

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

266 792

(21) PV 5216-88.M
(22) Přihlášeno 20 07 88

(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 29 06 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 143/80

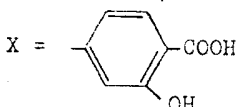
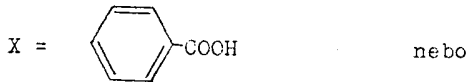
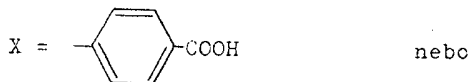
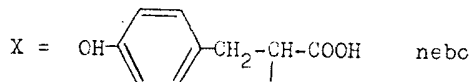
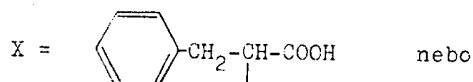
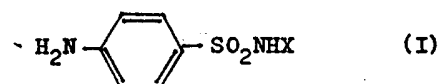
(75)
Autor vynálezu

NOVÁČEK ALOIS doc.ing.DrSc.,
SEDLÁČKOVÁ VENUŠE ing.,
KÖRNER JAROSLAV ing., ÚSTÍ NAD LABEM,
DANĚK JAROSLAV MVDr.CSc., JÍLOVÉ U PRAHY

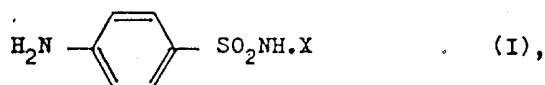
(54)

Sulfonamidy na bázi aminokyselin

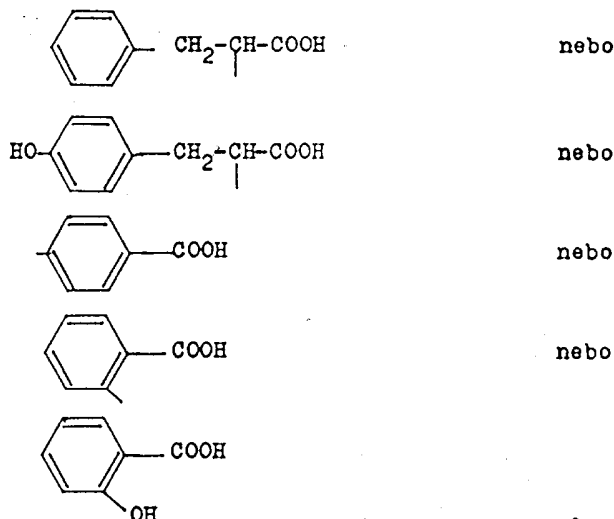
(57) Řešení se týká látek obecného vzorce (I). Látky jsou nové a připravují se reakcí p-acetylamino-benzensulfonfylchloridu s příslušnými aminokyselinami, ve kterém X značí skupinu jako ve vzorci (I), působením vodného roztoku hydroxidu sodného a následnou alkalickou desacetylací ochranné acetylskupiny. Látky mají použití jako chemoterapeutika a anthelmintika.



Vynález se týká sulfonamidů na bázi aminokyselin obecného vzorce



ve kterém X značí



Tyto nové dosud nepopsané látky jsou zkoušeny jednak na antibakteriální účinnost, jednak na účinnost kokcidistatickou a anthelmintickou.

Velmi dobrých a vyrovnaných výsledků bylo dosaženo při zkouškách na tasemnici Hy-menolepis nana jako anthelmintika.

Látky podle vynálezu byly připraveny reakcí p-acetylamino-benzensulfonylchloridu s aminokyselinami obecného vzorce



ve kterém X značí skupinu jako ve vzorci (I), působením vodného roztoku hydroxidu sodného a následnou alkalickou desacetylací ochranné skupiny acetylové.

Látky podle vynálezu se připravují tak, že se nejdříve provede kondenzace p-acetylaminobenzensulfonylchloridu s odpovídající aminokyselinou a to tak, že aminokyselina se rozpustí ve vodě za přídavku hydroxidu sodného a současně se dávkuje do roztoku p-acetylamino-benzensulfonylchlorid za udržování pH na hodnotě 8 až 9 dalším přídavkem roztoku hydroxidu sodného při teplotě 50 až 60°C. Doba kondenzace je závislá na druhu aminokyseliny a pohybuje se od 1 do 10 hodin. Průběh kondenzace se sleduje chromatograficky. Po skončení reakce se roztok zfiltruje s aktivním uhlím a produkt se vyloučí okyselením roztokem kyseliny octové na pH 5. Produkt se odsaje, promyje vodou a po přídavku přebytku 3N vodného roztoku hydroxidu sodného se desacetyluje při teplotě 50 až 70°C. Reakční doba je rozdílná (2 až 10 hodin). Konec reakce se sleduje zkouškou rozpustnosti 1N HCl. Po skončení desacetylaci se produkt vyloučí okyselením kyselinou octovou nebo zředěnou kyselinou solnou na pH 5. Finální produkty se čistí krystalizací ze zředěného ethanolu nebo srážením z vodných roztoků alkálií.

Následující příklady provedení látky podle vynálezu pouze dokládají, ale nijak neomezují.

Testování připravených látek

Nové látky jsou testovány na modelovém helmintu *Hymenolepis nana* a jsou porovnány se standardní látkou piperazinovou solí niklosamidu.

Látky	Účinnost (v %)
1. Piperazinová sůl niklosamidu (standard)	100
2. N-(4-Aminobenzensulfonyl)- β -fenylalanin	73,1
3. 4-Sulfanilamidobenzoová kyselina	62,4
4. N-(4-Aminobenzensulfonyl)-4-hydroxy- β -fenylalanin	86,4
5. 2-Sulfanilamidobenzoová kyselina	68,6
6. 2-Hydroxy-4-sulfanilamidobenzoová kyselina	61,4

Kokcidistatická účinnost nových látek je podle výsledků zkoušek nezájímavá. Nedosahuje 50% účinnosti standardní látky robenzidenu.

Příklad 1

Do předloženého roztoku 2 g hydroxydu sodného a 50 ml vody se za míchání vnese kyselina p-aminobenzoová (6,85 g; 0,05 mol). Po jejím rozpuštění se při 30°C po dobu 1 hodiny dávkuje p-acetylaminobenzensulfonylchlorid (17,31 g; 0,05 mol; 67,6%ni).

Postupným přidáváním vodného roztoku hydroxidu sodného (2 g v 50 ml vody) se pH udržuje na hodnotě 8 (spotřeba 36 ml). Po přidání veškerého p-acetylaminobenzensulfonylchloridu se roztok zahřívá při 50°C 1 hodinu. Poté se přidá aktivní uhlí, zfiltruje se a produkt se vyloučí přidávkou kyseliny octové na pH 5 (6 ml). Vyloučená látka se odsaje, promyje vodou (50 ml) a vysuší při 60°C.

Bylo získáno 13,2 g (78,94%) 4-acetylsulfanilamidobenzoové kyseliny o teplotě tání 251 až 255°C.

Do předloženého roztoku hydroxidu sodného (30 ml, 3N) se vnese část získané 4-acetylsulfanilamidobenzoové kyseliny (5 g; 0,015 mol). Zahřívá se 5,5 hodiny při teplotě 70°C. Po ochlazení na 50°C se roztok okyslí HCl (1:3) na pH 5 (20 ml). Látka se odsaje, promyje vodou (20 ml) a vysuší při 60°C. Po překrystalizaci z 50%ního ethanolu bylo získáno 2,81 g (64,15%) kyseliny 4-sulfanilamidobenzoové o teplotě tání 203 až 205°C.

Stejným způsobem jako v příkladě 1 byly připraveny tyto následující sloučeniny (viz tabulka 1).

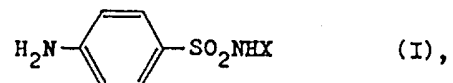
Tabulka 1

Příkl.	p-acetyl-aminobenzen-sulfonylchlorid	aminokyselina	výtěžek	teplota tání (°C)	sumární vzorec	mol.hmot.
2	34,76 g (0,1 mol) 67,3%ní	13,71 g (0,1 mol)	24,0 g (92,7%) 2-sulfanilamidobenzoová kyselina (Id)	220 až 222	$C_{13}H_{12}N_2O_4S$	292,30
3	17,40 g (0,05 mol) 67,2%ní	10,08 g (0,05 mol)	10,08 g (91,15%) N-(4-aminobenzen-sulfonyl)- β -fenylalanin (Ia)	190 až 192	$C_{15}H_{16}N_2O_4S$	320,36
4	17,23 g (0,05 mol) 67,8%ní	9,05 g (0,05 mol)	7,2 g (62%) N-(4-aminobenzen-sulfonyl)-4-hydroxy- β -fenylalanin (Ib)	278 až 282	$C_{15}H_{16}N_2O_5S$	336,36
5	35,19 (0,1 mol) 66,4%ní	17,51 g (0,1 mol)	16,15 g (52,4%) 2-hydroxy-4-sulfanilamidobenzoová kyselina (Ic)	232 až 234	$C_{13}H_{12}N_2O_5S$	308,30

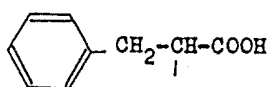
266792

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

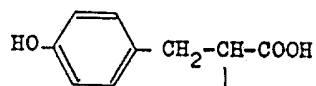
Sulfonamidy na bázi aminokyselin obecného vzorce



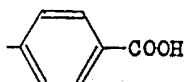
ve kterém X značí



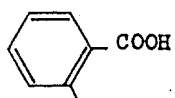
nebo



nebo



nebo



nebo

