

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 158

Patent dodatkowy
do patentu

KL. 12o,23/03

Zgłoszono: 24.IV.1968 (P 126 536)

Pierwszeństwo:

MKP C07c 143/84

Opublikowano: 5.VII.1973

CZYTELNIJA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Współtwórcy wynalazku: Hermann Bretschneider, Klaus Grassmayer,
Kraft Hohenlohe-Oehringen, André Grüssner

Właściciel patentu: F. Hoffmann — La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Bazylea, (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania sulfonamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania sulfonamidów, pochodnych sulfonylokarbaminu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór lub grupę metylową, R¹ oznacza wodór, R² oznacza grupę wodorotlenową lub razem z R¹ stanowi atom tlenu grupy ketonowej, ewentualnie ketalowej, a R³ oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony chlorowcem, niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkoksylowym, niższą grupą tioalkilową, aminową, acetylową, acyloaminową lub dwuacyloaminową lub w którym R³ oznacza rodnik benzamidoetylofenylowy z podstawioną niższą grupą alkoksylową i/lub chlorowcem, lub w którym R³ oznacza względnie pięcio- lub sześcioczłonowy połączony azotem pierścień heterocykliczny zawierający azot oraz sole tych związków z farmaceutycznie dopuszczalnymi zasadami.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na reakcji pochodnej kwasu sulfonylokarbaminowego o wzorze R³-SO₂-NH-COOH lub pochodnej sulfonyloizocyjanianu o wzorze R³-SO₂-NCO, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie, z aminą dwupierścieniową o wzorze ogólnym 2, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie lub w wyniku reakcji soli związku o wzorze R³-SO₃H, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie, z dwupierścieniowym izocyjanianem o wzorze 3, w którym R oznacza, jak podano wyżej, względnie odpowiednio grupę ketalową lub przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym

2

4, w którym R i R³ mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem metalu alkalicznego, takim jak wodorotlenek sodu albo wodorotlenek potasu oraz ewentualnie redukcji grupy ketonowej znajdującej się w pierścieniu, o ile występuje w produkcie reakcji oraz rozdzielaniu otrzymanych w ten sposób izomerów lub ewentualnie utlenieniu grupy wodorotlenowej produktu reakcji lub ewentualnie zmydleniu otrzymanego ketalu.

Jako korzystny reagent pochodny kwasu sulfonylokarbaminowego w sposobie według pierwszego wariantu stosuje się związek o wzorze Z-CO-NH-SO₂-R³, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie i Z oznacza niższy rodnik alkoksylowy, aryloksylowy, niższy rodnik tioalkilowy, tioarylowy, imidazoliowy-(1) lub 3,5-dwu(niższy) alkilopirazoliowy-(1).

Określenie „niższy rodnik alkilowy” oznacza albo rozgałęziony łańcuch grupy alkilowej o 1—7 atomach węgla, na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, pentyłową, heksylową.

Określenie „niższy rodnik alkoksylowy” oznacza grupy niższych eterów alkilowych, w których alkil ma wyżej zdefiniowane znaczenie.

Określenie „chlorowiec” oznacza brom, jod i chlor, a przede wszystkim chlor. Określenie „rodnik acyloaminowy” oznacza alifatyczną lub aromatyczną resztę acylową, taką jak acetaminową, benzoilaminową.

Określenie „rodnik dwuacyloamidowy” oznacza przykładowo rodnik imidoftalowy. Korzystną grupą pochodną benzamidoetylofenylową jest pochodna alkoksychlorowcobenizamidoetylofenylowa, a zwłaszcza reszta β -(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylofenylowa.

Określenie „rodnik aryłowy” oznacza według znaczenia przyjętego w niniejszym opisie taką grupę, jak grupa fenyłowa albo toliłowa.

Przykładami grup pięcio- albo sześcioczłonowych, związanych z N, zawierających azot pierścieni heterocyklicznych są grupy piperidyłowe i pirolidynowe.

Korzystną resztą 3,5-dwu(niższy alkil)-pirazoliłową jest reszta 3,5-dwumetylopirazoliłowa.

Związki chemiczne o wzorze ogólnym 1 tworzą sole z zasadami dopuszczalnymi w farmacji, korzystnie z zasadami metali alkalicznych, takimi jak wodorotlenek sodowy lub potasowy.

Przykładami ketali w sposobie wytwarzania według drugiego wyżej wymienionego wariantu są dwualkilowe ketale, takie jak ketal dwumetyłowy albo ketal dwuetyłowy oraz ketale alkilenowe, takie jak ketal etylenowy. Zmydlenie tego rodzaju ketali może być dokonane w środowisku kwaśnym, na przykład kwasów mineralnych, takich jak chlorowódór, zwłaszcza w obecności organicznego rozpuszczalnika, na przykład acetonu.

W jednym wariantcie sposobu według wynalazku stosuje się związek chemiczny o wzorze $Z-CO-NH-SO_2-R^3$, w którym Z oznacza grupę imidazoliłową (1). Korzystnie poddaje się reakcji odpowiedni sulfonamid, zwłaszcza w postaci soli metalu alkalicznego, z karbonylodwuimidoazolem w odpowiednim bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, który jest obojętny w stosunku do związków karbonyłowych i nie zawiera grup wodorotlenowych. Powstały w ten sposób imidazolid kwasu sulfonylokarbaminowego poddaje się reakcji in situ ze związkiem o wzorze $R^3-SO_2-NH-COOH$. Do tej reakcji nadają się organiczne rozpuszczalniki, na przykład dwumetyloformamid, węglowodory, takie jak benzen i chlorowcowane węglowodory, takie jak chloroform.

Umiejscowiona w pierścieniu grupa ketonowa, która może być obecna w uzyskanym z reakcji produkcie, może być następnie poddana redukcji do grupy wodorotlenowej. Można tego dokonać w znany sposób, na przykład przez poddanie reakcji z kompleksowym wodorkiem metalu, takim jak borowodorkiem lub przez uwodornienie katalityczne. Izomery cis-trans, które otrzymuje się w procesie redukcji, mogą być ewentualnie rozdzielone znanymi sposobami, na przykład przez krystalizację lub chromatograficznie. Z drugiej strony grupa wodorotlenowa, znajdująca się w produkcie reakcji może być utleniona na grupę ketanową w znany sposób, na przykład kwasem chromowym.

Zgodnie z drugim wariantem sposobu według wynalazku, związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z solą sulfonową związku o wzorze R^3-SO_3-H , zwłaszcza silnej zasady, na przykład z solą metalu alkalicznego, taką jak sól sodowa.

Można stosować odpowiednie rozpuszczalniki or-

ganiczne o wyżej wymienionym rodzaju i obojętne wobec reagentów.

Związki o wzorze 1 otrzymywane sposobem według wynalazku, mogą istnieć w różnych konfiguracjach, na przykład jako mieszanina racemiczna albo w postaci optycznie czynnej, w zależności od stereochemii materiałów wyjściowych o wzorach 2 albo 3.

Jako związki wyjściowe o wzorach 2 i 3 stosuje się korzystnie takie, w których R oznacza grupę metylową. Szczególnie korzystne są takie, w których konfiguracja wywodzi się z DL- lub D-kamfory, względnie z borneolu lub izoborneolu.

Produkty wyjściowe dla procesów wytwarzania sposobem według wynalazku, w przypadku gdy nie są one znane, mogą być wytwarzane znanymi metodami. Tak na przykład można uzyskać związki wyjściowe o wzorze 2 przez przeprowadzenie odpowiedniego ketonu do ketonu izonitrozowego, na przykład przez poddanie go reakcji z azotynem amylu i zredułowanie produktu reakcji do aminoketonu, na przykład za pomocą cynku w środowisku roztworu wodorotlenku sodu.

W ten sposób otrzymany aminoketon można ewentualnie przeprowadzać drogą katalizy lub redukcji w aminoalkohol. Ketalizę można przeprowadzić w znany sposób, na przykład przez traktowanie odpowiednim alkoholem w obecności bezwodnego kwasu, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy. Redukcję aminoketonu do aminoalkoholu można prowadzić na przykład za pomocą borowodorku sodu lub przez katalityczne uwodornienie.

Izocyjaniany o wzorze 3 można otrzymać z odpowiednich aminoketonów albo ketali przez działanie fosgenem.

Związki o wzorze 4, można otrzymać w reakcji związku o ogólnym wzorze 5, z pochodną kwasu sulfonylokarbaminowego o wzorze $R^3-SO_2-NH-COOH$ lub z sulfonyloizocyjanianem o wzorze R^3-SO_2-NCO , w których R^3 ma wyżej podane znaczenie. Reakcja ta może być przeprowadzona według wyżej podanego sposobu, dotyczącego tego typu reakcji.

Związek o wzorze 5 można otrzymać z odpowiedniego aminoalkoholu, na przykład z aminoborneolu lub aminonorborneolu i fosgenem w obecności środka wiążącego kwas.

Związki o wzorach 1 i 4 odznaczają się właściwościami obniżającymi poziom cukru we krwi przy ustnym podawaniu. Z tej przyczyny związki o wzorach 1 oraz 4 są pożyteczne jako środki hypoglycemiczne, albo jako leki przeciw cukrzycy i mogą być używane w postaci tabletek, kapsułek albo drażetek. Preparaty farmaceutyczne do stosowania doustnego mogą zawierać w mieszance ze związkami chemicznymi o wzorach 1 i 4 organiczne lub nieorganiczne nośniki i wypełniacze, jak np. laktozę, krochmal, talk, stearynian magnezu i tym podobne. Mogą one ponadto zawierać również inne składniki, w tym także inne środki hypoglycemiczne.

Podane niżej przykłady służą do ilustracji wynalazku, nie ograniczając jednak jego zakresu. Wszystkie części oraz procesy podawane w przy-

kładach odnoszą się do części wagowych, jeśli nie podano inaczej.

Przykład I. 3,6 g 3-endoamino-D-borneolu oraz 19,6 g karbaminianu tozylu rozdrabnia się i miesza ze sobą, dodaje 4 ml pirydyny i ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 5 godzin co pewien czas mieszając. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej uzyskaną żółtą żywicę rozpuszcza się w 250 ml 1N wodorotlenku sodu i wyklóca 3 × 50 ml, po czym, po rozdzielaniu warstw, fazę wodno-alkaliczną zakwasza się wodnym roztworem kwasu solnego w stosunku 1:1, przy czym wydziela się oleista substancja. Mieszaninę pozostawia się do rozwarstwienia w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny. Sklarowaną ciecz znad osadu dekantuje się, a stałą pozostałość przemywa wodą w ilości około 10 ml. Po rekrytalizacji z mieszaniny alkoholu i wody uzyskuje się 11,5 g 1-(p-toluenosulfonylo)-3-(2-endo-hydroksy-3-endo-D-bornylo)-karbamidu, o temperaturze rozkładu 192—195°; $[\alpha]_D^{19} = 63,8^\circ$ (w etanolu).

Przykład II. 26 ml izocyjanianu p-tozylu wkrapla się, mieszając, do roztworu 20,3 g chlorowodoru 3-endoamino-D-kamfory w 150 ml absolutnego dwumetyloformamidu, a następnie podgrzewa się do około 40°C. Po ochłodzeniu do 20°C wkrapla się 28 ml absolutnej trójetyloaminy w czasie 30 minut, przy czym temperaturę mieszaniny reakcyjnej, po zakończeniu dozowania, podnosi się ponownie do około 40°C, następnie schładza się do 20°C i w tej temperaturze miesza w ciągu dalszych 15 godzin.

Formamid dwumetylu oraz nadmiar trójetyloaminy usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Półstałą pozostałość zadaje się 500 ml 0,5 N roztworu wodorotlenku sodu i wyklóca, aż do rozpuszczenia. Roztwór płucze się 2 × 100 ml eteru i po rozdzielaniu warstw, fazę wodną filtruje się, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Powstały osad odfiltruje się, przemywa wodą z lodem i krystalizuje się z uwodnionego metanolu w stosunku 300 ml metanolu i 50 ml wody. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100°C do stałej wagi, uzyskuje się 24,4 g 1-(p-toluenosulfonylo)-3-/3-endo-D-kamforylo/-karbamidu, co stanowi 67% wydajności teoretycznej produktu o temperaturze rozkładu 190°C.

Przykład III. 10 g 1-(p-toluenosulfonylo)-3-/endo-D-kamforylokarbamidu rozpuszcza się w 120 ml roztworu wodorotlenku sodu o stężeniu 1,4 g wodorotlenku sodu w 120 ml wody i traktuje się 3 g borowodoru sodu (około 71%), po czym miesza w temperaturze 20°C w ciągu 15 godzin. Po zakończeniu reakcji silnie alkaliczny roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem octowym, przy czym zaraz przy rozpoczęciu wydzielania się wodoru wytrąca się produkt. Utworzony osad odsącza się, przemywa wodą z lodem i krystalizuje z uwodnionego alkoholu. Po wysuszeniu do stałej wagi uzyskuje się 6,5 g 1-(p-toluenosulfonylo)-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-bornylo/-karbamidu, który ewentualnie poddaje się rekrytalizacji.

Po dwukrotnej rekrytalizacji z mieszaniny aceton — eter naftowy (frakcja wrząca w tempera-

turze 20—135°C) otrzymuje się 1-(p-toluenosulfonylo)-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-bornylo/-karbamid o temperaturze rozkładu 193°C, $[\alpha]_D^{19} = 63,8^\circ$ (w etanolu).

Przykład IV. 1,06 g p-toluenosulfonamidku sodu zawiesza się w 30 ml absolutnego dwumetyloformamidu i dodaje w temperaturze 20°C 0,97 g D-kamforylo-3 izocyjanianu mieszając, aż do rozpuszczenia. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu dalszych 15 godzin w temperaturze 20°C. Po usunięciu rozpuszczalnika, oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml 0,5 N roztworu wodorotlenku sodu. Otrzymany alkaliczny roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym wytrąca się osad, który po przesączeniu przemywa się wodą i krystalizuje z uwodnionego metanolu. Otrzymuje się 1,6 g (88% wydajności teoretycznej) 1-(p-toluenosulfonylo)-3-/3-endo-D-kamforylo/-karbamidu, o temperaturze rozkładu 190°C. Widmo w podczerwieni otrzymanego związku odpowiada charakterystyce związku otrzymanego w przykładzie II.

Przykład V. 1 g mieszaniny izomerów 3-endo-tozyl-karbamido-D-bornyloizoborneolu, według skręcalności właściwej 58% cis oraz 42% trans rozpuszcza się w 10 ml absolutnego acetonu i mieszając wkrapla się miareczkując w temperaturze pokojowej roztwór standardowego roztworu kwasu chromowego o mianie 26,7 g trójtlenku chromu rozpuszczonego w 23 ml stężonego H_2SO_4 i uzupełnionego wodą do 100 ml, do uzyskania zabarwienia cieczy, nad osadem na kolor pomarańczowo-brązowy. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 80 ml wody w celu rozpuszczenia zielonej soli chromu. Krystaliczny produkt utlenienia odfiltruje się, przemywa dokładnie wodą i krystalizuje z uwodnionego metanolu. Otrzymuje się 0,83 g (83% wydajności teoretycznej) 1-(p-toluenosulfonylo)-3-/endo-D-kamforylo/-karbamidu. Widmo w podczerwieni otrzymanego związku odpowiada charakterystyce związku otrzymanego w przykładzie II.

Przykład VI. 20,3 g chlorowodoru 3-endoamino-D-kamfory rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloamidu i dodaje 26 ml izocyjanianu p-chlorobenzenosulfonylu. W miarę postępowania reakcji temperatura podnosi się i osiąga 420°C. Po zakończeniu reakcji i ochłodzeniu do 20°C, wkrapla się mieszając — 28 ml trójetyloaminy, przy czym temperatura podnosi się ponownie do 40°C. Mieszaninę reakcyjną ochładza się w temperaturze pokojowej i miesza 15 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w roztworze 0,5 N wodorotlenku sodu i wyklóca dwa razy eterem, a następnie po rozdzielaniu warstw, fazę wodną zakwasza się kwasem solnym. Utworzone kryształy odfiltruje się, przemywa wodą i suszy pod ciśnieniem zmniejszonym, w temperaturze 50°C, uzyskując 1-(p-chlorobenzenosulfonylo)-3-/3-endo-D-kamforylo/-karbamid, o temperaturze topnienia 187—189°C (z acetonitrylu) oraz o skręcalności $[\alpha]_D^{25} = -29,4^\circ$ (c = 3 w chloroformie).

Przykład VII. 45 g p-metylotio-benzenosulfonamidku sodu miesza się w 200 ml dwumetylo-

formamidu w temperaturze -10°C z 39,2 g karbonylodwumidazolu i z 49,7 g chlorowodoru 3-endo-amino-D-kamfory. Po zakończeniu reakcji, rozpuszczalnik usuwa się za pomocą destylacji próżniowej, po czym pozostałość rozpuszcza się w roztworze 1N wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór wytrząsa się eterem i zakwasza na kongo kwasem solnym. Uzyskuje się 1-/p-metylotiobenzenosulfonylo/-3-/3-endo-D-kamforylo/-karbamid, który po krystalizacji z octanu butylu wykazuje temperaturę topnienia $183\text{--}185^{\circ}\text{C}$ oraz skręcalność $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42,6^{\circ}$ ($c = 3$ w chloroformie).

Przykład VIII. 1 g endoamino-D-izoborneolu, 1,3 g tozylloetylo-uretanu i 12 kropli absolutnej pirydyny podgrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 7 godzin, mieszając od czasu do czasu. Po schłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 30 ml roztworu, 5N wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór wytrząsa się 2×20 ml eterem i po rozdzieleniu warstw fazę wodną zakwasza się rozcieńczonym w stosunku 1:1 kwasem solnym. Wydzielony osad rozpuszcza się w eterze. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość przekrystalizowana z mieszaniny acetonu i benzyny stanowi 0,75 g 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/2-exo-hydroksy-3-endo-D-bornylo/-karbamidu, o temperaturze topnienia 158°C i skręcalności ($\alpha_{\text{D}}^{20} = 34,4^{\circ}$ ($c = 3$ w metanolu).

Przykład IX. Do roztworu 1,1 g chlorowodoru 3-endo-amino-DL-nor-kamfory, w 5 ml dwumetyloformamidu dodaje się roztworu 1,4 g p-tozylloizocyjanianu w 3 ml dwumetyloformamidu, pozostawia w ciągu 3 godzin w temperaturze 20°C , następnie ochładza się i dodaje 20 ml roztworu 1N wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Wodną fazę zakwasza się rozcieńczonym kwasem octowym i wykryszalizowuje 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/3-endo-D, L-nor-kamforylo/-karbamid, o temperaturze topnienia 202°C z roztworu etanol-woda.

Przykład X. W analogiczny sposób jak w przykładzie I poddaje się reakcji 3-endo-amino-D, L-nor-borneol z p-tozyllo-etylokarbaminianem dla uzyskania 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-D, L-nor-bornylo/-karbamidu o temperaturze topnienia 196 do 198°C (z acetonu).

3-endo-amino-D, L-nor-kamfora, stosowana w przykładzie IX oraz 3-endo-amino-D, L-nor-borneol, stosowany w przykładzie X, można wytwarzać w następujący sposób:

Do roztworu 17,5 g D, L-nor-kamfory oraz 32,5 g azotynu amylu w 150 ml benzenu i 50 ml absolutnego eteru wprowadza się w temperaturze -10°C trzeciorzędowy butylan sodu, uzyskany z reakcji 24 g 50% roztworu wodoru sodowego i 150 ml trzeciorzędowego alkoholu butylowego.

Należy uważać, ażeby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła -8°C . Następnie miesza się w ciągu godziny mieszaninę reakcyjną w temperaturze -10°C i odstawia na kilka godzin w temperaturze -5°C , po czym przelewa się do 500 ml wody z lodem. Po rozdzieleniu warstw, fazę wodną wyklóca się dwukrotnie 300 ml eteru, a następnie zakwasza zimnym rozcieńczonym kwasem solnym. Oleistą izo-nitrozo-nor-D, L-kamforę

ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodu i odparowuje się rozpuszczalnik.

Roztwór 27,5 g izo-nitrozo-D, L-nor-kamfory, w 100 ml absolutnego eteru, wkrapla się do zawiesiny 15 g wodoru glinowolitowego w 400 ml eteru, a następnie utrzymuje się w temperaturze wrzenia 4 godziny, po czym produkt reakcji rozkłada się wodą i zadaje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku potasu. Po rozdzielaniu warstw, z fazy eterowej wytrąca się substancję roztworem eterowym chlorowodoru. Odfiltrowany osad krystalizuje się z mieszaniny alkohol-aceton, uzyskując chlorowodorek 3-endo-amino-D, L-nor-borneol, o temperaturze topnienia $255\text{--}260^{\circ}$ z rozkładem.

5,05 g izonitrozo-D, L-nor-kamfory rozpuszcza się w roztworze 10 g wodorotlenku sodu w 60 ml i dodaje się porcjami w ciągu 5 minut 15 g pyłu cynkowego. Po upływie dalszych 15 minut dodaje się 150 ml eteru i miesza 10 minut, po czym roztwór eterowy dekantuje się i wytrąca substancję roztworem eterowym chlorowodoru. Osad przekrystalizowuje się z mieszaniny alkohol-aceton oraz z mieszaniny alkohol-eter, uzyskując chlorowodorek 3-endo-amino-D, L-nor-kamforę o temperaturze topnienia $171\text{--}174^{\circ}\text{C}$.

Przykład XI. 8 g D-kamforylo-3-izocyjanianu rozpuszcza się w 80 ml absolutnego benzenu i miesza z 7,5 g 1-sulfamylpiperidyny i 6 ml trójetyloaminy, po czym ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin, a następnie pozostawia w temperaturze 20°C w ciągu 20 godzin. Po odparowaniu benzenu pozostałość rozpuszcza się w 180 ml roztworu 0,5 N wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Po rozdzielaniu warstw, fazę eterową zakwasza się chlorowodorek do odczynu silnie kwaśnego. Powstały osad krystalizuje się z mieszaniny etanol-woda, uzyskując 7 g 1-/1-piperidylsulfonylo /-3-/3-endo-D-kamforylokarbamidu, o temperaturze rozkładu 190°C oraz skręcalność $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -5,2^{\circ}$ ($c = 1,5$ w chloroformie).

Przykład XII. 4,8 g wodoru sodu (50%) zawieszona się w 100 ml dwumetyloformamidu i poddaje się reakcji z 38,6 g 4-/β-/2-metoksy-5-chlorobenzamido-/etylo/benzenosulfonamidu, mieszając w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Po ochłodzeniu do temperatury -10°C , wprowadza się porcjami 20,3 g karbonylodwumidazolu, miesza w tej temperaturze 3 godziny, a następnie dodaje się 20,3 g chlorowodoru 3-endo-amino-D-kamfory i powoli doprowadza się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, po czym miesza się w tej temperaturze około 12 godzin.

Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 65°C . Pozostałość rozpuszcza się w 2000 ml roztworu 0,1 N wodorotlenku sodu. Uzyskany roztwór poddaje się ekstrakcji 500 ml eteru i wydzieloną warstwę eterową zakwasza się 3N kwasem solnym na wskaźnik kongo. Wydzielony olej ekstrahuje się octanem etylu, roztwór w octanie etylu przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i po przefiltrowaniu odpędza się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z octanem etylu uzyskując 1-4-/β-/2-metoksy-5-chlorobenzamido-/etylo/-

-benzenosulfonamido/-3-/endo-D-kamforylo/-
-karbamid w ilości 34 g.

Przykład XIII. 1 g N-/p-toluenosulfonylo-
karbamilo/-endo-D-bornylo/3', 2': 4/-oksazolidyno-
-2-onu zawieszają się w 10 ml roztworu 1N wodorotlenku sodu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 3 godziny. Po ochłodzeniu roztwór rozcieńcza się 20 ml wody, przy czym wytrącony olej ulega rozpuszczeniu. Kłarowny roztwór zakwasza się 2N kwasem solnym, wytrącony osad odsącza się, przemycza wodą i krystalizuje z mieszaniny alkohol-woda, uzyskując 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-D-bornylo/-karbamid, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu I.

Przykład XIV. 3,5 N-/p-toluenosulfonylokarbamilo/-endo-D,L-nor-bornylo-/3', 2': 4,5/-oksazolidyno-2-onu ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną — 3 godziny z 70 ml roztworu 1N wodorotlenku sodu. Po ochłodzeniu roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem octowym. Wytrącony osad krystalizuje się z octanu etylu, uzyskując 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-D,L-nor-bornylo/-karbamid, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu X.

Przykład XV. 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-nor-bornylo/-karbamid utlenia się za pomocą kwasu chromowego w analogiczny sposób jak podano w przykładzie V. Otrzymany 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/3-endo-nor-kamforylo/-karbamid jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu IX.

Przykład XVI. Zawieszają 20 g endo-D-bornylo-/3', 2': 4,5/-oksazolidyno-2-onu w 100 ml absolutnego ksylenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 3 godziny wraz z 24 ml razem z p-toluenosulfonylo-izo-cyjanianem. Następnie odparowuje się ksylen, a pozostałość kilkakrotnie ekstrahuje łączną ilością 200 ml eteru, po czym produkt reakcji rekrystalizuje się z mieszaniny aceton-eter naftowy produkt reakcji, uzyskując N-/p-toluenosulfonylokarbamilo/-endo-D-benzylo/3', 2': 4,5/-oksazolidyno-2-on, o temperaturze rozkładu 155°C i skręcalności $[\alpha]_D = 155^\circ$ (c = 3 w chloroformie) z acetonu i eteru naftowego.

Produkt wyjściowy można wytwarzać w następujący sposób: Do zawiesziny 70 g 3-endo-amino-D-borneolu i 140 g węglanu ołowiu w 200 ml toluenu wkrapla się, mieszając 280 ml 20% roztworu fosgenu w toluenie, następnie miesza jeszcze 1 godzinę, filtruje i przesącz wyklóca się gorącym toluenem. Z przesączu odpędza się rozpuszczalnik i pozostałość krystalizuje z mieszaniny aceton-eter naftowy, uzyskując endo-D-bornylo-/3', 2': 4,5/-oksazolidyno-2-on 1 o temperaturze rozkładu 169°C i skręcalności $[\alpha]_D = 87^\circ$ (alkohol, c = 3).

Przykład XVII. 3 g endo-D,L-nor-bornylo-/3', 2': 4,5/-oksazolidyno-2-onu ogrzewa się w temperaturze wrzenia 3 godziny z 4,3 g p-toluenosulfonylo-izo-cyjanianu w 30 ml toluenu. Po zakończeniu reakcji odparowuje się rozpuszczalnik toluenu, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny eter-eter naftowy, uzyskując N-/p-toluenosulfonylokarbamilo/-endo-D,L-nor-bornylo/3', 2': 4,5/-oksazo-

lidyno-2-on, o temperaturze topnienia 140 do 142°C (z mieszaniny aceton-eter naftowy).

Produkt wyjściowy można przygotować według następującego sposobu.

5 Roztwór 6 g chlorowodoru 3-amino-D,L-nor-borneolu w 200 ml wody alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodu. Wydzieloną wolną zasadę ekstrahuje się benzenem i po odparowaniu rozpuszczalnikami rozpuszcza się w 40 ml toluenu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 19 g węglanu ołowiu i wprowadza się w ciągu 45 minut 30 ml 20% roztworu fosgenu w toluenie, następnie miesza 2 godziny w temperaturze 20°C i filtruje. Osad ługuje się dwukrotnie we wrzącym octanie etylu w ilości 70 ml. Połączone przesącze odparowuje się i pozostałość krystalizuje z mieszaniny aceton-eter naftowy, uzyskując endo-D,L-nor-bornylo-/3' 2': 4,5/-oksazolidyno-2-on, o temperaturze topnienia 137—139°C.

20 Przykład XVIII. 13,5 g chlorowodoru 3-endo-amino-D,L-kamfory poddaje się reakcji z 15 ml p-toksylo-izocyjanianu, zgodnie ze sposobem według przykładu II, uzyskując 15,3 g 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/3-endo-D,L-kamforylo/-karbamidu, o temperaturze rozkładu 164°C.

25 Chlorowodorek 3-endo-amino-D,L-kamfory można wytwarzać w następujący sposób:

15 g izonitrozo-D,L-kamfory rozpuszcza się w 120 ml roztworu wodnego 15 g wodorotlenku sodu. Do roztworu wprowadza się porcjami 18 g pyłu cynkowego. Oleistą 3-endo-amino-D, L-kamforę ekstrahuje się eterem, następnie warstwę eterową suszy się węglanem potasu i zadaje roztworem chlorowodoru w eterze do silnie kwaśnego odczynu. Wytrącony osad po odfiltrowaniu przemycza się kilkakrotnie eterem. Uzyskuje się 13,5 g chlorowodoru 3-endo-amino-D,L-kamfory, o temperaturze rozkładu 227°C.

40 Przykład XIX. W analogiczny sposób jak w przykładzie III otrzymuje się 1-/p-toluenosulfonylo/-3-endo-D,L-kamforylo-karbamid przez reakcję 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/2-endo-hydroksy-3-endo-D,L-bornylo/-karbamid, o temperaturze rozkładu 189° po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton-eter naftowy.

45 Przykład XX. W analogiczny sposób jak w przykładzie II poddaje się reakcji 15 g 3-endo-amino-L-kamfory D-kamforo-10-sulfonianu p-to-zyloizocyjanianu, uzyskując 10,4 g 1-/p-toluenosulfonylo/-3-/3-endo-L-kamforylo/-karbamidu, o temperaturze rozkładu 190°C i skręcalności $[\alpha]_D^{19} = 17,5^\circ$ (w chloroformie, c = 3).

55 W sposób opisany w J. Org. Chem. 28, 304 (1963) z L-kamfory wytwarza się 3-izonitrozo-L-kamforę. Zgodnie ze sposobem według przykładu XVIII, uzyskuje się z tego związku 3-endo-amino-L-kamforę w postaci surowego produktu w roztworze eterowym. Otrzymany roztwór eterowy poddaje się reakcji z kwasem D-kamforo-10-sulfonowym, w roztworze alkoholu metylowego, przy czym wytrąca się sól. Uzyskana sól 3-endo-amino-L-kamfory z kwasem D-kamforo-10-sulfonowym ma temperaturę rozkładu 199°C i skręcalność $[\alpha]_D^{19} = 14,8^\circ$ (w metanolu, c = 6).

Przykład XXI. W analogiczny sposób jak w przykładzie III z 1-p-toluenosulfonylo/-3-3-endo-L-kamforylo/-karbamidu wytwarza się przez redukcję 1-p-toluenosulfonylo/-3-3-endo-hydroksy-3-endo-L-bornylo/-karbamid o temperaturze rozkładu 193°C i skręcalności $[\alpha]_D^{18} = -62,5^\circ$ (z etanolu $c = 4$).

Zastrzeżenia patentowe

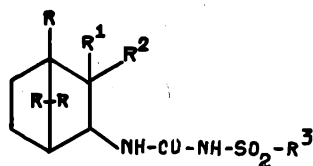
1. Sposób wytwarzania sulfonamidów, pochodnych sulfonylokarbamidu, o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub grupę metylową, R¹ oznacza wodór, R² oznacza grupę wodorotlenową lub razem z R¹ stanowią atom tlenu grupy ketonowej ewentualnie ketalowej, a R³ oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony chlorowcem, niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkoksyłowym, niższym rodnikiem tioalkilowym, grupą aminową, acetylową, acyloaminową albo dwuacyloimidową lub w którym R³ oznacza grupę benzoamidoetylofenylową podstawioną niższym rodnikiem alkoksyłowym i/lub chlorowcem, lub w którym R³ oznacza pięcio- lub sześcioczłonowy, połączony azotem pierścień heterocykliczny, zawierający azot oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami, **znamienny tym**, że pochodną kwasu sulfonylokarbaminowego o ogólnym wzorze R³ · SO₂ · NH · COOH lub pochodną sulfonyloizocyjanianu o ogólnym wzorze R³ · SO₂ · NCO, w których to wzorach R³ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z dwucykliczną aminą o ogólnym wzorze 2, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie lub sól związku o ogólnym wzorze R³ · SO₃H, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji

z dwucyklicznym izocyjanianem o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie z odpowiednim ketalem lub działa się na związek o ogólnym wzorze 4, w którym R i R³ mają wyżej podane znaczenie związkiem metalu alkalicznego, takim jak wodorotlenek sodu lub wodorotlenek potasu i w otrzymanym produkcie ewentualnie redukuje się ewentualnie obecną, znajdującą się w pierścieniu grupę ketonową i rozdziela uzyskane izomery albo ewentualnie utlenia się obecną w produkcie reakcji grupę hydroksylową lub ewentualnie zmydla grupą ketalową.

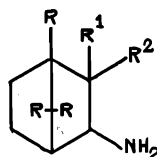
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną kwasu sulfonylokarbaminowego stosuje się związek o ogólnym wzorze Z · CO · NH · SO₂ · R³, w którym R³ ma znaczenie podane w zastrz. 1, a Z oznacza rodnik niższy alkoksyłowy, aryloksyłowy-/1/, niższy tioalkilowy, tioaryłowy, imidazolowy lub 3,5-dwu-niższy alkilopirazolilowy-/1/.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że dwucykliczną aminę o ogólnym wzorze 2, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z imidazolidem kwasu sulfonylokarbaminowego o ogólnym wzorze Z · CO · NH · SO₂ · R³, w którym Z i R³ mają znaczenie podane w zastrz. 2, wytworzonym poza środowiskiem reakcji lub in situ.

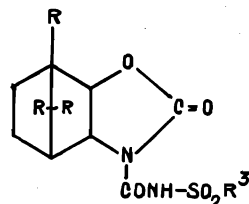
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że pochodną kwasu sulfonylokarbaminowego o ogólnym wzorze Z · CO · NH · SO₂ · R³ lub sulfonyloizocyjanian o ogólnym wzorze R³ · SO₂ · NCO, w których Z i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 3-endo-amino-DL- lub D-kamforą lub z 3-endoaminoborneolem lub 3-endoaminoizoborneolem.



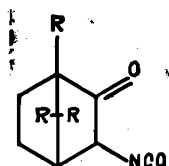
Wzór 1



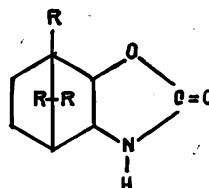
Wzór 2



Wzór 4



Wzór 3



Wzór 5