

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771548 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771548

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 16.05.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 16.05.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.11.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.05.1976 DE 2621958

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 02 300 6230 Frankfurt/Main 80, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hitzel, Volker, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Weyer, Rudi, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Pfaff, Werner, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Geisen, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bentseenisulfonyylivirtsa-aineet ja menetelmä niiden valmistamiseksi

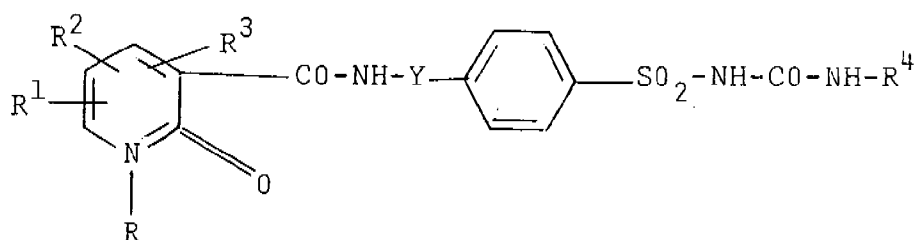
Bensensulfonyl-ureaämnen och förfarande för deras framställning

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa.

22

Bentseenisulfonyylivirtsa-aineet ja menetelmä niiden valmistamiseksi
- Bensensulfonylureaämnen och förfarande för deras framställning

Keksinnön kohteena ovat sulfonyylivirtsa-aineet, joilla on
kaava,



ja joilla on substanssina tai niiden suolojen muodossa verensokeria alentavia ominaisuuksia ja jotka saavat aikaan verensokeripitoisuuden voimakkaan ja kestävästi alenemisen.

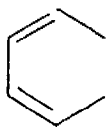
Kaavassa

R on alkyyli, alkoksialkyyli, alkenyyli, joissa on kulloinkin korkeintaan 6 hiiliatomia, sykloalkyyli, sykloalkenyyli, alkyylisykloalkyyli, alkyylisyklo-

alkenyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloalkenyylialkyyli, alkyylisykloalkyylialkyyli, alkyylisykloalkenyylialkyyli, joissa on kulloinkin 5-9 C-atomia,

fenyylä, joka on mahdollisesti mono- tai di-substituoitu alkyylillä tai alkoksilla, joissa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia tai halogeenilla, fenyylialkyylä, jossa on korkeintaan 3 hiiliatomia alkyylisosassa, ja joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu alkyylillä tai alkoksilla, joissa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia tai halogeenilla,

R^1 , R^2 , R^3 ovat vety, alkyylä, alkoksi, joissa on kulloinkin korkeintaan 2 hiiliatomia, halogeeni, R^1 ja R^2 ovat yhdessä myös



5,6-asemassa, mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai metyyllillä,

Y on alkyleeni, jossa on 2-3 C-atomia, edullisesti $-CH_2-CH_2-$

R^4 on alkyylä, jossa on 3-6 C-atomia,

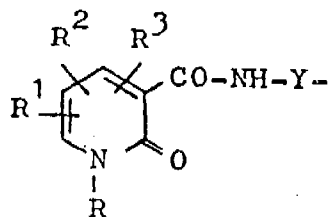
sykloalkyyli, alkyylisykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloalkenyyli, alkyylisykloalkenyyli, joissa on kulloinkin 5-9 C-atomia,

C_1-C_2 -alkyyliisyklopentyylimetyyli, sykloheksenyylimetyyli, kloorisykloheksyyli, bisykloheptenyylimetyyli, bisykloheptenyylimetyyli, bisykloheptenyli, bisykloheptyyli, nortrisyklyyli, adamantyyli, bentsyyli.

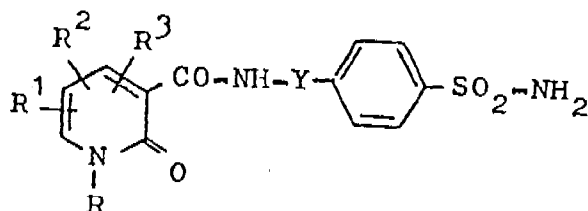
Edullisina pidetään yhdisteitä, joissa R on alkyylitähde ja erityisesti butyyliitähde, R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät edullisesti vety..

Keksinnön kohteena ovat edelleen menetelmät näiden sulfonylivirtsa-aineiden valmistamiseksi. Nämä menetelmät ovat tunnetut siitä, että

a) ryhmällä



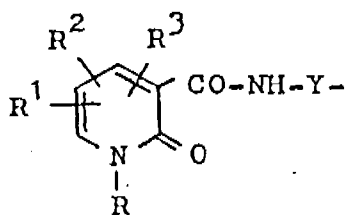
4-asemassa substituoitujen bentseenisulfonyyli-isosyanaattien, karbamiinihappoesterien, -tiolikarbamiinihappoesterien, -virtsa-aineiden, -semikarbatsidien tai -semikarbatsonien annetaan reagoida amiinin R^4-NH_2 tai sen suolojen kanssa tai sulfonamidien, joilla on kaava,



tai niiden suolojen annetaan reagoida R^4 -substituoitujen isosyanaattien, karbamiinihappoesterien, tiolikarbamiinihappoesterien, karbamiinihappohalogenidien tai virtsa-aineiden kanssa,

b) lohkaistaan vastaavasti substituoitua bentseenisulfonyyli-isovirtsa-aine-eetterit, -isotiovirtsa-aine-eetterit, -parabanihapot tai -halogeni-muurahaishappoamidiinit,

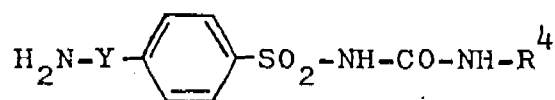
c)



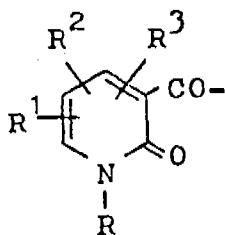
substituoiduissa bentseenisulfonyylitiovirtsa-aineissa korvataan rikkiatomi hapella,

d) hapetetaan vastaavat bentseenisulfonyyli- tai -sulfonyyli-virtsa-aineet,

e) bentseenisulfonyylivirtsa-aineisiin, joilla on kaava,



liitetään tähde,



f) vastaavasti substituoitujen bentseenisulfonyyli-halogeniidiin annetaan reagoida R^4 -substituoitujen virtsa-aineiden tai niiden alkalisuolojen kanssa tai vastaavasti substituoitujen bentseenisulfiinihappo-halogeniidiin tai, -happamien kondensatioaineiden läsnäollessa-, myös vastaavasti substituoitujen sulfiinihappojen tai niiden alkalisuolojen annetaan reagoida $\text{N}-\text{R}^4-\text{N}'$ -hydroksivirtsa-aineen kanssa, ja reaktiotuotteita käsitellään mahdollisesti suolan muodostamiseksi alkalisisilla aineilla.

Mainituilla bentseenisulfonyyli-karbamiinihappoestereillä tai -tiolikarbamiinihappoestereillä voi olla alkoholikomponentissa alkyylitähde tai aryyli-tähde tai myös heterosyklinen tähde. Koska tämä tähde lohkaistaan reaktiossa, ei sen kemiallisella rakenteella ole minkäänlaista vaikutusta lopputuotteen luonteeseen ja se voi sen johdosta vaihdella laajoissa rajoissa. Sama koskee $\text{N}-\text{R}^4$ -substituoituja karbamiinihappoestereitä tai vastaavia tiolikarbamiinihappoestereitä.

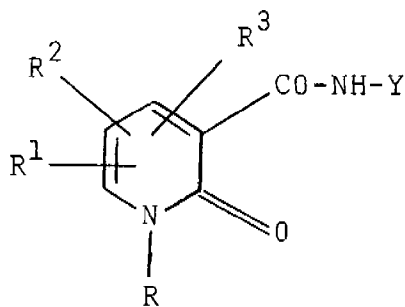
Karbamiinihappohalogeniideiksi soveltuvat ensisijaisesti kloridit.

Menetelmän lähtöaineina kysymykseen tulevat bentseenisulfonyylivirtsa-aineet voivat olla substituoimattomia virtsa-ainemolekyylin sulfonyyliryhmään nähden vastakkaisella puolella tai kerran tai erityisesti kaksi kertaa substituoituja. Koska nämä substituentit lohkaistaan reaktiolla amiinien kanssa, voi niiden luonne vaihdella laajoissa rajoissa. Alkyyli-, aryyli-, asyyli- tai heterosyklisesti substituoitujen bentseenisulfonyylivirtsa-aineiden ohella voidaan

myös käyttää bentseenisulfonyylikarbamoyyli-imidatsoleja ja vastaavanlaisia yhdisteitä tai bisbentseenisulfonyylivirtsaa-aineita, jotka voivat sisältää yhdessä typpi-atomeista vielä jonkin muun substituentin, esim. metyylin.

Tällaisia bis-(bentseenisulfonyyli)-virtsa-aineita tai myös N-bentseenisulfonyyli-N'-(asyylivirtsaa-aineita voidaan esim. käsitellä R^4 -substituoiduilla amiineilla ja saadut suolat kuumennetaan kohotettuihin lämpötiloihin, erityisesti yli 100°C :een yläpuolella oleviin lämpötiloihin.

Edelleen on mahdollista lähteä R^4 -substituoiduista virtsa-aineista tai sellaisista R^4 -substituoiduista virtsa-aineista, jotka on substituoitu vapaassa typpi-atomissa vielä kerran tai erityisesti kaksi kertaa, ja näiden annetaan reagoita



4 -asemassa substituoitujen bentseenisulfonamidien kanssa. Tällaisina lähtöaineina tulevat kysymykseen esim. N-sykloheksyyli-virtsaa-aine, vastaavat N'-asetyyli, N'-nitro, N'-sykloheksyyli, N',N'-difenyylili- (jolloin molemmat fenyyli-tähteet voivat myös olla substituoituja, sekä suoraan tai myös siltajäsenen kautta kuten $\text{-CH}_2\text{:n}$, -NH:n , -O:n tai -S:n kautta toisiinsa liittyneitä), N'-metyyli-N'-fenyyli-, N',N'-disykloheksyyli-virtsaa-aineet sekä sykloheksyyli-karbamoyyli-imidatsolit, -pyratsolit tai -triatsolit sekä sellaiset mainituista yhdisteistä, jotka sisältävät sykloheksyylin sijasta jonkin toisen R^4 :n määritelmän alueella olevan substituentin.

Lähtöaineina mainittujen bentseenisulfonyyli-parabanihappojen, -isovirtsaa-aine-eetterien, -isotiovirtsaa-aine-eetterien tai -halogeenimuurahaishappoamidiinien lohkaiseminen tapahtuu tarkoituksenmukaisesti alkalisen hydrolyysin avulla. Isovirtsa-aine-eetterit voidaan myös lohkaista happamassa väliaineessa hyvällä menestyksellä.

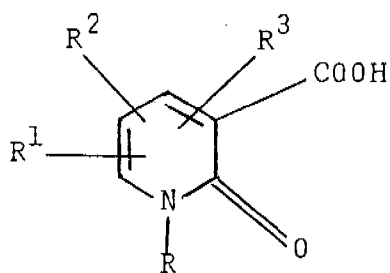
Rikkiatomin korvaaminen happiatomilla vastaavasti substituoitujen bentseenisulfonyylitiovirtsaa-aineiden virtsa-aineryhmittymässä

voidaan suorittaa tunnetulla tavalla esim. oksidien tai raskasmetallien suolojen avulla tai myös käyttämällä hapetusaineita, kuten vetyperoksidia, natriumperoksidia, typpihappoa tai permanganaatteja.

Tiovirtsa-aineista voidaan myös poistaa rikki käsittelemällä fosgeenilla tai fosforipentakloridilla. Välivaiheena saadut kloorimuurahaishappoamidiinit tai karbodi-imidit voidaan muuttaa sopivilla toimenpiteillä kuten saippuoimalla tai käsittelemällä vedellä, bentseenisulfonyylivirtsa-aineiksi.

Bentseenisulfinyyli- tai bentseenisulfenyylivirtsa-aineiden hapetus tapahtuu sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, edullisesti hapetusaineilla kuten permanganaatilla tai vetyperoksidilla.

Asyyliähteen liittäminen bentseenisulfonyylivirtsa-aineisiin menetelmän e) mukaisesti tapahtuu tarkoituksenmukaisesti allaolevan kaavan mukaisen hapon reaktiivisen johdannaisen avulla,



Johdannaisina tulevat kysymykseen esim. halogeeniidit tai sekoitetut anhydridit.

Keksinnön mukaisten menetelmien suoritusmuodot voivat vaihdella yleensä laajalti riippuen reaktio-olosuhteista ja ne voidaan sovittaa kulloistenkin olosuhteiden mukaan. Esim. voidaan reaktiot suorittaa ilman liuottimia tai liuottimien läsnäollessa, huoneenlämpötilassa tai kohotetussa lämpötilassa.

Aina lähtöaineiden luonteen mukaan voidaan käyttämällä yhtä tai toista kuvatuista menetelmistä saada yksittäisissä tapauksissa haluttua yksilöllistä bentseenisulfonyylivirtsa-ainetta saantojen ollessa vähäisiä, tai k.o. menetelmät eivät ole sopivia aineen synteesiin. Tällaisissa suhteellisen harvoin esiintyvissä tapauksissa ei asiantuntijalle tuota mitään vaikeuksia syntetisoida haluttu tuote käyttäen jotakin muuta kuvatuista menetelmätavoista.

Kuvattujen bentseenisulfonyylivirtsa-aineiden verensokeria alentava vaikutus voidaan todeta siten, että annetaan niitä vapaina yhdisteinä tai natriumsuolojen muodossa annostuksen ollessa 10 mg/kg

normaalisti ravituille kaniineille ja verensokerin arvo määritetään Hagedorn-Jensen'in tunnetun menetelmän mukaan tai autoanalyysaattorilla pitemmän ajanjakson aikana.

Asyyliaminoalkyylibentseenisulfonyylivirtsa-aineilla, jotka sisältävät asyyliitähteessä amidiryhmän, ja joita on myös jo kuvattu (saksalainen patenttihakemus 2 230 543), ei kuitenkaan ollut niin voimakasta ja kauan kestävästä verensokeria alentavaa vaikutusta kuin keksinnön mukaisilla yhdisteillä.

Esilläolevassa keksinnössä kuvattuja bentseenisulfonyylivirtsa-aineita tulisi käyttää edullisesti oraalisesti annettavien valmisteiden, joilla on verensokeria alentava vaikutus, valmistukseen ja sokeritaudin hoitoon tai niitä voidaan antaa sellaisenaan tai niiden suolojen muodossa tai aineiden läsnäollessa, jotka johtavat suolanmuodostukseen. Suolanmuodostamiseksi voidaan käyttää esim. alkalisia aineita kuten alkali- tai maa-alkalihydroksideja, -karbonaatteja tai -bikarbonaatteja.

Lääketietellisinä valmisteina tulevat kysymykseen edullisesti tabletit, jotka sisältävät menetelmätuotteiden ohella tavanomaisia kantaja- ja apuaineita kuten talkkia, tärkkelystä, maitosokeria, traganttia tai magnesiumstearaattia.

Valmiste, joka sisältää kuvattuja bentseenisulfonyylivirtsa-aineita vaikuttavana aineena, esim. tabletti tai jauhe ilman lisäaineita tai lisäaineiden kanssa, saatetaan tarkoituksenmukaisesti sopivasti annosteltuun muotoon. Annostukseksi on tällöin valittava sellainen annos, joka on sovitettu käytetyn bentseenisulfonyylivirtsa-aineen vaikutuksen ja halutun vaikutuksen mukaisesti. Tarkoituksenmukaisesti on annostus yhtä yksikköä kohden noin 1-100 mg, edullisesti 5-20 mg, kuitenkin voidaan käyttää myös tämän yläpuolella tai alapuolella olevia annostusyksiköjä, jotka mahdollisesti voidaan ennen antoa jakaa tai moninkertaistaa.

Keksinnön mukaisia sulfonyylivirtsa-aineita voidaan käyttää sekä yksinään sokeritaudin hoitoon että myös kombinaationa muiden oraalistien antidiabeettisten lääkeaineiden kanssa. Tällaisina eivät tule kysymykseen ainoastaan verensokeria alentavat sulfonyylivirtsa-aineet, vaan myös yhdisteet, joilla on erilainen kemiallinen rakenne, kuten esim. biguanidit, erityisesti fenyyli-etyyli-biguanidi tai dimetyyli-biguanidi.

Seuraavat esimerkit osoittavat muutamia niistä lukuisista menetelmävaihtoehtoista, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten sulfonyylivirtsa-aineiden synteisiin. Niiden ei ole kuitenkaan tar-

koitus asettaa rajoituksia keksinnön kohteelle.

Esimerkki 1.

N-(4-(β -(1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-sykloheksyyli-virtsaa-aine

2,9 g 4-(β -(1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonamidia (sp. 235-237°, valmistettu 4-(β -aminoetyyli)-bentseenisulfonamidista ja 1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiinihapon sekoitetusta anhydridistä laimennetussa asetonissa) keitetään 100 ml:ssa asetonia/100 ml:ssa dioksaania, 2,5 g:n jauhattua kaliumkarbonaattia kanssa 3 tunnin ajan sekoittaen ja paluujäähdyttään. Lopuksi lisätään 1,4 g sykloheksyyli-isosyanaattia ja sekoitetaan 8 tunnin ajan kiehumislämpötilassa. Sitten liuotin tislataan alennetussa paineessa, jäännökseen lisätään vettä, suodatetaan, suodos saatetaan happameksi, tuote imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen laimennetusta etanolista. Saatu N-(4-(β -(1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-sykloheksyyli-virtsaa-aine sulaa 210-212°C:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

N-(4-(β -(1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-(4-metyylisykloheksyylivirtsaa-ainetta), jonka sp. on 225-227° laimennetusta etanolista.

N-(4-(β -(1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-siobutyli-virtsaa-ainetta, jonka sp. on 220-222° (etanolista).

N-(4-(β -(1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-(4-etyylisykloheksyyli)-virtsaa-ainetta, jonka sp. on 202-204° (etanolista).

Esimerkki 2.

N-(4-(β -(1-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-sykloheksyyli-virtsaa-aine

3,5 g 4-(β -(1-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonamidia (sp. 196-198°, valmistettu 4-(β -aminoetyyli)-bentseenisulfonamidista ja 1-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihapon sekoitetusta anhydridistä) kuumennetaan 70 ml:ssa asetonia 2,5 g:n jauhattua potaskaa kanssa paluujäähdyttään 3 tunnin ajan sekoittaen kiehuvana. Lopuksi lisätään 1,2 g sykloheksyyli-

isosyanaattia ja sekoitetaan edelleen 8 tunnin ajan kiehumislämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen imusuodatetaan, käsitellään kiinteätä ainetta lämpimällä vedellä, suodatetaan ja saatetaan suodos happameksi. Saostettu tuote kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saatu $N-(4-(\beta-(1\text{-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-sykloheksyyli-virtsaa-aine)}$ sulaa $192-194^{\circ}\text{C:ssa}$.

Vastaavalla tavalla saadaan $N-(4-(\beta-(1\text{-bentsyyli-1,2-dihydro-2-oksonikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-metyyli-sykloheksyyli-virtsaa-aine)}$, jonka sp. on $162-164^{\circ}$ (isopropanolista), $N-(4-(\beta-(1\text{-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-etyylisykloheksyyli-virtsaa-aine)}$, jonka sp. on $164-166^{\circ}$ (laimennetusta metanolista).

Esimerkki 3.

$N-(4-(\beta-(1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-sykloheksyylivirtsaa-aine)}$

6,0 g $4-(\beta-(1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonamidia}$ (sp. $215-216^{\circ}\text{C}$, valmistettu $4-(\beta\text{-amino-etyyli})\text{-bentsyyylisulfonamidista}$ ja $1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappokloridista}$) suspensoidaan 60 ml:aan asetonia. Sen jälkeen kun on lisätty 8,55 ml 2n natronlipeätä jäähdytetään 0°C:een . Sekoittaen tiputetaan 2,35 g sykloheksyyli-isosyanaattia 5 ml:ssa asetonia ja sekoitetaan 1 tunnin ajan 0°C:ssa ja 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen laimennetaan vedellä, kunnes saavutetaan kaksinkertainen tilavuusmäärä, suodatetaan ja saatetaan liuos happameksi 2 n suolahapolla. Sakka saostetaan uudelleen laimennetusta ammoniakki-liuoksesta laimennetulla suolahapolla, sekoitetaan natriumbikarbonaatti-liuoksen kanssa ja kiteytetään uudelleen metanolista. Näin saatu $N-(4-(\beta-(1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-sykloheksyylivirtsaa-aine)}$ sulaa $189-190^{\circ}\text{C:ssa}$.

Vastaavalla tavalla saadaan

$N-(4-(\beta-(1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-metyylisykloheksyyli-virtsaa-aine)}$, jonka sp. on $209-210^{\circ}$ (metanoli/dioksaanista),

$N-(4-(\beta-(1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-butyli-virtsaa-aine)}$, jonka sp. on $170-171^{\circ}\text{C}$ (metanoli/dioksaanista).

$N-(4-(\beta-(1\text{-propyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-N'-(4-sykloheksyylivirtsaa-aine)}$, sp. $190-191^{\circ}\text{C}$ (laimeasta etanolista), vastaavasta sulfonamidista, sp. $182-183^{\circ}\text{C}$, ja

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-isobutyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-sykloheksyylivirtsaa-aine}$, sp. 181-183°C (laimesta etanolista), vastaavasta sulfonamidista, sp. 124-127°C.

Esimerkki 4.

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-sykloheksyylivirtsaa-aine}$

2,0 g 4- $\langle \beta - \langle 1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli} \rangle\text{-bentseenisulfonyyli}$ karbamiinihappometyyliesteriä (sp. 160-161°C, valmistettu 4- $\langle \beta - \langle 1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli} \rangle\text{-bentseenisulfonamidista}$ ja kloorimuuraishappometyyliesteristä) kuumennetaan 30 ml:ssa dioksaania 1,5 g:n sykloheksyyliamiinia kanssa paluujäähdyttären 2 tunnin ajan lievästi kiehuvana. Lopuksi liuotin haihdutetaan vakuuissa, jäännös saostetaan laimennetusta ammoniakki-liuoksesta laimennetulla suolahapolla uudelleen, imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen metanolista.

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-sykloheksyylivirtsaa-aine}$ sulaa 189-190°C:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan 4- $\langle \beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-oksonikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli} \rangle\text{-bentseenisulfonyyli}$ karbamiinihappometyyliesteristä (sp.: 198-200°C).

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-syklopentyyli-metyyli-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 153-155°C (asetonista),

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-sykloheksyyli-metyyli-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 123-125°C (etikkaesteristä),

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-adamantyyli-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 182-184°C (etikkaesteri-dimetyyli-formamidista),

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-norbornyyli-metyyli-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 162-164°C (etikkaesteri-metanolista),

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-heksyyli-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 98-99°C (etikkaesteri-metanolista),

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-(3-metyylisyklopentyyli-metyyli)-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 118-119°C (etikkaesteri-metanolista).

N- $\langle 4-(\beta - \langle 1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido} \rangle\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli} \rangle\text{-N'-norbornyyli-virtsaa-aine}$, jonka sp. on 154-155°C (metanoli-dioksaanista),

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-(4-kloorisykloheksyyli)-virtsa-aine, jonka sp. on 133-135°C (metanolista),

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'- Δ^3 -sykloheksenyyli-metyyli-virtsa-aine, jonka sp. on 122-124°C (metanolista).

Esimerkki 5.

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-sykloheksyyli-virtsa-aine

7,6 g 4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonamidia (sp. 162-163°C, valmistettu 4-(β -aminoetyyli)-bentseenisulfonamidista ja 1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappokloridista kloroformi/soodaliuoksessa) kuumennetaan 100 ml:ssa asetonia ja 50 ml:ssa dioksaania 5,5 g:n jauhettua potas-kaa kanssa 3 tunnin ajan sekoittaen ja paluujäähdyttäen. Lopuksi lisätään 2,5 g sykloheksyyli-isosyanaattia ja sekoitetaan edelleen 6 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan vedellä, suodatetaan ja saatetaan happameksi 2 n suolahapolla. Muodostunut sakka imusuodatetaan, saostetaan uudelleen laimennetusta ammoniakki-liuoksesta laimennetulla suolahapolla ja kiteytetään uudelleen metanolista.

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-sykloheksyyli-virtsa-aine sulaa 187-179°C:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-(4-metyylisykloheksyyli)-virtsa-aine, jonka sp. on 159-160°C (metanoli-dioksaanista),

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-butyyli-virtsa-aine, jonka sp. on 139-141°C (metanolista),

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'- Δ^3 -sykloheksenyyli-virtsa-aine, jonka sp. on 169°C (metanoli-dimetyyli-formamidista),

N-(4-(β - (1-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido))-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'-isobutyyli-virtsa-aine, jonka sp. on 141-142°C (metanoli-dimetyyli-formamidista),

$N-(4-(\beta-(1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'-(4\text{-etyylisykloheksyyli})\text{-virtsa-aine}$, jonka sp. on $159-161^{\circ}\text{C}$ (metanolista),

$N-(4-(\beta-(1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-sykloheptyyli-virtsa-aine}$, jonka sp. on $149-151^{\circ}\text{C}$ (metanolista),

$N-(4-(\beta-(1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-syklo-oktyyli-virtsa-aine}$, jonka sp. on $134-136^{\circ}\text{C}$ (metanolista),

$N-(4-(\beta-(1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-propyyli-virtsa-aine}$, jonka sp. on $149-151^{\circ}\text{C}$ (metanolista),

$1N-(4-(\beta-(1\text{-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-bentsyyli-virtsa-aine}$, jonka sp. on $162-163^{\circ}\text{C}$ (metanoli-dimetyyliformamidista).

Esimerkki 6.

$N-(4-(\beta-(1,2\text{-dihydro-1-(2-(3,4-dimetoksifenyyli})\text{-etyyli})-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-sykloheksyyli-virtsa-aine}$

5,7 g 1,2-dihydro-1-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-2-okso-nikotiinihappoa liuotetaan yhdessä 6,3 ml:n trietyyliamiinia kanssa 100 ml:aan tetrahydrofuraania, jäädytetään 0°C :een ja sekoittaen lisätään tipoittain 1,5 ml kloorimuuraishappometyyliesteriä. Sekoitetaan 30 min. ajan 0°C :ssa, lisätään sitten annoksittain 4,75 g $N-(4-(\beta\text{-aminoetyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-sykloheksyyli-virtsa-ainetta}$ ja sekoitetaan 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Suspensio tiivistetään vakuuissa ja jäljellejäävä jäännös liuotetaan laimennettuun ammoniakki-liuokseen. Suodattamisen jälkeen saatetaan happameksi laimennetulla suolahapolla. Tuote imusuodatetaan ja kiteytetään uudelleen metanoli-dioksaanista. Näin saatu $N-(4-(\beta-(1,2\text{-dihydro-1-(2-(3,4-dimetoksifenyyli})\text{-etyyli})-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-sykloheksyyli-virtsa-aine}$ sulaa $199-201^{\circ}\text{C}$:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan 1,2-dihydro-1-(2-metoksietyyli)-2-oksonikotiinihaposta

$N-(4-(\beta-(1,2\text{-dihydro-1-(2-metoksi-etyyli)-2-okso-nikotiiniamido})\text{-etyyli})\text{-bentseenisulfonyyli})\text{-}N'\text{-sykloheksyyli-virtsa-aine}$, jonka sp. on $127-128^{\circ}\text{C}$ (metanolista).

Vastaavalla tavalla saadaan 1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-1-(2-fenyylietyyli)-2-okso-nikotiinihaposta

$N-(4-(\beta-(1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-1-(2-fenyylietyyli)-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-aine, jonka sp. on 185°C (hajoten) etikkaesteri-diisopropyylieetteristä). Vastaavalla tavalla saadaan 1-butyli-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihaposta,

$N-(4-(\beta-(1-butyli-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-aine, jonka sp. on $148-150^{\circ}\text{C}$ (etikkaesteri-metanolista).

Vastaavalla tavalla saadaan 1-allyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihaposta

$N-(4-(\beta-(1-allyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-aine, jonka sp. on $155-157^{\circ}\text{C}$ (metanolista).

Vastaavalla tavalla saadaan 1-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-kinoliini-3-karbonihaposta $N-(4-(\beta-(1-bentsyyli-1,2-dihydro-2-okso-kinoliini-3-karboksi-amido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-aine, jonka sp. on $190-193^{\circ}\text{C}$ (metanolista).

Esimerkki 7.

$N-(4-(\beta-(1-sykloheksyylimetyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-aine

3,8 g 1-sykloheksyylimetyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappokloridia (raaka-sulamispiste on $116-118^{\circ}\text{C}$, valmistettu 1-sykloheksyylimetyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihaposta ja tionyylikloridista) lisätään sekoittaen annoksittain suspensioon, jossa on 4,75 g $N-(4-(\beta\text{-aminoetyyli})-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-ainetta 50 ml:ssa pyridiiniä. Sekoitetaan 3 tunnin ajan $50-60^{\circ}\text{C}$:ssa ja pyridiini tislataan vakuuissa. Jäännös liuotetaan laimennettuun ammoniakki-liuokseen, liuos suodatetaan lisäten hiiltä ja suodos saatetaan happameksi. Saostettu $N-(4-(\beta-(1-sykloheksyylimetyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiiniamido)-etyyli)-bentseenisulfonyyli)-N'$ -sykloheksyyli-virtsaa-aine kiteytetään uudelleen metanolista ja se sulaa $138-140^{\circ}\text{C}$:ssa.

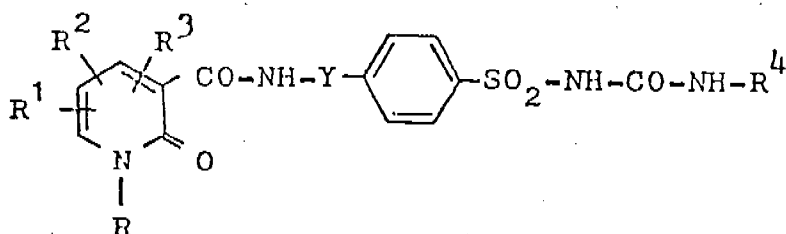
Vastaavalla tavalla saadaan

1,2-dihydro-1-(2-p-tolyyli-etyyli)-2-okso-nikotiinihappokloridista
(raaka-sulamispiste on 110-112°C)

N-(4-(β -[1,2-dihydro-1-(2-p-tolyyli-etyyli)-2-okso-nikotiiniamido]-
etyyli)-bentseenisulfonyyli]-N'-sykloheksyyli-virtsä-aine, jonka
sp. on 182-184°C (metanoli-dimetyyliformamidista).

Patenttivaatimukset.

1. Bentseenisulfonyylivirtsa-aineet, joilla on kaava,



jossa

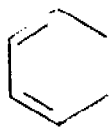
R on alkyyli, alkoksialkyyli, alkenyyli, joissa on kulloinkin korkeintaan 6 hiiliatomia,

sykloalkyyli, sykloalkenyyli, alkyylisykloalkyyli, alkyylisykloalkenyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloalkenyylialkyyli, alkyylisykloalkyylialkyyli, alkyylisykloalkenyylialkyyli, joissa on kulloinkin 5-9 hiiliatomia,

fenyyl, joka on mahdollisesti mono- tai di-substituoitu alkyylillä tai alkoksilla, joissa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia tai halogeenilla,

fenyylialkyyli, jossa on korkeintaan 3 hiiliatomia alkyylisosassa, ja joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu alkyylillä tai alkoksilla, joissa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia, tai halogeenilla,

R^1 , R^2 , R^3 merkitsevät vetyä, alkyyliä, alkoksia, joissa on kulloinkin korkeintaan 2 hiiliatomia, halogeenia, R^1 ja R^2 ovat myös yhdessä,



5,6-asemassa, mahdollisesti substituoitu halogeenilla tai metyyllillä,

Y on alkyleeni, jossa on 2-3 C-atomia, edullisesti $-CH_2-CH_2-$,

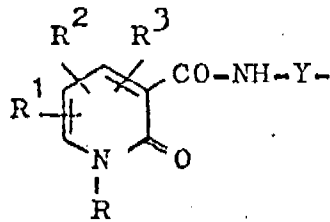
R^4 on alkyyli, jossa on 3-6 C-atomia,

sykloalkyyli, alkyylisykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, sykloalkenyyli, alkyylisykloalkenyyli, joissa on kulloinkin 5-9 C-atomia, C_1-C_2 -alkyyylisyklopentyylimetyyli, sykloheksenyyylimetyyli, kloorisykloheksyyli, bisykloheptenyyylimetyyli, bisykloheptyylimetyyli, bisykloheptenyyli, bisykloheptyyli, nortrisyklyyli, adamantyyli, bentsyyli,

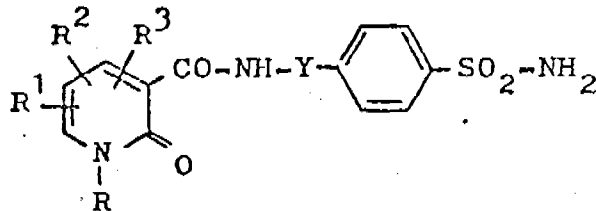
ja niiden suolat.

2. Tapa valmistaa patenttivaatimuksen 1 mukaisia bentseeni-sulfonyylivirtsaa-aineita tai niiden suoloja, t u n n e t t u siitä, että

a) ryhmällä



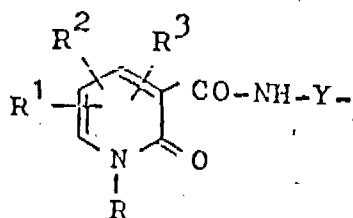
4-asemassa substituoitujen bentseenisulfonyyli-isosyanaattien, karbamiinihappoesterien, -tiolikarbamiinihappoesterien, -virtsa-aineiden, -semikarbatsidien tai -semikarbatsonien annetaan reagoida amiinin R^4-NH_2 tai sen suolojen kanssa tai sulfonamidien, joilla on kaava,



tai niiden suolojen annetaan reagoida R^4 -substituoitujen isosyanaattien, karbamiinihappoesterien, tiolikarbamiinihappoesterien, karbamiinihappohalogenidien tai virtsa-aineiden kanssa,

b) vastaavasti substituoitujen bentseenisulfonyyli-isovirtsaa-aine-eetterit, -isotiovirtsaa-aine-eetterit, -parabanihapot tai -halogeenimuurahaishappoamidiinit lohkaistaan,

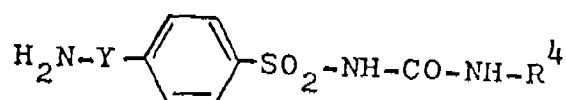
c)



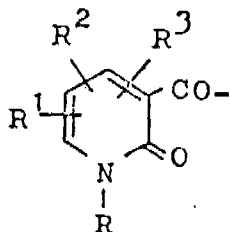
substituoiduissa bentseenisulfonyylitiovirtsaa-aineissa korvataan rikkiatomi hapella,

d) vastaavat bentseenisulfinyyli- tai -sulfenyylivirtsaa-aineet hapetetaan,

e) bentseenisulfonyylivirtsaa-aineisiin, joilla on kaava,



liitetään tähde,



f) annetaan vastaavasti substituoitujen bentseenisulfonyyli-halogenidien reagoita R^4 -substituoitujen virtsa-aineiden tai niiden alkalisuolojen kanssa tai annetaan vastaavasti substituoitujen bentseeni-sulfiinihappo-halogenidien tai, -happamien kondensaatio-aineiden läsnäollessa-, myös vastaavasti substituoitujen sulfiini-happojen tai niiden alkalisuolojen reagoita $N-R^4-N'$ -hydroksi-virtsaa-aineen kanssa ja reaktiotuotteita käsitellään mahdollisesti suolanmuodostamiseksi alkaalisilla aineilla.

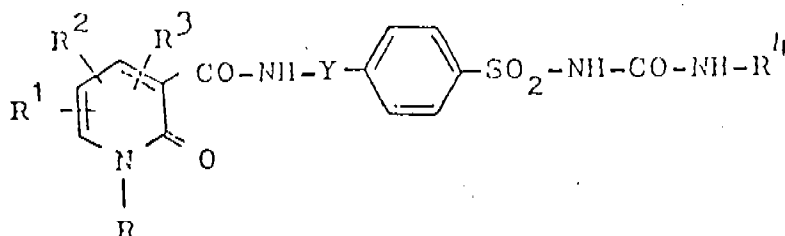
3. Lääkeaineet, jotka koostuvat patenttivaatimuksen 1 mukaisesta bentseenisulfonyylivirtsa-aineesta tai yhdestä sen suoloista tai jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista bentseenisulfonyylivirtsa-ainetta tai yhtä sen suoloista.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisen lääkeaineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1 ilmoitetun kaavan mukainen bentseenisulfonyylivirtsa-aine tai yksi sen suoloista saatetaan antomuotoon.

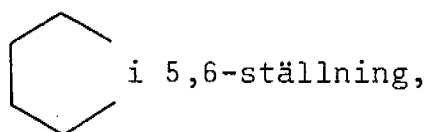
5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten bentseenisulfonyylivirtsa-aineiden tai niiden suolojen käyttö lääkeaineina tai lääkeaineissa.

Patentkrav:

1. Bensensulfonylkarbamider med formeln:



i vilken symbolerna har följande betydelser: R alkyl, alkoxialkyl, alkenyl med vardera upp till 6 C-atomer, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkylcykloalkyl, alkylcykloalkenyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenylalkyl, alkylcykloalkylalkyl, alkylcykloalkenylalkyl med vardera 5-9 C-atomer; fenyl, som eventuellt är mono- eller di-substituerad med alkyl eller alkoxi med vardera upp till 4 C-atomer eller med halogen; fenylalkyl med upp till 3 C-atomer i alkylidenen, som eventuellt är substituerad med alkyl eller alkoxi med vardera upp till 4 C-atomer eller mono- eller di-substituerad med halogen; R^1 , R^2 , R^3 väte, alkyl, alkoxi med vardera upp till 2 C-atomer, halogen, R^1 och R^2 tillsammans också



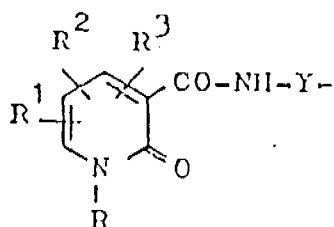
i 5,6-ställning,

eventuellt substituerad med halogen eller metyl; Y alkylen med 2-3 C-atomer, företrädesvis $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R^4 alkyl med 3-6 C-atomer; cykloalkyl, alkylcykloalkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkenyl, alkylcykloalkenyl med vardera 5-9 C-atomer; C_1-C_2 alkylcyklopentylmetyl, cyklohexenylmetyl, klorcyklohexyl, bicykloheptenmetyl, bicykloheptylmetyl, bicykloheptenyl, bicykloheptyl, nortricyklyl, adamantyl, bensyl och deras salter.

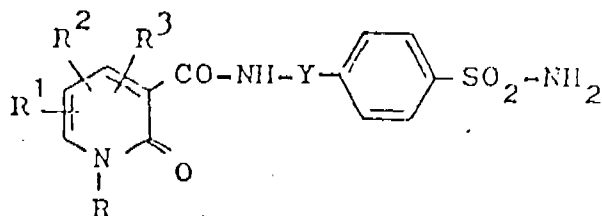
2. Förfarande för framställning av bensensulfonylkarbamider med den i patentkravet 1 angivna formeln eller deras salter, k ä n -

ne te c k n a t därav, att

a) med gruppen:



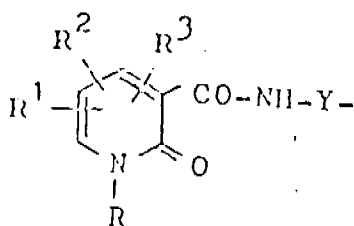
i 4-ställning substituerade bensensulfonyl-isocyanat, -karbaminsyra-
estrar, -tiolkarbaminsyraestrar, -karbamider, -semikarbazider eller
-semikarbazoner omsätts med en amin R^4-NH_2 eller dess salter eller
sulfonamider med formeln:



eller deras salter med R^4 -substituerade isocyanat, karbaminsyra-
estrar, tiolkarbaminsyraestrar, karbaminsyrahalogenider eller
karbamider,

b) att motsvarande substituerade bensensulfonyl-isokarbamid-
etrar, -isotiokarbamidetrar, -parabansyror eller -halogenmyrsyra-
amidiner spaltas,

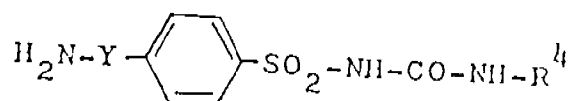
c) att svavelstomen i



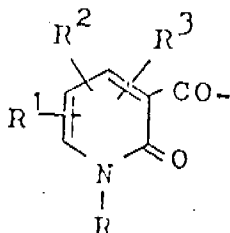
substituerade bensensulfonyltiokarbamider ersätts med syre,

d) att motsvarande bensensulfinyl- eller -sulfenylkarbamider oxideras,

e) att gruppen:



införs i bensensulfonylkarbamider med formeln:



f) att motsvarande substituerade bensensulfonylhalogenider omsätts med R⁴-substituerade karbamider eller deras alkalialter, eller att motsvarande substituerade bensensulfinsyra-halogenider eller, i närvaro av sura kondensationsmedel, motsvarande substituerade sulfinsyror eller deras alkalialter, omsätts med N-R⁴-N'-hydroxi-karbamid, och att reaktionsprodukterna eventuellt behandlas med alkaliska medel för saltbildning.

3. Läkemedel, bestående av eller innehållande en bensensulfonylkarbamid enligt patentkravet 1 eller ett av dess salter.

4. Förfarande för framställning av läkemedel enligt patent-

kravet 3, k ä n n e t . e c k n a t därav, att en bensensulfonylkarbamid med den i patentkravet 1 angivna formeln eller ett av dess salter bringas i en lämplig doseringsform.

5. Användning av bensensulfonylkarbamider enligt patentkravet 1 eller deras salter som resp. i läkemedel.