplota během přidávání nepřestoupila  $5^\circ\text{C}$ . Po skončeném přidávání se oranžově zbarvený roztok nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se k němu 100 ml vody a 100 ml methylenchloridu. Hodnota pH se upraví na 7,0, organická vrstva se izoluje, promyje se 100 ml vody a 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 83,0 g tmavě hnědého olejovitého materiálu, který podle  $^1\text{H-NMR}$  spektra obsahuje méně než 0,5 % hexanoylchloridu ve směsi produktů. Chromatogram tohoto materiálu na tenké vrstvě (dichlormethan) obsahuje dvě skvrny viditelné v UV záření, o  $R_f$  0,60 a 0,65.

10,0 g shora připraveného olejovitého materiálu se podrobí chromatografii na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 7,3 g sloučeniny uvedené v názvu, který tvoří nejméně polární komponenta o  $R_f$  0,65.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
1,88 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
6,78 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H),  
7,15 — 7,70 (m, 3H),  
7,70 — 8,20 (m, 2H).

#### Příprava 16

##### $\alpha$ -chlorethyl-propionát

Analogickým postupem jako v přípravě 14 se 21,72 ml (23,13 g, 250 mmol) čerstvě destilovaného propionylchloridu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při  $40$  až  $45^\circ\text{C}/2,27$  kPa se získá 9,0 g (65,9 mmol, 26,4 %) žádaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
1,15 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,76 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,24 (kvartet,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,50 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 17

##### $\alpha$ -chlorethyl-cyklopropankarboxylát

Analogickým postupem jako v přípravě

15 se 20,70 g (198 mmol) čerstvě destilovaného chloridu cyklopropankarboxylové kyseliny převede bez chromatografie na 20,38 g (137 mmol, 69,3 %) sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě světle zeleného oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,64 — 1,16 (m, 4H),  
1,32 — 1,86 (m, 1H),  
1,82 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
6,55 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 18

##### $\alpha$ -chloroethyl-isobutyryát

Analogickým postupem jako v předcházející přípravě se 30,08 g (289 mmol) čerstvě destilovaného isobutyrylchloridu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve formě světle zeleného oleje ve výtěžku 33,7 g (224 mmol, 77,5 %).

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
1,20 (d,  $J = 7$  Hz, 6H),  
1,80 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,53 (kvintet,  $J = 7$  Hz, 1H),  
6,50 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 19

##### $\alpha$ -chloroethyl-hexanoát

Analogickým postupem jako v přípravě 17 se 35,1 ml (249 g, 185 mmol) destilovaného hexanoylchloridu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve formě světle zeleného oleje ve výtěžku 19,3 g (126 mmol, 68,1 %).

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,80 — 2,20 (m, 11H),  
1,76 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,36 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,56 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 20

##### $\alpha$ -chloroethyl-butyryát

Analogickým postupem jako v přípravě 14 se 25,96 ml (26,64 g, 250,0 mmol) čerstvě destilovaného butyrylchloridu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. Destilací při 33 až 45 °C/1,73 kPa se získá 15,0 g žádaného produktu (93,6 mmol, 39,8 %) ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,93 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
1,16 — 2,00 (m, 2H),  
1,75 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H),  
6,50 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

#### Příprava 21

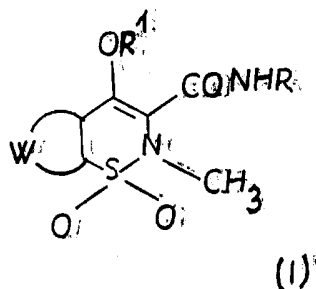
##### $\alpha$ -chloroethyl-oktanoát

Analogickým postupem jako v přípravě 17 se 43,6 ml (41,48 g, 255 mmol) čerstvě destilovaného oktanoylchloridu převede na sloučeninu uvedenou v názvu, rezultující ve formě světle zeleného oleje ve výtěžku 44,2 gramu (214 mmol, 83,9 %).

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform, hodnoty  $\delta$ ):  
0,50 — 1,99 (m, 13H),  
1,76 (d,  $J = 6$  Hz, 3H),  
2,30 (t,  $J = 7$  Hz, 2H),  
6,49 (kvartet,  $J = 6$  Hz, 1H).

### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

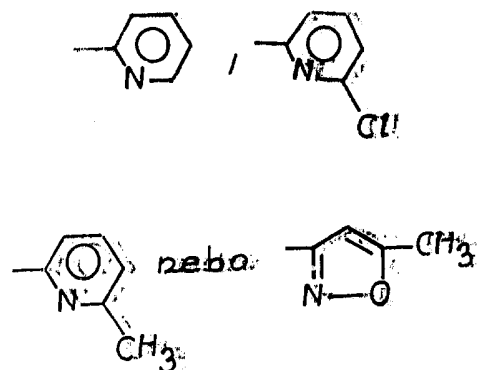
1. Způsob výroby etherových prekursorů protizánětlivě účinných oxioamů, obecného vzorce I



ve kterém

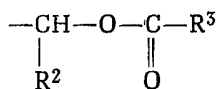
W znamená benzo- nebo 2,3-thienoskupinu,

R představuje zbytek vzorce

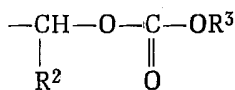


ar: R¹ znamená zbytek: vzorce A), B), C), D), E), F) nebo G

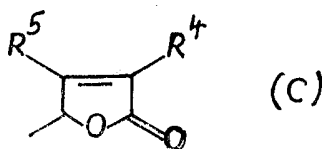
41



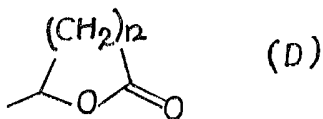
(A)



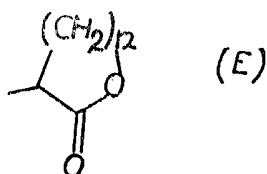
(B)



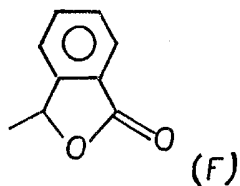
(C)



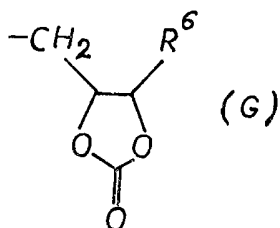
(D)



(E)



(F)

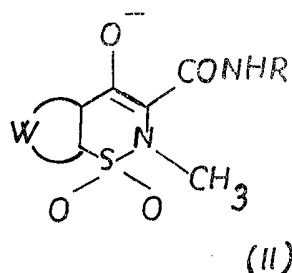


(G)

kde

 $n$  je číslo o hodnotě 2, 3 nebo 4, $R^2$  představuje atom vodíku, methylovou nebo fenylovou skupinu, $R^4$  a  $R^5$  nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu, $R^3$  představuje alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány zbytkem vzorce  $OR^6$  nebo  $OCOR^6$  a $R^6$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se anionická sůl sloučeniny obecného vzorce II

42

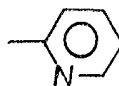
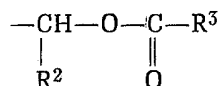
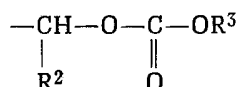


(II)

kde

 $R$  a  $W$  mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $R^1X$ 

ve kterém

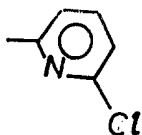
 $R^1$  má shora uvedený význam a $X$  představuje nukleofilně vyměnitelnou skupinu.2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R$  znamená zbytek $R^1$  má shora uvedený význam a  $W$  znamená benzoskupinu.3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin podle bodu 2, v nichž  $R$  a  $W$  mají význam jako v bodu 2 a  $R^1$  představuje zbytek obecného vzorcekde  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedený význam.4. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I podle bodu 3, kde  $R^2$  znamená methylovou skupinu a  $R^3$  představuje methylovou skupinu, a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 3.5. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin podle bodu 2, v nichž  $R$  a  $W$  mají význam jako v bodu 2 a  $R^1$  představuje zbytek obecného vzorcekde  $R^2$  a  $R^3$  mají shora uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 5 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky

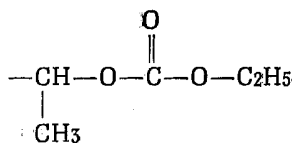
43

ky, za vzniku sloučeniny podle bodu 5, v níž  $R^2$  znamená methylovou skupinu a  $R^3$  představuje ethylovou skupinu.

7. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R představuje zbytek

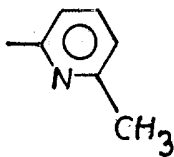


$R^1$  znamená zbytek



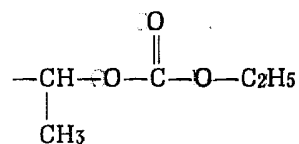
a W představuje benzoskupinu.

8. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R představuje zbytek



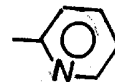
$R^1$  zbytek zbytek

44

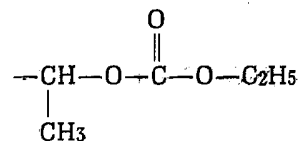


a W představuje benzoskupinu.

9. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R představuje zbytek



$R^1$  znamená zbytek



a W představuje 2,3-thienoskupinu.

10. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky obecného vzorce

$R^1X$

ve kterém

X znamená atom halogenu a

$R^1$  má shora uvedený význam.