

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 117744

Int. Cl.C 07 c 143/78 Kl. 12 o-17/03
12 o-25
12p-1/01
12p-2

Patentsøknad nr. 154.883 Inngitt 24.IX 1964

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 22.IX 1969

Prioritet begjært fra: 25.IX-63 Tyskland,
nr. F 40.828

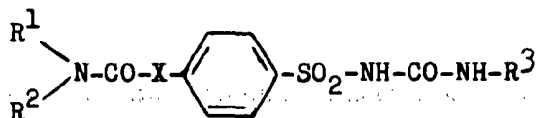
Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals Meister
Lucius & Brüning,
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt (Main), 80, Tyskland.

Oppfinnere: Helmut Weber, Rauenthaler Weg 14, Frankfurt/Main,
Walter Aumüller, Am Fliedergarten 17, Kelkheim/Taunus,
Rudi Weyer, Johannes-Allee 41, Frankfurt/Main,
Karl Muth, Altkönigstrasse 11, Kelkheim/Taunus, Tyskland.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Fremgangsmåte til fremstilling av til oral applikasjon egnede
benzolsulfonylurinstoffer.

Det er blitt funnet at benzolsulfonylurinstoffer med
formel



hvor

R^1 angir en alkylrest med 1-4 C-atomer, en eventuelt med en metyl-
gruppe substituert cykloalkylrest med inntil 8 C-atomer, en cyklo-
heksylmetyl- eller cykloheksyletylrest,

R^2 betyr hydrogen eller alkyl med 1-4 C-atomer eller

117744

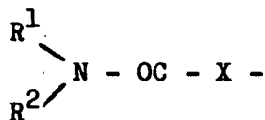
R^1 og R^2 angir sammen med nitrogenatomet en eventuelt med en metylgruppe substituert heterocyklisk ring med 4-6 C-atomer, X betyr resten $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller en enkel binding, og

R^3 betyr en mettet eller umettet, eventuelt med en lavere alkylrest substituert cykloalkylrest med 5-8 C-atomer i ringen, cykloheksylmetylrest, cykloheksyletylrest eller fenylalkylrest hvis alkyl inneholder 1-2 C-atomer, samt deres salter, er verdifulle legemidler som utmerker seg ved en sterk og spesielt langvarig senking av blod-sukkerspeilet.

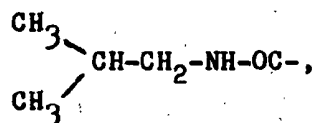
Oppfinnelsens gjenstand er en fremgangsmåte til fremstilling av disse benzolsulfonylurinstoffer. Fremgangsmåten er karakterisert ved at man i tilsvarende substituerte benzolsulfonyltiourinstoffer på i og for seg kjent måte erstatter svovelatomet med et oksygenatom og hvis ønsket behandler de dannede forbindelser med alkaliske midler for saltdannelse. Til avsvovling av tilsvarende substituerte benzolsulfonyltiourinstoffer kan det eksempelvis anvendes oksyder eller salter av tungmetaller som blyoksyd, kvikksølvoksyd eller kobberoksyd, eller også oksydasjonsmidler, som hydrogenperoksyd, natriumperoksyd eller salpetersyrning.

Utførelsesformen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan vanligvis varieres meget med hensyn til reaksjonsbetingelsene og tilpasses de herskende forhold. Eksempelvis kan omsetningen gjennomføres under anvendelse av oppløsningsmidler ved værelsetemperatur eller ved forhøyet temperatur.

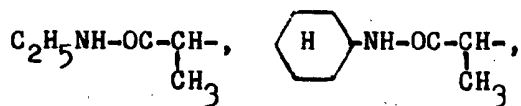
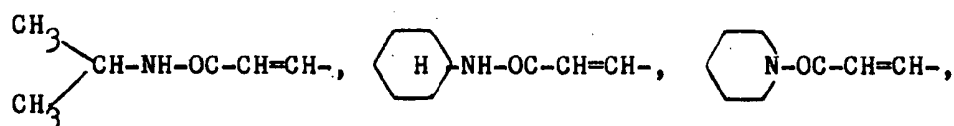
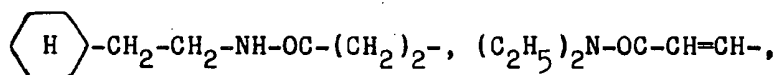
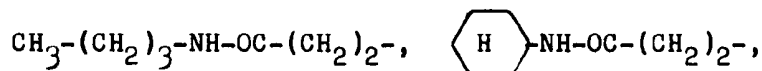
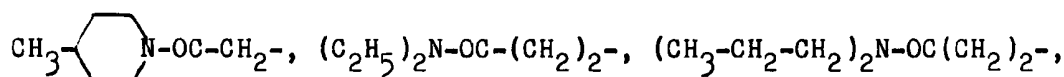
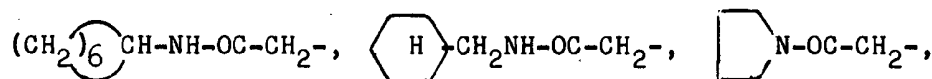
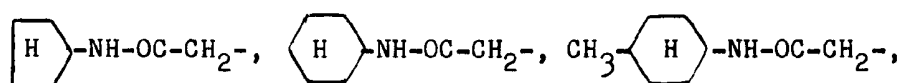
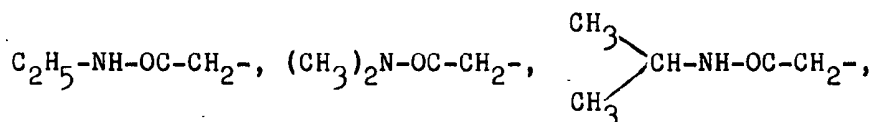
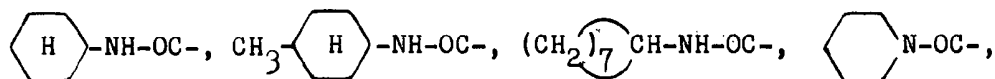
Som utgangsstoffer anvender man på den ene side slike forbindelser som inneholder en med gruppen



substituert benzolrest. Som slike grupper kan det eksempelvis nevnes: $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH-OC-}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-OC-}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-OC-}$,



117744



Som reaksjonsdeltagere anvendes slike forbindelser som, som R³ eksempelvis inneholder følgende rester: cyklopentyl, cykloheksyl, 4-metyl-cykloheksyl, 4-etyl-cykloheksyl, 4-isopropylcykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cykloheksylmetyl, cykloheksyletyl, benzyl, fenyletyl, cykloheksenyl.

De beskrevne sulfonylurinstoffderivater, som også kan fremstilles som angitt i søknader nr. 154850, 154882 og 154884 er verdifulle legemidler, som utmerker seg med en sterk og fremfor alt langvarig blodsukkersenkende

117744

virkning. Deres blodsukkersenkning kunne f.eks. fastslås på kaniner ved at man foret fremgangsmåteproduktene i de vanlige doser på 400 mg/kg og bestemte blodsukker verdien etter den kjente metode av Hagerdorn-Jensen over et lengere tidsrom.

Således ble det f.eks. fastslått at N-[4-(cykloheksylkarbamylmetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff etter 6 timer bevirker en maksimal blodsukkersenkning på 36% som etter 24 timer ennå utgjør 32%. Ved administrering av N-[4-(dietylkarbamylmetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloetylurinstoff senkes blodsukkerspeilet omtrent 32% og etter 24 timer utgjør senkningen ennå 11%. Derimot bevirker ved sammenligningsforsøk det som oralt antidiabetikum kjente, og som legemiddel anvendte N-(4-metyl-benzolsulfonyl)-N'-n-butylurinstoff en blodsukkersenkning på ca. 40%, som etter 24 timer igjen er gått tilbake til 0.

De beskrevne benzolsulfonylurinstoffer skal fortrinnsvis tjene til fremstilling av oralt administrerbare preparater med blodsukkersenkende virkning for behandling av diabetes mellitus og kan appliseres som sådan eller i form av deres salter, resp. i nærvær av stoffer som fører til en saltdannelse. Til saltdannelse kan det eksempelvis anvendes: alkaliske midler, som alkali- eller jordalkalihydroksyder-, -karbonater eller -bikarbonater, men også organiske baser, spesielt tertiære nitrogenbaser.

Som medisinske preparater kommer det fortrinnsvis tabletter i betraktning, som ved siden av fremgangsmåteproduktene inneholder de vanlige hjelpe- og bærestoffer, som talkum, stivelse, melkesukker, tragant, magnesiumstearat osv.

Et preparat som inneholder de beskrevne benzolsulfonylurinstoffer som virksomt stoff, f.eks. en tablett eller et pulver med eller uten de nevnte tilsetninger er hensiktsmessig bragt i en egnet dosert form. Som dosis velges da en slik som er tilpasset det anvendte benzolsulfonylurinstoffs virkning og den ønskede effekt. Hensiktsmessig utgjør doseringen pr. enhet ca. 0,1 til 1 g, imidlertid kan det også anvendes betraktelig høyere eller lavereliggende doseringsenheter, som eventuelt før applikasjon skal deles eller oppdeles flere ganger.

Eksempel.

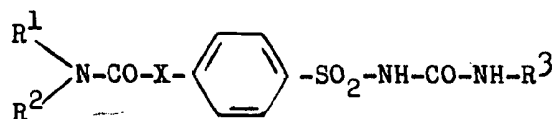
N-[4-(cykloheksylkarbamyl-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff.

13,5 g kvikksølvklorid (0,05 mol) oppløses i 120 ml

vann. Under omrøring blander man dråpevis med 50 ml 2-n natronlut. Til det utfelte kvikksølvoksyd setter man 17,5 g (0,04 mol) N-[4-(cykloheksylkarbamyl-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyltiourinstoff, (sm.p. 141 - 143°C, fremstilt av 4-(cykloheksylkarbamyl-metyl)-benzolsulfonamid og cykloheksylsennepolje) oppløst i 80 ml 1-n natronlut ved en temperatur på 40°C. Man omrører 2-3 timer, frasuger dannet kvikksølvulfid og vasker residuet med litt vann. Filtratet klares med kull og surgjøres. Det i form av krystaller dannede N-[4-(cykloheksylkarbamyl-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff omkrystalliseres fra metanol og smelter ved 208,5 - 209,5°C.

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåte til fremstilling av til oral applikasjon egnede benzolsulfonylurinstoffer med blodsukkersenkende virkning og med formel



hvor

R^1 angir en alkylrest med 1-4 C-atomer, en eventuelt med en metylgruppe substituert cykloalkylrest med inntil 8 C-atomer, en cykloheksylmetylrest eller cykloheksyletylrest,

R^2 betyr hydrogen eller alkyl med 1-4 C-atomer eller

R^1 og R^2 angir sammen med nitrogenatomet en eventuelt med en metylgruppe substituert heterocyklisk ring med 4-6 C-atomer,

X betyr resten $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH(CH_3)-$ eller en enkel binding og R^3 betyr en mettet eller umettet eventuelt med en lavere alkylrest substituert cykloalkylrest med 5-8 C-atomer i ringen, cykloheksylmetylrest, cykloheksyletylrest eller fenylalkylrest hvis alkyl inneholder 1-2 C-atomer, samt deres salter,

k a r a k t e r i s e r t ved at man i tilsvarende substituerte benzolsulfonyltiourinstoffer på kjent måte erstatter svovelatomet med et oksygenatom og hvis ønsket, behandler de dannede forbindelser med basiske midler for saltdannelse.

Anførte publikasjoner: -