



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 17/03

Zgłoszono: 24.VIII.1967 (P 122 330)

Pierwszeństwo: 25.VIII.1966 dla zastrz.
1
20.I.1967 dla zastrz.
2, 3 i 4
Szwajcaria

MKP C 07 c 143/78

Opublikowano: 30.VII.1969

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór, chlorowec do liczby atomowej 35, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, albo alkanoilową lub grupę aminową, R_2 oznacza wodór albo R_1R_2 oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową, które, podobnie jak i ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami były dotychczas nieznanne.

Stwierdzono, że te nowe związki oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Przy stosowaniu dostnym wykazują one nieoczekiwane działanie hipoglikemiczne, w związku z tym są odpowiednie do leczenia cukrzycy.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1 występuje w położeniu orto, meta lub para i oznacza, jako niższą grupę alkilową, rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, II-rzęd.-butylowy, III-rzęd.-butylowy, pentylowy, izopentylowy lub 2,2-dwumetylopropylowy; jako niższą grupę alkoksylową, grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, grupę butoksylową, izobutoksylową, II-rzęd.-butoksylową, III-rzęd.-butoksylową, pentoksylową, izopentoksylową, a także grupę 2,2-dwumetylopropoksylową; jako niższą grupę alkilotio oznacza grupę metylotio, etylotio, propylotio, izopropylotio, butylotio, izobutylotio, II-rzęd. butylotio, III-rzęd. bu-

2

tylotio, pentylotio, izopentylotio, a także grupę 2,2-dwumetylopropylotio i jako niższą grupę alkanoilową, oznacza grupę acetylową, propionylową, 2-metylobutyrylową, a także grupę 3-metylobutyrylową.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się według wynalazku przez poddawanie reakcji pochodnej izocyjanianu o wzorze ogólnym 2, w którym R'_1 oznacza wodór, chlorowec do liczby atomowej 35, grupę aminową lub niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio lub alkanoilową, albo rodnik zdolny do przeprowadzenia przez hydrolizę, redukcję lub rozszczepienie redukcyjne w grupę aminową, R_2 oznacza wodór lub R'_1R_2 oznacza grupę trójmetylenową albo czterometylenową, lub zdolnej do reakcji, funkcyjnej pochodnej kwasu karbaminowego o wzorze ogólnym 3, w którym R'_1 , R_2 lub R'_1R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 lub 2, z dekahydro-1H-3-benzazepiną (brytyjski opis patentowy nr 910.427) lub z pochodną metalu alkalicznego tego związku, ewentualnie w obecności środka kondensującego, a korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, produkt reakcji ewentualnie hydrolizuje się lub redukuje w celu przekształcenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się z nieorganiczną lub organiczną zasadą w sól.

Jako zdolne do reakcji, funkcyjne pochodne kwasów karbaminowych o wzorze ogólnym 3

wchodzą w rachubę na przykład ich halogenki zwłaszcza chlorki i ich niższe estry alkilowe, zwłaszcza metylowy lub etylowy, dalej estry fenylowe. Odpowiednie są również amidy, nitroamidy, niższe alkiloamidy, dwualkiloamidy, dwufenyloamidy, zwłaszcza N-metyloamidy, N,N-dwumetyloamidy, dalej N-acyloamidy, jak na przykład benzamidy i 2-ketopochodne piperolidyny, piperidyny lub sześciometylenoimidy.

Przykładami takich funkcyjnych pochodnych o wzorze ogólnym 3 są chlorek kwasu N-fenylosulfonylokarbaminowego, ester metylowy, ester etylowy i ester fenylowy kwasu N-fenylosulfonylokarbaminowego, N-fenylosulfonylomocznik, N-nitro-N'-fenylosulfonylomocznik, N-metylo-N'-fenylosulfonylomocznik, N,N-dwumetylo-N'-fenylosulfonylomocznik, N,N-dwufenylo-N'-fenylosulfonylomocznik, N-benzoilo-N'-fenylosulfonylomocznik, N-fenylosulfonylo-2-keto-piperolidyno-1-karbonamid, N-fenylo-sulfonylo-2-keto-piperidyno-1-karbonamid, a także N-fenylo-sulfonylo-2-keto-heksahydro-1H-azepino-1-karbonamid oraz pochodne takich związków, których rodnik R'_1 lub R'_1R_2 przy pierścieniu benzenowym odpowiada rodnikowi R_1 lub R_1R_2 we wzorze 1.

Reakcja zachodzi na zimno lub przez ogrzewanie w obojętnym organicznym rozpuszczalniku. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład węglowodory, takie jak benzen, toluen lub ksylen, ciecze rodzaju eterów, jak eter etylowy, dioksan lub czterowodorofuran, chlorowane węglowodory jak chlorek metylenu i niższe ketony jak aceton lub metyloetyloketon.

Reakcję izocyjanianu, estru kwasu karbaminowego lub mocznika można prowadzić również bez rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. Nie potrzeba do niej na ogół środka kondensującego, jednakże jako taki środek kondensujący można stosować, na przykład alkoholan metalu alkalicznego. Jako inne środki kondensujące przy reakcji izocyjanianu można stosować trzeciorzędowe organiczne zasady. Izocyjaniany można także stosować w postaci produktu przyłączenia z trzeciorzędową zasadą organiczną.

Według wynalazku halogenek kwasu karbaminowego poddaje się reakcji z dekahydro-1H-3-benzazepiną, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas. Jako środek taki stosuje się nieorganiczne zasady lub sole, na przykład wodorotlenek, octan, kwaśny węglan, węglan i fosforan metalu alkalicznego, jak wodorotlenek, octan, kwaśny węglan, węglan i fosforan sodowy lub odpowiednie związki potasowe.

Dalej można także stosować tlenek, węglan, a także fosforan wapnia i węglan magnezowy. Zamiast nieorganicznych zasad lub soli nadają się również zasady organiczne, na przykład pirydyna, trójmetylo- lub trójetyloamina, N,N-dwuiizopropylamina, trójetyloamina lub kolidyna. Można dodawać je w nadmiarze stosując także jako rozpuszczalniki. Zamiast dekahydro-1H-3-benzazepiny można wprowadzać do reakcji z chlorkiem kwasu karbaminowego pochodną metalu alkalicznego tej zasady, na przykład pochodną sodową, potasową lub litową. Produkt reakcji przeprowa-

dza się w związek o wzorze ogólnym 1 przez przemianę grupy R'_1 w produkcie reakcji w wolną grupę aminową w zależności od rodzaju grupy R'_1 za pomocą hydrolizy, redukcji lub rozszczepiania redukcyjnego.

Rodnikami R'_1 dającymi się przeprowadzić drogą hydrolizy w wolną grupę aminową są, na przykład rodniki acyloaminowe, jak grupa acetamidowa lub grupy alkoksy- albo fenoksykarbonyloaminowe, jak etoksykarbonyloaminowa lub fenoksykarbonyloaminowa. Dalszymi przykładami tych rodników są podstawione rodniki metylenoaminowe jak grupa benzylidenoaminowa lub p-dwumetyloaminobenzylidenoaminowa. Hydroliza dla uwolnienia grupy aminowej może zachodzić na przykład w środowisku kwaśnym przez ogrzewanie w rozcieńczonym roztworze metanolewym kwasu chlorowodorowego lub w przypadku gdy R'_1 stanowi rodnik alkoksy- lub fenoksykarbonyloaminowy hydroliza następuje również w łagodnych warunkach alkalicznych, na przykład za pomocą 1n—2n roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze pokojowej.

Przykładem rodnika R'_1 dającego się przeprowadzić przez redukcję w grupę aminową jest grupa nitrowa, a przykładami rodników prowadzących do grup aminowych przez redukcyjne rozszczepienie są grupy fenyloazowe lub p-dwumetyloaminofenyloazowe. Redukcja tych rodników może odbywać się na ogół katalitycznie, na przykład, za pomocą wodoru w obecności niklu Raney'a, palladu lub platyny na węglu, w obojętnym rozpuszczalniku takim jak na przykład etanol. Oprócz tych sposobów redukcji wchodzą w rachubę inne, takie jak na przykład redukcja grup nitrowych lub redukcyjne rozszczepienie grup azowych za pomocą żelaza w kwasie octowym lub solnym.

Drugi sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że zdolną do reakcji, funkcyjną pochodną kwasu dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksylowego poddaje się reakcji z sulfonamidem o wzorze ogólnym 4, w którym R'_1 , R_2 i R'_1R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1 lub 2, lub z pochodną metalu alkalicznego takiego związku, po czym o ile to pożądane, otrzymany produkt reakcji hydrolizuje się lub redukuje w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Jako zdolne do reakcji, funkcyjne pochodne kwasu dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksylowego wchodzą w rachubę halogenki, zwłaszcza chlorki. Odpowiednimi pochodnymi metalu alkalicznych sulfonamidów o wzorze ogólnym 4 są, na przykład, pochodne sodowe, potasowe lub litowe.

Reakcję halogenków prowadzi się według wynalazku korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku w obecności środka wiążącego kwas. Odpowiednimi obojętnymi organicznymi rozpuszczalnikami są na przykład węglowodory, takie, jak benzen, toluen lub ksylen; ciecze rodzaju eterów, jak eter etylowy, dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory chlorowane, jak chlorek metylenu i niż-

sze ketony, jak aceton lub metyloetyloketon. Jako środki wiążące kwas stosuje się nieorganiczne zasady lub sole, na przykład wodorotlenek, octan, kwaśny węglan, węglan i fosforan metali alkalicznych, jak wodorotlenek, octan, kwaśny węglan, węglan i fosforan sodowy lub odpowiednie związki potasowe. Dalej, można także stosować tlenek, węglan i fosforan wapnia oraz węglan magnezowy. Zamiast nieorganicznych zasad lub soli odpowiednie są również organiczne zasady, na przykład pirydyna, trójmetyloamina, lub trójetyloamina, N,N-dwuwizopropylamina, trójetyloamina lub kolidyna. Zasady te można dodawać w nadmiarze stosując je także jako rozpuszczalniki.

Przeprowadzenie grupy R'_1 produktu reakcji w wolną grupę aminową, w związku z czym otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 1, zachodzi zależnie od rodzaju grupy R'_1 na drodze hydrolizy, redukcji lub rozszczepienia redukcyjnego.

Zdolną do reakcji, funkcijną pochodną kwasu dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksylowego, odpowiednią do stosowania jako substancję wyjściową jest, na przykład chlorek dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonylu. Związek ten otrzymuje się, na przykład przez reakcję dekahydro-1H-3-benzazepiny z fosgenem w benzenie.

Inny sposób wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1, według wynalazku, polega na tym, że pochodną tiomocznika o wzorze ogólnym 5, w którym R'_1 , R_2 lub R'_1R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1 lub 2 odsiarcza się, o ile to pożądane, otrzymany produkt hydrolizuje się lub redukuje w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

Odsiarczanie można prowadzić na przykład za pomocą środka utleniającego w środowisku kwaśnym, alkalicznym lub obojętnym. Jako środki utleniające odpowiednie są na przykład żelazocyjanek potasowy, chlorek żelazowy, nadmanganian potasowy, chloran potasowy, podchloryn potasowy lub roztwór podjodynu potasowego. Zwłaszcza korzystnym środkiem utleniającym jest nadtlenek ołowiu lub dwunadtlenek sodowy w roztworze alkalicznym, na przykład w roztworze wodorotlenku sodowego. Dalej odsiarczanie można prowadzić także za pomocą związków metali ciężkich takich jak tlenek rtęci lub tlenek ołowiu. Tlenki metali wprowadza się celowo w rozpuszczalnikach organicznych zawierających wodę. Odpowiednimi organicznymi rozpuszczalnikami są, na przykład, niższe alkanole jak metanol, alkanopoliol, jak glikol lub gliceryna, ciecze typu eterów, jak czterowodorofuran lub dioksan, ketony jak aceton lub metyloetyloketon, amidy kwasu karboksylowego, jak N,N-dwumetyloformamid i pochodne mocznika, jak 1,1,3,3-czterometylomocznik.

Kolejne przeprowadzenie grupy R'_1 produktu reakcji w wolną grupę aminową, w związku z czym produkt reakcji przechodzi w związek o wzorze ogólnym 1, przeprowadza się w sposób wyżej omówiony. Wspomniana tam hydroliza grupy R'_1 do grupy aminowej, może przebiegać także jednocześnie z odsiarczaniem.

Substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 5 są, na przykład takie związki, których podstawniki R'_1 i R_2 odpowiadają R_1 , R_2 lub R_1R_2 lub R'_1 , R_2 albo R'_1R_2 we wzorze 1 lub 2. Taką substancją wyjściową jest, na przykład N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarboksyamid, który można wytwarzać na przykład z p-tolilosulfonyloizotiocyanianu i dekahydro-1H-3-benzazepiny w toluenie. Dalsze substancje wyjściowe tego typu można wytwarzać analogicznie.

Inny jeszcze sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, polega na hydrolizowaniu związku o wzorze ogólnym 6, w którym R'_1 , R_2 lub R'_1R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1 i 2, a X oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową lub alkilotio. O ile to pożądane, otrzymany produkt reakcji redukuje się w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wolną grupę aminową lub dalej hydrolizuje i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub z organiczną zasadą.

X jako atom chlorowca oznacza korzystnie atom chloru, jako niższą grupę alkoksylową lub alkilotio oznacza grupę metoksylową, etoksylową lub metylotio albo etylotio.

Jeżeli X oznacza atom chlorowca, to hydrolizę prowadzi się za pomocą nieorganicznej zasady, na przykład wodorotlenku sodowego, a jeżeli X oznacza niższą grupę alkoksylową lub alkilotio, to zamiast nieorganicznej zasady stosuje się kwas chlorowcowodorowy, na przykład kwas solny. Reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, który miesza się z wodą. Stosowanymi rozpuszczalnikami są, na przykład ketony jak aceton lub metyloetyloketon, ciecze rodzaju eterów, jak dioksan lub czterowodorofuran i amidy kwasu karboksylowego, jak N,N-dwumetyloformamid.

Kolejne przekształcenie grupy R'_1 produktu reakcji w wolną grupę aminową przeprowadza się w sposób wyżej opisany. Jeżeli podstawnik R'_1 daje się przeprowadzić w grupę aminową przez hydrolizę, to taka hydroliza może odbywać się także jednocześnie z reakcją prowadzoną sposobem według wynalazku.

Substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 6 są, na przykład takie związki, których podstawniki R'_1 i R_2 oznaczają takie same grupy, jak te, których znaczenie podano dla R_1 , R_2 lub R_1R_2 albo R'_1 , R_2 lub R'_1R_2 przy omawianiu wzoru 1 lub 2. Taką grupą substancji wyjściowych są na przykład chlorki N-fenylosulfonylodekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksyimidoilu podstawione w pierścieniu benzenowym rodnikami R'_1 i R_2 . Chlorki te otrzymuje się, na przykład z fosgenu i odpowiednio podstawionych N-fenylosulfonylodekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarboksyamidów, które stanowią substancje wyjściowe w drugim z omówionych wyżej sposobów. Reakcję prowadzi się, na przykład, w czterowodorofuranie. Otrzymane produkty reakcji można przeprowadzić w dalszą grupę substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 6, w którym rodnik X oznacza niższą grupę alkilotio, jeżeli podda się je reakcji z solą sodową niższego alkanotiolu takiego jak metanotiol. Te

drugą grupę substancji wyjściowych stanowią niższe estry alkilowe kwasu N-fenylosulfonylodekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarbonamidowego, na przykład ester metylowy kwasu N-fenylosulfonylodekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarboimidowego, które w rdzeniu benzenowym podstawione są rodnikami R₁ i R₂. Odpowiednie estry alkilowe kwasu N-fenylosulfonylodekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboimidowego o wzorze ogólnym 6, w którym X oznacza niższą grupę alkoksylową otrzymuje się, na przykład, jeżeli jako składnik reakcji wprowadza się do reakcji sól sodową niższego alkanolu zamiast soli sodowej niższego alkanoliolu.

Te same substancje wyjściowe można także otrzymywać wychodząc z dekahydro-1H-3-benzazepin. Pochodną azepiny przeprowadza się z bromkiem cyjanu w dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonitryl, który w roztworze chlorowodoru w niższym alkanolu przechodzi w 2-alkilo-3-(dekahydro-1H-3-benzazepino-3-ylo)-pseudomocznik, o niższym alkilu. Ten pseudomocznik kondensuje się z benzenosulfochlorkiem podstawionym rodnikami R₁ i R₂ z jednoczesnym odszczepieniem chlorowodoru.

Nowe substancje czynne lub ich farmaceutyczne nie dopuszczalne sole przede wszystkim podaje się doustnie. Dla wytworzenia soli można stosować nieorganiczne lub organiczne zasady jak wodorotlenki, węglany lub kwaśne węglany metali organicznych lub metali ziem alkalicznych, trójetanolaminę cholinę, N¹-dwumetylo- lub N¹(β-feniloetylo)-wodoroguanidynę. Dawki dzienne dla pacjentów dorosłych wynoszą 50—1000 mg. Odpowiednie postacie jednostkowych dawek takich jak drażetki lub tabletki zawierają przeważnie 25—500 mg substancji czynnej otrzymanej sposobem według wynalazku, co stanowi 20—80% związku o wzorze ogólnym 1. Dla wytworzenia tych preparatów substancję czynną miesza się ze stałymi nośnikami w postaci proszku, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, proszek z blaszka lub proszek z miazgi cytrusa; pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków takich jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe i otrzymaną mieszaninę tabletkuje lub drażuje. Drażetki powleka się, na przykład, stężonymi roztworami cukru, które mogą zawierać jeszcze gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo lakierem rozpuszczonym w łatwo lotnych organicznych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników. Do powłok tych można dodawać barwniki, dla oznaczenia różnych dawek substancji czynnej.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 oraz dotąd nieopisanych produktów pośrednich, nie stanowi to jednakże ograniczenia do tych wyłącznie postaci wykonania. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do 18,3 g izocyjanianu fenylsulfonylu w 100 ml bezwodnego toluenu dodaje się 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny (brytyjski opis patentowy nr 910.427).

Po ustaniu reakcji egzotermicznej, odsącza się na filtrze próżniowym wytrącone kryształy, przemycywa eterem naftowym i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymany N-fenylosulfonylodekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid topnieje w temperaturze 185—187°.

Przykład II. Do 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny w 70 ml bezwodnego toluenu dodaje się 20 g izocyjanianu p-tolilosulfonylu. Z roztworu wytrąca się krystaliczny produkt reakcji. Kryształy odsącza się na filtrze próżniowym i przemycywa eterem naftowym. Otrzymany (N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid topnieje w temperaturze 167,5—169°.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie II, wychodząc z 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 22 g izocyjanianu p-chlorofenylosulfonylu otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 167,5—170°.

b) z 20,1 g izocyjanianu p-fluorofenylosulfonylu otrzymuje się N-(p-fluorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 154—156°.

Przykład IV. 24,3 g estru etylowego kwasu N-(p-tolilosulfonylo)-karbaminowego ogrzewa się do wrzenia z 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny w 400 ml bezwodnego dioksanu w ciągu 3,5 godzin. Następnie roztwór odparowuje się w próżni, a pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymany N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid topnieje w temperaturze 167,5—169°, i jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie II o czym świadczy temperatura topnienia samego produktu jak i temperatura topnienia mieszaniny jego z produktem otrzymanym w przykładzie II.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie IV, wychodząc z 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 25,9 g estru etylowego kwasu N-p-metoksyfenylosulfonylo)-karbaminowego otrzymuje się N-(p-metoksyfenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 141—142°.

b) z 27,3 g estru etylowego kwasu N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-karbaminowego otrzymuje się N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 140—141°.

Przykład VI. 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny z 21,5 g sulfanilomocznika w 1000 ml dioksanu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym ulatnia się amoniak. Po upływie 1 godziny odsącza się na filtrze próżniowym czysty N-(p-aminofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid i przemycywa małą ilością dioksanu. Produkt topnieje w temperaturze 216—218°.

Przykład VII. 23 g (p-metoksyfenylosulfonylo)-mocznika z 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny w 1000 ml bezwodnego dioksanu ogrzewa się do

wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny mieszając energicznie, przy czym ulatnia się amoniak. Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej pod próżnią pozostałość przekształca się z octanu etylu. Otrzymany N-(p-metoksyfenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid topnieje w temperaturze 141—142° i zarówno z temperatury topnienia tego produktu jak i temperatury topnienia mieszaniny ze związkiem otrzymanym w przykładzie V pod a) wynika, że jest on identyczny z tym związkiem.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie VII, wychodząc z 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 24,4 g (p-etoksyfenylosulfonylo) — mocznika otrzymuje się N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepinę o temperaturze topnienia 140—141°C; zarówno temperatura topnienia samego produktu jak i temperatura topnienia mieszaniny wskazują, że jest on identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie V pod b).

b) z 24,2 g (p-acetylofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(p-acetylofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, temperatura topnienia 75—90° + 1/4 H₂O.

c) z 21,8 g (p-fluorofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(p-fluorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie III pod b), o czym świadczy temperatura topnienia samego produktu jak i mieszaniny tych związków.

d) z 23,7 g (o-chlorofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(o-chlorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 160—161°.

e) z 24,6 g (p-metylotiofenylosulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(p-metylotiofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 75—90°.

f) z 24 g (indanylo-5-sulfonylo)-mocznika otrzymuje się N-(indanylo-5-sulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, temperatura topnienia 75—80° + 1/2 H₂O.

g) z 27,9 g p-bromofenylosulfonylomocznika otrzymuje się N-(p-bromofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład IX. 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny z 25,6 g 1-acetylo-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznika ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 1000 ml bezwodnego dioksanu w ciągu 1 godziny w trakcie energicznego mieszania. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się, zadaje wodą, krystaliczny surowy produkt odsąca się na filtrze próżniowym i przemyna wodą. Surowy produkt przekształca się z octanu etylu, przy czym otrzymuje się czysty N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym sposobem opisanym w przykładzie II, o czym świadczy temperatura topnienia samego produktu i jego mieszaniny ze związkiem z przykładu II.

Przykład X. Analogicznie jak w przykładzie IX, wychodząc z 15,3 g dekahydro-1H-3-benzaze-

piny otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 28,2 g N-(p-tolilosulfonylo)-2-keto-pirolidyno-1-karbon-amidu (temperatura topnienia 145—147°) lub z 29,6 g N-(p-tolilosulfonylo)-2-keto-pierydino-1-karbonamidu (temperatura topnienia 106—107°) otrzymuje się N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie II, o czym świadczy temperatura produktu

i jego mieszaniny ze związkiem z przykładu II. b) z 31,7 g N-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-keto-pierydino-1-karbonamidu (temperatura topnienia 138—140°) lub z 35,9 g N-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-keto-oktahydro-1H-azepino-1-karbonamidu otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, który jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie III pod a) o czym świadczy temperatura topnienia samego produktu oraz jego mieszaniny ze związkiem z przykładu III pod a).

c) z 31,7 g N-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-keto-heksahydro-1H-azepino-1-karbonamidu (temperatura topnienia 120—121,5°) otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, który identyczny jest ze związkiem otrzymanym w przykładzie X pod b).

Przykład XI. a) 17,1 g p-toluenosulfonamidu rozpuszcza się w 600 ml dioksanu i zadaje 5,6 g sproszkowanego wodorotlenku potasowego. Do przezroczystego, gorącego roztworu wkrapla się 21,6 g chlorku dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod próżnią i zdaje 150 ml 2 n kwasu solnego. Otrzymane kryształy rozpuszcza się w rozcieńczonym amoniaku, oddziela części nierozpuszczalne i przesącz ponownie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącone kryształy przemyna się wodą. Po wysuszeniu w temperaturze 60° pod próżnią, otrzymany czysty N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid topnieje w temperaturze 167,5—169° i jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie II i IV.

Wyjściowy chlorek dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonylu wytwarza się jak następuje:

b) 76,5 g (0,5 mola) dekahydro-1H-3-benzazepiny rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego benzenu, po czym w temperaturze pokojowej w trakcie mieszania wprowadza fosgen. Temperatura podnosi się do 60° i wykrystalizowuje chlorowodorek dekahydro-1H-3-benzazepiny. Nadmiar fosgenu usuwa się strumieniem azotu. Następnie odsąca się chlorowodorek dekahydro-1H-3-benzazepiny (temperatura topnienia 214—215°) i pozostałość destyluje. Chlorek dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonylu wrze w temperaturze 110—115° pod ciśnieniem 0,05 tora i n_D^{25} 1,5180.

Przykład XII. Analogicznie jak w przykładzie XI pod a) wychodząc z 21,6 g chlorku dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonylu otrzymuje się następujące produkty końcowe, które są identyczne z produktami z poprzednich przykładów:

a) z 19,4 g p-chlorobenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-chlorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-

-benzazepino-3-karbonamid, o temperaturze topnienia 167,5—170°.

b) z 23,6 g p-bromobenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-bromofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 152—154°.

c) z 20,1 g p-etoksybenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-etoksyfenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 141—142°.

d) z 18,7 g p-metoksybenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-metoksyfenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 141—142°.

e) z 19,7 g 5-indanosulfonamidu otrzymuje się N-(5-indanylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid, temperatura topnienia 75—80° + 1/2 H₂O.

f) z 17,5 g p-fluorobenzenosulfonamidu otrzymuje się N-(p-fluorofenylosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 154—156°.

Przykład XIII. a) 36,7 g N-(p-tolilosulfonylo)-3-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarbonamidu rozpuszcza się w 100 ml 2n wodorotlenku sodowego i mieszając dodaje się po kropli 50 ml 30% nadtlenu wodoru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie ochładza się ją i zakwasza 2 n kwasem solnym. Wytrąca się surowy produkt. Odsącza się go i przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid o temperaturze topnienia 167,5—169°.

b) Wyjściową substancję N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarbonamid wytwarza się jak następuje: 15,3 g dekahydro-1H-3-benzazepiny w 50 ml bezwodnego toluenu zadaje się 21,3 g izotiocyanianu p-tolilosulfonylu. Po ustaniu silnie egzotermicznej reakcji, produkt reakcji zadaje się eterem naftowym do powstania zmętnienia, po czym krystalizuje substancją. Czysty N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarbonamid topnieje w temperaturze 131—132°.

Przykład XIV. a) 36,9 g chlorku N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksyimidoilu rozpuszcza się w 200 ml dioksanu i ogrzewa z 200 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zakwasza się 2 n kwasem solnym. Wytrącone kryształy przekrystalizowuje się z octanu etylu. Czysty N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karbonamid topnieje w temperaturze 167,5—169°.

Wyjściową substancję, a mianowicie chlorek N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksyimidoilu wytwarza się jak następuje:

b) Do roztworu 36,7 g N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-tiokarbonamidu w 500 ml bezwodnego czterowodorofuranu wprowadza się fosgen w ciągu 5 godzin. Reakcja jest słabo egzotermiczna. Następnie nadmiar fosgenu usuwa się strumieniem azotu i roztwór zagęszcza w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z octa-

nu etylu, po czym otrzymuje się czysty chlorek N-(p-tolilosulfonylo)-dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksyimidoilu o temperaturze topnienia 122—124°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonilomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza wodór, chlorowiec do liczby atomowej 35, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio lub alkanoilową albo grupę aminową, R₂ oznacza wodór lub R₁R₂ oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową, **znamienny tym**, że pochodną izocyjanianu o wzorze ogólnym 2, w którym R'₁ oznacza wodór, chlorowiec do liczby atomowej 35, grupę aminową lub niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio lub alkanoilową, albo rodnik dający się przeprowadzić przez hydrolizę, redukcję lub rozszczepienie redukcyjne w grupę aminową, R₂ oznacza wodór albo R'₁R₂ oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową albo też zdolną do reakcji, funkcijną pochodną kwasu karbaminowego o wzorze ogólnym 3, w którym symbole R'₁, R₂ lub R'₁R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 lub 2, poddaje się reakcji z dekahydro-1H-3-benzazepiną lub z pochodną metalu alkalicznego tego związku, ewentualnie w obecności środka kondensującego, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, produkt reakcji ewentualnie hydrolizuje się lub redukuje w celu przeprowadzenia grupy R'₁ w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

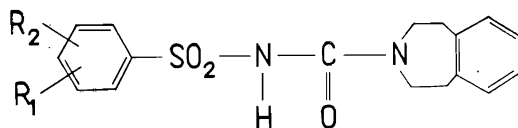
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że zdolną do reakcji, funkcijną pochodną kwasu dekahydro-1H-3-benzazepino-3-karboksylowego poddaje się reakcji z sulfonamidem o wzorze ogólnym 4, w którym R'₁ oznacza wodór, chlorowiec do liczby atomowej 35 lub niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio albo alkanoilową lub rodnik dający się przeprowadzić przez hydrolizę, redukcję lub rozszczepienie redukcyjne w grupę aminową, R₂ oznacza wodór albo R'₁R₂ oznacza grupę trójmetylenową lub czterometylenową, albo też z pochodną metalu alkalicznego tego związku, produkt reakcji ewentualnie hydrolizuje się lub redukuje w celu przeprowadzenia grupy R'₁ w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną tiomocznika o wzorze ogólnym 5, w którym symbole R'₁, R₂ lub R'₁R₂ mają znaczenie podane w zastrz. 1 przy omawianiu wzoru 1 lub 2 poddaje się odsiarczaniu, produkt reakcji ewentualnie hydrolizuje się lub redukuje w celu przeprowadzenia grupy R'₁ w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

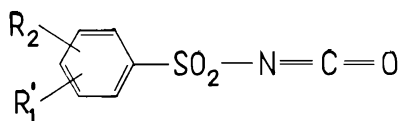
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym symbole R'₁, R₂ lub R'₁R₂ mają znaczenie podane w zastrz. 1 przy omawianiu wzorów 1 lub 2, a X

13

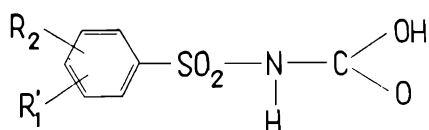
oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową albo alkitio, hydrolizuje się, produkt reakcji ewentualnie redukuje się lub dalej hydrolizuje w celu przeprowadzenia grupy R'_1 w wol-



Wzór 1



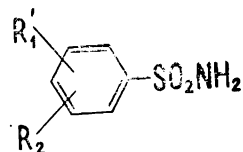
Wzór 2



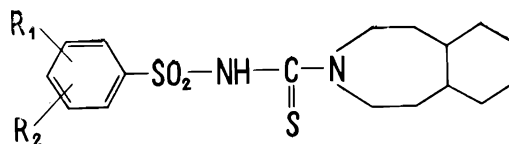
Wzór 3

14

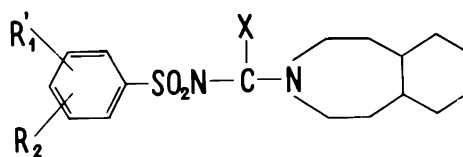
ną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6