



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 14.IX.1967 (P 122 594)

Pierwszeństwo: 15.IX.1966 dla zastrz. 1
Szwajcaria

Opublikowano: 30.VII.1969

Kl. 12 o, 17/03

MKP C 07 c 143/78

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór, chlorowiec o liczbie atomowej do 35, niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkilotio albo alkanoilowy lub grupę aminową, R_2 oznacza wodór albo R_1R_2 oznaczają grupę trójmetylenową lub czterometylenową. Związki te a także ich sole z zasadami nieorganicznymi, albo organicznymi, nie były dotąd znane.

Stwierdzono, że związki te oraz ich sole farmaceutycznie dopuszczalne, wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Nieoczekiwanie okazało się, że wymienione związki wykazują działanie hipoglikemiczne przy doustnym, albo pozajelitowym podawaniu leku, dzięki czemu mogą znaleźć zastosowanie w przypadku leczenia cukrzycy.

W związkach o ogólnym wzorze 1, R_1 może się znajdować w pozycji o-, m- albo para, jak również może mieć następujące znaczenie, na przykład jako niższą grupę alkilową, może oznaczać rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, sec. butylowy, tert. butylowy, pentylowy, izopentylowy, albo 2,2-dwumetylopropylowy, dalej jako niższą grupę alkoksylową, może oznaczać grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową i izopropoksylową, butoksylową, izobutoksylową, sec. butoksylową, tert. butoksylową, pentoksylową, izopentoksylową, jak i 2,2-dwumetylopropoksylową, następnie R_1 , jako niższą grupę

2

alkilotio, może oznaczać rodnik metylotio, etylotio, propylotio, izopropylotio, butylotio, izobutylotio, sec. butylotio, tert. butylotio, pentylotio, izopentylotio, jak i 2,2-dwumetylopropylotio, a jako niższą grupę alkanoilową, może oznaczać grupę acetylową, propionylową, 2-metylopropionylową, butyrylową, 2-metylobutyrylową oraz 3-metylobutyrylową.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że pochodną izocyjanianu o wzorze ogólnym 2, w którym R'_1 oznacza wodór, chlorowiec o liczbie atomowej do 35, grupę aminową albo niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkilotiowy, lub alkanoilowy, lub rodnik, dający się przeprowadzić w grupę aminową na drodze hydrolizy, redukcji, albo redukcyjnego rozszczepienia, R_2 oznacza wodór, albo R'_1R_2 oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową, albo też zdolną do reakcji, funkcyjną pochodną kwasu karbaminowego, o wzorze ogólnym 3, w którym R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 mają znaczenie podane przy wzorach 1 lub 2, poddaje się reakcji z 1,2,4,5-czterowodoro-3H-3-benzazepiną (P. Ruggli i inni, Helv. Chim. Acta 18, 1388 (1935), lub z pochodną metali alkalicznych tego związku, ewentualnie w obecności środka kondensującego, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, utworzony produkt reakcji ewentualnie hydrolizuje albo redukuje w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany produkt reak-

cji ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną albo organiczną zasadą.

Jako zdolne do reakcji funkcyjne pochodne kwasów karbaminowych o ogólnym wzorze 3, wchodzą w rachubę na przykład halogenki, szczególnie chlorki i ich niższe estry alkilowe, a zwłaszcza ester metylowy albo etylowy, dalej ester fenyłowy. Odpowiednie są również amidy nitroamidy, niższe alkiloamidy, dwualkiloamidy, dwufenyloamidy, zwłaszcza N-metyloamidy, N,N-dwumetyloamidy, dalej N-acyloamidy, na przykład benzoiloamidy i 2-ketopochodne polimetylenoimidów, na przykład 2-ketopochodne pirolidynidów, piperidydów, heksametylenoimidów, albo oktametylenoimidów.

Jako przykłady takich funkcyjnych pochodnych kwasów karbaminowych, o ogólnym wzorze 3, można wymienić następujące związki: chlorek kwasu N-fenylosulfonylokarbaminowego, ester metylowy, etylowy oraz fenyłowy kwasu N-fenylosulfonylokarbaminowego, dalej N-fenylosulfonylomocznik, N-nitro-N'-fenylosulfonylomocznik, N-metylo-N'-fenylosulfonylomocznik, N,N-dwumetylo-N'-fenylosulfonylomocznik, N,N-dwufenylo-N'-fenylosulfonylomocznik, N-benzoilo-N'-fenylosulfonylomocznik, N-fenylosulfonylo-2-ketopirolidyno-1-karboksyamid, N-fenylosulfonylo-2-ketopiperidyno-1-karboksyamid, N-fenylosulfonylo-2-ketohexahydro-1H-azepino-1-karboksyamid, jak i N-fenylosulfonylo-2-ketooktahydro-1H-azonino-1-karboksyamid, albo też pochodne takich związków, w których reszty R'_1 albo R'_1R_2 przy pierścieniu benzenowym są takie same jak reszty R_1 lub R_1R_2 , których znaczenie podano przy omawianiu wzoru 1.

Reakcja przebiega, na przykład, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na zimno, albo w podwyższonej temperaturze. Jako odpowiednie rozpuszczalniki organiczne znajdują zastosowanie na przykład, węglowodory, jak benzen, toluen, ksylen, ciecz o charakterze eterowym, jak eter etylowy, dioksan, albo czterowodorofuran, chlorowane węglowodory, jak chlorek metylenu lub niższe ketony, jak aceton lub keton metyloetylowy. Reakcję izocyjania, estru kwasu karbaminowego albo mocznika można również przeprowadzić w nieobecności rozpuszczalnika, lub rozcieńczalnika. Reakcja ta nie wymaga na ogół obecności środka kondensującego, ewentualnie, w razie potrzeby można taki środek jak na przykład alkoholan metalu alkalicznego zastosować. Jako dalsze środki kondensujące w przypadku reakcji izocyjania znajdują zastosowanie trzeciorzędowe zasady organiczne. Izocyjaniatory mogą być wprowadzane do reakcji również i w postaci związku addycyjnego z trzeciorzędową zasadą organiczną.

Zgodnie z wynalazkiem, halogenek kwasu karbaminowego poddaje się reakcji z 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiną, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas. Jako środek wiążący kwas znajdują zastosowanie nieorganiczne zasady albo sole, na przykład wodorotlenek, octan, kwaśny węglan, węglan i fosforan metali alkalicznych, takich jak sód lub potas. Można również stosować tlenek, węglan, oraz fosforan i węglan magnezowy.

Zamiast soli i zasad nieorganicznych można ponadto stosować zasady organiczne, na przykład pirydyne, trójmetylo- albo trójetyloaminę, N,N-dwuzopropylaminę, trójetyloaminę lub kolidynę.

Wprowadza się je do reakcji w nadmiarze albo też można je stosować jako rozpuszczalnik.

Zamiast 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny można wprowadzać do reakcji z chlorkiem kwasu karbaminowego pochodną metali alkalicznych tej zasady, na przykład pochodną sodową, potasową albo litową.

Przeprowadzenie grupy R'_1 w produkcie reakcji w wolną grupę aminową, a co za tym idzie przekształcenie produktu reakcji w związki o wzorze 1, dokonuje się zależnie od rodzaju grupy R'_1 na drodze hydrolizy, redukcji lub rozszczepienia redukcyjnego.

Rodnikami R'_1 zdolnymi do przeprowadzenia w wolną grupę aminową na drodze hydrolizy, są na przykład rodniki acyloaminowe, na przykład grupa acetamidowa, rodniki alkoksy- albo fenoksykarbonyloaminowe, na przykład grupa etoksykarbonyloaminowa, albo fenoksykarbonyloaminowa. Dalszymi przykładami są podstawione rodniki metylenoaminowe, na przykład grupa benzyldenoaminowa, albo p-dwumetyloaminobenzyldenoaminowa. Hydroliza połączona z wydzielaniem wolnej grupy aminowej, może przebiegać w kwaśnym środowisku, przez podgrzanie w rozcieńczonym metanolowym roztworze kwasu solnego, lub w przypadku, gdy R'_1 oznacza rodnik alkoksy- albo fenoksykarbonyloaminowy w temperaturze pokojowej w łagodnych alkalicznych warunkach, na przykład, za pomocą $1n-2n$ roztworu wodorotlenku sodowego.

Przykładem rodnika R'_1 , zdolnego do przeprowadzenia w grupę aminową na drodze redukcji, jest grupa nitrowa, a przykładem rodników, prowadzących do grup aminowych przez redukcyjne rozszczepienie są grupy fenyloazowe, albo p-dwumetyloaminofenyloazowe. Redukcję wymienionych rodników prowadzi się na ogół katalitycznie, na przykład za pomocą wodoru w obecności niklu Raney'a, węgla palladowego albo platynowego, w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład etanolu. Oprócz wymienionych sposobów redukcji znajdują zastosowanie również i inne, zwykle stosowane, jak na przykład redukcja grupy nitrowej, albo redukcyjne rozszczepienie grup azowych za pomocą żelaza w kwasie octowym, lub w kwasie solnym.

Według innego sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się przez poddanie reakcji reaktywnej, funkcyjnej pochodnej kwasu tetrahydro-3H-3-benzazepino-karboksylowego-3 z sulfonamidem, o ogólnym wzorze 4, w którym R'_1 , R_2 i R'_1R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 i 2, albo z pochodną metali alkalicznych takiego związku, a następnie otrzymany produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie lub redukcji, w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i produkt ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną albo organiczną zasadą.

Jako reaktywne, funkcyjne pochodne kwasu tetrahydro-3H-3-benzazepinokarboksylowego-3 wcho-

dzą w rachubę halogenki, a zwłaszcza chlorki. Odpowiednimi pochodnymi metali alkalicznych sulfoamidów o wzorze ogólnym 4, są na przykład pochodne sodowe, potasowe lub litowe.

Zgodnie z wynalazkiem reakcję z halogenkiem prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w obecności środka wiążącego kwas.

Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład węglowodory, jak benzen, toluen albo ksylen, ciecze typu eterowego, jak eter etylowy, dioksan, lub czterowodorofuran, chlorowane węglowodory, jak chlorek metylenu oraz niższe ketony, jak aceton albo keton metyloetylowy. Jako środki wiążące kwas stosuje się nieorganiczne zasady albo sole, na przykład, wodorotlenek, octan, kwaśny węglan, węglan i fosforan metali alkalicznych, takich jak sól lub potas. Jako środki wiążące kwas można również stosować tlenek, węglan i fosforan wapniowy oraz węglan magnezowy. Zamiast nieorganicznych zasad lub soli można stosować także zasady organiczne, na przykład pirydynę, trójmetylo- albo trójetyloaminę, N,N-dwuzwizopropylaminę, trójetyloaminę lub kolidynę. Można dodawać je w nadmiarze stosując je wówczas również jako rozpuszczalniki.

Przeprowadzenia grupy R'_1 produktu reakcyjnego w wolną grupę aminową i uzyskania w ten sposób związku o ogólnym wzorze 1, dokonuje się zależnie od rodzaju grupy przez hydrolizę, redukcję albo redukcyjne rozszczepienie.

Reaktywną, funkcyjną pochodną kwasu tetrahydro-3H-3-benzazepinokarboksylowego-3, odpowiednią do stosowania jako substancja wyjściowa jest na przykład chlorek tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonylu. Związek ten otrzymuje się na przykład przez reakcję tetrahydro-3H-3-benzazepiny z fosgenem w benzenie.

Według jeszcze innego sposobu związek o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez odsiarczanie pochodnej tiomocznika o wzorze ogólnym 5, w którym R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 , mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 lub 2, a otrzymany produkt reakcji w razie potrzeby poddaje się hydrolizie lub redukcji w celu przekształcenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Odsiarczanie prowadzi się za pomocą utleniacza w środowisku kwaśnym, zasadowym, albo obojętnym. Jako utleniacze nadają się na przykład żelazocyjanek potasowy, chlorek żelazowy, nadmanganian potasowy, roztwór chloranu-, podchlorynu, oraz podjodynu potasowego. Szczególnie odpowiednim utleniaczem jest nadtlenek wodoru, albo dwunadtlenek sodowy w alkalicznym roztworze, na przykład w roztworze wodorotlenku sodowego. Odsiarczanie można również prowadzić za pomocą związków metali ciężkich, jak tlenku rtęci, albo tlenku ołowiu. Wymienione tlenki metali wprowadza się celowo w rozpuszczalniku organicznym, zawierającym wodę. Odpowiednimi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład niższe alkanole, jak metanol, alkanopoliol, jak glikol, albo gliceryna, ciecze rodzaju eterów, jak czterowodorofuran, albo dioksan, dalej ketony, jak aceton lub

keton metyloetylowy, amidy kwasów karboksylowych, jak N,N-dwumetyloformamid oraz pochodne mocznika, jak 1,1,3,3-czterometylomocznik.

Przekształcenia grupy R'_1 produktu reakcji w wolną grupę aminową, a co za tym idzie przeprowadzenia produktu w związek o wzorze ogólnym 1, dokonuje się w sposób wyżej podany. Opisaną tam hydrolizę grupy R'_1 do grupy aminowej można przeprowadzić równocześnie z procesem odsiarczania.

Substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 5 są na przykład takie związki, których podstawniki R'_1 i R_2 pokrywają się z rodnikami R_1 , R_2 lub R_1R_2 albo R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 , występującymi następnie we wzorach 1, albo 2. Takim związkiem wyjściowym jest na przykład: amid kwasu N-(p-tolilosulfonyl)-tetrahydro-3H-3-benzazepinotio-karboksylowego-3, który można otrzymywać z izotiocyanianu p-tolilosulfonylu i tetrahydro-3H-3-benzazepiny w toluenie. W analogiczny sposób otrzymuje się inne związki wyjściowe tego typu.

Jeszcze inny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, według wynalazku, polega na tym, że hydrolizuje się związek o ogólnym wzorze 6, w którym R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 lub 2, a X oznacza atom chlorowca albo niższą grupę alkoksylową lub alkilotową zaś otrzymany produkt reakcji w razie potrzeby redukuje się lub dalej hydrolizuje, celem przekształcenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Jeżeli X oznacza atom chlorowca, to jest nim korzystnie atom chloru, a jeżeli oznacza niższą grupę alkoksylową albo alkilotio to jest nią, na przykład grupa metoksylowa, etoksylowa lub metylotio albo etylotio.

W przypadku, gdy X oznacza atom chlorowca, celem jest prowadzenie hydrolizy za pomocą zasady nieorganicznej, na przykład wodorotlenku sodowego, a w przypadku, gdy X oznacza niższą grupę alkoksylową albo alkilotio, wówczas zamiast zasady nieorganicznej stosuje się kwas chlorowcowodorowy, na przykład kwas solny. Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku organicznym, mieszającym się z wodą. Do takich rozpuszczalników należą na przykład: ketony, jak aceton albo keton metyloetylowy, ciecze typu eterowego, jak dioksan albo czterowodorofuran oraz kwasy karboksylowe, jak N,N-dwumetyloformamid.

Przekształcenie grupy R'_1 produktu reakcyjnego w wolną grupę aminową prowadzi się w sposób wyżej opisany. W przypadku, gdy podstawnik R'_1 daje się przeprowadzić w grupę aminową przez hydrolizę, wówczas hydroliza przebiega równocześnie z zasadniczą reakcją.

Substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 6 są związki, w których podstawniki R'_1 i R_2 mają takie samo znaczenie jak rodniki R_1 , R_2 albo R_1R_2 lub R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 , których znaczenie podano przy omawianiu wzorów 1 lub 2. Taką grupą związków wyjściowych są na przykład chlorki N-fenylosulfonyltetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonimidolu, podstawione w pierścieniu benzenowym rodnikami R'_1 i R_2 . Otrzymuje się je na

przykład z fosgenem i z odpowiednio podstawionych N-fenylosulfonylotetrahydro-3H-3-benzazepino-3-tiokarbonamidów, które są substancjami wyjściowymi wyżej omówionymi. Reakcję można prowadzić, na przykład w czterowodorofuranie. Otrzymane produkty reakcji można przeprowadzić w inne substancje wyjściowe, o wzorze ogólnym 6, w którym rodnik X oznacza niższą grupę alkilową, przez reakcję na przykład z solą sodową niższego alkanotiolu, na przykład metanotiolu. Tą drugą grupę substancji wyjściowych stanowią estry niższych alkilów imidu kwasu N-fenylosulfonylotetrahydro-3H-3-benzazepino-tiokarboksylowego-3, na przykład ester metylowy imidu kwasu N-fenylosulfonylotetrahydro-3H-3-benzazepino-tiokarboksylowego-3, podstawione w pierścieniu benzenowym rodnikami R'_1 i R'_2 . Odpowiednie estry alkilowe imidu kwasu N-fenylosulfonylotetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karboksylowego o wzorze ogólnym 6, w którym X oznacza niższą grupę alkoksylową, otrzymuje się na przykład, w przypadku, gdy zamiast soli sodowej niższego alkanotiolu jako składnik reakcji wprowadza się sól sodową niższego alkanolu.

Wymienione substancje wyjściowe wytwarza się również wychodząc z tetrahydro-3H-3-benzazepiny. Związek ten przeprowadza się za pomocą na przykład bromocyjanu w tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonitril, który następnie w roztworze chlorowodorowym w niższym alkanolu przeprowadza się w 2-alkilo-3-(tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-ylo)-pseudomocznik o niższym alkilu. Z kolei ten pseudomocznik kondensuje się, na przykład z chlorkiem benzenosulfonylu, podstawionym rodnikami R'_1 i R'_2 , z odszczepieniem chlorowodoru. Nowe substancje biologicznie czynne albo sole farmaceutycznie dopuszczalne stosuje się przede wszystkim doustnie. Jako solotwórcze czynniki znajdują zastosowanie zasady nieorganiczne i organiczne, na przykład wodorotlenki metali alkalicznych albo ziem alkalicznych, węglany, albo kwaśne węglany, trójetanoloamina, cholina, N^1 -dwumetylo- albo N^1 -(β -fenyloetylo)-dwu-guanidyna. Wysokość dziennych dawek wynosi 50–1000 mg dla dorosłego pacjenta. Odpowiednie formy użytkowe, takie jak drażetki, tabletki zawierają głównie 25–500 mg substancji biologicznie czynnej, otrzymanej sposobem według wynalazku, co stanowi 20–80% związku o ogólnym wzorze 1.

Gotowe preparaty, w postaci tabletek lub rdzeni drażetek sporządza się przez wymieszanie substancji biologicznie czynnej ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, ze skrobią, jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana albo amylopektyna, następnie z proszkiem blaszeńca albo ze sproszkowaną pulpą cytrusową, pochodnymi celulozy albo żelatyną, ewentualnie z dodatkami środków takich jak stearynian magnezowy albo wapniowy lub z poliglikolami etylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym. Rdzenie drażetek powleka się, na przykład stężonym roztworem cukru, który może zawierać ponadto na przykład gumę arabską, talk i albo dwutlenek tytanu albo też lakierem rozpuszczonym w lotnych rozpuszczalnikach organicznych albo w

mieszanie rozpuszczalników. Powłoki te można dodatkowo zabarwiać, na przykład dla oznaczenia różnych dawek związku biologicznie czynnego.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, oraz produktów przejściowych, dotąd nie opisywanych; nie stanowią jednakże ograniczenia zakresu do tych sposobów postępowania.

Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do 20 g izocyjanianu p-tolilosulfonylu w 150 ml acetonu dodaje się 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny (P. Ruggli i inni. *Helv. Chim. Acta*, 18, 1388 (1935) w 50 ml absolutnego acetonu. Z roztworu reakcyjnego krystalizuje surowy produkt. Roztwór rozcieńcza się 200 ml wody, kryształy odsąca za pomocą filtru próżniowego, po czym roztwarza je w 2n roztworze amoniaku. Małą ilość nierozpuszczonego osadu odsąca się, a klarowny roztwór wkrapla do 2n kwasu solnego, stale mieszając i chłodząc za pomocą lodu. Z roztworu wytrąca się surowy produkt N-(p-tolilosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, który odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem na filtrze próżniowym, po czym przemycza wodą i suszy w temperaturze 60° pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany związek wykazuje temperaturę topnienia 158–160°. Z małej ilości metanolu krystalizuje przyłączając metanol i rozkłada się w temperaturze 101°.

Przykład II. Do 18,3 g izocyjanianu fenylosulfonylu w 100 ml absolutnego toluenu dodaje się 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny. Po ustaniu egzotermicznej reakcji odsąca się wytrącone kryształy pod zmniejszonym ciśnieniem i przemycza za pomocą eteru naftowego. Następnie kryształy rozpuszcza się na zimno w 150 ml acetonu i odsąca pozostały w roztworze minimalny osad. Z kolei przesącz zagęszcza się do połowy objętości i rozcieńcza wodą, do wystąpienia zmętnienia. Wytrącony krystaliczny produkt końcowy odsąca się na filtrze próżniowym, przemycza wodą i suszy w temperaturze 60° pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, N-fenylosulfonylo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid wykazuje temperaturę topnienia 176–179°.

Przykład III. Wychodząc z 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny i postępując w sposób podany w przykładzie II, otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) w reakcji z 22 g izocyjanianu p-chlorofenylosulfonylu uzyskuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 166,5–168°.

b) z 20,1 g izocyjanianu p-fluorofenylosulfonylu uzyskuje się N-(p-fluorofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 101–103° oraz

c) z 28,4 g izocyjanianu p-nitrofenylosulfonylu otrzymuje się N-(p-nitrofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 203–208°, który poddaje się uwodornianiu w 300 ml metanolu i w obecności 4 g węgla platynowego, w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem normalnym, do uzyskania

N-(p-aminofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamidu.

Przykład IV. 24,3 estru etylowego kwasu N-(p-tolilosulfonylo)-karbaminowego ogrzewa się do wrzenia, w czasie 3,5 godzin, z 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny w 400 ml absolutnego dioksanu. Bezpośrednio potem zagęszcza się roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje przekrystalizowaniu z octanu etylu. Otrzymany produkt, N-(p-tolilosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid wykazuje temperaturę topnienia 158,5—160°. Związek ten pod względem temperatury topnienia, jak i temperatury topnienia mieszaniny jest identyczny ze związkiem, otrzymanym według przykładu I.

Przykład V. Wychodząc z 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny przy zachowaniu sposobu postępowania podanego w przykładzie IV, otrzymuje się następujące związki końcowe:

a) w reakcji z 25,9 g estru etylowego kwasu N-(p-metoksyfenylosulfonylokarbaminowego) uzyskuje się N-(p-metoksyfenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia wynoszącej 150—152° oraz

b) w reakcji z 27,3 g estru etylowego kwasu N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-karbaminowego otrzymuje się jako produkt końcowy N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 171—172°.

Przykład VI. 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny i 21,5 g sulfanilomocznika w 1000 ml dioksanu, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym ulatnia się amoniak. Po upływie jednej godziny mieszaninę reakcyjną zagęszcza się, a następnie zadaje wodą w ilości 200 ml. Otrzymane kryształy rozpuszcza się w 2 n roztworze amoniaku. Odsączony roztwór zakwasza 2 n kwasem solnym, stale mieszając i chłodząc lodem. Czysty produkt N-(p-aminofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemycza wodą i suszy w temperaturze 60° pod zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura topnienia produktu wynosi 182—183°.

Przykład VII. 23 g (p-metoksyfenylosulfonylo)-mocznika i 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny w 1000 ml dioksanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, energicznie mieszając, w czasie jednej godziny, przy czym ulatnia się amoniak. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymany produkt N-(p-metoksyfenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid wykazuje temperaturę topnienia 150—152°. Związek ten jest identyczny ze związkiem otrzymanym sposobem podanym w przykładzie V pod a), pod względem temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszaniny.

Przykład VIII. Wychodząc z 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny przy zachowaniu warunków podanych w przykładzie VII, otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) w reakcji z 24,4 g (p-etoksyfenylosulfonylo)-mocznika produktem końcowym jest N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepina, o temperaturze topnienia 171—172°, która pod względem temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszaniny jest identyczna ze związkiem, otrzymanym sposobem opisanym w przykładzie V pod b),

b) w reakcji z 24,2 g (p-acetylofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(p-acetylofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid,

c) w reakcji z 21,8 g (p-fluorofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(p-fluorofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, który pod względem temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszaniny jest identyczny ze związkiem uzyskanym sposobem podanym w przykładzie III pod b),

d) w reakcji z 23,7 g (m-chlorofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(m-chlorofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 134—137°,

e) w reakcji z 24,6 g (p-metylotiofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(p-metylotiofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid,

f) w reakcji z 24 g (indanylo-5-sulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(indanylo-5-sulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid oraz

g) w reakcji z 21,4 g (o-tolilosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(o-tolilosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 169—171°.

Przykład IX. 15,3 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny i 25,6 g 1-acetylo-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznika w 1000 ml absolutnego dioksanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, energicznie mieszając, w czasie jednej godziny. Bezpośrednio potem mieszaninę reakcyjną zagęszcza się, następnie zadaje wodą. Wytrącony krystaliczny produkt surowy odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem i przemycza wodą. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z octanu etylu uzyskuje się czysty produkt, N-(p-tolilosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, identyczny ze związkiem otrzymanym sposobem podanym w przykładzie I, pod względem temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszaniny.

Przykład X. Wychodząc z 14,7 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiny, przy zachowaniu warunków postępowania, podanych w przykładzie IX, otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) w reakcji z 28,2 g N-(p-tolilosulfonylo)-2-ketopirolidyno-1-karbonamidu (o temperaturze topnienia 145—147°), albo w reakcji z 29,6 g N-(p-tolilosulfonylo)-2-ketopiperidyno-1-karbonamidu (o temperaturze topnienia 106—107°) otrzymuje się N-(p-tolilosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, identyczny pod względem temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszaniny ze związkiem uzyskanym sposobem podanym w przykładzie I.

b) w reakcji z 31,7 g N-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-ketopiperidyno-1-karbonamidu (o temperaturze topnienia 138—140°) albo w reakcji z 35,9 g N-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-ketooktahydro-1H-azonino-1-karbonamidu otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, identyczny pod względem temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszaniny ze związkiem uzyskanym sposobem podanym w przykładzie III pod a),

c) w reakcji z 31,7 g N-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-ketohexahydro-1H-azepino-1-karbonamidu (temperatura topnienia 120—121,5°) otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym sposobem podanym w przykładzie X pod b).

Przykład XI. 17,1 g p-toluenosulfonamidu rozpuszcza się w 600 ml dioksanu i poddaje reakcji z 5,6 g sproszkowanego wodorotlenku potasowego. Do przezroczystego, gorącego roztworu wkrapla się 21 g chlorku tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w czasie 10 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i zadaje 150 ml 2 n kwasu solnego. Otrzymane kryształy rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze amoniaku, odsącza pozostałą, minimalną ilość nierozpuszczonego osadu i przesącz ponownie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącone kryształy przemycza się wodą. Wysuszony w temperaturze 60°, pod zmniejszonym ciśnieniem produkt, czysty N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, wykazuje temperaturę topnienia równą 158,5—160° i jest identyczny ze związkiem uzyskanym sposobem opisanym w przykładzie I.

Substancję wyjściową, chlorek tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonylu wytwarza się niżej podanym sposobem:

b) 76,2 g (0,5 mola) tetrahydro-3H-3-benzazepiny rozpuszcza się w 200 ml absolutnego benzenu i bezpośrednio potem wprowadza fosgen, stale mieszając, w temperaturze pokojowej. Następuje wzrost temperatury do 60°, przy czym wydziela się krystaliczny chlorowodorek tetrahydro-3H-3-benzazepiny. Nadmiar fosgenu usuwa się za pomocą strumienia azotu. Bezpośrednio potem odsącza chlorowodorek tetrahydro-3H-3-benzazepiny i pozostałość zagęszcza. Otrzymany chlorek tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonylu poddaje się bezpośrednio dalszej przeróbce.

Przykład XII. Wychodząc z 21 g chlorku tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonylu przy zachowaniu warunków podanych w przykładzie XI pod a) otrzymuje się następujące produkty końcowe, które są identyczne z produktami uzyskanymi sposobami podanymi w przykładach poprzednich:

a) w reakcji z 19,4 g p-chloro-benzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 166,5—168°.

b) w reakcji z 23,6 g p-bromobenzenosulfonami-

du otrzymuje się N-(p-bromofenylosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid,

c) w reakcji z 20,1 g p-etoksybenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 171—172°.

d) w reakcji z 18,7 g p-metoksybenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-metoksyfenylosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 150—152°.

e) w reakcji z 19,7 g 5-indanosulfonamidu otrzymuje się N-(indanylo-5-sulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid, oraz

f) w reakcji z 17,5 g p-fluorobenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-fluorofenylosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 101—103°.

Przykład XIII. a) 36,1 g N-(p-tolilosulfonylo)-3-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-tiokarbonamidu rozpuszcza się w 100 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego, po czym wkrapla, stale mieszając 50 ml 30% nadtlenku wodoru. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę zakwasza się za pomocą 2n kwasu solnego. Wytrącony produkt surowy odsącza się i przekrystalizowuje z octanu etylu. Uzyskany w ten sposób N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonamid wykazuje temperaturę topnienia 158,5—160°.

b) Stosowany związek wyjściowy, N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-tiokarbonamid, wytwarza się podanym sposobem: 14,7 g tetrahydro-3H-3-benzazepiny w 50 ml absolutnego toluenu zadaje się 21,3 g izotiocyanianu p-tolilosulfonylu. Po ustaniu silnie egzotermicznej reakcji, dodaje się do produktu reakcyjnego eter naftowy do wystąpienia zmętnienia. Wykrystalizowany produkt N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-tiokarbonamid wykazuje temperaturę topnienia 129—130°, po czym zestala się w temperaturze około 160° i ponownie topnieje w temperaturze 210°.

Przykład XIV. a) 36,3 g chlorku N-(p-tolilosulfonylo)-3H-3-benzazepino-3-karbonimidoilu rozpuszcza się w 200 ml dioksanu, a następnie ogrzewa na łaźni wodnej w czasie jednej godziny z 200 ml 2n wodorotlenkiem sodowym. Mieszaninę reakcyjną po ochłodzeniu zakwasza się 2n kwasem solnym.

Wytrącone kryształy przekrystalizowuje się z octanu etylu. Otrzymany czysty produkt (N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-karbonamid wykazuje temperaturę topnienia 158,5—160°.

Substancję wyjściową chlorek N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonimidoilu wytwarza się podanym sposobem:

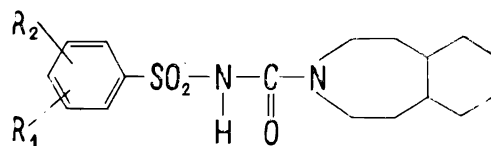
b) Do roztworu, składającego się z 36,1 g N-(p-tolilosulfonylo)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-tiokarbonamidu i 500 ml absolutnego czterowodorofuranu wprowadza się fosgen, w czasie 5 godzin, przy czym występuje słabo egzotermiczna reakcja. Następnie nadmiar fosgenu usuwa się za pomocą strumienia azotu i roztwór zagęszcza pod zmniejs-

szonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się kryształizacji z octanu etylu i otrzymuje się czysty chlorek N-(p-tolilosulfonyl)-tetrahydro-3H-3-benzazepino-3-karbonimidolilu.

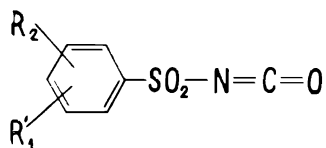
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór, chlorowec o liczbie atomowej do 35, niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy, alilotio, alkanoilowy albo grupę aminową, R_2 oznacza wodór, albo R_1R_2 oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową, **znamienny tym**, że pochodną izocyjanianu, o ogólnym wzorze 2, w którym R'_1 oznacza wodór, chlorowec o liczbie atomowej do 35, grupę aminową, lub niższy rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkilotio, albo alkanoilowy, lub rodnik zdolny do przeprowadzenia w grupę aminową na drodze hydrolizy, redukcji, albo redukcyjnego rozszczepienia, R_2 oznacza wodór, albo R'_1R_2 oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową albo zdolną do reakcji funkcyjną pochodną kwasu karbaminowego o ogólnym wzorze 3, w którym R'_1 , R_2 , albo R'_1R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 lub 2, poddaje się reakcji z 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepiną albo z pochodną metali alkalicznych tego związku, ewentualnie w obecności środka kondensującego, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, po czym produkt reakcji ewentualnie poddaje hydrolizie, albo redukcji w celu przekształcenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną albo organiczną zasadą.

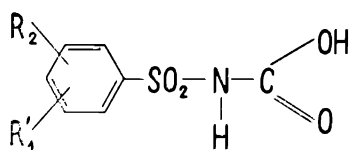
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że reaktywną, funkcyjną pochodną kwasu tetrahydro-3H-3-benzazepino-karboksylowego-3 poddaje się reakcji z sulfonamidem o ogólnym wzorze 4, w którym R'_1 , R_2 i R'_1R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, albo z pochodną metalu alkalicznego takiego związku, produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie lub redukcji celem przekształcenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną albo organiczną zasadą.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną tiomocznika o ogólnym wzorze 5, w którym R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 mają znaczenie, podane w zastrz. 1, poddaje się odsiarczaniu, produkt reakcji ewentualnie poddaje się hydrolizie albo redukcji w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, przy omawianiu wzoru 1 lub 2, a X oznacza atom chlorowca lub niższy rodnik alkoksylowy albo alkilotio, poddaje się hydrolizie, produkt reakcji ewentualnie poddaje redukcji albo dalszej hydrolizie w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną albo organiczną zasadą.



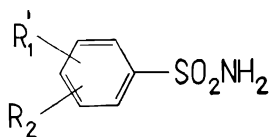
Wzór 1



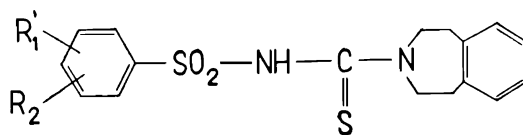
Wzór 2



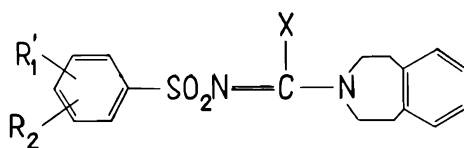
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6