



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 213/82

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

629 780

21 Gesuchsnummer: 3935/81

62 Teilgesuch von: 6077/77

22 Anmeldungsdatum: 16.05.1977

30 Priorität(en): 18.05.1976 DE 2621958

24 Patent erteilt: 14.05.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1982

73 Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80
(DE)

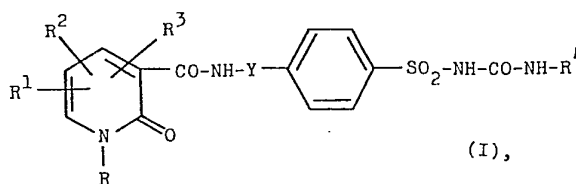
72 Erfinder:
Dr. Volker Hitzel, Hofheim/Taunus (DE)
Dr. Rudi Weyer, Kelkheim (DE)
Dr. Werner Pfaff, Hofheim/Taunus (DE)
Dr. Karl Geisen, Frankfurt a.M. (DE)

74 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonylharnstoffen.

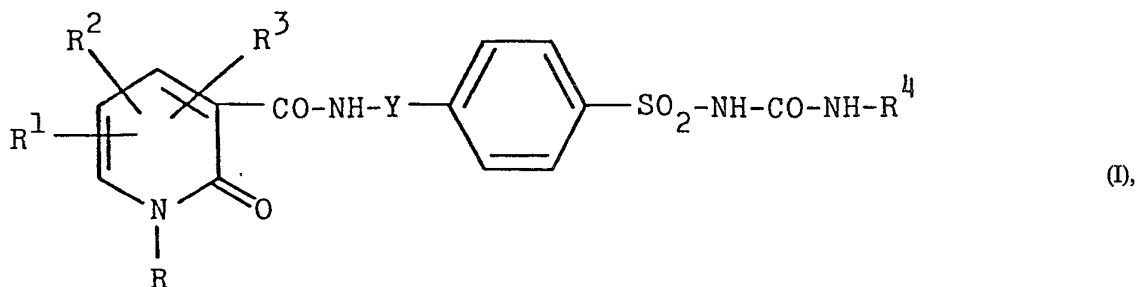
57 Benzolsulfonylharnstoffe der Formel I, worin R, R¹ bis R⁴ und Y die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren Salze, werden hergestellt, indem man entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfenylharnstoffe oxydiert, und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

Die genannten Verbindungen besitzen blutzuckersenkende Wirksamkeit.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonylharnstoffen der Formel I



in welcher bedeuten

- R Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkyl, Alkylcycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Alkylcycloalkylalkyl, Alkylcycloalkenylalkyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, Phenyl, welches gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy oder durch Halogen, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, welches gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Halogen mono- oder disubstituiert ist,
- R¹, R² und R³ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, R¹ und R² zusammen auch

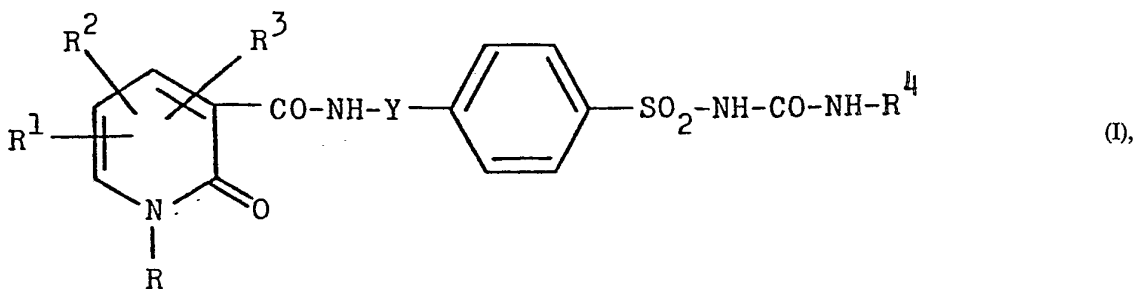


in 5,6-Stellung, gegebenenfalls substituiert

durch Halogen oder Methyl,

- Y Alkylen mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen,
 R⁴ Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, C₁-C₂-Alkylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptyl, Nortricyclyl, Adamantyl, Benzyl und deren Salzen,
- 25 dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfonylharnstoffe oxydiert, und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
- 30 dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, in der Y die -CH₂-CH₂-Gruppe bedeutet.

- 35 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen der Formel I



- 50 die als Substanz oder in Form ihrer Salze blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen und sich durch eine starke und langanhaltende Senkung des Blutzuckerspiegels auszeichnen.

In der Formel bedeuten:

- R Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl, die jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen,
- 55 Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkyl, Alkylcycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Alkylcycloalkylalkyl, Alkylcycloalkenylalkyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen,
- 60 Phenyl, welches gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy oder durch Halogen, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, welches gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Halogen mono- oder
- 65 disubstituiert ist,
- R¹, R² und R³ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, R¹ und R² zusammen auch



in 5,6-Stellung, gegebenenfalls substituiert

durch Halogen oder Methyl,

Y Alkylen mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

R⁴ Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, C₁-C₂-Alkylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptyl, Nortricyclyl, Adamantyl, Benzyl.

Bevorzugt sind Verbindungen, in denen R einen Alkylrest und insbesondere den Butylrest darstellt. R¹, R² und R³ bedeuten vorzugsweise Wasserstoff.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung dieser Sulfonylharnstoffe ist dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfonylharnstoffe oxydiert, und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

Die Oxydation von Benzolsulfinyl- bzw. Benzolsulfonylharnstoffen erfolgt in der Regel nach an sich bekannten Methoden, vorzugsweise mit Oxydationsmitteln wie Permanganat oder Wasserstoffperoxyd.

Die Ausführungsformen der Verfahren gemäss der Erfindung können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen weitgehend variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepasst werden. Beispielsweise können die Umsetzungen in Abwesenheit oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung der beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe kann dadurch festgestellt werden, dass man sie als freie Verbindungen oder in Form der Natriumsalze in Dosen von 10 mg/kg an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzuckerwert nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyzer über eine längere Zeitdauer ermittelt.

Acylaminoalkylbenzolsulfonylharnstoffe, die im Acylrest eine Amidgruppe haben, sind zwar auch schon beschrieben worden (DE-OS 2 230 543), doch zeigten diese Verbindungen keine so starke oder langanhaltende blutzuckersenkende Wirkung wie die erfindungsgemässen Verbindungen.

Die Benzolsulfonylharnstoffe der Formel I sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten mit blutzuckersenkender Wirksamkeit zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen oder können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel, wie Alkali- oder Erd-

alkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate, herangezogen werden.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Verfahrenserzeugnissen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchsucker, Tragant oder Magnesiumstearat erhalten.

Ein Präparat, das die beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe als Wirkstoff enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, wird zweckmässig in eine geeignete dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Benzolsulfonylharnstoffs und dem gewünschten Effekt angepasst ist. Zweckmässig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 1 bis 100 mg, vorzugsweise 5 bis 20 mg, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

Die Sulfonylharnstoffe der Formel I können sowohl allein für die Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt werden als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Als solche kommen nicht nur blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe in Betracht, sondern auch Verbindungen von unterschiedlichem chemischen Aufbau, wie beispielsweise Biguanide, insbesondere das Phenyläthyl-biguanid oder das Dimethyl-biguanid.

Das nachfolgende Beispiel zeigt eine der zahlreichen Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens. Es soll jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

Beispiel

N-[4-(β-(1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido)-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff

1,8 g 4-(β-(1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido)-äthyl)-benzolsulfinsäure (Schmp. 98-100°C, hergestellt durch Reduktion des entsprechenden Sulfochlorids mit Natriumsulfit) werden mit 1,8 ml Thionylchlorid übergossen und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung trägt man den festen Rückstand in eine Suspension von 0,7 g N-Cyclohexyl-harnstoff in 10 ml Pyridin ein und rührt 15 Minuten nach. Danach giesst man auf Eis und säuert mit 2 n Salzsäure an. Man filtriert ab, behandelt den Rückstand mit 1%iger Ammoniaklösung und saugt ab. Der so erhaltene Sulfonylharnstoff wird in 20 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung so lange versetzt, bis die Permanganatfarbe bestehen bleibt. Nachdem man mit wenig Natriumbisulfit entfärbt hat, saugt man vom Brauestein ab und säuert das klare Filtrat mit 2 n Salzsäure an. Der ausgefällte *N*-[4-(β-(1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido)-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff wird aus Methanol umkristallisiert und schmilzt bei 177-179°C.