

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlekningsskrift nr. 128111

Int. Cl. C 07 d 85/22 Kl. 12p-3
C 07 d 91/12 12p-4/01
C 07 d 49/18 12p-8/01

Patentsøknad nr. 4342/68 Inngitt 1.11.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 3.5.1969

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 1.10.1973

Prioritet begjært fra: 2.11.1967 Forbundsrepublik-
ken Tyskland, nr. P 16 70 945

Bayer Aktiengesellschaft,
509 Leverkusen-Bayerwerk, Forbundsrepublikken Tyskland.

Oppfinnere: Hans Plümpe, Kirchbaumstrasse 9, Wuppertal/
Elberfeld og Walter Puls, Prinzenstrasse 10,
Wuppertal/Elberfeld, Forbundsrepublikken
Tyskland.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

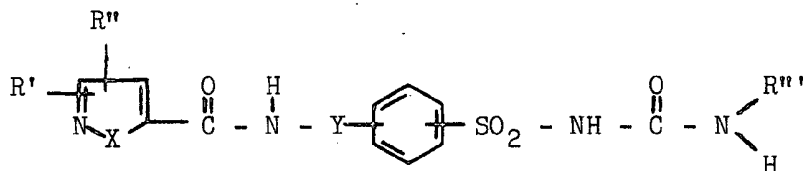
Analogifremgangsmåte til fremstilling av sul-
fonylurinstoffer som inneholder heterocykliske
acylaminogrupeer og som har blodsukkersenkende
virkning.

Det er kjent at aarylsulfonyl-urinstoffderivater har
blodsukkersenkende virkning. Spesielt har forbindelsen N-(4-metyl-
benzensulfonyl)-N'-butylurinstoff (tolbutamid) blodsukkersenkende
effekt, samtidig som forbindelsen tåles godt av mennesker og har
således oppnådd stor betydning som legemiddel.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåter til frem-
stilling av sulfonylurinstoffer som inneholder heterocykliske
acylaminogrupeer av blodsukkersenkende virkning samt den generelle
formel

Kfr. kl. 12 o-17/03

128111



hvor

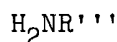
R' og R'' er like eller forskjellige og betyr hydrogen, lavere alkyl med 1 til 2 C-atomer eller sammen betyr tetrametylen og

R''' betyr sykloalkyl med 5 til 8 C-atomer, som eventuelt kan være substituert med lavere alkyl med 1 til 2 C-atomer eller betyr bicykloalkylmetyl med 5 til 12 karbonatomer,

X betyr oksygen, svovel eller nitrogen, som er substituert med lavere alkyl med 1 til 2 karbonatomer, og

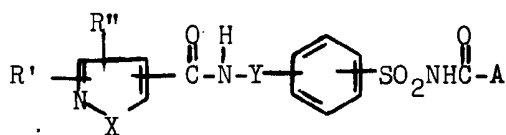
Y betyr en direkte binding eller en retlinjet eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 4 karbonatomer, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at man enten

a) omsetter aminer med den generelle formel



hvor

R'''' har den ovenfor angitte betydning, eventuelt også i form av deres salter, med heterocykliske acylaminogruppeholdige arylsulfonamidderivater med den generelle formel

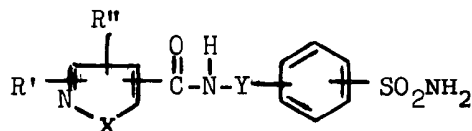


hvor

R', R'', X og Y har ovennevnte betydning og

A betyr lavere alkoksy, eller

b) omsetter arylsulfonamidet med den generelle formel



hvor

R', R'', X og Y har ovennevnte betydning

128111

som sådanne eller i form av deres alkalialter med et isocyanat $O=C=N-R'''$.

De ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser har som sådanne eller i form av deres alkalialter eller jordalkalialter sterk blodsukkersenkende virkning som overgår virkningen av tolbutamid.

Som det fremgår av sammenligningsforsøk anført nedenfor har det vist seg at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en sterkere blodsukkersenkende virkning enn forbindelser som hører til teknikkens stand, som tolbutamid og $N-\text{[4-}\{\beta\text{-(furfurylamino)-etyl}\}\text{-benzen-sulfonyl]}\text{-N'}$ -cykloheksyl-urinstoff (kjent fra norsk patent nr. 118.559).

Forbindelsene kan derfor anvendes som perorale legemidler for behandling av diabetes.

Som eksempler på karbonsyrer som ligger til grunn for den heterocykliske acylrest i sluttproduktene i henhold til foreliggende fremgangsmåter, nevnes følgende:

Isoksazol-(5)-karbonsyre, 3-metylisooksazol-(5)-karbonsyre, 3,4-tetrametylenisoksazol-(5)-karbonsyre, isotiazol-(5)-karbonsyre, 3-metyl-isotiazol-(5)-karbonsyre, 4-metylisotiazol-(5)-karbonsyre:

1-metyl-pyrazol-(5)-karbonsyre, 4-metylpyrazol-(5)-karbonsyre, 3-metylpyrazol-(5)-karbonsyre, 1,4-dimetylpyrazol-(5)-karbonsyre, 1,3-dimetylpyrazol-(5)-karbonsyre, 1,4-dimetylpyrazol-(5)-karbonsyre.

For innføring av sulfonamidgruppen i sluttproduktene i henhold til foreliggende fremgangsmåter egner seg f.eks. 3-aminobenzensulfonamid, 4-aminobenzensulfonamid, 4-aminometylbenzensulfonamid, 4-(α -aminoetyl)-benzensulfonamid, 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid, 4-(α -aminopropyl)-benzensulfonamid, 4-(β -aminopropyl)-benzensulfonamid, 4-(γ -aminopropylsulfonamid), 4-(α -amino- α,α -dimetylmetyl)-benzensulfonamid, 4-metylaminobenzensulfonamid og lignende forbindelser i form av deres baser eller syresalter.

Som eksempel på aminer som ligger til grunn for gruppen $-NHR'''$ i fremgangsmåteproduktene ifølge oppfinnelsen, nevnes: cykloheksylmetylamin, bicyklo-[2,2,1]-heptyl-(2)-metylamin, cyklopentylamin, cykloheksylamin, cykloheptylamin, bicyklo-[2,2,1]-heptyl-(2)-amin, samt deres alkylsubstitusjonsprodukter som

128111

f.eks. 4-metyl-cykloheksylamin, 2,6-dimetylcykloheksylamin, 2-metyl-bicyklo- $\left[2,2,1\right]$ -heptyl-(2)-metylamin, α -bicyklo $\left[2,2,1\right]$ -heptyl-(2)-etylamin, eller bornylamin, videre piperidin, hekсамetylenimin, 4-metyl-piperidin-(4), 3-azabicyklo $\left[3,2,0\right]$ -heptan, 3-azabicyklo $\left[3,2,1\right]$ -oktan-6-azabicyklo $\left[3,2,1\right]$ -oktan, 3-azabicyklo $\left[3,2,2\right]$ -nonan, 3-azabicyklo $\left[3,3,1\right]$ -nonan, nortropan, granatanin og deres alkyl-substitusjonsprodukter, camphidin.

Alt etter fremgangsmåte type benyttes aminene som sådanne eller i form av deres derivater som karbamidsyreklorider, karbamidsyreestere eller karbamidsyreazider.

Reaksjonen i henhold til oppfinnelsen utføres uten eller i et egnet oppløsningsmiddel eller fortynningsmiddel, hvorved reaksjonen alt etter reaktivitet forløper eksotermt eller må påskyndes ved hjelp av høyere temperaturer. Sluttproduktene kan videre overføres til terapeutisk anvendbare salter.

Fremgangsmåteprodukter som inneholder et eller flere optisk aktive karbonatomer kan i tillegg til deres racemater også utvinnes i form av de optisk aktive derivater, idet man enten for deres fremstilling som utgangsforbindelse anvender en tilsvarende optisk aktiv bicyklisk aminoforbindelse eller sluttprodukter eller mellomprodukter som foreligger som racemater ved en racematspaltning.

Eksempel 1.

a) Til 118 g (0,52 mol) 4- β -aminoetylbenzensulfonamidhydroklorid i 500 ml pyridin satte man ved en temperatur på mellom 0 og 20°C 80 g (0,55 mol) 3-metylisoksazol-(5)-karbonsyreklorid i porsjoner. Blandingen ble rørt i en time ved romtemperatur og deretter fortsatt en time ved 60°C, helt ut i isvann, bunnfallet frafiltrert, vasket med vann og omkrystallisert fra etanol under tilsetning av aktiv kull. Man fikk 113 g (71% av det teoretiske) 4-{ β - $\left[3$ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido $\overline{7}$ -etyl]-benzensulfonamid som fargeløse krystaller med smeltepunkt 219-220°C (Kofler-varmebenk).

b) 7,3 g (0,024 mol) 4-{ β - $\left[3$ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido $\overline{7}$ -etyl]-benzensulfonamid ble utrørt i 125 ml metyletylketon med 4,1 g (0,05 mol) pulverisert kaliumkarbonat i 30 min. under tilbakeløp, derpå tildryppet man ved 20°C og under omrøring 4,4 g (0,035 mol) cykloheksylisocyanat, blandingen ble

128111

omrørt videre i 30 min. ved romtemperatur og 2 timer under tilbakeløp; bunnfallet ble frafiltrert etter avkjøling, oppløst i vann, oppløsningen filtrert på nytt og surgjort med saltsyre. Det utfelte produkt ble frafiltrert, vasket med vann og tørket. Man fikk på denne måte 8,5 g (82% av det teoretiske) N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-cykloheksyl-urinstoff som fargeløst, krystallinsk pulver med smeltepunkt 206°C (Kofler-varmebenk).

Eksempel 2.

Analogt eksempel 1 b) får man fra 4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonamid og propylisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-propylurinstoff, smeltepunkt 214°C, med butylisocyanat får man N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-butylurinstoff, smeltepunkt 195-197°C, med 2,5-endometylencykloheksyl-metylisocyanat, produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-(2,5-endometylencykloheksyl-metyl)-urinstoff, smeltepunkt 203°C, med 1-metyl-2,5-endometylen-cykloheksylmetylisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-(1-metyl-2,5-endometylen-cykloheksylmetyl)-urinstoff, smeltepunkt 199°C, med nortricykloisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-nortricyklyl-urinstoff, smeltepunkt 181°C, med 4-metylcykloheksylicoanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 220°C, med fenylisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-fenyl-urinstoff, smeltepunkt 200°C, med allylisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-allylurinstoff, smeltepunkt 214°C, med 2,6-dimetylcykloheksylisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-(2,6-dimetylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 225-232°C, med cyklododecylisocyanat produktet N-4-{ β - γ -metylisoksazolyl-(5)-karbonamido γ -etyl}-benzensulfonyl-N'-cyklododecyl-urinstoff,

128111

smeltepunkt 224°C,
og med 1,6,6,-trimetyl-2,5-endometylen-cykloheksylisocyanat
produktet N- $\left[4-\{\beta-\left[3\text{-metylisoksazolyl-(5)-karbonamido}\right]\text{-etyl}\}\right\}$ -
benzensulfonyl]-N'-(1,6,6-trimetyl-2,5-endometylencykloheksyl)-
urinstoff, smeltepunkt 110°C.

Eksempel 3.

Analogt eksempel 1 får man av 3-fenyl-5-metylisoksazol-
(5)-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklo-
rid produktet 4- $\{\beta-\left[3\text{-fenyl-5-metyl-isoksazolyl-(4)-karbonamido}\right]\text{-etyl}\}$ -
benzensulfonamid som fargeløse krystaller med smeltepunkt
216°C fra dimetylformamid/vann, og med ovennevnte forbindelse og
cykloheksylisocyanat produktet N- $\left[4-\{\beta-\left[3\text{-fenyl-5-metyl-}\right.\right.\right.$
isoksazolyl-(4)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-
urinstoff, smeltepunkt 205°C (fra metanol).

Tilsvarende får man fra 3-(2',6'-diklorfenyl)-5-metyl-
isoksazolyl-(4)-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfon-
amid-hydroklorid produktet 4- $\{\beta-\left[3,2',6'\text{-diklorfenyl-5-metyl-}\right.\right.$
isoksazolyl-(4)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonamid, smeltepunkt
194°C (fra dimetylformamid/vann) og av ovenstående forbindelse
med cykloheksylisocyanat produktet N- $\left[4-\{\beta-\left[3\text{-(2',6'-diklorfenyl)-}\right.\right.\right.$
5-metyl-isoksazolyl-(4)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cyklo-
heksylurinstoff, smeltepunkt 218°C.

Eksempel 4.

Analogt eksempel 1 får man fra 5-metyl-isoksazolyl-(4)-
karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid
produktet 4- $\{\beta-\left[5\text{-metyl-isoksazolyl-(3)-karbonamido}\right]\text{-etyl}\}$ -benzen-
sulfonamid som fargeløse krystaller, smeltepunkt 213-214°C (fra
dimetylformamid/vann), og av ovenstående forbindelse med cyklo-
heksylisocyanat produktet N- $\left[4-\{\beta-\left[5\text{-metylisoksazolyl-(3)-}\right.\right.\right.$
karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff som
fargeløst, finkrystallinsk pulver med smeltepunkt 198°C.

Eksempel 5.

På samme måte som i eksempel 1 får man fra 3-metyl-
isoksazol-(5)-karbonsyreklorid og 4-aminobenzensulfonamid produktet
4- $\left[3\text{-metylisoksazolyl-(5)-karbonamido}\right]$ -benzensulfonamid som
fargeløse krystaller med smeltepunkt 249°C, og av ovenstående
forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N- $\left\{4-\left[3\text{-metylisoksa-}\right.\right.$
azolyl-(5)-karbonamido]-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff
som fargeløst pulver, smeltepunkt 207°C.

Eksempel 6.

Analogt eksempel 1 får man fra 3-metylisoksazol-(5)-karbonsyreklorid og 4-aminometylbenzensulfonamid produktet 4- $\square$ 3-metylisoksazolyl-(5)-karbonamidometyl- $\square$ 7-benzensulfonamid som fargeløse krystaller med smeltepunkt 210 - 211°C, og av ovenstående forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N- $\{4-\square$ 3-metylisoksazolyl-(5)-karbonamidometyl- $\square$ 7-benzensulfonyl $\}$ -N'-cykloheksylurinstoff som fargeløst pulver, smeltepunkt 195°C.

Eksempel 7.

Analogt eksempel 1 b) får man fra 4 $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonamid og butylisocyanat produktet N- $\square$ 4 $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-butylurinstoff, smeltepunkt 187°C, med 4-metylcykloheksylisocyanat produktet N- $\square$ 4- $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 201°C, med 2,6-dimetylcykloheksylisocyanat produktet N- $\square$ 4- $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-(2,6-dimetylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 214 - 220°C, med nortricyklylisocyanat produktet N- $\square$ 4- $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-nortricyklylurinstoff, smeltepunkt 177-182°C, med fenylisocyanat produktet N- $\square$ 4- $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-fenylurinstoff, smeltepunkt 189 - 192°C, med 2,5-endometylencykloheksyl-metylisocyanat produktet N- $\square$ 4- $\{ \beta - \square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-(2,5-endometylencykloheksylmetylurinstoff, smeltepunkt 182°C, med cykloheptylisocyanat produktet N-4- $\square$ 3-(5-metylioksazol-3-karboksamido)-etyl- $\square$ 7-benzensulfonyl-N'-cykloheptylurinstoff, smeltepunkt 187°C.

Eksempel 8.

Analogt eksempel 1 får man fra 3-metylisoksazol-(5)-karbonsyreklorid og 4-(α -aminoetyl)-benzensulfonamid produktet 4- $\{ \alpha - \square$ 3-metylisoksazolyl-(5)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonamid som fargeløse krystaller, smeltepunkt 172°C, og av dette produkt med cykloheksylisocyanat produktet N- $\square$ 4- $\{ \alpha - \square$ 3-metylisoksazolyl-(5)-karbonamido $\square$ 7-etyl $\}$ -benzensulfonyl- $\square$ 7-N'-cykloheksylurinstoff som fargeløse krystaller, smeltepunkt 190°C.

128111

Eksempel 9.

Analogt eksempel 1 får man fra 5-metylisoksazol-(3)-karbonsyreklorid og 4-(α -aminoetyl)-benzensulfonamid produktet 4-{ α -[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonamid som fargeløse krystaller, smeltepunkt 178°C, og fra ovenstående forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ α -[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff som fargeløst krystallpulver, smeltepunkt 173-174°C.

Tilsvarende får man med 4-metylcykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ α -[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, som fargeløst, finkrystallinsk pulver, smeltepunkt 192°C.

Eksempel 10.

Analogt eksempel 1 får man fra 1-fenylpyrazol-4-karbonsyreklorid-hydroklorid (fremstilt fra den tilsvarende karbonsyre og tionylklorid) og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid produktet 4-{ β -[1-fenylpyrazolyl-(4)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonamid som fargeløst, krystallinsk pulver, smeltepunkt 240°C, og av ovennevnte forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ β -[1-fenylpyrazolyl-(4)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff, som fargeløst krystallpulver, smeltepunkt 210-214°C.

Eksempel 11.

a) 92,8 g (0,3 mol) 4-{ β -[3-metylisoksazolyl-(5)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonamid oppvarmes sammen med 1,5 liter metyletylketon og 83,8 g (0,6 mol) pulverisert pottaske i 40 min. under røring og tilbakesløp. Etter avkjøling til romtemperatur tildryppes 47,3 g (0,5 mol) klormaursyre-metylester, man rører blandingen i 15 min. ved romtemperatur, videre i 4 timer under tilbakesløp, filtrerer varmt og vasker etter med metyletylketon. Residuet oppløses i vann, oppløsningen klares med aktivkull og filtratet surgjøres med saltsyre. Det utfelte bunnfall frafiltreres, vaskes med vann og tørkes. Man får 85,6 g (77% av det teoretiske) av produktet N-[4-{ β -[3-metylisoksazolyl-(5)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-metyluretan som fargeløst, finkrystallinsk pulver med smeltepunkt 194°C.

b) 7,3 g (0,02 mol) av denne forbindelse oppløses i 150 ml metanol, man tilsetter 2,5 g (0,022 mol) cyklopentylamin og metanolen avdestilleres, tilslutt ved nedsatt trykk. Derpå opp-

varmes residuet i 30 min. ved 110 - 120°C, hvorved blandingen stivner til en fast masse som omkrystalliseres fra metanol. Man får 5,4 g (70% av det teoretiske) N- β -[4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(5)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cyklopentyl-urinstoff som fargeløse krystaller, smeltepunkt 227°C.

Eksempel 12.

a) Analogt eksempel 11a får man fra 4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(3)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonamid og klormaursyre-metylester med 69%-ig utbytte produktet N- β -[4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(3)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-metyl-uretan som fargeløse krystaller, smeltepunkt 173°C.

b) Av ovenstående sulfonyluretan og cyklopentylamin får man analogt med fremgangsmåten fra eksempel 11b i 52%-ig utbytte produktet N- β -[4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(3)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cyklopentyl-urinstoff som fargeløse krystaller med smeltepunkt 210°C.

Eksempel 13. Analogt eksempel 11b får man med cyklooktylamin produktet N- β -[4-{ β -[3-metylisoksazoly1-(5)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff, smp. 174°C, med heksahydrobenzylamin produktet N- β -[4-{ β -[3-metylisoksazoly1-(5)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-heksahydrobenzyl-urinstoff, smeltepunkt 190-192°C, med 4,7-endocyklobutylene-(1',2')-oktahydroisoindol produktet N- β -[4-{ β -[3-metylisoksazoly1-(5)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonamidokarbonyl]-4,7-endocyklobutylene-(1',2')-oktahydroisoindol, smp. 145°C, med cykloheptylamin produktet N- β -[4-{ β -[3-metylisoksazoly1-(5)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-cykloheptyl-urinstoff, smp. 199°C.

Eksempel 14.

Analogt med eksempel 11b får man fra N- β -[4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(3)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-metyluretan og heksahydrobenzylamin produktet N- β -[4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(4)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'-heksahydrobenzyl-urinstoff, smeltepunkt 140°C, med β -(cykloheksen-1-yl)-etylamin produktet N- β -[4-{ β -[5-metylisoksazoly1-(3)-karbonamido]-etyl]-benzensulfonyl]-N'- β -(cykloheksen-1-yl)-etyl-urinstoff, smp. 196-198°C,

128111

med cyklooktylamin produktet N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cyklooktyl-urinstoff, smp. 173°C.

med cykloheptylamin produktet N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cykloheptylurinstoff, smp. 187°C.

med heksahydro- β -fenetylamin produktet N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-(heksahydro- β -fenetyl)-urinstoff, smp. 190°C.

med heksylamin produktet N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazol-3-karbonoks-amido)-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-heksylurinstoff, smeltepunkt 195°C.

med heptyl-4-amin produktet N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazol-3-karboks-amido)-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-heptyl-(4)-urinstoff, smp. 217°C.

med 4-tert-butyl-cykloheksylamin produktet N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-(4-tert.-butyl-cykloheksylurinstoff, smp. 204°C.

Eksempel 15.

Analogt med eksempel 1 får man fra 5-metyl-isoksazol-3-karbonsyreklorid og 4-aminometylbenzensulfonamid-hydroklorid produktet 4- $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido-metyl $\square$ 7-benzensulfonamid med smeltepunkt 220°C, og av nevnte forbindelse med cykloheksylisocyanat, produktet N-{4- $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamidometyl $\square$ 7-benzensulfonyl}-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 209°C.

med cykloheptylisocyanat produktet N-{4- $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamidometyl $\square$ 7-benzensulfonyl}-N'-cykloheptyl-urinstoff, smeltepunkt 209°C.

med cyklooktylisocyanat produktet N-{4- $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamidometyl $\square$ 7-benzensulfonyl}-N'-cyklooktyl-urinstoff, smeltepunkt 195°C.

Eksempel 16.

Analogt med eksempel 1 får man fra 5-metylisoksazol-(3)-karbonsyreklorid og 4-(γ -aminopropyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{ γ - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-propyl}-benzensulfonamid, smeltepunkt 171°C, og fra ovenstående forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N- $\square$ 4-{ γ - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido $\square$ 7-propyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cykloheksyl-urinstoff som fargeløst, finkrystallinsk pulver, smeltepunkt 180 - 182°C.

Eksempel 17.

Analogt med eksempel 1 får man fra 3,5-dimetylisoksazol-(4)-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{ β -[3,5-dimetylisoksazol-(4)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 173°C, og fra ovenstående forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ β -[3,5-dimetyloisoksazol-(4)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 167°C, som fargeløst, finkrystallinsk pulver.

Eksempel 18.

Analogt med eksempel 1 får man fra 3,4-tetrametylenisoksazol-(5)-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{ β -[3,4-tetrametylenisoksazol-(5)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 162 - 165°C, og fra ovenstående forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ β -[3,4-tetrametylenisoksazol-(5)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smp. 143°C som fargeløst, finkrystallinsk pulver.

Eksempel 19.

Analogt med eksempel 1 får man fra 4,5-tetrametylenisoksazol-(3)-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{ β -[4,5-tetrametylenisoksazol-(3)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 175°C, og av ovenstående forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ β -[4,5-tetrametylenisoksazol-(3)-karbonamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 153°C, som fargeløst, finkrystallinsk pulver.

Eksempel 20.

Analogt med eksempel 1 får man fra 3,5-dimetylisoksazolyl-(4)-eddiksyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{ β -[3,5-dimetylisoksazolyl-(4)-acetamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 168°C, og fra denne forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ β -[3,5-dimetylisoksazolyl-(4)-acetamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, som fargeløst, finkrystallinsk pulver med smp. 160 - 163°C.

Eksempel 21.

Analogt med eksempel 1 får man fra 5-metylisoksazol-3-karbonsyreklorid og 4-(β -aminopropyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{ β -[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-propyl}-benzensulfonamid, smp. 174°C, og av denne forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{ β -[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-

128111

propyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 158°C.

Eksempel 22.

Analogt med eksempel 1 får man fra 5-metylisoksazol-3-karbonsyreklorid og 4-(α-aminopropyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{α-[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-propyl}-benzensulfonamid, smp. 165°C, og av denne forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{α-[5-metylisoksazolyl-(3)-karbonamido]-propyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 185°C.

Eksempel 23.

Analogt med eksempel 1 får man fra 1,5-dimetylpyrazolyl-(3)-karbonsyreklorid (fremstilt fra den tilsvarende karbonsyre og tionylklorid) og 4-(β-aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{β-[1,5-dimetylpyrazolyl-(3)-karbonoksamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 225°C, og av denne forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{β-[1,5-dimetylpyrazolyl-(3)-karboksamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 205 - 207°C.

Eksempel 24.

Analogt med eksempel 1 får man fra 3-metylisotiazolyl-(5)-karbonsyreklorid og 4-(β-aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 4-{β-[3-metylisotiazolyl-(5)-karboksamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 190°C, og av nevnte forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[4-{β-[3-metylisotiazolyl-(5)-karboksamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 176°C.

Eksempel 25.

Analogt med eksempel 1 får man fra 5-metylisoksazol-3-karbonsyreklorid og 3-(β-aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid produktet 3-{β-[5-metylisoksazolyl-(3)-karboksamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 155°C, og av denne forbindelse med cykloheksylisocyanat produktet N-[3-{β-[5-metylisoksazolyl-(3)-karboksamido]-etyl}-benzensulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 176°C.

Eksempel 26.

Analogt eksempel 1 vil man fra 1-fenyl-5-metylpyrazol-3-karbonsyreklorid (fremstilt av den tilsvarende karbonsyre og tionylklorid) og 4-(β-aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid få 4-{β-[1-fenyl-5-metylpyrazol-3-karboksamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 174°C, og herav med cykloheksylisocyanat N-[4-{β-[1-

fenyl-5-metylpyrazol-4-karboksamido)-etyl}-benzensulfonyl-7-N'-cykloheksylurinstoff, smp. 94°C.

Eksempel 27.

Analogt eksempel 1 vil man fra 3,4-diklorisotiazol-5-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid få 4-{ β -[3,4-diklorisotiazol-5-karboksamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 168 til 170°C, og herav med cykloheksylisocyanat N-[4-{ β -(3,4-diklorisotiazol-5-karboksamido)-etyl}-benzensulfonyl]-7-N'-cykloheksylurinstoff, smp. 196°C.

Eksempel 28.

Analogt eksempel 1 vil man fra 4-klor-5-metylisoksazol-3-karbonsyreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid få 4-{ β -[4-klor-5-metylisoksazol-3-karboksamido]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 193°C, og herav med cykloheksylisocyanat N-[4-{ β -(4-klor-5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl}-benzensulfonyl]-7-N'-cykloheksylurinstoff, smp. 191°C.

Eksempel 29.

Analogt eksempel 1 vil man fra 5-metylisoksazol-3-karbonsyreklorid og 4-(β -metylaminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid få 4-{ β -[5-(metylisoksazol-3-karboksy)-metyl-amino]-etyl}-benzensulfonamid, smp. 148°C, og herav med cykloheksylisocyanat N-[4-{ β -(5-metylisoksazol-3-karboksy-metylamino)-etyl}-benzensulfonyl]-7-N'-cykloheksylurinstoff, smp. 145-147°C.

4-(β -metylaminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid, smp. 230°C, får man analogt av 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamid-hydroklorid (E. Miller et al., Am.Soc. 62, side 2099 til 2102 (1940)) ved sulfoklorering av N-metyl-N- β -fenetylacetamid, omsetning av sulfoklorid med ammoniakke til sulfonamid, smp. 150°C, og dets forsåpning med saltsyre.

Eksempel 30.

a) 30,9 g (0,1 mol) 4-[β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl]-7-benzensulfonamid oppløses i 150 ml dimetylformamid, tilsettes 11,2 g (0,2 mol) kaliumhydroksyd oppløst i 40 ml vann, og ved værelsestemperatur tildryppes 7,6 g (0,1 mol) svovelkarbon. Det etteromrøres ennå i 2 timer og deretter tildryppes 25,2 g (0,2 mol) dimetylsulfat. Etter omrøring natten over blir blandingen blandet med noe vann, det utfelte bunnfall frasuges, vasket med vann og tørket. Etter omkrystallisering fra toluen får man 22,7 g

128111

(55% av det teoretiske) N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-imino-ditiokullsyreredimetyler som fargeløst, finkrystallinsk pulver, smp. 148°C.

b) 1,7 g (0,004 mol) av denne forbindelse oppvarmes i 40 ml toluen med 0,5 g (0,005 mol) cykloheksylamin 2 timer under tilbake-løp, idet metylmerkaptan unnviker. Etter inndamping av oppløsningsb midlet frasuges utfellingen og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1,2 g (64% av det teoretiske) N-{4- β -(5-metylisoksazol-2-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-cykloheksyl-S-metylistio-urinstoff i fargeløse krystaller, smp. 136°C.

c) 0,93 g (0,002 mol) av denne forbindelse oppløses i 10 ml dioksan og tilsettes 1 ml (0,002 mol) 2N natronlut. Det oppvarmes 1 time til koking, dioksanet fjernes best mulig, residuet opptas i noe vann og surgjøres med saltsyre. Utfellingen frasuges, vaskes med vann og omkrystalliseres fra etanol. Man får 0,5 g (57% av det teoretiske) N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-cykloheksyl-urinstoff, smp. 198°C.

Analogt får man ved omsetning av fremgangsmåteproduktet ifølge eksempel 30a med tilsvarende aminer analogt eksempel 30b og forsåpning av reaksjonsproduktet analogt eksempel 30c følgende forbindelser:

N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smp. 201°C,

N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-nortricyklylurinstoff, smp. 177°C,

N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-(2,5-endometylencykloheksylmetyl)-urinstoff, smp. 182°C,

N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-cyklopentylurinstoff, smp. 210°C,

N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-cykloheptylurinstoff, smp. 187°C,

N-{4- β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonyl}-N'-cyklooktylurinstoff, smp. 173°C.

Eksempel 31.

Analogt eksempel 1 vil man fra 5-etylisoksazol-3-karbon-syreklorid og 4-(β -aminoetyl)-benzensulfonamidhydroklorid få 4- β -(5-etylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-benzensulfonamid i fargeløse krystaller, smp. 197°C (fra etanol), og herav med cyklo-heksylisocyanat N-{4- β -(5-etylisoksazol-3-karboksamido)-etyl-7-

128111

benzensulfonyl}-N-cykloheksylurinstoff med smp. 192°C.

Blodsukkersenkende virkning av N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metyl-isoksazolyl-(3)-karboksamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cykloheksylurinstoff, sammenlignet med N-(4-tolyl-sulfonyl)-N'-butyl-urinstoff (tolbutamid), på intakte rotter matet ved forsøkets begynnelse.

Blodsukker i prosent av urgangsverdien.

Timer etter administrasjon	N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karboksamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cykloheksylurinstoff			Tolbutamid	
	Dosis			mg/kg	
	0,1	1,0	10	5	10
1,5	64	51	47	94	90
3	72	71	67	95	86

Giftigheten av N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karboksamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cykloheksylurinstoff er lav, således ble 2,8 g pr. kilo kroppsvekt tålt av mus ved oral administrasjon. For terapeutiske formål gis f.eks. N- $\square$ 4-{ β - $\square$ 5-metylisoksazolyl-(3)-karboksamido $\square$ 7-etyl}-benzensulfonyl $\square$ 7-N'-cykloheksylurinstoff i tabletter eller kapsler oralt, f.eks. i doseringer på 1-10 mg pr. person.

Den blodsukkersenkende virkning av de nye forbindelser ble fastslått ved oral administrering på intakte, førede rotter som suspensjon i tragantslim ved hjelp av sluksonde og måling av blodsukkerspeilet med autoanalysør "Technicon" ifølge Hoffmann, J. Biol. Chem. 120, 51 (1937).

128111

16

Forbindelse	Endring av blodsukkeret i % til kontroll på intakte, forede rotter		Eksempel
	Dosis p.o. mg/kg	Tidder etter administrering	
		1,5 3	
N-[4-{ α -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)- etyl}-bensensulfonyl]-N'-cykloheksyl- urinstoff	0,01 0,1	-10 -8 -48 -38	9
N-[4-{ α -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)- etyl}-bensensulfonyl]-N'-(4-metylcyklo- heksyl)-urinstoff	0,01 0,1	-14 -13 -47 -38	9
N-[4-{ β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)- etyl}-bensensulfonyl]-N'-cykloheksyl- urinstoff	0,01 0,1	-18 -11 -44 -32	4
N-[4-{ β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)- etyl}-bensensulfonyl]-N'-cykloheptyl- urinstoff	0,01 0,1	-15 -10 -38 -32	14
N-[4-{ β -(5-metylisoksazol-3-karboksamido)- etyl}-bensensulfonyl]-N'-(2,5-endo- metylcykloheksylmetyl)-urinstoff	0,01 0,1	-16 -7 -35 -21	7

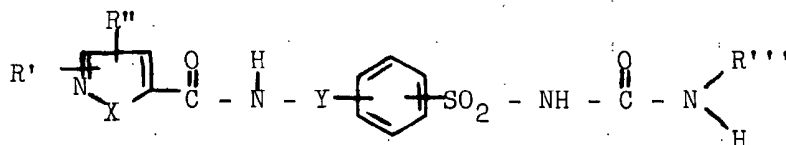
Forbindelse

Forbindelse	.Endring av blodsukkeret i % til kontroll av intakte, forede rotter			Eksempel
	Dosis p.o. mg/kg	Timer etter administrering 1,5 3		
N-[4-{ α -(4,5-tetrametylenisoksazol-3-karboksamido)-etyl}-benszensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff	0,01 0,1	-21 -47	-16 -39	19
N-[4-{ β -(3-metylisoksazol-5-karboksamido)-etyl}-benszensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff	0,05 0,1	-8 -19	-6 -11	1
N-[4-{ β -(3,4-tetrametylenisoksazol-5-karboksamido)-etyl}-benszensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff	0,01 0,1	-17 -45	-15 -37	18
N-[4-{ β -(1,5-dimetylpyrazol-3-karboksamido)-etyl}-benszensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff	0,1 1,0	-10 -20	-12 -26	23
N-[4-{ β -(3-metylisotiazol-5-karboksamido)-etyl}-benszensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff	0,1 1,0	-10 -23	-14 -16	24
N-[4-{ β -(furfuroylamino)-etyl}-benszensulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff	0,1 0,5 2,5	-6 -16 -45	+3 -19 -31	Norsk patent 118.559 eks. 10

128111

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av sulfonyl-urinstoffer som inneholder heterocykliske acylaminogrupeer og som har blodsukkersenkende virkning og den generelle formel



hvor

R' og R'' er like eller forskjellige og betyr hydrogen, lavere alkyl med 1 til 2 C-atomer eller sammen betyr tetrametylen og

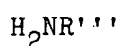
R''' betyr sykloalkyl med 5 til 8 C-atomer, som eventuelt kan være substituert med lavere alkyl med 1 til 2 C-atomer eller betyr bicykloalkylmetyl med 5 til 12 karbonatomer,

X betyr oksygen, svovel eller nitrogen, som er substituert med lavere alkyl med 1 til 2 karbonatomer, og

Y betyr en direkte binding eller en rettlinjet eller forgrenet alkylengruppe med 1 til 4 karbonatomer,

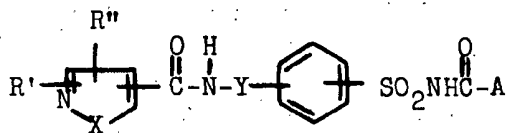
k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n e n t e n

a) omsetter aminer med den generelle formel



hvor

R''' har den ovenfor angitte betydning, eventuelt også i form av deres salter, med heterocykliske acylaminogruppeholdige arylsulfonamidderivater med den generelle formel



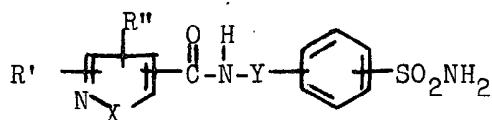
hvor

R', R'', X og Y har ovennevnte betydning, og

A betyr en lavere alkoksygruppe, eller

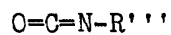
b) omsetter arylsulfonamider med den generelle formel

128111



hvor

R', R'', X og Y har ovennevnte betydning
som sådanne eller i form av deres alkalialter med et isocyanat
med den generelle formel



hvor R''' er som ovenfor angitt.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 118.559