



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45558

Kl. 12 o, 17/03

The Wellcome Foundation Limited*)

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo- -N'-czterometylenomocznika

Patent trwa od dnia 7 lipca 1960 r.

Pierwszeństwo: 8 lipca 1959 r. dla zastrz. 1 (Wielka Brytania).

Wiadomo, że N-4-metylobenzenosulfonylo-N'-butylomocznik znany jako tolbutamid obniża stężenie cukru we krwi u ludzi i innych ssaków, jeśli podaje się go doustnie. Znajduje on zastosowanie w traktowaniu doustnym pewnych przypadków diabetes mellitus.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznika i jego soli. Stwierdzono, że związek ten posiada działanie obniżające ilość cukru we krwi badanych zwierząt, gdy podaje się go doustnie. Zaletą nowego związku stanowi wyższy wskaźnik terapeutyczny od tolbutamidu. Dalszą zaletą jest zwiększenie działania hipoglikemicznego ze wzrostem dawkowania. Hipoglikemicz-

ne działanie tolbutamidu maleje ze wzrostem dawki, możliwe wskutek tego, że tolbutamid może powodować reakcję fizjologicznego napięcia pobudzającą wydzielanie nadnercza wywołujące skutek hiperglikemiczny. Nowy związek nie wywołuje tej reakcji.

Sposób wytwarzania N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznika i jego soli, polega na traktowaniu pirolidyny zdolną do reakcji pochodną kwasu węglowego 3,4-dwumetylobenzenosulfonamidu, taką jak izocyjanian 3,4-dwumetylobenzenosulfonylu lub 3,4-dwumetylobenzenosulfonamidem podstawionym w pozycji N grupą chlorokarbonylową, alkoksykarbonylową, aminokarbonylową lub grupą arenosulfonyloaminokarboksylową, lub na fonylu N-czterometylono-0-alkiloizomocznikiem fonylu N-czterometylo-0-alkiloizomocznikiem i usuwaniu grupy alkilowej z wytworzonego

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Eric Walton.

N-3,4-dwumetylobenzenosulfonianu alkiloizomocznika przez hydrolizę kwasem.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku można stosować w postaci tabletek lub roztworu lub w każdej innej odpowiedniej postaci znanej w farmacji.

Wynalazek jest bliżej opisany za pomocą następujących przykładów:

Przykład I. Mieszaninę 3,4-dwumetylobenzenosulfamidu (13,1 bg) bezwodnego węgla sodowego (25 g) i chloromrówczanu etylu (100 ml) ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Nadmiar chloromrówczanu etylu usunięto w próżni, a białą, stałą pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym roztworze dwuwęglanu sodowego, przemity eterem i eter z przemycia ekstrahowano bardziej rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodowego. Połączone wodne wyciągi po zakwaszeniu dały N-etoksykarbonylo-3,4-dwumetylobenzenosulfonamid, o temperaturze topnienia 93—95°C, który ogrzewano w zatopionej rurze z pirolidyną (10 ml) w temperaturze około 200°C w ciągu 7 godzin. Roztwór wodny produktu odparowano w próżni, pozostałość rozpuszczono ponownie w wodzie i zakwaszono. Białe osady po przekrystalizowaniu w metanolu i wodzie dały N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik, o temperaturze topnienia 182—185°C.

Przykład II. Roztwór bromkucyanu (10 g) w eterze (200 ml) dodawano kroplami do dobrze mieszanego roztworu pirolidyny (17 ml) w eterze (200 ml). Roztwór eterowy zdekantowano z nad żywicowatego bromowodoru pirolidyny, osuszono i frakcjonowano, przy czym N-cyanopirolidyna destylowała w temperaturze 103°C przy 16 mm Hg. Następnie N-cyanopirolidynę (4,8 g) dodawano powoli do roztworu sodu (1,15 g) w metanolu (10 ml). Po 1 godzinie produkt wlało do eteru (200 ml), w celu wytrącenia metylanu sodowego, przesącz odparowano i dodano więcej eteru do pozostałości w celu wytrącenia dalszych ilości metylanu sodowego. Dodanie stałego dwutlenku węgla usunęło pozostały wodorotlenek sodowy jako

węglan sodowy. Przesącz destylowany dał frakcję składającą się z 0-metylo-N'-czterometylenoizomocznika o temperaturze wrzenia 92°C przy 16 mm Hg. Mieszaninę izomocznika (1,14 g) chlorku 3,4-dwumetylobenzenosulfonylu (2,0 g) i węgla sodowego (0,53 g) mieszano i wytrząsano w temperaturze pokojowej w ciągu 5 minut podczas dodawania kroplami wody (około 5 ml). Dodano jeszcze wody (5 ml) i wytworzony N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-0-metylo-N'-czterometylenoizomocznik zebrano. Poddano hydrolizie sulfonyloizomocznik (0,5 g) przez ogrzewanie ze stężonym kwasem solnym (ml) w ciągu 3 minut, po czym rozcieńczono wodą (10 ml). Otrzymano N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik, identyczny z produktem z przykładu I.

Przykład III. N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik (1 g) traktowano 2n wodorotlenkiem sodowym aż prawie cały sulfonylomocznik przeszedł do roztworu. Przesącz odparowano do sucha w próżni. Otrzymano stałą sól sodową N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznika, łatwo rozpuszczalną w metanolu oraz w wodzie tworzącą roztwór o wartości pH = około 8.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznika, znamienny tym, że pirolidynę traktuje się zdolną do reakcji pochodną kwasu węglowego 3,4-dwumetylobenzenosulfonamidu.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że chlorek 3,4-dwumetylobenzenosulfonylu traktuje się N-czterometyleno-0-alkiloizomocznikiem i grupę 0-alkilową usuwa się z wytworzonego N-3,4-dwumetylobenzenosulfonylo-N'-czterometyleno-0-alkiloizomocznika przez hydrolizę kwasem.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy