

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Eg. SŁUŻBOWY
OPIS PATENTOWY 67 970

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.XII.1968 (P. 130 903)

Pierwszeństwo: 30.XII.1967 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 20.VIII.1973

Kl. 12o,23/03

MKP C07d, 51/42

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Schering A. G., (Berlin Zachodni)

**Sposób wytwarzania nowych sulfamidów obniżających
poziom cukru we krwi**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfamidów o wzorze ogólnym 1, w którym X i W są jednakowe albo różne i oznaczają atomy siarki albo tlenu, albo też wiązania bezpośrednie, Y oznacza niższą resztę alkilową, R, R' i R'' są jednakowe lub różne i oznaczają atomy chlorowców, niższe grupy alkilowe, niższe grupy alkoksyłowe, niższe grupy alkenoksyłowe, grupy benzyloksyłowe, cykloalkilowe (o 5—6 atomach węgla), niższe grupy alkilomerkapto, niższe grupy alkilosulfinylowe, niższe grupy alkilosulfonyłowe, grupę fenyłową, niższe grupy acyloksyłowe, niższe grupy acylowe, grupy benzoiloksyłowe, benzoilowe, trójfluorometylowe, nitryłowe, nitrowe, niższe grupy acylamidowe albo amidokarbonyłowe; Z oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R''' oznacza resztę węglowodorową o 1—8 atomach węgla, która może być również zamknięta w pierścieniu i/albo może być przerwana przez jeden lub kilka atomów tlenu albo oznacza rdzeń fenyłowy podstawiony chlorowcem, grupami alkoksyłowymi albo grupami alkilomerkapto, zaś A oznacza jedno- lub dwupierścieniową resztę aryłową, rdzeń heterocykliczny albo resztę aralifatyczną, ewentualnie w postaci soli tych sulfamidów z zasadami fizjologicznie tolerowanymi.

Sposób wytwarzania tych nowych substancji polega na tym, że: związek o wzorze ogólnym 2, w którym R, R', R'', A, Z, Y i X mają znaczenie

2

podane powyżej, poddaje się kondensacji połączonej z jednoczesną cyklizacją z podstawionym dwualdehydem malonowym o wzorze ogólnym 3, gdzie W i R''' mają znaczenie podane powyżej, przy czym grupy aldehydowe mogą być również funkcjonalnie przekształcone, albo związek o wzorze ogólnym 4, w którym R, R', R'', Z, Y i X mają znaczenie podane powyżej, zaś Q oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, wprowadza się w reakcję z 2-amino-5-W-R'''-pirymidyną, w której W i R''' mają znaczenie podane powyżej, albo związek o wzorze 5, w którym R, R', R'', A, Z, Y i X mają znaczenie podane powyżej, jako taki albo w postaci soli sodowej wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 6, gdzie W i R''' mają znaczenie podane powyżej, zaś L oznacza atom chloru, grupę trójalkilooamoniową, grupę nitroaminową, cyanoaminową albo niższą grupę alkilosulfonyłową: albo związek o wzorze ogólnym 7, w którym R, R', R'', A, Z, Y oraz X mają znaczenie podane powyżej, zaś M oznacza atom chlorowca, korzystnie jodu albo bromu, wprowadza się w reakcję ze związkiem metalu alkalicznego o wzorze ogólnym Me-W-R''', gdzie W i R''' mają znaczenie takie samo, jak podano powyżej, albo chlorek kwasowy o wzorze ogólnym 8, gdzie Y, X i W oraz R''' mają znaczenie takie samo, jak podano powyżej, albo równoważną reaktywną pochodną odpowiedniego kwasu wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 9.

nym 9, gdzie R, R', R'', A i Z mają znaczenie takie samo, jak podano powyżej.

Dwualdehydy malonowe stosowane w procesie wytwarza się na przykład za pomocą formylowania metodą Vilsmeiera związków o wzorze ogólnym 10, w którym W i R''' mają znaczenie podane powyżej, zaś A oznacza niższą lub średnią resztę alkilową. Tak wytworzone produkty można bez wyosabniania kondensować z odpowiednimi pochodnymi guanidyny.

Nowe związki w porównaniu ze znaną 2-benzenosulfamido-5-metoksy-etoksy-pirydyną o podobnej budowie wyróżniają się przy prawie równej toksyczności wielokrotnie spotęgowanym działaniem obniżania poziomu cukru we krwi przy podawaniu doustnym. W tablicy I wykazano znaczną skuteczność nowych związków na kilku wybranych przykładach. Substancja wzorcowa (po-

równawcza) 2-benzenosulfamido-5-metoksy-etoksy-pirydyna jest w użytej dawce nieskuteczna. Nowe związki nawet w dawce zaledwie 0,5 g/kg wykazują częściowo jeszcze dobrą skuteczność.

Nowe związki wykazują również u ludzi wybitne działanie obniżające poziom cukru we krwi po podaniu doustnym, jak to wynika z tablicy II na podstawie dwóch przykładów.

Szczególnie skuteczne są te ze związków o wzorze ogólnym 1, w którym W oznacza bezpośrednie wiązanie C-C albo atom tlenu, X- bezpośrednie wiązanie C-C, Y — grupę CH₂, Z — atom wodoru albo grupę metylową, A — pierścień benzenowy, R, R', R'' oznaczają atomy wodoru, atomy chloru, grupy alkilowe albo alkoksylowe o 1—6 atomach węgla, zaś R''' oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla albo grupę fenylową.

Tablica I

Substancja	Dawka mg/kg	Zawartość cukru we krwi w % stężenia początkowego u królika po doustnym podaniu po 24-godzinym głodzeniu				
		Po upły- wie 1	2	16	18	20 godz.
2-Metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirydynylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	2	79,4	72,2	55,0	58,0	56,0
2-Metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-piryminylo-2)-sulfamidofenylooctowego (wolny kwas)	2	87,8	67,2	64,0	66,0	65,6
2-Metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-metoksypirydynylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	2	90,0	77,0	73,4	79,2	81,2
2-Metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirydynylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	2	89,2	73,6	62,6	65,0	66,6
2-Metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopiryminylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	2	70,8	67,6	57,8	60,4	60,3
2-Metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-metylopiryminylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	2	100,0	89,8	72,4	70,8	67,6
2-Metylo-6-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirydynylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	2	90	79	80	92	99
2-Metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropylpiryminylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	1	85	61	79	83	83
3-Chloro-6-metyloanilid kwasu 4-(5-izopropylpiryminylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	4	87	80	53	60	67
2-Metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-etylopiryminylo-2)-sulfamidofenylooctowego (sól sodowa)	1	80	71	62	79	79

Tablica II

Substancja	Dawka mg/kg	Liczba osób podda- nych te- stowi	Zawartość cukru we krwi w % stężenia początkowego po						
			1/2	1	2	3	4	6	8 godz.
2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4- (5-izopropoksypirimidynylo-2)-sul- famidofenylooctowego	0,1 } soli	3	78	55	80	85	81	86	82
	0,05 } sodowej	4	102	78	89	91	90	87	92
	0,25 } wolnego	3	100	96	93	95	87	83	83
	0,1 } kwasu	4	101	92	87	86	89	91	90
2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4- (5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfa- midofenylooctowego (sól sodowa)	0,1	4	90	63	70	79	85	79	81
	0,05	4	93	70	80	84	87	86	88

Nowe substancje należy stosować najlepiej w dawkach około 0,01—1 mg/kg.

Do celów leczniczych można substancje według wynalazku podawać jako wolne sulfamidy, jako sole z fizjologicznie tolerowanymi nieorganicznymi i/albo organicznymi zasadami, na przykład jako sole wytworzone z wodorotlenkiem sodowym, litowym, wapniowym, amonowym, sole amin takich jak metyloglukamina, morfolina, etanoloamina i inne, albo też w postaci mieszanin wolnych sulfamidów z odpowiednim wodorowęglanem względnie węglanem metalu alkalicznego. Szczególnie przydatne są zasady, zdolne same przez się do obniżania poziomu cukru we krwi, jak na przykład butylodwuguanid. Konfekcjonowanie tych substancji może się odbywać z zastosowaniem lub bez dodatków, nośników, substancji poprawiających smak i innych, stosowanych zwykle w preparatyce galenowej, a mianowicie na przykład w postaci proszku, jako tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, w postaci zawiesin albo roztworów.

Przykład I. 40 g 2,6-dwuchloroanilidu kwasu 4-guanidynosulfonylo-fenylooctowego dodaje się do roztworu 2,5 g sodu i 16 g α -n-propoksy- β -dwumetyloaminoakroleiny w 300 ml metyloglikolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 70°C w ciągu 8 godzin. Następnie oddestylowuje się metyloglikol pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje do pozostałości 500 ml wody. Otrzymany mętny roztwór klaruje się za pomocą węgla i wytrąca substancję kwasem solnym. Po przekrystalizowaniu otrzymanego osadu uzyskuje się 36 g 2,6-dwuchloroanilidu kwasu 4-(5-n-propoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego o temperaturze topnienia 228°C.

Przykład II. 35 g 3-acetyloanilidu kwasu 4-chlorosulfonylofenylooctowego dodaje się do roztworu 15 g 2-amino-5-izobutylopirymidyny w 100 ml pirydyny. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 50°C, a następnie wytrąca się produkt reakcji za pomocą dodania 300 ml wody. Osad odsącza się i przekrystalizowuje z alkoholu. W ten sposób otrzymuje się 32 g 3-acetyloanilidu kwasu 4-(5-izobutylopirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego o temperaturze topnienia 260°C.

Przykład III. 38 g 3-trójkfluorometyloanilidu kwasu 4-aminosulfonylooctowego (w postaci soli sodowej) i 16 g 2-chloro-5-izobutylopirymidyny rozpuszcza się w 300 ml dwumetyloformamidu i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°C. Następnie oddestylowuje się dwumetyloformamid, a pozostałość miesza się z 500 ml wody. Odsączony osad przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 26 g 3-trójkfluorometyloanilidu kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego o temperaturze topnienia 115°C. Stosując 20 g 2-metylosulfonylo-5-izobutylopirymidyny, zamiast 2-chloro-5-izobutylopirymidyny otrzymuje się w tych samych warunkach postępowania produkt z taką samą wydajnością.

Przykład IV. 26 g 2-metylo-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-jodopirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego ogrzewa się w autoklawie w ciągu 6 godzin w temperaturze 130°C z roztworem 2,5 g sodu w 250 ml metanolu w obecności 5 g Cu_2O . Następnie oddestylowuje się metanol, pozostałość zadaje się 500 ml wody i odsącza się tlenek miedzi. Z przesącza wytrąca się produkt reakcji kwasem solnym. Otrzymuje się 19 g 2-metylo-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-metoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieje w temperaturze 215°C.

Przykład V. 35 g kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego w 250 ml chloroformu miesza się w ciągu 3 godzin z 50 ml chlorku tionylu, w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się nadmiar chlorku tionylu i chloroformu. Pozostały chlorek kwasu 4-(5-izobutylo-pirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego gotuje się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną z roztworem 20 g aniliny w 250 ml chloroformu. Następnie oddestylowuje się chloroform, a pozostałość miesza się z 300 ml wody. Po przekrystalizowaniu otrzymanego osadu z alkoholu uzyskuje się 30 g anilidu kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego o temperaturze topnienia 230°C.

Analogicznie do przykładu V, stosując odpowiednie materiały wyjściowe, wytwarza się następujące związki:

Przykład nr	Nazwa	Temperatura topnienia °C
1	2	3
VI	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-etoksy-pyrimidynylo-2)-sulfamido-fenylooctowego	194
VII	2,6-dwuchloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	237
VIII	3-chloroanilid kwasu 4-(5-n-propoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	185
IX	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-etylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	205
X	3-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	172
XI	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-n-propoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	162
XII	3-chloro-4-metoksyanilid kwasu 4-(5-n-propoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	202
XIII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-etylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	229
XIV	3-acetyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	260
XV	3-acetyloanilid kwasu 4-(5-metylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	261
XVI	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropylpyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	127
XVII	3-fluorometyloanilid	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

1	2	3
	kwasu 4-(5-izopropylpyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	108
XVIII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropylpyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	130
XIX	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	148
XX	3-chloro-4-metyloanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	192
XXI	2-chloro-6-metyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopyrimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	208
XXII	2-metylo-3-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	169
XXIII	3-chloro-4-metoksyanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	235
XXIV	2-chloro-6-metyloanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	196
XXV	anilid kwasu 4-(5-n-butyloksypirimidynylo-2)-sulfamido-β-fenylopropionowego	184
XXVI	4-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamido-β-fenylopropionowego	185
XXVII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamido-β-fenylopropionowego	168
XXVIII	2-metylo-4-chloroani-	

1	2	3
	lid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamido-β-fenylopropionowego	168
XXIX	4-chloroanilid kwasu 4-(5-metylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	248
XXX	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-metylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	220
XXXI	anilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamido-β-fenylopropionowego	207
XXXII	4-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	230
XXXIII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	197
XXXIV	anilid kwasu 4-(5-metylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	244
XXXV	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	177
XXXVI	4-metoksyanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	211
XXXVII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	173
XXXVIII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	230
XXXIX	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	243
XL	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-meto-	

1	2	3
	ksypirymidynylo-2)-sulfamidofenoksyoctowego	239
XLI	2-fluoro-5-metyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	183
XLII	2-metylo-5-izopropyl-anilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	154
XLIII	4-chloro-2,5-dwumetoksyanilid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	235
XLIV	β-naftyloamid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	189
XLV	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-cykloheksyloksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	225
XLVI	2-aminokarbonyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	236
XLVII	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-cyklopentylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	198
XLVIII	5-metyloizoksazolilo-3-amid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	206
XLIX	3-metyloizoksazolilo-5-amid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	225
L	5-fenylotiodwuazolilo-(1,2)-3-amid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	236

11

12

1	2	3
LI	2-chloro-5-trójjfluorometyloanilid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	198
LII	2-chloro-5-trójjfluorometyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	163
LIII	4-acetyloaminoanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	233
LIV	2-trójjfluorometyloanilid kwasu 4-(5-metylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	217
LV	2,5-dwumetoksy-4-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	197
LVI	2,4-dwumetoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	213
LVII	2-fenyloanilid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	110
LVIII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izoamylpirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	179
LIX	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izoamylloksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	161
LX	2-chloro-5-trójjfluorometyloanilid kwasu 4-(5-izoamylloksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	161
LXI	2-aminokarbonyloanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	300

1	2	3
LXII	2-chloro-5-trójjfluorometyloanilid kwasu 4-(5-cykloheksyloksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	142
LXIII	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-cykloheksyloksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	196
LXIV	β -naftylamid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	216
LXV	2-benzyloksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	187
LXVI	2-benzyloksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	211
LXVII	2-allyloksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	190
LXVIII	2-allyloksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropylloksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	176
LXIX	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-metoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	120
LXX	2-etoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	189
LXXI	2-etoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	193
LXXII	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-cyklopentylpirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	206

1	2	3
LXXXIII	2-metoksy-5-chloro-anilid kwasu 4-(5-n-amylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	184
LXXXIV	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-n-amylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	148
LXXXV	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-cykloheksylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	217
LXXXVI	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-cykloheksylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	206
LXXXVII	2-metoksy-5-chlorobenzylamid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	106
LXXXVIII	5-metoksypirimidynylo-2-amid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	245
LXXXIX	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-butylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	193
LXXX	2-metoksy-5-chloro-N-metyloamid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	102
LXXXI	2-metoksy-5-chloro-N-metyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	186
LXXXII	2,5-dwumetoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	173
LXXXIII	tiazolilo-2-amid kwasu 4-(5-metoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	245

1	2	3
LXXXIV	tiazolilo-2-amid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	274
LXXXV	2,4-dwumetoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	213
LXXXVI	2,4,6-trójmetyloanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	206
LXXXVII	2-metoksy-4-chloro-5-metyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	198
LXXXVIII	2-etoksy-5-metyloanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirimidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	166
LXXXIX	2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-fenylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	216
XC	2-metylo-5-chloroanilid kwasu 4-(5-fenylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	229
XCI	2-metoksy-5-fluorobenzylamid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	127
XCII	2-metoksy-5-fluoro-N-metylobenzylamid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	96
XCIII	2-metoksy-5-chloro-N-metylobenzylamid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	103
XCIV	2-metoksy-5-metyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	218

1	2	3
XCV	2-metoksy-5-fluoroanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	193
XCVI	2-etoksy-5-metyloanilid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	190
XCVI	2-metoksy-5-metyloanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	180
XCVII	2-metoksy-5-fluoroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	166
XCVIII	2-metoksy-5-chlorobenzylamid kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego	106

Przykład XCI. 30 g 2-metoksy-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego razem z 2,5 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 100 ml metyloglikolu. Przezroczysty po przesączeniu roztwór rozcieńcza się za pomocą 500 ml izopropanolu i odsąca strąconą sól, przemywa ją propanolem i suszy w temperaturze 100°C.

Otrzymuje się 30 g 2-metoksy-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-izopropylpirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego w postaci soli sodowej o temperaturze topnienia 238°C.

Przykład XCII. Analogicznie do przykładu XCI z 2-metoksy-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego i wodorotlenku sodowego otrzymuje się 2-metoksy-5-chloroanilid kwasu 4-(5-izopropoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego w postaci soli sodowej o temperaturze topnienia 248°C.

Przykład XCIII. 5 g 2-metoksy-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-izobutylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego rozpuszcza się na gorąco w około 100 ml wody za pomocą dodawania roztworu amoniaku. Następnie dodaje się roztwór 400 mg wodorotlenku wapniowego w 100 ml wody. Strącony osad sący się i przemywa wodą. Po wysuszeniu w temperaturze 100°C tak otrzymana sól wapniowa 2-metoksy-3-chloroanilidu kwasu 4-(5-cykloheksylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego wykazuje temperaturę topnienia 280°C. Wydajność 4,1 g.

Przykład XCIV. 5 g 2-metoksy-chloroanilidu kwasu 4-(5-cykloheksylopirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego rozpuszcza się w 100 ml alkoholu za pomocą dodawania etanolowego roztworu 1,5 g n-butyldwuguanidu. Otrzymany roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość przekształca się z benzenu. Otrzymuje się sól dwuguanidową wymienionego związku o temperaturze topnienia 163°C z wydajnością 3,5 g.

Przykład XCV. Z 5 g 2-metoksy-5-chloroanilidu kwasu 4-(5-metoksy-etoksypirymidynylo-2)-sulfamidofenylooctowego analogicznie do przykładu XCIV z etanoloaminą otrzymuje się sól etanoloaminową o temperaturze topnienia 145–148°C.

Przykład XCVI. Otrzymywanie 5-chloro-2-metoksylanilidu kwasu 4-[N-(5-izopropylmerkapt-2-pirymidynylo)-sulfamilo]-fenylooctowego. 12,5 g sodu rozpuszcza się w 175 ml alkoholu i w temperaturze 30°C, do otrzymanego etylanu dodaje się 48 g pochodnej dwuetyloacetalu aldehydu kwasu acetylmerkaptocetowego i mieszając utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 15 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej wkrapla 64,6 g bromku izopropylu, ogrzewa i utrzymuje w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oddestylowuje alkohol pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość wlewa do wody lodowej. Następnie produkt ekstrahuje się mieszaniną eteru z benzenem jak 1:1, suszy ekstrakt węglanem potasu, oddestylowuje rozpuszczalnik a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się 42 g dwuetyloacetalu aldehydu kwasu izopropylmerkaptocetowego o temperaturze wrzenia 90–92°C przy 13 mm Hg, co odpowiada 88% wydajności teoretycznej.

Do roztworu 22 ml fosgeny w 100 ml chlorku metylenu, w temperaturze 15°C, wkrapla się 22,5 ml dwumetyloformamidu, a następnie 19,2 g dwuetyloacetalu aldehydu kwasu izopropylmerkaptocetowego, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik i mieszając ogrzewa w temperaturze 65°C w ciągu 1,5 godziny. Następnie w temperaturze 25°C wkrapla się 100 ml metanolu i przy intensywnym chłodzeniu dodaje się w temperaturze 20–30°C 20 g azotanu guanidyny i 24 g sproszkowanego wodorotlenku sodu, ogrzewa i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik i wyodrębnia czysty produkt drogą ekstrakcji chloroformem. Po krystalizacji z czterochlorkiem węgla otrzymuje się 8,5 g 5-izopropylmerkapt-2-aminopirymidyny o temperaturze topnienia 135°C, co odpowiada 50% wydajności teoretycznej.

7,6 g 5-izopropylmerkapt-2-aminopirymidyny rozpuszcza się w 50 ml pirydyny i dodaje 11,8 g dwumetyloamidu kwasu p-chlorosulfonylofenylooctowego, po czym oddestylowuje pirydynę, a pozostałość rozpuszcza w 80 ml wody i 5,4 g wodorotlenku sodu i zmydla pod chłodnicą zwrotną. Z roztworu wytrąca się produkt za pomocą kwasu solnego. Po odsączeniu i krystalizacji z mieszaniną metylo glikolu z alkoholem, otrzymuje się 9,7 g kwasu 4-[N-(5-izopropylmerkapt-2-piridynylo)-

-sulfamoilo]-fenylooctowego w temperaturze topnienia 219°C, co odpowiada 83% wydajności teoretycznej.

W znany sposób wytwarza się chlorek kwasowy z kwasu. Otrzymane 4,02 g chlorku kwasu 4-[N-(5-izopropylomerkapto-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego, zawiesza się w 50 ml chloroformu i do wytworzonej zawiesiny, w temperaturze 10°C, wkrapla roztwór 1,89 g 5-chloro-2-metoksyaniliny i 1,21 g trójetiloaminy w 20 ml chloroformu, po czym miesza w ciągu 3 godzin, w temperaturze 30°C, oddestylowuje rozpuszczalnik a pozostałość miesza z rozcieńczonym roztworem kwasu solnego. Wytrącony produkt odsącza się i krystalizuje z mieszaniny metyloglikolu z alkoholem. Otrzymuje się 3 g produktu o temperaturze topnienia 182—184°C, co odpowiada 59% wydajności teoretycznej.

Przykład XCVII. Otrzymywanie 4-fenyloanilidu kwasu 4-[5-izobutylo-2-pirymidynylo]-sulfamoilo]-fenylooctowego.

7,66 g chlorku kwasu 4-[N-(5-izobutylo-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego rozpuszcza się w 50 ml chloroformu, po czym do otrzymanego roztworu wkrapla się, w temperaturze 10°C, roztwór 5,1 g 4-aminodwufenyłu i 3,03 g trójetiloaminy w 50 ml chloroformu i utrzymuje w temperaturze otoczenia w ciągu 3 godzin, a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Wydzielony produkt odsącza się i krystalizuje z 250 ml metyloglikolu. Otrzymuje się 7 g produktu o temperaturze topnienia 258—260°C co odpowiada 69% wydajności teoretycznej.

Przykład XCVIII. Otrzymywanie 5-metylo-3-izoksazolilo-amidu kwasu 4-[N-(5-izobutylo-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego.

3,9 g kwasu 4-[N-(5-izobutylo-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego rozpuszcza się w 100 ml czterowodorofuranu i w temperaturze 0—5°C dodaje 2,52 g dwucykloheksylokarbodwumidu, a następnie miesza w ciągu 2 godzin w tej temperaturze, po czym odstawia na okres 20 godzin i utrzymuje w temperaturze otoczenia, następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość zawiesza w wodzie, po czym rozpuszcza za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu, oddziela od dwucykloheksylokarbodwumidynu i wytrąca produkt kwasem solnym. Po krystalizacji z mieszaniny metyloglikolu z wodą otrzymuje się 2,4 g produktu o temperaturze topnienia 248—251°C, co odpowiada 56% wydajności teoretycznej.

Przykład XCIX. Otrzymywanie (3-metylo-5-izoksazolilo)-amidu kwasu 4-[N-(5-izobutylo-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego.

Produkt ten otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie V poddając reakcji chlorek kwasu 4-[N-(5-izobutylo-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowy z 2 równoważnikami molowymi 3-metylo-5-izoksazoloaminy. Reakcję prowadzi się w chloroformie, przy ogrzewaniu, w temperaturze 40°C. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 215°C.

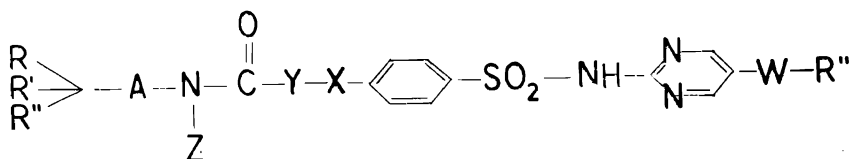
Przykład C. Otrzymywanie (3,5-dwumetylo-4-izoksazolilo)-amidu kwasu 4-[N-(5-izopropoksy-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego. Produkt ten otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie V poddając reakcji chlorek kwasu 4-[N-(5-izopropoksy-2-pirymidynylo)-sulfamoilo]-fenylooctowego z 2 równoważnikami molowymi 3,5-dwumetylo-4-izoksazoliloaminy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 40°C, w ciągu 8 godzin. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 170°C.

Zastrzeżenie patentowe

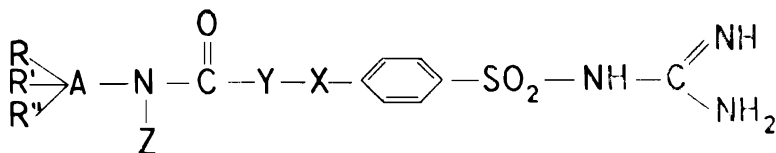
1. Sposób wytwarzania nowych sulfamidów obniżających poziom cukru we krwi o wzorze ogólnym 1, w którym X i W są jednakowe lub różne oznaczają atomy tlenu, siarki albo wiązania bezpośrednie, Y oznacza niższą resztę alkilenową, R, R' i R'' są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, niższe grupy alkilowe, niższe grupy alkoksylowe, niższe grupy alkenoksylowe, grupy benzyloksylowe, cykloalkilowe (o 5—6 atomach węgla), niższe grupy alkilomerkapto-, niższe grupy alkilosulfinylowe, niższe grupy alkilosulfonylowe, grupy fenyłowe, niższe grupy acyloksylowe, niższe grupy acylowe, grupy benzoiloksylowe, benzoilowe, trójfłorometyłowe, nitylowe, nitrowe, niższe grupy acylamidowe albo amidokarbonyłowe, Z oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R''' oznacza resztę węglowodorową o 1—8 atomach węgla, która może być zamknięta w pierścień albo przzerwana jednym lub kilkoma atomami tlenu, albo też oznacza pierścień fenyłowy podstawiony chlorowcem lub grupami alkoksylowymi lub grupami alkilomerkapto-, zaś A oznacza jedno- lub dwupierścieniową resztę aryłową, rdzeń heterocykliczny albo też resztę aralifatyczną, ewentualnie w postaci ich soli z zasadami fizjologicznie tolerowanymi, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, gdzie R, R', R'', A, Z, Y, X mają znaczenie podane powyżej, poddaje się kondensacji cyklizującej z podstawionym dwualdehydem malonowym o wzorze ogólnym 3, w którym W i R mają znaczenie podane powyżej i w którym grupy aldehydowe mogą być również przekształcone funkcjonalnie, albo związek o wzorze ogólnym 4, gdzie R, R', R'', Z, Y i X mają znaczenie podane powyżej, zaś Q oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, wprowadza się w reakcję z 2-amino-5-W-R'''-pirymidyną, w której W i R'' mają znaczenie podane wyżej, albo związek o wzorze ogólnym 5, gdzie R, R', R'', A, Z, Y i X mają znaczenie podane wyżej, jako taki albo w postaci soli sodowej wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym W i R''' mają znaczenie podane powyżej, zaś L oznacza atom chloru, grupę trójkiloaminiową, nitroaminową, cyanoamidową albo niższą grupę alkilosulfonyłową, albo związek o wzorze ogólnym 7, w którym R, R', R'', A, Z, Y i X mają znaczenie podane wyżej, zaś M oznacza atom chlorowca korzystnie bromu lub jodu, wprowadza

się w reakcję ze związkiem metalu alkalicznego o wzorze ogólnym $\text{Me-W-R}'''$, gdzie W i R''' mają znaczenie podane wyżej, albo chlorek kwasowy o wzorze ogólnym 8, w którym Y, X, W i R''' mają znaczenie podanej wyżej albo równoważnie

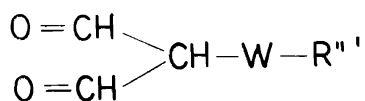
reaktywną pochodną odpowiedniego kwasu wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 9, w którym R, R', R'', A i Z mają znaczenie podane wyżej i tak wytworzone związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole.



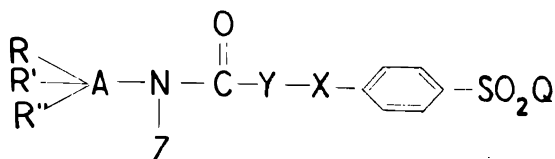
Wzór 1



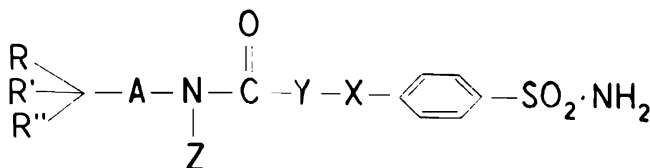
Wzór 2



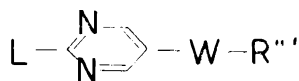
Wzór 3



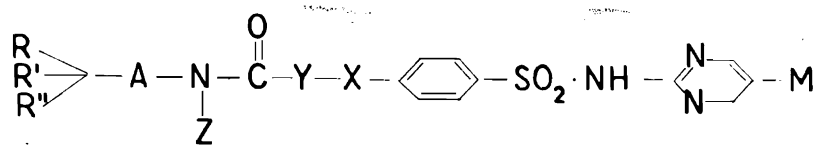
Wzór 4



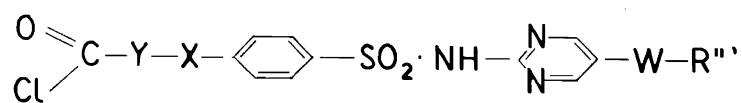
Wzór 5



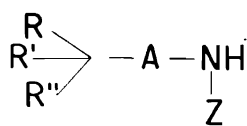
Wzór 6



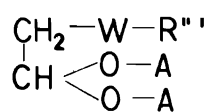
Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10