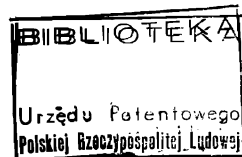


COAc 143/48



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43199

Kl. 12 o, 17/03

The Wellcome Foundation Limited *)

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfonilomocznikowych

Patent trwa od dnia 25 października 1958 r.

Pierwszeństwo: 31 października 1957 r. (Wielka Brytania)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków sulfonilomocznikowych.

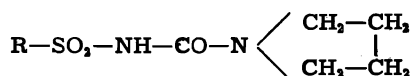
Związek N-4-metylobenzenosulfonylo-N'-butylomocznik tak zwany tolbutamid podawany doustnie obniża stężenie cukru we krwi u ludzi i ssaków i jest stosowany doustnie w niektórych przypadkach Diabetes mellitus.

Według wynalazku otrzymano nowe N-arylosulfonylo-N'-czterometylenomoczniki oraz ich sole, w których resztę arylową stanowi reszta 4-metylobenzenu, 4-etylobenzenu, 4-n-propylobenzenu, 4-izopropylobenzenu, 4-metoksybenzenu, 4-etoksybenzenu, 4-bromobenzenu lub naftolu-2.

Stwierdzono przy prowadzeniu badań na zwierzętach przy stosowaniu per os, że związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają właściwości hipoglikemiczne. Te nowe

związki przewyższają tolbutamid wyższym wskaźnikiem terapeutycznym. Dalszą korzyść stanowi to, że ich działanie hipoglikemiczne wzrasta przy zwiększaniu dawki. Działanie hipoglikemiczne tolbutamidu zmniejsza się przy zwiększaniu dozowania, prawdopodobnie dlatego, że tolbutamid może wywoływać fizjologiczną reakcję ciśnienia, pobudzającą wydzielanie adrenaliny, która ma działanie hiperglikemiczne. Związki, wytwarzane według wynalazku nie powodują tej reakcji.

Sposób według wynalazku polega na poddawaniu reakcji z pirolidyną według znanych metod takie pochodne arylosulfonylowe lub ich sole, aby w wyniku reakcji otrzymać pochodne N-arylosulfonylo-N'-czterometylenomoczników lub ich sole o ogólnym wzorze



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

Na przykład, odpowiedni izolacyjanian arylosulfonylu poddaje się reakcji z pirolidyną albo

odpowiedni chlorek -N-arylosulfonylokarbamylowy poddaje się reakcji z pirolidyną, albo odpowiedni N-alkoksykarbonyloarylosulfonoamid poddaje się reakcji z pirolidyną, albo odpowiedni N' — nie podstawiony arylosulfonylomocznik poddaje się reakcji z pirolidyną i otrzymaną sól rozkłada się z wydzieleniem amoniaku albo odpowiedni N,N'-bis- (arylosulfonylo)-mocznik poddaje się reakcji z pirolidyną i otrzymaną sól rozkłada się z wydzieleniem arylosulfonoamidu, albo też odpowiedni chlorek arylosulfonylu poddaje się reakcji z N-czterometyleno-O-alkiloizomocznikiem i grupę O-alkilową usuwa się z otrzymanego N-arylosulfonylo N'-czterometyleno-O-alkiloizomocznika przez hydrolizę kwasem.

Sposobem według wynalazku szczególnie łatwo otrzymuje się N-4-metylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik i jego sole, oraz N-4-metoksybenzenosulfonylo -N' -czterometylenomocznik i jego sole.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w postaci tabletek lub w roztworze albo w każdej innej postaci.

Przykład I. Około 7,5%-owy eterowy roztwór izocyjanianu 4-metylobenzenosulfonylu (350 ml) otrzymanego z chlorku 4-metylobenzenosulfonylu i cyjanianu srebrowego dodaje się powoli do roztworu pirolidyny (55 ml) w eterze (200 ml). W czasie dodawania izocyjanianu roztwór pirolidyny należy energicznie mieszać.

Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się wodą (500 ml). Po zakwaszeniu warstwy wodnej otrzymuje się N-4-metylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik, który po krystalizacji z metanolu topi się w temperaturze 210—215°C.

Podobnie jak wyżej działa się na pirolidynę izocyjanianem 4-etylobenzenosulfonylu, wytwarzanym z chlorku 4-etylobenzenosulfonylu. Otrzymany produkt przekrystalizowany z wodnego roztworu etanolu jest N-4-etylobenzenosulfonylo N'-czterometylenomocznikiem o temperaturze topnienia 139—141°C.

Podobnie jak wyżej działa się na pirolidynę izocyjanianem 4-bromobenzenosulfonylu, otrzymanym z chlorku 4-bromobenzenosulfonylu. Otrzymany produkt oczyszczony za pomocą roztworu dwuwęglanu sodowego stanowi N-4-bromobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik o temperaturze topnienia 218—224°C.

Podobnie jak wyżej działa się na pirolidynę izocyjanianem naftaleno-2-sulfonylu, otrzyma-

nym z chlorku naftaleno-2-sulfonylu. Otrzymany produkt przekrystalizowany z etanolu jest N-naftaleno-2-sulfonylo-N'-czterometylenomocznikiem o temperaturze topnienia 215—217°C.

Przykład II. n-propylobenzen (81 g) miesza się ze stężonym kwasem siarkowym (72 ml) zawierającym ślady jodu. Otrzymany czerwony roztwór ogrzewa się w temperaturze 100°C przez 6 godzin. Następnie produkt rozcieńcza się wodą (500 ml), zubożenią stężonym roztworem wodorotlenku barowego i otrzymany siarczan barowy usuwa się, a przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość jest 4-n-propylobenzenosulfonianem barowym, który się dokładnie suszy. 68 g 4-n-propylobenzenosulfonianu barowego ogrzewa się z pięcioclorkiem fosforu (60 g) przez około 10 minut. Otrzymaną stopioną masę wylewa się na lód. Mieszaninę ekstrahuje się eterem. Po odparowaniu eteru pozostaje oleisty chlorek 4-n-propylobenzenosulfonylu. Postępując jak w przykładzie I, wytwarza się z chlorku 4-n-propylobenzenosulfonylu izocyjanian 4-n-propylobenzenosulfonylu i poddaje go reakcji z pirolidyną. Otrzymany produkt oczyszcza się za pomocą roztworu dwuwęglanu sodowego i krystalizuje z mieszaniny benzenu i lekkiej benzyny o granicach temperatury wrzenia 60—80°C. Otrzymuje się N-4-n-propylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik o temperaturze topnienia 165—167°C.

Przykład III. Suchy chlorowódór przepuszcza się przez 3%-owy roztwór eterowy (100 ml) izocyjanianu 4-metylobenzenosulfonylu. Roztwór w czasie saturacji ogrzewa się a następnie odparowuje go do gęstości syropu, ażeby usunąć nadmiar chlorowodoru. Syrop ponownie rozpuszcza się w eterze (100 ml) i tak otrzymany roztwór dodaje się do mieszaniny pirolidyny (7 g) i eteru (około 50 ml). Przeprowadzając operację jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się N-4-metylobenzenosulfonylo N'-czterometylenomocznik.

Przykład IV. Dokładnie zmieloną mieszaninę 4-metoksybenzenosulfonoamidu (230 g) węglanu sodowego (131 g) i chloromrówczanu etylu (450 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 12 godzin. Nadmiar chloromrówczanu etylu usuwa się w próżni a na pozostałość działa się dostateczną ilością wody i eteru, aby otrzymać dwie warstwy. Warstwę wodną odrzuca się, a warstwę eterową ekstrahuje się dokładnie roztworem węglanu sodowego. Po zakwaszeniu otrzymuje się N-etoksykarbonylo-4-metoksybenzenosulfonoamid. Po rozpuszczeniu w roztworze

dwuwęglanu sodowego i ponownym wytrąceniu przez zakwaszenie oraz po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu, topi się on w temperaturze 114—116°C. Mieszaninę tego uretanu (10 g) i pirolidyny (60 ml) ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 140°C przez 15 godzin. Na otrzymany brunatny olej działa się rozcieńczonym kwasem i otrzymany w wyniku tego stały produkt przekrystalizowuje się z wodnego metanolu i odbarwia za pomocą węgla drzewnego. Otrzymuje się N-4-metoksybenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik, o temperaturze topnienia 197—202°C.

Przykład V. Mieszaninę 4-etoksybenzenosulfonoamidu (48 g), bezwodnego węglanu sodowego (28 g) i chloromrówczanu etylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin. Nadmiar chloromrówczanu etylu oddestylowuje się pod próżnią a pozostałość zawiesza się w eterze i dokładnie ekstrahuje wodą. Z wyciągów wodnych słabo alkalicznych, po zakwaszeniu otrzymuje się N-etoksykarbonylo-4-etoksybenzenosulfonoamid, który po krystalizacji w alkoholu topi się w temperaturze 96—99°C. Tak otrzymany uretan (23 g) ogrzewa się z pirolidyną pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny i nadmiar zasady oddestylowuje pod próżnią. Pozostały syrop rozpuszcza się w wodzie i zakwasza. Otrzymany produkt stały zebrany i przekrystalizowany dwukrotnie z uwodnionego metanolu jest N-4-etoksybenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznikiem o temperaturze topnienia 204—208°C.

Przykład VI. Mieszaninę 4-izopropylobenzenosulfonoamidu (60 g), bezwodnego węglanu sodowego (32 g) i chloromrówczanu etylu (250 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin. Nadmiar chloromrówczanu etylu oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość dokładnie ekstrahuje rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodowego. Zakwaszenie wodnego wyciągu powoduje wydzielenie syropu stanowiącego N-etoksykarbonylo-4-izopropylobenzenosulfonoamid. Syrop w ilości 23 g i 40 ml pirolidyny ogrzewa się w zamkniętej rurze w temperaturze 140°C przez 12 godzin. Nadmiar pirolidyny usuwa się w próżni, a z pozostałości przez zakwaszenie otrzymuje się N-4-izopropylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik, który po krystalizacji z uwodnionego metanolu, topi się w temperaturze 180—185°C.

Przykład VII. Do zawiesiny 4-metylobenzenosulfonoamidu (25 kg), bezwodnego węglanu sodowego (28,5 kg) i chlorobenzenu (200

litrów) ogrzewanej pod chłodnicą zwrotną przy jednoczesnym energicznym mieszananiu, dodaje się chloromrówczanu etylu (19 kg) w ciągu co najmniej 15 minut. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się dalej przez godzinę. Nadmiar chloromrówczanu i nieco chlorobenzenu, w łącznej ilości 35 litrów oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym, a pozostały produkt rozcieńcza się do 500 litrów chlorobenzenem. Następnie dodaje się pirolidynę (15,6 kg) i mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez cztery godziny, dobrze mieszając. Produkt oziębia się i ekstrahuje najpierw wodą (70 litrów), a następnie 3 n roztworem amoniaku (70 litrów). Połączone wyciągi po zakwaszeniu dają surowy N-4-metylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik (35 kg).

Przykład VIII. N-4-metylobenzenosulfonylomocznik (4,0 g) rozpuszcza się w pirolidynie (20 ml). Kwaśną sól pirolidynową z wyżej wskazanym mocznikiem, która się wydzieliła, zbiera się, suszy pod próżnią i ogrzewa w temperaturze 140—145°C przez 15 minut. Produkt ekstrahuje się roztworem dwuwęglanu sodowego. Ekstrakt po zakwaszeniu daje produkt stały, który po dalszym oczyszczaniu za pomocą roztworu dwuwęglanu sodowego, topnieje w temperaturze 207—212°C i jest identyczny z N-4-metylobenzenosulfonylo N'-czterometylenomocznikiem otrzymanym innymi metodami.

Przykład IX. N, (N'-bis) 4-metylobenzenosulfonylomocznik (2,0 g) miesza się z pirolidyną (20 ml). Kwaśną sól pirolidynową z wyżej wskazanym mocznikiem wydzielającą się natychmiast zbiera się, suszy pod próżnią i ogrzewa w temperaturze 150—155°C, przez 10 minut. Produkt ekstrahuje się roztworem dwuwęglanu sodowego. Wyciąg po zakwaszeniu daje z dobrą wydajnością N-4-metylobenzenosulfonylo N'-czterometylenomocznik.

Przykład X. Roztwór bromku cyjanu (10,6 g) w eterze (200 ml) dodaje się kroplami do dobrze mieszanego roztworu pirolidyny (17 ml) w eterze (200 ml). Eterowy roztwór dekantuje się z nad kleistego bromowodoru pirolidyny i osusza i frakcjonuje, przy czym N-cyjanopirolidyna destyluje w temperaturze 103°C pod ciśnieniem 16 mm Hg. Następnie N-cyjanopirolidynę (4,8 g) powoli dodaje się do roztworu sodu (1,15 g) w metanolu (10 ml). Po 1 godzinie produkt wlewa się do eteru (200 ml) w celu wytrącenia metylanu sodowego, przesącz odparowuje się i dodaje do pozostałości

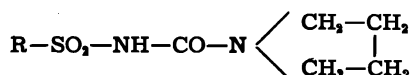
tyle eteru, żeby wytrącić dalsze ilości metylanu sodowego. Dodanie stałego dwutlenku węgla powoduje usunięcie pozostałego wodorotlenku sodowego w postaci węglanu sodowego. Przesącz destylowany daje frakcję zawierającą O-metylo-N-czterometylenoizomocznik, wrzący w temperaturze 92°C pod ciśnieniem 16 mm Hg. Mieszaninę izomocznika (1,14 g), chlorku 4-metylobenzenosulfonylu (1,9 g) i węglanu sodowego (0,53 g) miesza się i wstrząsa w temperaturze pokojowej przez 5 minut, po czym dodaje się kroplami wody (około 5 ml). Następnie dodaje się więcej wody (5 ml) i utworzony N-4-metylobenzenosulfonylo-O-metylo-N'-czterometylenoizomocznik zbiera się. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i lekkiej benzyny, wrzając w granicach temperatur 60–80°C, topi się on w temperaturze 118–121°C. Sulfonyloizomocznik (0,5 g) hydralizuje przez ogrzewanie ze stężonym kwasem solnym (2 ml) przez 3 minuty i po rozcieńczeniu wodą (10 ml) otrzymuje się N-4-metylobenzenosulfonylo-N'-czterometylenomocznik.

Przykład XI. Na N-4-metylenobenzenosulfonylo-N' czterometylenomocznik działa się 2n wodorotlenkiem sodowym w takiej ilości, aby prawie cała ilość sulfonylomocznika uległa rozpuszczeniu. Przesącz odparowany w próżni do sucha daje stałą sól sodową N-4-metylobenzenosulfonylo-N' czterometylemocznika, łatwo rozpuszczalną w metanolu i w wodzie i dającą roztwór o pH około 8,0. Sól sodowa krystalizuje z etanolu w postaci drobnych igieł, które są skłonne do tworzenia żelu o temperaturze topnienia 295°C z rozkładem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfonylomocznikowych, znamienny tym, że poddaje się reakcji z pirolidyną według zna-

nych metod takie pochodne arylosulfonylowe, aby w wyniku reakcji otrzymać pochodne lub ich sole o wzorze ogólnym



w którym R oznacza resztę 4-metylobenzenu, 4-metoksybenzenu, 4-etylobenzenu, 4-n-propylobenzenu, 4-izopropylobenzenu, 4-etoksybenzenu, 4-bromobenzeny lub naftolu-2.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodną arylosulfonylową stosuje się izocyjanian arylosulfonylu.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodną arylosulfonylową stosuje się chlorek N-arylosulfonylokarbamylu.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodną arylosulfonylową stosuje się N-alkoksykarbamylarylosulfonyloamid.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodną arylosulfonylową stosuje się N-arylosulfonylomocznik, a otrzymaną sól pirolidynową rozkłada się z wydzieleniem amoniaku.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodną arylosulfonylową stosuje się N, N'-bis (arylosulfonylo) mocznik, a otrzymaną sól pirolidynową rozkłada się z wydzieleniem arylosulfonyloamidu.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że na odpowiedni chlorek arylosulfonylu działa się N-czterometyleno-O-alkiloizomocznikiem i grupą O-alkilową usuwa się z otrzymanego N-arylosulfonylo-N'-czterometyleno-O-alkiloizomocznika przez hydrolizę kwasem.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy