

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90169

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP
C07c 143/80

Zgłoszono: 11.10.73 (P. 165 783)

Pierwszeństwo: 08.08.73 Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl¹.
C07C 143/80

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 4-fenylo-eterów kwasów 3-amino-5-sulfamoylo-benzoowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4-fenyloeterów kwasów 3-amino-5-sulfamoylo-benzoowych o ogólnym wzorze I, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub 2-alkenylowy o 4 lub 5 atomach węgla, rodnik cyklopropylometylowy, benzyłowy lub furfuryłowy a X oznacza atom tlenu lub siarki oraz niższych estrów alkilowych lub soli tych związków.

Rodnik R_1 oznacza rodnik n-, izo- lub II-rz.-butylowy, n- lub izo-pentylowy, neopentylowy, metallilowy lub 2-butenylowy.

Korzystne estry kwasów o ogólnym wzorze I stanowią ich estry metylowe, etylowe, n- albo i propylowe albo butylowe.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne, w szczególności moczopędne, wydalanie jonów sodu i chloru z moczem, o szybkim rozpoczęciu działania i wysokich wartościach wydzielania moczu, ale niskich wartościach wydzielania potasu. Te efekty farmakologiczne można wykazać w próbach ze zwierzętami, na przykład u ssaków, jak szczury lub psy, użytymi jako wzorce próbne. W badaniach tych podaje się związki według wynalazku, na przykład za pomocą kapsułek żelatynowych psom, albo w postaci wodnych roztworów lub zawiesin skrobiowych przez zgłąbnyk żołądkowy szczura. Zastosowana dawka doustna wynosi 0,01–50 mg/kg/dzień, korzystnie około 0,1–10 mg/kg/dzień, w szczególności około 0,5–5 mg/kg/dzień. Równocześnie zwierzęta doświadczalne mogą otrzymywać dojelitowo lub pozajelitowo różne łądunki soli. Można na przykład podawać podskórnie różne ilości 0,9% roztworu chlorku sodu, na przykład 100 ml psu średniej wielkości (tropowiec). Mocz zbiera się wtedy, na przykład w odstępach 2 godzin, z cewnikiem lub bez, i określa się jego objętość, zawartość sodu, potasu i chlorków. Otrzymane wartości porównuje się z wartościami dla takich samych zwierząt nietraktowanych lub traktowanych jedynie roztworem chlorku sodu. Oprócz zastosowania jako środków przeciwko obrzękom można stosować związki według wynalazku również jako produkty pośrednie do wytwarzania innych wartościowych związków lub preparatów, w szczególności skutecznych farmakologicznie, na przykład do leczenia nadciśnienia.

Szczególnie skuteczne są związki o ogólnym wzorze I, w postaci ich farmakologicznie dopuszczalnych soli amoniowych, soli z metalami alkalicznymi lub soli addycyjnych z kwasami.

Szczególnie należy wymienić kwas 4-/4-amino-fenylotio-3-/m- lub i-butylo lub -cyklopropylometylo-/amino-5-sulfamoiobenzoesowe, które u szczurów lub psów, przy podawaniu doustnym w dawce 0,3 mg/kg/dzień, wykazują znakomite działanie moczopędne, wydalanie jonów sodu i chloru z moczem.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem według wynalazku, polegającym na tym, że w związku o ogólnym wzorze 2, w którym Y_1 oznacza grupę acyloaminową a R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, lub w niższym estrze alkilowym lub w soli tego związku, grupę Y_1 na drodze hydrolizy przeprowadza się w grupę aminową i otrzymany związek ewentualnie przekształca się w inny związek o wzorze 1.

W substancjach wyjściowych o wzorze 2, które zawierają grupę acyloaminową wywodzi się ta grupa acyloaminowa korzystnie z niższego kwasu alkanokarboksylowego lub z niższego estru alkilowego kwasu węglowego. Omawiane związki acyloaminofenyłowe, na przykład substraty /acetylo-, propionylo- lub etoksy-karbonylo-amino-/fenyłowe można przekształcać w związki o wzorze 1 na drodze hydrolizy, korzystnie za pomocą wodnych roztworów zasad, takich jak wodne roztwory wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych lub czwartorzędowych wodorotlenków amoniowych, na przykład wodny roztwór wodorotlenku sodowego, węglanu potasowego lub wodorotlenku trójmetylobenzylo-amoniowego.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzać wzajemnie jeden w drugi w znany sposób. I tak otrzymane niższe estry alkilowe można na przykład na drodze reakcji z omówionymi wyżej środkami hydrolizującymi przeprowadzać w wolne kwasy lub na drodze reakcji z alkoholami przeprowadzać w inne estry.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku, można zależnie od warunków reakcji, w jakich przeprowadza się proces, otrzymać w wolnej postaci albo w postaci ich soli. Sole te są również objęte zakresem niniejszego wynalazku. Są to w szczególności farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne sole, takie jak sole wolnych kwasów z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami, w szczególności sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, na przykład sole sodowe, potasowe, magnezowe albo wapniowe, albo sole amonowe z amoniakiem lub aminami, na przykład o wzorze R_1-NH-R_2 . Odpowiednie aminy stanowią na przykład jedno-, dwu- albo trójniżsoalkiloaminy, jedno-, dwu- albo trójcykloalkiloaminy, jedno-, dwu-, albo trójcykloalkilo-niżsoalkiloaminy, jedno-, dwu- lub trójaralkiloaminy, mieszane aminy albo trzeciorzędowe zasady azotowe o charakterze aromatycznym, jak pirydyna, kolidyna albo lutydyna. Otrzymane związki z grupami zasadowymi mogą również tworzyć sole addycyjne z kwasami, w szczególności farmaceutycznie przydatne, nietoksyczne sole addycyjne z kwasami, jak sole z kwasami nieorganicznymi, na przykład kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, azotowym albo nadchlorowym, albo z kwasami organicznymi, jak alifatyczne albo aromatyczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, na przykład kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, hydroksy-żeleinowy, pirogronowy, fenyloactowy, benzoesowy, 4-aminobenzoesowy, antranilowy, 4-hydroksy-benzoesowy, salicylowy, 4-aminosalicylowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzo-sulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy albo sulfanilowy, jak również metionina, tryptofen, lizyna albo arginina lub kwas askorbinowy.

Wobec ścisłości związku między nowymi związkami w wolnej postaci i w postaci ich soli, należy w całym niniejszym opisie jako wolne związki i sole rozumieć ewentualnie także odpowiednie sole lub wolne związki.

Korzystne są także te postacie wykonania sposobu według wynalazku, w których otrzymany w dowolnym etapie procesu produkt pośredni stosuje się jako substancję wyjściową i przeprowadza się pozostałe etapy procesu, albo proces przerywa się na dowolnym etapie, albo tworzy się substancję wyjściową w warunkach reakcji, albo stosuje się substancję wyjściową w postaci pochodnej, takiej jak jej soli.

W sposobie według niniejszego wynalazku stosuje się korzystnie takie substancje wyjściowe, które prowadzą do związków omówionych wyżej jako szczególnie cenne.

Substancje wyjściowe można wytwarzać w znany sposób, korzystnie według metod opisanych w przykładach. Tak na przykład substancje wyjściowe o wzorze 2 można wytwarzać przez kondensację reaktywnych estrów alkoholi R_1-OH , na przykład ich estrów z kwasami chlorowco-wodorowymi albo organicznymi kwasami sulfonowymi, albo odpowiednich aldehydów, ze związkami o ogólnym wzorze 3, które można otrzymać według metod opisanych w J. Med. Chem., 1971, tom 14, nr 5, str. 432 i przez redukcję otrzymanej zasady Schiff'a za pomocą kompleksowych wodorków metali lekkich, na przykład borowodorków metali alkalicznych, takich jak borowodorek sodu. Substancje wyjściowe o wzorze 2 można również otrzymać przez reakcję odpowiednich fenoli lub tiofenoli o wzorze 5, na przykład ich soli sodowych lub potasowych, ze związkami o wzorze 4, w którym Z^o oznacza wolną albo odpowiednio zestryfikowaną grupę karboksylową, Hal oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tą przeprowadza się korzystnie w podwyższonej

temperaturze albo pod zwiększonym ciśnieniem. Typowe przykłady wymienionych chlorowcowanych kwasów albo ich estrów niższaoalkilowych opisane są w J. Med. Chem., 1970, tom 13, nr 6, str. 1071. W artykule tym są również opublikowane różne metody nadające się do wytwarzania wyżej wymienionych produktów pośrednich.

Substancje wyjściowe i produkty końcowe, na przykład związki o wzorach 1-4, które są mieszaninami izomerów, można rozdzielać na poszczególne izomery w znany sposób, na przykład przez frakcjonowaną destylację, krystalizację i/ albo chromatografowanie. Produkty ceramiczne można rozdzielić na enoncjomery, na przykład przy oddzielaniu ich soli diastereoizomerycznych, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację d- albo l-winianów, soli d- a - /fenylo albo l-naftylo/-etyloaminy albo l-cynchonidyny.

Wyżej wskazane reakcje przeprowadza się w znany sposób, w obecności lub bez rozcieńczalników, korzystnie w obecności takich, które są obojętne wobec reagentów lub je rozpuszczają, w obecności lub bez katalizatorów, środków kondensacyjnych lub zobojętniających i/ lub w atmosferze obojętnej, z zastosowaniem chłodzenia, w temperaturze pokojowej albo w temperaturze podwyższonej, pod ciśnieniem normalnym lub podwyższonym.

Farmakologicznie dopuszczalne związki, wytworzone sposobem według wynalazku, można na przykład stosować do wytwarzania preparatów farmaceutycznych, które zawierają skuteczną ilość substancji czynnej razem albo w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami, nadającymi się do zastosowania farmaceutycznego, które są przystosowane do podawania dojelitowego i pozajelitowego. Korzystne jest stosowanie tabletek lub kapsułek żelatynowych, które zawierają substancję czynną razem z rozcieńczalnikami, na przykład laktozą, dekstrozą, cukrem surowym, mannitem, sorbitem, celulozą i/ albo glicyną i środkami smarowymi, na przykład krzemionką, talkiem, kwasem stearynowym lub ich solami, jak stearynian magnezu lub wapnia i/ albo poliglikolem etylenowym. Tabletki zawierające również środki wiążące, na przykład glino-krzemian magnezu, skrobie, jak skrobia kukurydziana, pszeniczna, ryżowa albo z korzenia strzałki wodnej, żelatynę, trągant, metyloacelulozę, karboksymetylocelulozę sodową i/ albo poliwinylpirolidon oraz, w razie potrzeby, środki rozsadzające, na przykład skrobie, agar, kwas alginowy, albo jego sól, jak alginian sodu, enzymy środków wiążących i/ albo mieszaniny musujące, albo środki adsorpcyjne, barwniki, substancje smakowe i środki słodzące. Preparaty do iniekcji stanowią korzystnie izoteczniczne wodne roztwory lub zawiesiny, a czopki przede wszystkim emulsje albo zawiesiny tłuszczowe. Preparaty farmakologiczne mogą być wyjątkowo i/ albo zawierać substancje pomocnicze, na przykład środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/ albo emulgujące, ułatwiające rozpuszczanie, sole do regulacji ciśnienia osmotycznego i/ albo substancje buforowe. Niniejsze preparaty farmaceutyczne, które w razie potrzeby mogą zawierać dalsze farmakologicznie wartościowe substancje, wytwarza się w znany sposób, na przykład z zastosowaniem konwencjonalnych procesów mieszania, granulowania lub drażetkowania i zawierają około 0,1-75%, w szczególności około 1-50% substancji czynnej.

I tak na przykład 10000 tabletek o zawartości po 5 mg substancji czynnej wytwarza się z następujących składników:

Kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-n-butyloamino-	
5-sulfamoilo-benzoesowy	50 g
Cukier mlekowy	207 g
Skrobia kukurydziana	75 g
Poliglikol etylenowy 6000	75 g
Talk w proszku	75 g
Stearynian magnezu	18 g
Oczyszczana woda	q g

Tabletki sporządza się następująco: wszystkie proszki przesiewa się przez sito o wymiarach otworów 0,6 mm. Następnie substancję czynną miesza się z cukrem mlekowym, talkiem, stearynianem magnezu i z połową skrobi w odpowiednim mieszalniku. Drugą połowę przeprowadza się w stan zawiesiny w 40 ml wody i zawieszinę dodaje się do wrzącego roztworu poliglikolu etylenowego w 150 ml wody. Otrzymaną pastę dodaje się do proszków i granuluje ewentualnie z dodatkiem dalszej ilości wody. Granulat suszy się w ciągu nocy w temperaturze 35°, przeprowadza przez sito o wymiarach otworów 1,2 mm i sprasowuje na tabletki o średnicy 6,4 mm, które mają rowki przełomu.

W analogiczny sposób wytwarza się również tabletki z zastosowaniem innych związków według wyżej podanych przykładów.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej wynalazek. Temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

P r z y k ł a d 1. Mieszaninę 1,9 g kwasu 4-/4-acetaminofenoksy/-3-n-butyloamino- 5-sulfamoilo-benzoesowego i 19 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącza nastawia na wartość pH 4-5 za pomocą kwasu octowego lodowatego, odsącza otrzymany osad, prze mywa wodą

I przekrystalizowuje z 50 2-wolnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenoksy/-3-n-butyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o wzorze 6, o temperaturze topnienia 264° (z rozkładem).

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 14 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamoilo-benzoesowego, 200 ml 1-normalnego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu i 15,9 g 4-acetamino-fenolu ogrzewa się w atmosferze azotu, mieszając, w ciągu 21 godzin w temperaturze około $95-100^{\circ}\text{C}$. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej i silnie zakwasza za pomocą stężonego kwasu chlorowodorowego. Otrzymany osad odsącza się, otrzymując kwas 4-/4-acetaminofenoksy/-3-nitro-5-sulfamoiłobenzoesowy, który po roz-tarciu z wodnym roztworem etanolu na temperaturę topnienia 293° (z rozkładem).

Mieszaninę 9,5 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-nitro-5-sulfamoilo-benzoesowego, 100 ml wody, 1 g wodorotlenku sodu i 2,5 g 10 2 węgla palladowanego poddaje się uwodornieniu w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem 2,8 atmosfer, aż do pobrania teoretycznej ilości wodoru. Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się, przesącza zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym, otrzymany osad odsącza, przemywa wodą i rozciera z wodnym roztworem etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetaminofenoksy/-3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 305°C (z rozkładem).

Rozpuszcza się 5,5 g kwasu 4-/4-acetaminofenoksy/-3-amino-5-sulfamoiłobenzoesowego w 10 ml 1-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i 30 ml wody. Roztwór zadaje się w temperaturze pokojowej 2 g 1-bromo-2-buteny, przy czym pH roztworu utrzymuje się na wartości 7,4 przez dodawanie kropli 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 17 godzin następnie sączy i przesącza zakwasza do odczynu o wartości $\text{pH} = 4$ za pomocą kwasu octowego lodowatego. Otrzymany osad odsącza się, pobiera w 10 ml gorącego 50% wodnego roztworu etanolu, mieszaninę rozcieńcza się 25 ml etanolu i wody (1:2) i odsącza osad otrzymany po oziębieniu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetaminofenoksy/-3-/2-butenyloamino/-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia $255-257^{\circ}$ (z rozkładem).

Roztwór 1,9 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-/2-butenyloamino/-5-sulfamoilo-benzoesowego w 150 ml bezwodnego etanolu poddaje się uwodornieniu z użyciem 0,2 g tlenku platyny w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym. Po pobraniu teoretycznej ilości wodoru sączy się mieszaninę i przesącza odparowuje. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenoksy/-5-n-butyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy.

Przykład II. Mieszaninę 0,9 kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-/2-butenyloamino/-5-sulfamoilo-benzoesowego i 9 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącza nastawia na wartość pH za pomocą kwasu octowego lodowatego i dekantuje roztwór znajdujący się w górnej warstwie. Roztwór nastawia się na wartość pH 1 za pomocą stężonego kwasu chlorowodorowego i osad, otrzymany po oziębieniu, odsącza i przemywa zimną wodą. Otrzymuje się chlorowoderek kwasu 4-/4-amino-fenoksy/3-/2-butenylo-amino/-sulfamoilo-benzoesowego o temperaturze topnienia 271° .

Przykład III. Mieszaninę 2,8 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-n-butyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowego i 20 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącza nastawia na wartość pH 4-5 za pomocą kwasu octowego lodowatego, odsącza otrzymany osad, przemywa wodą i przekrystalizowuje z 50% wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylomerkapto/-3-n-butyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 236° (z rozkładem).

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 19,6 g kwasu 4-chloro-3-nitro-5-sulfamoilo-benzoesowego, 280 ml 1-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i 11,8 g 4-acetamino-tiofenolu miesza się w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Następnie sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącza silnie zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym, odsącza otrzymany osad i przekrystalizowuje z 50% wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-nitro-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 168° .

Mieszaninę 16 g pyłu żelaznego, 1,7 g chlorku amonu, 70 ml wody i 0,8 ml 1-normalnego kwasu chlorowodorowego, mieszając, zadaje się porcjami 8,2 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-nitro-5-sulfamoilo-benzoesowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 4 godzin na łaźni parowej i sączy na gorąco. Osad pobiera się w 20 ml wodorotlenku sodu i roztwór sączy. Przesącza zakwasza się stężonym kwasem chlorowodorowym i otrzymany osad przekrystalizowuje z 50% wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 207°C .

Rozpuszcza się 3,8 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowego w 50 ml wody, który zawiera 0,4 g wodorotlenku sodu. Roztwór, którego pH utrzymuje się na wartości 7,4 przez dodawanie kroplami 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, zadaje się w temperaturze pokojowej 1,4 g 1-bromo-2-butanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około godziny, sączy, przesącza nastawia na wartość pH

4-5 za pomocą kwasu octowego lodowatego, odsącza otrzymany osad i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-hutenyloamino/-5-sulfamollo-benzoesowy o temperaturze topnienia 148°.

Roztwór 2,75 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-/2-butenyloamino-5-sulfamollo-benzoesowego w 750 ml bezwodnego etanolu poddaje się uwodornieniu z zastosowaniem 0,2 g tlenku platyny w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym. Mieszaninę reakcyjną sący się po pobraniu teoretycznej ilości wodoru i przesącz odparowuje. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-n-butyloamino-5-sulfamollo-benzoesowy.

Przykład IV. Mieszaninę 1,2 g kwasu 4-/4-acetaminofenylotio/-3-/2-butenyloamino-5-sulfamollo-benzoesowego i 12 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej sący się mieszaninę reakcyjną, przesącz nastawia na wartość pH 4-5 i otrzymany osad odsącza. Osad przemywa się wodą i przekrystalizowuje z 50% wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-/2-butenyloamino/-5-sulfamollo-benzoesowy o temperaturze topnienia 242°.

Przykład V. Mieszaninę 1,4 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-benzyloamino-5-sulfamollo-benzoesowego i 14 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu sący się mieszaninę reakcyjną i przesącz nastawia na wartość pH 4 za pomocą kwasu octowego lodowatego. Otrzymany osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenoksy/-3-benzyloamino-5-sulfamollo-benzoesowy o temperaturze topnienia 272° (z rozkładem).

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 3,6 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-amino-5-sulfamollo-benzoesowego, 1-0 ml wody i potrzebnej do nastawienia pH na wartość 7,4 ilości 1-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu zadaje się mieszając, w temperaturze 30° 1,3 g chlorku benzylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym wyżej podaną wartość pH utrzymuje się przez dodawanie kroplami 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Następnie mieszaninę odsącza się, przesącz zakwasza kwasem octowym lodowatym i odsącza otrzymany osad. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-benzyloamino-5-sulfamollo-benzoesowy, który po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu ma temperaturę topnienia 255° (z rozkładem).

Przykład VI. Mieszaninę 2,2 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-benzyloamino-5-sulfamollo-benzoesowego i 22 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu miesza się w atmosferze azotu w ciągu godziny. Po oziębieniu odsącza się mieszaninę reakcyjną i przesącz nastawia na wartość pH za pomocą kwasu octowego lodowatego. Odsącza się otrzymany osad i przekrystalizowuje go z 50% wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-benzylo-amino-5-sulfamollo-benzoesowy o temperaturze topnienia 254-256°.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Roztwór kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-amino-5-sulfamollo-benzoesowego w 50 ml wody, który zawiera 0,4 g wodorotlenku sodu, nastawia się na wartość pH 7,4 za pomocą 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i następnie mieszając w atmosferze azotu zadaje się 1,3 g chlorku benzylu. Skoro tylko wartość pH się ustali, sący się mieszaninę i przesącz nastawia na wartość pH 4-5 za pomocą kwasu octowego lodowatego. Otrzymany osad przekrystalizowuje się z 50%-go wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetaminofenylotio/-3-benzyloamino-5-sulfamollo-benzoesowy o temperaturze topnienia 255-258°.

Przykład VII. Mieszaninę 1,1 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-furfuryloamino-5-acetylosulfamollo-benzoesowego i 11 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej odsącza się mieszaninę reakcyjną i przesącz zakwasza się za pomocą kwasu octowego lodowatego do pH 4-5. Otrzymany osad odsącza się i przekrystalizowuje z 70% wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenoksy/-3-furfuryloamino-5-sulfamollo-benzoesowy o temperaturze topnienia 233-235°.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 12,5 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-nitro-5-sulfamollo-benzoesowego i 125 ml bezwodnika kwasu octowego gotuje się w ciągu 2 godzin i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość pobiera się w 125 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Roztwór przemywa się eterem dwuetylowym, sący i przesącz zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym. Osad przekrystalizowuje się z 33%-go wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-nitro-5-acetylosulfamollo-benzoesowy o temperaturze rozkładu około 240°.

Roztwór 10,5 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-nitro-5-acetylo-sulfamollo-benzoesowego w 100 ml wody i 22 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu poddaje się zwodornieniu z zastosowaniem 2,5 g 10% węgla palladowanego aż do pobrania teoretycznej ilości wodoru. Następnie mieszaninę sący się, przesącz

zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym i osad przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-amino-5-acetylosulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 305-306° (z rozkładem).

Mieszaninę 2,4 g kwasu 4-/4-acetamino-fenoksy/-3-amino-5-acetylosulfamoilo-benzoesowego i 24 ml furfurolu ogrzewa się w atmosferze azotu, mieszając, w ciągu 18 godzin w temperaturze 90-95°. Mieszaninę reakcyjną sączy się na gorąco i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się odpowiednią zasadę Schiff'a. Roztwór 1,5 g tej zasady w 80 ml etanolu, mieszając i chłodząc lodem, zadaje się porcjami 3,3 g borowodorku sodowego w ciągu 20 minut. Mieszaninę miesza się w atmosferze w ciągu 18 godzin, zadaje dalszą ilość 1,8 g borowodorku sodowego i miesza się mieszaninę jeszcze w ciągu 90 minut. Mieszaninę reakcyjną zadaje się następnie 130 ml wody, zatęcza pod zmniejszonym ciśnieniem, koncentrat zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym i osad przekrystalizowuje z 50%-go wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetaminofenoksy/-3-furfuryloamino-5-acetylosulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 250° (z rozkładem).

Przykład VIII. Mieszaninę 2,3 g kwasu 4-/4-acetaminofenylotio/-3-furfuryloamino-5-sulfamoilo-benzoesowego i 25 ml normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną zakwasza się do pH 5, otrzymany osad odsącza i rozpuszcza w 25 ml 50%-go gorącego wodnego roztworu etanolu. Roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i oddziela od niewielkiej ilości substancji bezpostaciowej przez dekantację. Oddzielony roztwór pozostawia się w ciągu dłuższego czasu w temperaturze pokojowej. Otrzymany osad odsącza się i ten proces przekrystalizowania powtarza się kilkakrotnie. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-furfuryloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy, który zaczyna się topić w temperaturze około 125°.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 2 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowego, 1 g furfurolu i 20 ml eteru dwumetylowego ogrzewa się w atmosferze azotu, mieszając, w ciągu 22 godzin w temperaturze 105°. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość pobiera się w 75 ml etanolu i mieszając w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej dodaje się porcjami 1 g borowodorku sodowego. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy, następnie zadaje 75 ml wody i sączy. Przesącz zatęcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, koncentrat zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym i odsącza otrzymany osad. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-furfuryloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy.

Przykład IX. Mieszaninę 2 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-/2-metylalliloamino/5-sulfamoilo-benzoesowego i 20 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu sączy się mieszaninę reakcyjną i przesącz zakwasza za pomocą kwasu octowego do pH 4-5. Otrzymany osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-/2-metylo-alliloamino/5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 237-240°.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Roztwór 3,81 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowego w 25 ml wody i około 2 ml 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku litu (w celu ustalenia wartości pH 7,2) zadaje się mieszając w temperaturze pokojowej roztworem 2 g jodku 2-metyloallilu w 2 ml etanolu, przy czym utrzymuje się wartość pH 6,7-7,0 za pomocą wodorotlenku litu i mieszaninę rozcieńcza za pomocą 10 ml etanolu. Po upływie 23 godzin (i zużyciu około 65% teoretycznej ilości wodorotlenku litu) przemycza się mieszaninę eterem dwumetylowym i zakwasza kwasem chlorowodorowym. Otrzymany osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-/2-metylo-alliloamino/5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 193-195°.

Przykład X. Mieszaninę 3,5 g kwasu 4-/4-acetaminofenylotio/-3-izobutyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowego, 35 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i niewielkiej ilości platyny koloidalnej gotuje się w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą ociekową, przy czym platyna koaguluje. Po oziębieniu sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącz zakwasza kwasem octowym do pH 4-5, otrzymany osad odsącza i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-izobutyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 250-252°.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 3,5 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-/2-metylo-alliloamino/5-sulfamoilo-benzoesowego, 200 ml 90%-go wolnego roztworu etanolu i 0,25 g tlenku platyny poddaje się uwodornieniu w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym aż do pobrania 275 ml wodorku. Obydwie pozostałości rozpuszcza się w wodnym roztworze węglanu sodu, roztwór traktuje węglanem aktywnym i sączy przez celulozę filtracyjną. Przesącz, który stale jeszcze zawiera platynę, zakwasza się kwasem chlorowodorowym. Osad, składający się z kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-izobutyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowego i platyny koloidalnej, stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Przykład XI. Mieszaninę 0,6 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3- cyklopropylometyloamino-5-sulfamoiilo-benzoosowego, 3 ml wody i 6 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsącza się mieszaninę reakcyjną i przesącz zakwasza kwasem octowym lodowatym do pH 4 -5. Otrzymany osad oddziela się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z 66%-go wodnym roztworem etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-cyklopropylometyloamino-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 221 -223°C.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 3,8 g kwasu 4-/4-acetamino- -fenylotio/-3-amino-5-sulfamoiilo-benzoosowego, 20 ml wody, 15 ml etanolu i 2 ml 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku litu zadaje się, mieszając, 2,2 g bromku cyklopropylometylu i utrzymuje pH mieszaniny na wartości 7,0 za pomocą wodorotlenku litu w ciągu 14 godzin. Następnie sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącz rozcieńcza wodą, przemycza eterem dwuetylowym i zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym. Otrzymany osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-cyklopropylometyloamino-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 200 -204°.

Przykład XII. Mieszaninę 1,5 g kwasu 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-n-butyloamino- -5-sulfamoiilo-benzoosowego i 15 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu gotuje się w atmosferze azotu w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu sączy się mieszaninę reakcyjną i przesącz nastawia na wartość pH 2-3 za pomocą kwasu octowego lodowatego i kwasu chlorowodorowego. Otrzymany osad oddziela się i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/3-amino-fenoksy/-3-n-butyloamino-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 240 -245°.

Substancję wyjściową wytwarza się następująco: Mieszaninę 14 g kwasu 4-chloro-3-nitro- -5-sulfamoiilo-benzoosowego, 200 ml wody, 16,8 g wodorowęglanu sodu i 15,9 g 3-acetamino-fendlu ogrzewa się w atmosferze azotu, mieszając, w ciągu 10 godzin w temperaturze 90 -95°. Po oziębieniu do temperatury pokojowej zakwasza się silnie mieszaninę reakcyjną kwasem chlorowodorowym, osad oddziela się i przekrystalizowuje dwukrotnie z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-nitro-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 265 -270° (z rozkładem).

Mieszaninę 5,8 g kwasu 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-nitro-5-sulfamoiilo-benzoosowego, 120 ml wody, 0,65 g wodorotlenku litu i 1,5 g 10%-go węgla palladowanego poddaje się uwodornieniu w temperaturze pokojowej aż do zaprzestania pobierania wodoru. Następnie sączy się mieszaninę reakcyjną i przesącz zakwasza się kwasem chlorowodorowym do pH 2. Otrzymany osad oddziela się i przekrystalizowuje za 100 ml 75%-go wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-amino-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 295° (z rozkładem).

Mieszaninę 3,65 g kwasu 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-amino-5-sulfamoiilo-benzoosowego, 0,42 g wodorotlenku litu i 35 ml wody miesza się i zadaje, mieszając, 1,35 g 1-bromo-2-buteny, przy czym utrzymuje się wartość pH roztworu około 8 za pomocą 4-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku litu. Po upływie godziny sączy się mieszaninę reakcyjną, przesącz nastawia na wartość pH 5 za pomocą kwasu octowego lodowatego, otrzymany osad oddziela i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się kwas 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-2-butenyloamino/-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 198 -202° (z rozkładem).

Mieszaninę 1,7 g kwasu 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-2-butenylo-amino/-5-sulfamoiilo-benzoosowego, 65 ml etanolu, 15 ml wody i 0,2 tlenku platyny poddaje się uwodornieniu pod ciśnieniem normalnym i w temperaturze pokojowej aż do pobrania 115 ml wodoru. Mieszaninę reakcyjną sączy się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się kwas 4-/3-acetamino-fenoksy/-3-n-butyloamino-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 235 -240°.

Przykład XIII. Mieszaninę 15 g kwasu 4-/4-acetamino-fenylotio/-3-amino- -5-sulfamoiilo-benzoosowego, 600 ml dwuetyloformaldehydu, 40 g aldehydu masłowego i 16 g sita molekularnego $[Na_{12}/AlSiO_4]_{12} \cdot 27H_2O$ zadaje się w atmosferze azotu, mieszając, 36 g cyjanoborowodoru sodu i utrzymuje w ciągu godziny temperaturę 20 -30°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 68 godzin w temperaturze pokojowej, następnie zadaje 6000 ml wody i 110 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i miesza dalej w ciągu godziny. Otrzymany osad odsącza się, przemycza wodą, rozpuszcza w 1200 ml 2-normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i roztwór gotuje w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do temperatury pokojowej sączy się mieszaninę reakcyjną i przesącz zadaje 250 ml kwasu octowego lodowatego. Otrzymany osad oddziela się i 333 g z tego rozpuszcza się w 2800 ml gorącego, 80%-go wodnego roztworu acetonitrylu. Roztwór sączy się, sącdek przemycza się dalszą ilością 500 ml wymienionego acetonitrylu i przesącz rozcieńcza za pomocą 3300 ml gorącej wody. Otrzymany w temperaturze 14° osad odsącza się, pobiera w 2150 ml gorącego, 90% wodnego roztworu etanolu i roztwór rozcieńcza się za pomocą 2500 ml gorącej wody. Otrzymany po oziębieniu materiał stały oddziela się i przemycza wodą. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio/-3-n-butyloamino-5-sulfamoiilo-benzoosowy o temperaturze topnienia 232 -234°. Produkt jest identyczny jak w przykładzie III.

Rozpuszcza się 493 g kwasu 4-/4-amino-fenylotio-/3-n-butyloamino-5-sulfamoilo- benzooesowego w 2500 ml bezwodnego etanolu, który zawiera 30 g wodorotlenku sodu, mieszając i ogrzewając. Roztwór rozcieńcza się za pomocą 2000 ml mieszanki etanolu i octanu etylu (1:3) i kontynuuje mieszanie w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Otrzymany osad odsącza się, przemywa za pomocą 400 ml wymienionej mieszanki etanolu i octanu etylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się odpowiedni dwuwodnian soli sodowej o temperaturze topnienia około 190°.

Zastrzeżenia patentowe

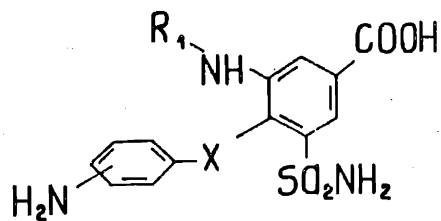
1. Sposób wytwarzania nowych 4-fenylotierów kwasów 3-amino-5-sulfamoilobenzooesowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub 2-alkenylowy o 4 lub 5 atomach węgla, rodnik cyklopropylometylowy, benzyłowy lub furfuryłowy a X oznacza atom tlenu lub siarki oraz niższych estrów alkilowych lub soli tych związków, z n a m i e n n y t y m, że w związku o ogólnym wzorze 2, w którym Y_1 oznacza grupę acyloaminową a X i R_1 mają wyżej podane znaczenie lub w niższym estrze alkilowym lub w soli tego związku, grupę Y_1 na drodze hydrolizy przeprowadza się w grupę aminową i otrzymany wolny związek ewentualnie przekształca się w sól lub w niższy ester alkilowy, albo otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny związek, w inną sól lub w niższy ester alkilowy, i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów lub racematów ewentualnie rozdziela się na poszczególne izomery lub racematy, i/lub otrzymane racematy ewentualnie rozszczepia się na enancjomery.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako substrat stosuje się związek o wzorze 2, w którym acyloaminowa grupa Y_1 wywodzi się z niższego kwasu alkanokarboksylowego lub z niższego estru alkilowego kwasu węglowego.

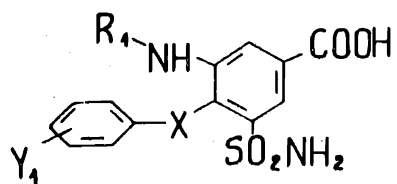
3. Sposób według zastrz. 1 z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się za pomocą wodnych roztworów zasad.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się za pomocą wodnych roztworów wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych lub wodorotlenków aminowych.

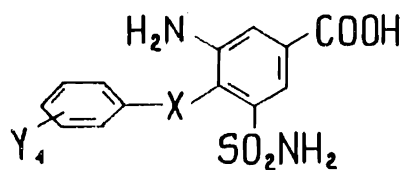
5. Sposób według zastrz. 1 albo 3, z n a m i e n n y t y m, że jako substrat stosuje się kwas 4-fenylotio-3-n-butyloamino-5-sulfamoilobenzooesowy lub jego sól, w którym grupa fenylowa zawiera w położeniu — 4 grupę acyloaminową Y_1 .



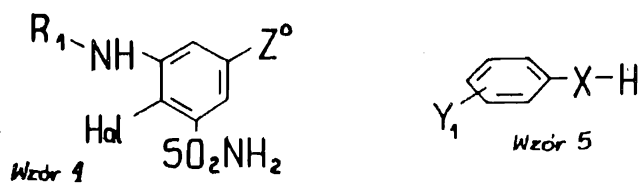
Wzór 1



Wzór 2

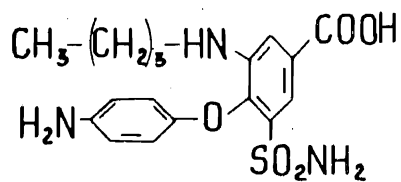


Wzór 3



Wzór 4

Wzór 5



Wzór 6