



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.11.1967 (P. 155275)

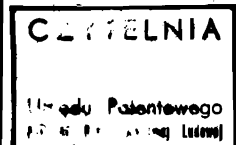
Pierwszeństwo: 13.07.1967 Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07c 143/78

Int. Cl.² C07C 143/78



Twórcy wynalazku: Helmut Weber, Walter Aumüller, Rudi Weyer, Karl Muth, Felix Helmut Schmidt

Uprawniony z patentu: Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals Meister Lucius u. Brüning, Frankfurt nad Menem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie metylową, X znajduje się w położeniu 4 lub 5 do grupy karbonamidowej i oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, korzystnie atom chloru, niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub niższą grupę alkoksylową, korzystnie metoksylową, R¹ oznacza grupę endometylenocykloheksylową, endometylenocykloheksenylową, endoetylenocykloheksylową, endoetylenocykloheksenylową.

Związki te, ewentualnie w postaci ich soli, mają właściwości silnego i długotrwałego działania obniżającego poziom cukru we krwi.

Znane są benzenosulfonylomoczniki o analogicznej budowie jak związki otrzymane sposobem według wynalazku o działaniu obniżającym poziom cukru we krwi, z belgijskiego opisu patentowego nr 654 561, np. N-[4-(beta-benzamidoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik lub N-[4-(beta-benzamidoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik. Okazało się jednak, że np. przy podawaniu zwierzętom doświadczalnym związków otrzymanych sposobem według wynalazku w dawce 10 mg/kg uzyskiwano obniżenie poziomu cukru we krwi po 24 godzinach zaś w przypadku stosowania związków o analogicznej budowie (według belgijskiego opisu patentowego nr 654 561) uzyskuje się takie same obniżenie poziomu cukru przy stosowaniu dawki 50 mg/kg, zatem pięciokrotnie większej.

2

Benzenosulfonylomoczniki o wzorze 1, w którym X, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się sposobem według wynalazku w reakcji odpowiednio podstawionych halogenków kwasów acyloaminoalkilobenzenosulfonylowych z mocznikami podstawionymi podstawnikiem R¹ o wyżej podanym znaczeniu, w szczególności z ich solami z metalami alkalicznymi, albo przez utlenienie odpowiednio podstawionych benzenosulfonylomoczników lub benzenosulfinylomoczników, albo wymianę atomu siarki lub atomów siarki na atom tlenu lub atomy tlenu, w odpowiednio podstawionych tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylotiomocznikach albo przez zmydlenie związków o wzorze 2 lub ich pochodnych z kwasem parabanowym, lub związków o wzorze 3, przy czym we wzorach tych U oznacza każdorazowo niższą grupę alkoksylową, niższą grupę tioalkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, a X, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, po czym produkty reakcji ewentualnie przeprowadza się w sole przez traktowanie środkami alkalicznymi.

Wymianę atomów siarki w odpowiednio podstawionych tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylo-izomocznikach na atomy tlenu można przeprowadzić np. za pomocą środków utleniających takich jak nadtlenek wodoru, nadtlenek sodu lub inne związki nadtlenowe.

W ten sam sposób zamiast tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylotiomoczników można przekształcić w odpowiednie benzamidoalkilobenzenosulfonylomoczniki związku o wzorze 4, w którym U, X, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, przez traktowanie środkami utleniającymi w środowisku kwaśnym lub zasadowym z jednoczesnym odsiarczeniem i hydrolizą.

Warunki przeprowadzenia procesu sposobem według wynalazku mogą być w znacznym stopniu zmieniane i dostosowuje się je do każdorazowych okoliczności.

Tak np. reakcje można prowadzić w nieobecności lub obecności rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej.

Zależnie od rodzaju substancji wyjściowych dobiera się ten z opisanych procesów, który pozwoli uzyskać żądany benzenosulfonylomocznik z dobrą wydajnością.

Działanie związków o wzorze 1, w którym X, R i R' mają wyżej podane znaczenie, obniżające zawartość cukru we krwi, ustalono w ten sposób, że podawano je królikom w dawkach 10 mg/kg i ustalano przez dłuższy okres czasu zawartość cukru we krwi znaną metodą Hagedorna-Jensena lub za pomocą autoanalizatora.

Tak np. ustalono, że 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-metoksy-5-bromo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniaka wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 35%, po 24 godzinach, o 26%, a po 48 godzinach 18%.

W ten sam sposób ustalono, że 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-moczniaka wywołuje po 3 godzinach obniżenie zawartości cukru we krwi o 32%, po 24 godzinach o 43%, po 48 godzinach o 28%, a nawet po 72 godzinach o 14%, podczas gdy znany N-(4-metylo-benzenosulfonylo)-N'-butylomocznik przy dawkowaniu mniejszym niż 25 mg/kg nie wywołuje już u królików obniżenia poziomu cukru we krwi.

Silne działanie opisanych benzenosulfonylomoczników jest szczególnie wyraźne, gdy zmniejsza się dawkę preparatu. Jeśli podaje się królikom N-(4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniak w dawkach 0,1 mg/kg lub N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniak w dawkach 0,06 mg/kg lub N-(4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniak w dawkach 0,06 mg/kg, to zawsze jeszcze stwierdza się wyraźne obniżenie zawartości cukru we krwi.

Opisane benzenosulfonylomoczniki powinny służyć przede wszystkim do wytwarzania podawanych doustnie preparatów o działaniu obniżającym zawartość cukru we krwi do leczenia schorzenia diabete mellitus i mogą być aplikowane same lub w postaci ich soli lub też w obecności substancji, które prowadzą do wytworzenia soli, np. środków alkalicznych, takich jak wodorotlenki,

węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

Jako preparaty lecznicze stosuje się korzystnie benzenosulfonylomoczniki w postaci tabletek, które obok substancji otrzymanej sposobem według wynalazku zawierają powszechnie stosowane substancje pomocnicze i nośniki, takie jak talk, skrobię, cukier mlekowy, tragakant lub stearynian magnezu.

Preparat zawierający jako substancję biologicznie czynną opisane benzenosulfonylomoczniki, np. tabletkę lub proszek, zawierający wymienione dodatki lub bez nich, powinien stanowić odpowiednią dawkę. Jako odpowiednie dawki należy dobrać takie ilości, które są dostosowane do skuteczności stosowanego benzenosulfonylomocznika oraz do żądanego efektu. Korzystnie dawka na jednostkę wagi wynosi około 0,5–100 mg, a zwłaszcza 2–10 mg, jednak można również stosować znacznie wyższe lub niższe dawki z tym, że ewentualnie przed zastosowaniem mogą być zmniejszone lub zwielokrotnione.

Przykład I. Wytwarzanie N-(4-beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniaka.

a) 3,1 g N-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniaka rozpuszcza się w 30 ml pirydyny, po czym, po dodaniu 7,4 g chlorku 4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfinyłu następnie niewielkie podwyższenie temperatury. Klarowny roztwór wlewa się po upływie 10 minut do mieszaniny wody z lodem i kwasem solnym, utworzony osad odsącza i miesza z 0,5% roztworem amoniaku. Bezpostaciowy osad rozpuszcza się w gorącym acetonie, z którego, po ochłodzeniu, wykryształizowuje N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfinylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniak o temperaturze topnienia 133–135°C.

b) 1 g powyższego moczniaka rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu i dodaje w podwyższonej temperaturze w nadmiarze wodnego roztworu nadmanganianu potasowego. Po odsączeniu braunsztynu zadaje się wodą i rozcieńczonym kwasem solnym, a powstały osad przekryształizowuje z metanolu. Otrzymuje się N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-moczniak o temperaturze topnienia 187–189°C.

Przykład II. Wytwarzanie N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-moczniaka. 7,1 g N-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-moczniaka przeprowadza się w zawiesinę w 100 ml absolutnego benzenu i po dodaniu 2,4 g 50%-go wodoru sodu miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°C. Mieszaninę reakcyjną zadaje się roztworem 9,7 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfochlorku w 100 ml absolutnego benzenu i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°C. Po oziębieniu do temperatury pokojowej fazę benzenową wytrząsa się kilkakrotnie z wodą. Połączone ekstrakty wodne zakwasza się kwasem solnym. Wytrącony w ten sposób produkt reakcji odsącza

się, rozpuszcza w około 1%-owym amoniaku i po przesączeniu wytrąca ponownie przez zakwaszenie. Otrzymany w ten sposób surowy N-{4-[β-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-mocznik ma temperaturę topnienia po przekrystalizowaniu z metanolu 186—188°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

N-{4-[beta-(2-metoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 184—186°C z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 183—185°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 174—176°C, z metanolu/dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 164°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 148—150°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksen-(3)-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 180—182°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 187—189°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 194—196°C, z metanolu/dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 172—174°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 181—183°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 197—198°C, z metanolu/dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endoetylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 190—192°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-eylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 158—160°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2-etoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksen-(3)-ylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 171—173°C, z metanolu,

N-{4-[beta-(2,5-dwumetoksy-benzamido)-etylo]-

-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik, o temperaturze topnienia 163—165°C, z metanolu.

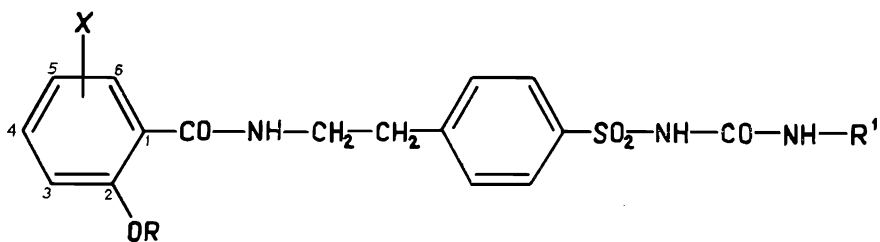
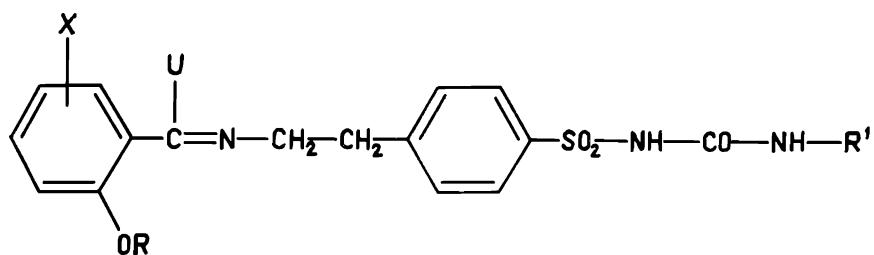
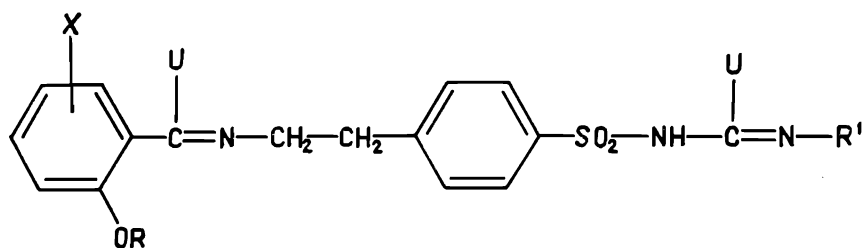
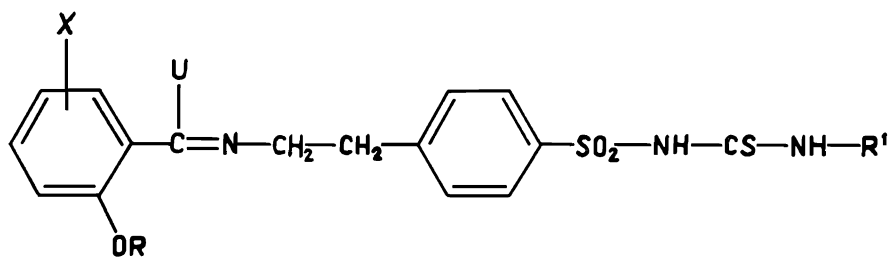
Przykład III. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika.

3 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorotiobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika rozpuszcza się w 100 ml metanolu i zadaje nadmiarem jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia i następnie odparowuje rozpuszczalnik i jodek metylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-S-metyloizotiobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik rozpuszcza się w niewielkiej ilości dioksanu i po dodaniu niewielkiej ilości 2n roztworu wodorotlenku sodowego, ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni parowej. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ochłodzenia i zadaje wodą i kwasem octowym. Tak wytrącony produkt rozpuszcza się w około 1%-wym amoniaku i przez zakwaszenie ponownie wytrąca.

Otrzymany surowy N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekrystalizowaniu z metanolu, w temperaturze 186—188°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie metylową, X znajduje się w położeniu 4 lub 5 do grupy karbonamidowej, i oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, korzystnie atom chloru, niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub niższą grupę alkoksylową, korzystnie metoksyłową, R¹ oznacza grupę endometylenocykloheksylową, endometylenocykloheksenylową, endoetylenocykloheksylową, endoetylenocykloheksenylową, **znamienny tym**, że odpowiednio podstawione halogenki kwasów acyloaminoalkilobenzenosulfonylowych poddaje się reakcji z mocznikami podstawionymi podstawnikiem R¹ o wyżej podanym znaczeniu, w szczególności z ich solami z metalami alkalicznymi, albo utlenia się odpowiednio podstawione benzenosulfonylomoczniki lub benzenosulfonylomoczniki, albo w odpowiednio podstawionych tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub tiobenzamidoalkilobenzenosulfonylotiomocznikach wymienia się atom siarki lub atomy siarki na atom tlenu lub atomy tlenu, albo poddaje się zmydłaniu związku o wzorze 2 lub ich pochodne z kwasem parabanowym, lub związku o wzorze 3, przy czym we wzorach tych U oznacza każdorazowo niższą grupę alkoksylową, niższą grupę tioalkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, a X, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, po czym produkty reakcji ewentualnie przeprowadza się w sole przez traktowanie środkami alkalicznymi.

**WZÓR 1****WZÓR 2****WZÓR 3****WZÓR 4**