

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83249

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.12.1971 (P. 152036)

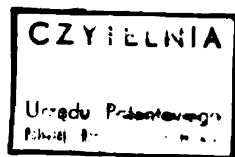
Pierwszeństwo: 10.12.1970 dla zastrz. 1—4
Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.09.1976

MKP C07d 35/10

Int. Cl.²
C07D 217/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania sulfonilomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania sulfonilomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną atomem chloru lub bromu lub grupą metylową albo trójfluorometylową oraz ich soli 5 metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, oznaczających się bardzo dobrym działaniem obniżającym poziom cukru we krwi nawet w niewielkich dawkach posiadających przy tym bardzo małą toksyczność.

Z opisu patentowego nr (nr Pat. 81112) znane są sulfonilomoczniki o tym samym wzorze, oraz sposób ich wytwarzania.

Nieoczekiwanie jednak stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać w nowy alternatywny sposób.

W tym celu według wynalazku sulfonamid o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie lub jego sól alkaliczną wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę aminową lub ewentualnie podstawioną grupę alkilową, aralkilową lub aryłową grupę hydroksylową lub alkilomerkapto.

Reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności nieorganicznej zasady, np. węgla potasowego, w stanie stopionym np. w temperaturze 50°—200°C lub w obojętnym rozpuszczalniku, jak dwumetyloformamid, korzystnie w obecności zasady, np. al-

2

koholanu metalu alkalicznego, w niskich temperaturach np. 0°—50°C.

W reakcji może jednak za rozpuszczalnik służyć sama cykloheksyloamina, poza tym korzystne jest 5 prowadzenie reakcji w obecności przyspieszacza reakcji, np. w obecności soli cykloheksyloaminy, takiej jak octan.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzać w ich sole metali alkalicznych i metali 10 ziem alkalicznych.

Substancje wyjściowe stosowane w sposobach według wynalazku są częściowo nowe i można je wytwarzać znanymi metodami. Tak, np. sulfonamid o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez reakcję 1,2,3,4-tetrahydroizochinolono-7-sulfonamidu z 15 odpowiednim halogenkiem kwasowym, przy czym sulfonamid otrzymuje się za pomocą hydrolizy z 2-acylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolono-7-sulfonamidu, lub przez reakcję halogenku odpowiedniego kwasu sulfonowego z amoniakiem.

Halogenek kwasu sulfonowego otrzymuje się również przez sulfochlorowanie odpowiedniej 2-acylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny lub z odpowiedniej 2-acylo-7-amino-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny lub jej soli za pomocą zmodyfikowanej 20 reakcji Sandmeyer (patrz Chem. Ber. 90, 841 1957)).

Jak już wspomniano związki otrzymywane sposobem według wynalazku odznaczają się bardzo 30

dobrym działaniem obniżającym poziom cukru w krwi, przy bardzo niskiej toksyczności.

Działanie obniżające poziom cukru w krwi, związków otrzymywanych sposobem według wynalazku przewyższa znacznie działanie produktu znanego w handlu pod nazwą Chlorpropamid. Wynika to w sposób oczywisty z następujących badań.

Badaniom poddano sole sodowe niżej przytoczonych związków:

A = 1-[2-(2-fenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika,

B = 1-[2-(2-p-chlorofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika,

C = 1-[2-(2-p-bromofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika,

D = 1-[2-(2-p-metylofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika i

E = 1-[2-(2-p-trójfliuorometylofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika.

Jako substancję porównawczą przyjęto

F = sól sodowa N-(4-chlorobenzenosulfonyl)-N'-n-propylomocznika.

Po dawce stosowanej doustnie szczurom samcom (nakarmionym), o przeciętnej wadze ciała 180 g oznaczono w procentach maksymalne obniżenie zawartości cukru we krwi. Sole sodowe substancji A—F zawieszono w metylocelulozie i za pomocą sondy wprowadzano doustnie. Krew do oznaczania zawartości cukru pobierano co godzinę z ogona zwierząt (na próbę 20 μ l).

Oznaczanie zawartości glukozy wykonywano automatycznie na Technicon-Autoanalyzer [U. Harding i G. Heinzel, Zeitschrift f. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7, 640—643(1969)] metodą heksokinazy (fosforylowanie glukozy za pomocą ATP do 6-fosforanu glukozy i następnie redukcję za pomocą dehydrogenazy 6-fosforanu glukozy do 6-fosforanu glukonianu, przy czym pomiar jednocześnie powstającego NADPH_2 z NADP zachodził fotometrycznie przy 334 m μ).

Ostrą dożylną toksyczność soli sodowych związków A—F oznaczano na grupach składających się z 10 białych, zwawych myszy z własnej hodowli, o wadze ciała 18—25 g. Substancje podawano myszom, będącym od 16 godzin naczczo. Każdy związek badano co najmniej w 4 dawkach, stosując 10 zwierząt/dawkę. W tym celu sól sodową rozpuszczoną w 0,01 n ługu sodowym wstrzykiwano do żyły w ogonie zwierzęcia. DL_{50} dawkę przy której podawaniu dożylnym 50% zwierząt padło w ciągu 7 dni, oznaczano metodą Lichtfielda i Wilcoxon'a.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można znanymi metodami przeprowadzić w znane farmaceutyczne formy użytkowe. Ze względu na wskazania tych związków wchodzi w rachubę głównie tabletki i kapsułki żelatynowe. Średnia dawka jednostkowa wynosi w terapii ludzi 1—20 mg, korzystnie 5 mg.

Następująca tablica zawiera otrzymane wyniki:

Substancja	Dawka mg/kg doustna	Maksymalne obniżenie cukru we krwi w %	LD_{50} mg/kg dożylnie
A	0,62	—16	328
B	0,62	—18	270
C	0,62	—16	283
D	0,62	—11	283
E	0,62	—28	290
F	10,00	—20	400

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 1-[2-(2-fenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznik.

0,53 g (1,45 milimola) soli sodowej 2-(2-fenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,21 g (1,45 milimola) cykloheksylomocznika ogrzewa się razem przez 15 minut w temperaturze 190°C. Po ochłodzeniu zadaje się 2n kwasem solnym, ekstrahuje chloroformem i fazę organiczną zagęszcza w próżni. Z otrzymanej pozostałości za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym z mieszaniną benzenu z kwasem octowym lodowatym w stosunku 90:6 otrzymuje się 1-[2-(2-fenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznik, o temperaturze topnienia 195—197°C (z etanolu).

Analogicznie wytworzono następujące związki:

a) 1-[2-(2-p-chlorofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 0,41 g (1,0 milimola) soli sodowej 2-(2-p-chlorofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,14 g (1,0 milimola) cykloheksylomocznika. Temperatura topnienia 110—115°C. Temperatura topnienia soli sodowej: 227—231°C (rozkład).

b) Sól sodową 1-[2-(2-p-bromofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika, otrzymaną z 0,49 g (1,1 milimola) soli sodowej 2-(2-p-bromofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,16 g (1,1 milimola) cykloheksylomocznika. Temperatura topnienia: 221—225°C (rozkład).

c) Sól sodową 1-[2-(2-p-metylofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika, otrzymaną z 0,37 g (1,0 milimola) soli sodowej 2-(2-p-metylofenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,14 g (1,0 milimola) cykloheksylomocznika. Temperatura topnienia: 223—226°C (rozkład).

d) Sól sodową 1-[2-(2-p-trójfliuorometylo-fenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonyl]-3-cykloheksylomocznika, otrzymana z 0,22 g (0,5 milimola) soli sodowej 2-(2-p-trójfliuorometylo-fenilo-propionilo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,07 g (0,5 milimola) cykloheksylomocznika. Temperatura topnienia: 226—229°C (rozkład).

Przykład II. 1-[2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik.

0,40 g (1,1 milimola) soli sodowej 2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu w 9 ml absolutnego dwumetyloformamidu miesza się razem z 0,18 g (1,1 milimola) chlorku kwasu cykloheksylokarbaminowego przez 16 godzin w temperaturze 0°C. Po zakwaszeniu rozcieńczonym kwasem solnym ekstrahuje się chloroformem. Pozostałość po odparowaniu chloroformu zadaje się niewielką ilość etanolu. Odsąca się od wykrystalizowanego sulfonilomocznika o temperaturze topnienia 194—196°C. Przez zadanie równoważnikową ilością etylanu sodowego w etanolu otrzymuje się sól sodową o temperaturze topnienia 256—262°C (rozkład).

Analogicznie wytworzono następujące związki:

a) 1-[2-(2-p-chlorofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik otrzymany z 0,40 g (1,0 milimol) soli sodowej 2-(2-p-chlorofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,16 g (1,0 milimol) chlorku kwasu cykloheksylokarbaminowego. Temperatura topnienia: 110—114°C. Temperatura topnienia soli sodowej: 228—231°C (rozkład).

b) 1-[2-(2-p-bromofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 0,58 g (1,3 milimola) soli sodowej 2-(2-p-bromofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,21 g (1,3 milimola) chlorku kwasu cykloheksylokarbaminowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 220—224°C (rozkład).

c) 1-[2-(2-p-metylofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 0,50 g (1,3 milimola) soli sodowej 2-(2-p-tolilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,21 g (1,3 milimola) chlorku kwasu cykloheksylokarbaminowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 223—226°C (rozkład).

d) 1-[2-(2-p-trójfluorometylofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 0,20 g (0,46 milimola) soli sodowej 2-(2-p-trójfluorometylo-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,08 g (0,5 milimola) chlorku kwasu cykloheksylokarbaminowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 222—225°C (rozkład).

Przykład III. 1-[2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik.

0,69 g (2 milimole) 2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,23 g (2 milimole) trzeciorzędowego butanolanu potasu w 6 ml absolutnego dwumetyloformamidu pozostawia się razem z 0,37 g (2 milimole) etylotiokarbonylo-cykloheksyloamidu (temperatura topnienia: 67°C) przez 16 godzin w temperaturze 0°C. Po zakwaszeniu rozcieńczonym kwasem solnym ekstrahuje się chloroformem. Pozostałość po odparowaniu chloroformu rozciera się z niewielką ilością etanolu, przy czym zachodzi krystalizacja. Sulfonilomocznik przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura

topnienia: 195—197°C. Temperatura topnienia soli sodowej: 257—261°C (rozkład).

Analogicznie wytworzono następujące związki:

a) 1-[2-(2-p-metylofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 0,47 g (1,3 milimola) 2-(2-p-tolilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu, 0,15 g (1,3 milimola) trzeciorzędowego butanolanu potasu i 0,25 g (1,3 milimola) etylotiokarbonylo-cykloheksyloamidu. Temperatura topnienia soli sodowej: 222—225°C (rozkład).

b) 1-[2-(2-p-trójfluorometylofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik otrzymany z 0,21 g (0,5 milimola) 2-(2-p-trójfluorometylofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu, 0,07 g trzeciorzędowego butanolanu potasu i 0,10 g (0,53 milimola) etylotiokarbonylo-cykloheksyloamidu. Temperatura topnienia soli sodowej: 224—226°C (rozkład).

Przykład IV. 1-[2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik.

Miesza się dokładnie 1,82 g (5 milimoli) soli sodowej 2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu z 1,87 g (10 milimoli) etylotiokarbonylo-cykloheksyloamidu i 0,75 g (5,5 milimoli) węglanu potasowego i ogrzewa przez godzinę w temperaturze 90—100°C, przy czym uchodzi etanotiol. Oziębiony stop roztwarza się w 2n kwasie solnym i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu chloroformu krystalizuje przy rozcieraniu etanolem. Temperatura topnienia: 195—197°C (z etanolu).

Analogicznie wytworzono następujące związki:

a) 1-[2-(2-p-chlorofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 2,0 (5 milimoli) soli sodowej 2-(2-p-chlorofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu, 1,87 g (10 milimoli) etylotiokarbonylo-cykloheksyloamidu i 0,75 g (5,5 milimola) węglanu potasowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 225—229°C (rozkład).

b) 1-[2-(2-p-bromofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik. Otrzymano z 2,2 g (5 milimoli) soli sodowej 2-(2-p-bromofenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu, 1,87 g (10 milimoli) etylotiokarbonylo-cykloheksyloamidu i 0,75 g (5,5 milimola) węglanu potasowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 221—225°C (rozkład).

Przykład V. 1-[2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik.

3,6 g (10 milimoli) soli sodowej 2-(2-fenilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu miesza się dokładnie z 3,4 g (20 milimoli) etoksykarbonylo-cykloheksyloamidu (temperatura topnienia: 57°C) i 1,4 g (10 milimoli) węglanu potasowego i ogrzewa 1 godzinę w temperaturze 130—140°C. Oziębiony stop roztwarza się w 2n kwasie solnym i ekstrahuje chloroformem. Pozostałość po odparowaniu chloroformu krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia: 194—197°C.

Temperatura topnienia soli sodowej: 255—260°C (rozkład).

Analogicznie wytworzono następujące związki:

a) 1-[2-(2-p-bromofenylo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik, otrzymany z 4,45 g (10 milimoli) soli sodowej 2-(2-p-bromofenylo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu, 3,4 g (20 milimoli) etoksykarbonylo-cykloheksyloamidu i 1,4 g (10 milimoli) węgla potasowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 222—225° (rozkład).

b) 1-[2-(2-p-metylofenylo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik. Otrzymano z 3,80 g (10 milimoli) soli sodowej 2-(2-p-tolilo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu, 3,4 g (20 milimoli) etoksykarbonylo-cykloheksyloamidu i 1,4 g (10 milimoli) węgla potasowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 223—226°C (rozkład).

c) 1-[2-(2-p-trójsfluorometylofenylo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonylo]-3-cykloheksylomocznik. Otrzymano z 0,43 g (1 milimola) soli sodowej 2-(2-p-trójsfluorometylofenylo-propionylo)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-7-sulfonamidu i 0,34 g (2 milimole) etoksykarbonylo-cykloheksyloamidu i 0,14 g (1 milimol) węgla potasowego. Temperatura topnienia soli sodowej: 224—227°C (rozkład).

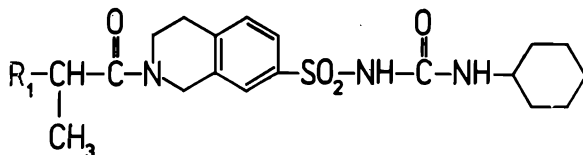
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania sulfonylomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę fenylową ewentualnie podstawioną atomem chloru lub bromu lub grupą metylową albo trójsfluorometylową, **znamienny tym**, że sulfanamid o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie lub jego sól metalu alkalicznego, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę aminową lub ewentualnie dowolnie podstawioną grupą alkilową, aralkilową lub aryłową grupę hydroksylową lub grupę merkaptu ewentualnie w obecności zasady nieorganicznej lub trzeciorzędowej zasady organicznej i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

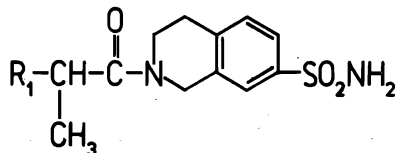
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności węgla potasowego lub trzeciorzędowego butanolanu potasowego.

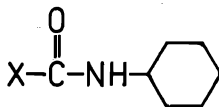
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0°C—200°C.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3