



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133138

(51) Int. Cl.² C 07 D 239/42, C 07 D 403/04,
C 07 D 403/12

(21) Patentsøknad nr. 3870/71

(22) Inngitt 19.10.71

(23) Løpedag 19.10.71

(61) Tillegg til patent nr. 131835)

(41) Alment tilgjengelig fra 06.04.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 08.12.75

(30) Prioritet begjært 05.10.71, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 21 50 279

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av sulfamoyl-
pyrimidiner med blodsukkersenkende virkning.

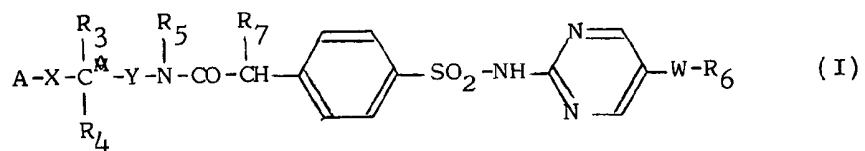
(71)(73) Søker/Patenthaver SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
BERLIN UND BERGKAMEN,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner RUFER, Clemens,
AHRENS, Hanns, BIERE, Helmut,
SCHRÖDER, Eberhard, GERHARDS, Erich,
SCHILLINGER, Ekkehard, LOSERT, Wolfgang Felix,
LOGE, Olaf, Berlin, Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

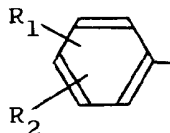
I henhold til hovedpatent nr. 131.835 fremstilles forbindelser med den generelle formel:



hvor C^{M} er et asymmetrisk carbonatom,

A er

133138



hvor R₁ og R₂ er hydrogen, halogen, alkyl med 1 - 6 carbonatomer eller alkoxy med 1 - 4 carbonatomer, X og Y, som er like eller forskjellige, er en direkte binding eller metylen,

R₃ og R₄ er forskjellige, og er hydrogen, rettkjedet eller forgrenet alkyl med 1 - 4 carbonatomer, carboxyl eller alkokycarbonyl med 1 - 4 carbonatomer,

R₅ og R₇, som er like eller forskjellige, er hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer,

R₆ er rettkjedet eller forgrenet alkyl med 1 - 6 carbonatomer, og W er en direkte C-C-binding eller oxygen eller svovel, og salter derav med fysiologisk godtagbare baser.

Disse forbindelser er egnet til behandling av diabetes mellitus.

Foreliggende oppfinnelse er en videreutvikling av oppfinnelsen ifølge hovedpatentet, og angår fremstillingen av racemater og optiske antipoder av sulfamoylpyrimidiner av formel I hvor C^A, X, Y, R₄, R₆, R₇ og W er som angitt i hovedpatentet, og A kan foruten den i hovedpatentet angitte betydning være en nafthyl-, pyridyl-, 1-methyl-indolyl- eller 2-fenylfenylgruppe,

R₃ kan foruten å være som i hovedpatentet, også være cyano eller trifluormethyl, eller R₃ kan være en med substituenten A forbundet alkylengruppe med 2 eller 3 carbonatomer slik at der dannes indan eller tetrahydronafthalen, og

R₅ kan, foruten å være som angitt i hovedpatentet, være en direkte binding til substituenten A,

med det forbehold at en av substituentene A, R₃ eller R₆ må være som ovenfor spesielt angitt,

såvel som salter av disse forbindelser med fysiologisk godtagbare baser.

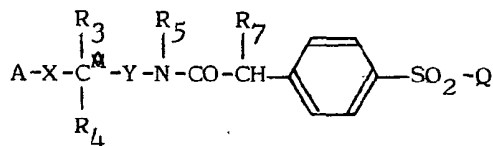
Prøvingen på blodsukkersenkende virkning skjedde over et tidsrom på 6 timer på kaninunger som hadde sultet i 24 timer. Den laveste dose f.eks. for 4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1- α -naphthylethylamid, som senker blodsukkeret like meget som 1 mg/kg 4-[N-(5-isopropoxy-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-5-klor-2-methoxanilid, en av de mest virksomme forbindelser fra belgisk patent nr. 726.253, ligger for (+)-formen ved 3, for (-)-formen på 0,1. (Doseavtrapning: 30, 3, 1, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 mg/kg).

Det er overraskende at stigningen i den blodsukkersenkende virkning fremkalles ved en forandring av molekylet i den forlengede sidekjede på den sulfonerte benzenkjerne, altså på et sted som ikke ubetinget har noe å gjøre med den β -cytotrope virkning av sulfonamidet, da også forbindelser som ikke har en sidekjede (f.eks. glymidin) er β -cytotrop virksomme.

Ved terapeutisk anvendelse kan fremgangsmåteforbindelsene administreres pr. os som frie sulfonamider som salter med fysiologisk godtagbare uorganiske og/eller organiske baser, som f.eks. natrium-, lithium-, calcium- eller ammoniumhydroxyd, aminer som methylglucamin, morfolin, ethanolamin o.a., eller også i form av blandinger av de frie sulfonamider med et egnet alkalimetallbicarbonat eller -carbonat. Særlig egnet er baser som selv virker blodsukkersenkende, som f.eks. butylbiguanid. Konfeksjoneringen av forbindelsene kan skje uten eller med de i den galeniske farmasi vanlige tilsetninger, bærere, smakskorrigenser etc., og f.eks. i pulverform, som tabletter, dragéer, kapsler, piller, i form av suspensjoner eller oppløsninger.

Fremstilling av de nye forbindelser av formel I skjer som ifølge hovedpatentet ved at

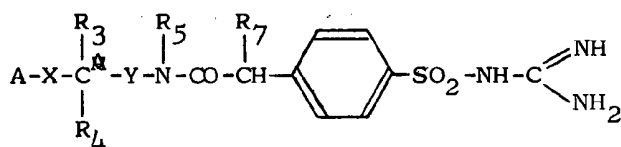
a) et eventuelt optisk aktivt sulfohalogenid av den generelle formel:



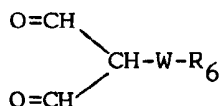
133138

4

hvor C^* , X, Y, A, R_3 , R_4 , R_5 og R_7 er som ovenfor angitt, og Q er halogen, fortrinnsvis klor, omsettes med guanidin eller et salt derav, og at den dannede, eventuelt optisk aktive guanidinsulfonylforbindelse av den generelle formel:



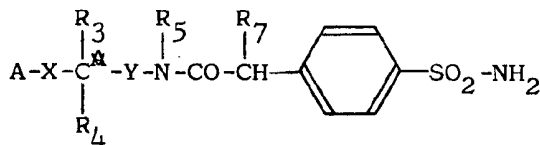
hvor betydningen av substituentene er som ovenfor angitt, kondenseres under ringslutning med et substituert malondialdehyd av den generelle formel:



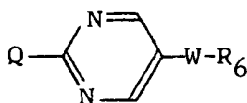
hvor W og R_6 er som ovenfor angitt, idet aldehydgruppen også kan være funksjonelt endret, eller

b) det under a) anførte eventuelt optisk aktive sulfonhalogenid omsettes med et 2-amino-5-W- R_6 -pyrimidin, hvor W og R_6 er som ovenfor angitt, eller

c) et eventuelt optisk aktivt sulfonamid av den generelle formel:

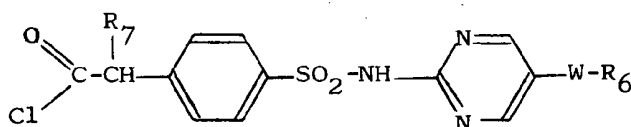


hvor C^* , X, Y, A, R_3 , R_4 , R_5 og R_7 er som ovenfor angitt, i fri form eller som alkalimetallsalt, omsettes med et pyrimidinderivat av den generelle formel:

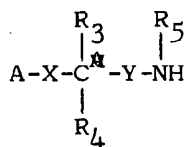


hvor W og R_6 er som ovenfor angitt, og Q er halogen, fortrinnsvis klor, eller

d) et syreklorid av den generelle formel:



hvor W, R₆ og R₇ er som ovenfor angitt, omsettes med et eventuelt optisk aktivt amin av den generelle formel:



hvor C*, X, Y, A, R₃, R₄ og R₅ er som ovenfor angitt, eller

e) et racemat av den generelle formel I underkastes en racemat-spaltning,

og at de under a) til e) erholdte forbindelser eventuelt overføres til et fysiologisk godtagbart salt med en uorganisk eller organisk base.

Racematspaltningen ifølge e) kan eksempelvis skje ved dannelse av diastereomere salter med sterke, optisk aktive baser.

Eksempel 1

4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-tetralylamid

Til en oppløsning av 20 mmol 4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyreklorid i 70 ml aceton tildryppes ved 10°C en oppløsning av 22 mmol triethylamin og 22 mmol 1-aminotetralin i 30 ml aceton. Etter 16 timer ved 20°C og 90 minutters kokning avkjøles blandingen, bunnfallet avsuges og omkrystalliseres fra alkohol.

Utbytte: 4,5 g med smeltepunkt 174°C.

Eksempel 2

4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-indanylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 1-amino-indan.

Utbytte: 5,8 g med smeltepunkt 154°C.

133138

6

Eksempel 3

R(+)-4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1- α -naphthylethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med R(+)-1- α -naphthylethylamin, og omkrystalliseringen skjedde fra aceton-vann 1:1. Utbytte: 3,7 g med smeltepunkt 172°C.

$[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (c=1, kloroform).

Eksempel 4

S(-)-4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1- α -naphthylethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med S(-)-1- α -naphthylethylamin, og omkrystalliseringen skjedde fra aceton:vann 1:1. Utbytte: 4,0 g med smeltepunkt 172°C.

$[\alpha]_D^{20} = -23,7^\circ$ (c=1, kloroform).

Eksempel 5

S(-)-4-[N-(5-neopentyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1- α -naphthylethylamid

2-amino-5-neopentylpyrimidin ble fremstilt som generelt beskrevet for 2-amino-5-alkylpyrimidiner (Arzneimittelforschung 14, 373 (1964)).

56 mmol av dette utgangsmateriale ble behandlet i 100 ml pyridin med 4-klorosulfonyl-fenyleddiksyre i 2 timer ved 80°C. Felning med vandig saltsyre, forsåpning av dimethylamidfunksjonen med 3%-ig natronlut (6 timers kokning), varmfiltrering og felning med saltsyre ga etter omkrystallisasjon fra methylglycol-alkohol 14,2 g 4-[N-(5-neopentyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre med smeltepunkt 250°C. Omsetning av 19 mmol av det tilsvarende syreklorid (fremstilt med thionylklorid) med 28 mmol (S)-1- α -naphthylethylamin og 20 mmol triethylamin i 100 ml kloroform (1 times kokning), avdampning av oppløsningsmiddel, suspendering i vandig saltsyre og omkrystallisasjon fra pyridin-vann og derpå fra isopropanol-aceton-vann ga produktet med 46% av det teoretiske utbytte, smeltepunkt 166°C.

$[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ (c=1, kloroform).

Eksempel 6

S(-)-4-[N-(5-isopropoxy-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1- α -naphthylethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 4-[N-(5-isopropoxy-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyreklorid og (S)-1- α -naphthylethylamin.

Utbytte: 43% av det teoretiske, smeltepunkt 183°C.

Eksempel 7

4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-(2-pyridyl)-ethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 1-(2-pyridyl)-ethylamin. Acetonet ble imidlertid avdestillert, residuet suspendert i fortynnet saltsyre og ekstrahert med kloroform. Etter avdampning av kloroformen ble residuet opptatt i vandig natriumbicarbonatoppløsning, blandingen ble filtrert, filtratet syret, bunnfallet avsuget og opptatt i vandig ammoniakk. Oppløsningen ble filtrert over kull og syret med 20%-ig eddiksyre til pH 6. Bunnfallet ble omkrystallisert fra alkohol-vann.

Utbytte: 1,2 g med 1,4% vann, smeltepunkt 84°C.

Eksempel 8

4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-(2,2,2-trifluor)-fenylethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 1-fenyl-2,2,2-trifluorethylamin.

Utbytte: 30% av det teoretiske, smeltepunkt 168°C.

Eksempel 9

4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-cyano-benzylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 2-fenyl-glycin-nitril.

Utbytte: 13% av det teoretiske, smeltepunkt 140°C.

Eksempel 10

4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-(2-fenyl)-fenylethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 1-(2-bifenyl)-ethylamin, som ble erholdt fra 2'-fenyl-acetofenon ved reduserende aminering med ammoniumformiat ifølge Wallach-Leuckart.

Utbytte: 23% av det teoretiske med smeltepunkt 98°C.

133138

8

Eksempel 11

4-[N-(5-neopentyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-1-(N-methyl-3-indolyl)-ethylamid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 1-(1-methyl-3-indolyl)-ethylamin.

Eksempel 12

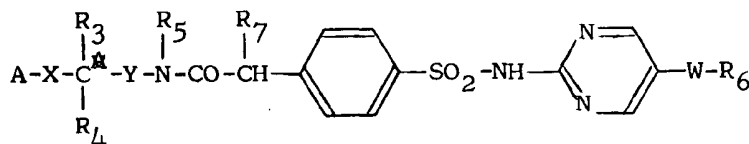
4-[N-(5-isobutyl-2-pyrimidinyl)-sulfamoyl]-fenyleddiksyre-2'-methyl-indolinid

Fremstillingen skjedde analogt med eksempel 1 med 2-methyl-indolin.

Utbytte: 40% av det teoretiske med smeltepunkt 171°C (hydrat).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ifølge patent nr. 131.835 ved fremstilling av nye sulfamoylpyrimidiner med blodsukkersenkende virkning, og som har den generelle formel:



I

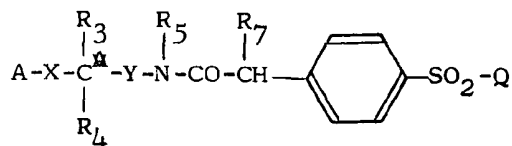
hvor

C^{A} , X, Y, R_4 , R_6 , R_7 og W er som angitt i hovedpatentet, A kan foruten å være som angitt i hovedpatentet, også være en nafthyl-, pyridyl-, 1-methyl-indolyl- eller 2-fenylfenylgruppe,

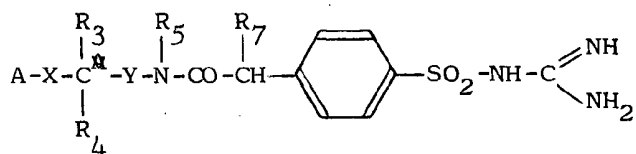
R_3 kan foruten å være som i hovedpatentet, også være cyano eller trifluormethyl, eller R_3 kan være en med substituenten C^{A} forbundet alkylengruppe med 2 eller 3 carbonatomer slik at der dannes indan eller tetrahydronafthalen, og R_5 kan, foruten å være som angitt i hovedpatentet, være en direkte binding til substituenten A, med det forbehold at en av substituentene A, R_3 eller R_5 må være som ovenfor spesielt angitt, såvel som salter av disse forbindelser med fysiologisk godtagbare baser,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

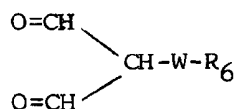
a) et eventuelt optisk aktivt sulfohalogenid av den generelle formel:



hvor C^{A} , X, Y, A, R_3 , R_4 , R_5 og R_7 er som ovenfor angitt, og Q er halogen, fortrinnsvis klor, omsettes med guanidin eller et salt derav, og den erholdte, eventuelt optisk aktive guanidinsulfonylforbindelse av den generelle formel:



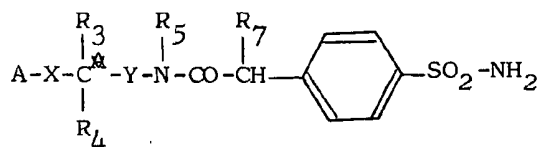
hvor substituentene har samme betydning som ovenfor, kondenseres under ringslutning med et substituert malondialdehyd av den generelle formel:



hvor W og R_6 er som ovenfor angitt, idet aldehydgruppen kan være funksjonelt endret, eller

b) det under a) anførte eventuelt optisk aktive sulfohalogenid omsettes med et 2-amino-5-W- R_6 -pyrimidin, hvor W og R_6 er som ovenfor angitt, eller

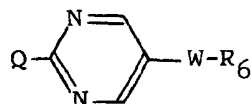
c) et eventuelt optisk aktivt sulfonamid av den generelle formel:



hvor C^{A} , X, Y, A, R_3 , R_4 , R_5 og R_7 er som ovenfor angitt, i fri form eller som alkalimetallsalt, omsettes med et pyrimidinderivat av den generelle formel:

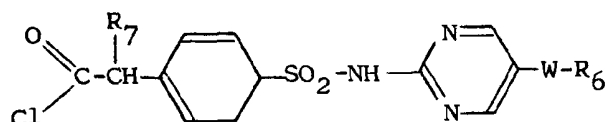
133138

10

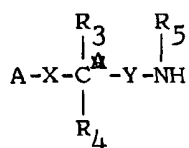


hvor W og R_6 er som ovenfor angitt, og Q er halogen, fortrinnsvis klor, eller

d) et syreklorid av den generelle formel:



hvor W, R_6 og R_7 er som ovenfor angitt, omsettes med et eventuelt optisk aktivt amin av den generelle formel:



hvor C^* , X, Y, A, R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor angitt, eller

e) et racemat av den generelle formel I underkastes en racemat-spaltning,

og at eventuelt den under a) til e) erholdte forbindelse overføres til et tilsvarende salt med en fysiologisk godtagbar uorganisk eller organisk base.