

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 118558

Int. Cl. C 07 d 41/00 Kl. 12p-5
C 07 d 41/06 12p-1/01
C 07 d 29/22

Patentsøknad nr. 160.963 Inngitt 17.XII 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 12.I 1970

Prioritet begjært fra: 18.XII-64 Sveits,
nr. 16.386/64

J.R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, CH-4000 Basel 21, Sveits.

Oppfinner: Henri Dietrich, Sonnenweg 5, Arlesheim, Sveits.

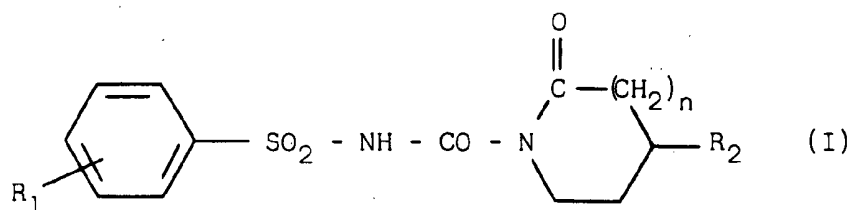
Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
N'-substituerte N-arylsulfonylkarbamider.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente terapeutisk aktive N'-substituerte N-arylsulfonylkarbamider.

Forbindelser med den generelle formel I

118558



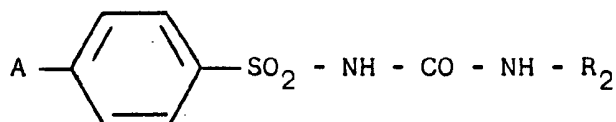
hvor n er 1, 2 eller 3,

R_1 betyr hydrogen, fluor, klor eller brom og

R_2 hydrogen eller en lavere alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer,

er hittil ikke kjente.

Fra "Medizin und Chemie" bind IV, side 84 er det kjent at sulfonylurinstoffer med en acylgruppe ved N^2 -atomet i almindelighet ikke innehar spesielt utpreget virkning på blodsukkeret. Videre er det fra "Arzneimittelforschung", 8, 449 (1958) kjent at sulfonylurinstoffer med den generelle formel



viser blodsukkersenkende virkning når R_2 er forskjellige, rett-kjedete eller forgrenete alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl- eller cykloalkenylrester, som kan være avbrutt med O eller S, som det fremgår av tabellene 1, 2, 3 i dette litteratursitat. Er dog R_2 en hydrokarbonrest, som ytterligere er substituert med hydrok-syl-, karboksyl-, karboksylsyreester, karbonamid såvel som N-holdige basiske grupper, så gir seg uvirksomme forbindelser (sml. tabell IV). Overfor denne teknikkens stilling må den gode virkning av de ifølge oppfinnelsen fremstillbare forbindelser ansees som overraskende.

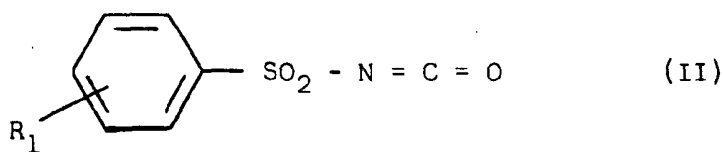
Det er blitt funnet at disse forbindelser såvel som deres salter med uorganiske og organiske baser innehar interessante farmakologiske egenskaper. De viser overraskende ved peroral eller parenteral administrasjon hypoglykemisk virkning, som karakte-

riserer dem som egnet til behandling av sukkersyke.

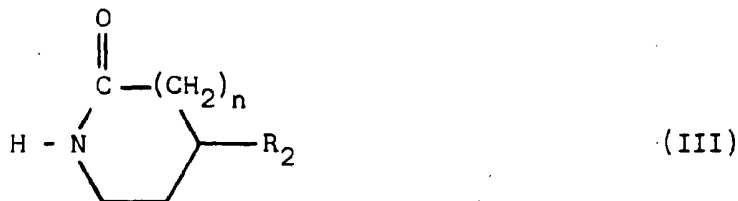
Den hypoglykemiske virkning av forbindelsene N-(p-klorfenylsulfonfyl)-2-okso-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamid og N-(p-klorfenylsulfonfyl)-2-okso-5-metylheksahydro-1H-azepin-1-karboksamid fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, er blitt undersøkt. Forsøkene viste at N-(p-klorfenylsulfonfyl)-2-okso-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamidet ved en dose på 100 mg/kg p.o. etter 7 timer bevirker en sterk blodsukkersenkning på 33 % og at N-(p-klorfenylsulfonfyl)-2-okso-5-metylheksahydro-1H-azepin-1-karboksamidet ved en dose på 100 mg/kg p.o. etter 7 henh. 10 timer en tydelig senkning på 22 henh. 26 % og hermed oppviser gode egenskaper som antidiabetica.

I forbindelsene med den generelle formel I kan R_1 som fluor-, klor- eller bromatom innta o-, m- eller p-stilling. R_2 kan som lavere alkylrest f.eks. bety metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl- og tert. butylgruppen.

For fremstilling ifølge oppfinnelsen av forbindelser med den generelle formel I omsetter man et isocyanatderivat med den generelle formel II



hvor R_1 har den under formel I angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel III eller med et alkali- eller jordalkalimetallderivat av en slik forbindelse,



118558

hvor n og R_2 har den under formel I angitte betydning, eventuelt i nærvær av et kondensasjonsmiddel og fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel og overfører, hvis ønsket, reaksjonsproduktet med en uorganisk eller organisk base til et salt.

Omsetningen finner sted f.eks. ved værelsetemperatur (uten oppvarmning) eller ved bare lett øket temperatur i et inert organisk oppløsningsmiddel. Egnede inerte organiske oppløsningsmidler er f.eks. hydrokarboner, som benzen, toluen eller xylen, eterlignende væsker, som dietyleter, dioksan eller tetrahydrofuran, klorerte hydrokarboner, som metylenklorid.

Omsetningen trenger i almindelighet heller intet kondensasjonsmiddel; hvis ønsket, kan ved omsetningen av et isocyanat tertiære organiske baser som f.eks. trimetyl-, trietylamin eller pyridin finne anvendelse, men dette kan også anvendes i form av et anleiringsprodukt med en tertiær organisk base. Lengre oppvarmning og høyere temperatur ved omsetningen eller ved omkrySTALLISASJONEN må unngås, da ellers de ønskede forbindelser med den generelle formel I omleires under dekarboksylering.

Fra utgangsstoffene med den generelle formel III skal som eksempler nevnes: 2-piperidonet, heksahydro-2H-azepin-2-onet, heksahydroazocin-2(1H)-onet og ifølge den foran angitte definisjonen for R_2 i lactamringene tilsvarende substituerte derivater.

De nye aktivstoffene eller ikke-toksiske salter av de samme administreres fortrinnsvis peroralt. For saltdannelse kan uorganiske eller organiske baser som f.eks. alkali- eller jordalkalihydroksyder, karbonater eller bikarbonater, trietanolamin, cholin, N^1 -dimetyl- og N^1 -(β -fenyyletyl)-biguanid benyttes. De daglige doser beveger seg mellom 100 og 2000 mg for voksne pasienter. Egnede doseenhetsformer, som dragéer, tabletter, inneholder fortrinnsvis 100 - 500 mg av et aktivstoff ifølge oppfinnelsen, og da 20 - 80 % av en forbindelse med den generelle formel I.

De etterfølgende eksempler redegjør nærmere for fremstillingen av

de nye forbindelser med den generelle formel I og av hittil ikke beskrevne mellomprodukter. Temperaturene er angitt i Celsius-grader.

EKSEMPEL 1

Man oppløser 11,3 g heksahydro-2H-azepin-2-on i 40 ml toluen og tilsetter oppløsningen 18,3 g fenylsulfonylisocyanat. Reaksjonsproduktet utkrystalliserer. Det suges fra og omkrystalliseres fra etanol, hvorved lengre oppvarming må unngås. Det erholdte rene N-fenylsulfonyl-2-okso-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamid smelter ved 107 - 108,5°.

EKSEMPEL 2

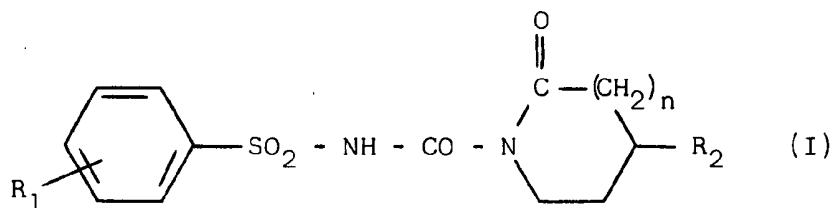
Analogt eksempel 1 oppnår man fra 21,7 g p-klorfenylsulfonylisocyanat

- a) med 9,9 g 2-piperidon: N-(p-klor-fenylsulfonyl)-2-okso-piperidin-1-karboksamid, smeltepunkt 138 - 140° fra etanol,
- b) med 11,3 g heksahydro-2H-azepin-2-on: N-(p-klorfenylsulfonyl)-2-okso-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamid, smeltepunkt 120,2 - 121,7° fra etanol,
- c) med 12,7 g heksahydro-azocin-2(1H)-on: N-(p-klorfenylsulfonyl)-2-okso-heksahydro-azocin-1(2H)-karboksamid, smeltepunkt 116 - 118° fra metanol,
- d) med 12,7 g 5-metyl-heksahydro-2H-azepin-2-on: N-(p-klorfenylsulfonyl)-2-okso-5-metyl-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamid, smeltepunkt 112,5 - 114° fra metanol,
- e) fra 20,1 g p-fluor-fenylsulfonylisocyanat med 11,3 g heksahydro-2H-azepin-2-on: N-(p-fluor-fenylsulfonyl)-2-okso-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamid, smeltepunkt 115 - 117° fra metanol,
- f) analogt oppnår man ved omsetning av 21,7 g p-klorfenylsulfonylisocyanat med 17,1 g 5-tert.butyl-heksahydro-2H-azepin-2-on forbindelsen N-(p-klorfenylsulfonyl)-5-tert.butyl-2-okso-heksahydro-1H-azepin-1-karboksamid, smeltepunkt 153 - 154° fra metanol.

118558

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive N'-substituerte N-arylsulfonylkarbamider med den generelle formel I

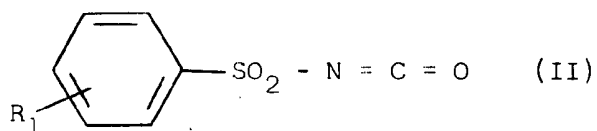


hvor n er 1, 2 eller 3,

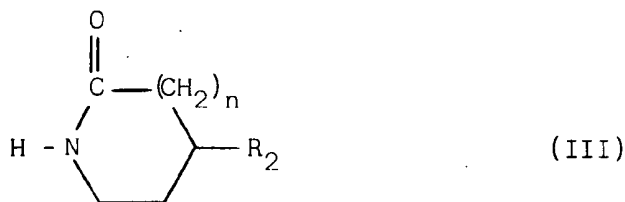
R_1 betyr hydrogen, fluør, klor eller brom og

R_2 hydrogen eller en lavere alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer,

såvel som deres ikke-toksiske salter med uorganiske eller organiske baser, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter et isocyanatderivat med den generelle formel II



hvor R_1 har den under formel I angitte betydning, med en forbindelse med den generelle formel III eller med et alkali- eller jordalkalimetallderivat av en slik forbindelse,



hvor n og R_2 har den under formel I angitte betydning, eventuelt i nærvær av et kondensasjonsmiddel eller fortrinnsvis i et inert oppløsningsmiddel og overfører, hvis ønsket, reaksjonsproduktet med en uorganisk eller organisk base til et ikke-toksisk salt.

Anførte publikasjoner:

Arzneimittelforschung **8** (1958) p. 444-448 (p.446 tabell 3).