

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84880

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.01.69 (P. 156856)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

MKP C07d 85/22
C07c 143/84

Int.Cl.²C07D 261/14
C07C 143/833

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika
Federalna Niemiec) _

Sposób wytwarzania nowych arylosulfonilomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych arylosulfonilomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla, zwłaszcza metylowy, R'' oznacza rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla i Y oznacza rodnik alkilenowy rozgałęziony lub prosty o 1—3 atomach węgla zwłaszcza etylenowy.

Wiadomo, że pochodne arylosulfonilomocznika obniżają stężenie cukru we krwi. Szczególnie duże znaczenie jako środek leczniczy uzyskał N-(4-metylobenzenosulfonyl)-N'-butylomocznik (Tolbutamid) ze względu na jego właściwości obniżające stężenia cukru we krwi przy jednoczesnej dobrej tolerancji na ten lek.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku zarówno w postaci przedstawionej wzorem ogólnym 1 jak też w postaci soli metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych wykazują silne działanie obniżające stężenia cukru we krwi znacznie przewyższające działanie Tolbutamidu. W związku z tym można je stosować w postaci doustnych środków leczniczych do leczenia cukrzycy.

Nowe pochodne arylosulfonilomocznika o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, według wynalazku otrzymuje się przez reakcję związków arylosulfonilowych o wzorze ogólnym 2, w którym R'' i Y mają wyżej podane znaczenie, z kwasami karboksylowymi lub ich pochodnymi o wzorze ogólnym 3,

2

w którym R' ma wyżej podane znaczenie a R'' oznacza grupę, która łączy się z atomem wodoru grupy aminowej związku o wzorze 2 z wydzielaniem związku o wzorze R''H, i oznacza korzystnie grupę hydroksylową, alkoksylową, aryloksylową lub atom chlorowca, zwłaszcza chloru.

Heterocykliczny rodnik acylowy w związkach otrzymanych sposobem według wynalazku jest pochodną, np. następujących kwasów: 3-metyloizoksazolo-5-karboksylowego, 5-metyloizoksazolo-3-karboksylowego, 3-metyloizoksazolo-4-karboksylowego, 5-metyloizoksazolo-4-karboksylowego, 3-metyloizotiazolo-4-karboksylowego, 3-metyloizotiazolo-5-karboksylowego, 4-metyloizotiazolo-5-karboksylowego.

W związkach otrzymanych sposobem według wynalazku osnową grupy -NHR'' są przykładowo następujące aminy, cykloheksylometyloamina, cyklopentylometyloamina, cykloheksylometyloamina i cykloheptyloamina.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku zawierają jeden lub kilka optycznie czynnych atomów węgla i w związku z tym można je uzyskać w postaci racematów, lub związków optycznie czynnych, które uzyskuje się przez zastosowanie optycznie czynnych wyjściowych związków aminowych lub przez rozdzielanie racemicznych produktów lub związków końcowych na składniki optycznie czynne,

Poniższy przykład obrazuje sposób według wynalazku.

Przykład I. Dysperguje się 6,5 g (0,02 mola) N-[4-(beta-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N-cykloheksylomocznika w 10 ml pirydyny i w temperaturze 10–15°C dodaje się 3,2 g (0,022 mola) chloru kwasu 5-metyloizoksazolo-3-karboksylowego. Miesza się jeszcze przez 4 godziny w temperaturze pokojowej i 1 godzinie w temperaturze 50°C, większą część pirydyny odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 5% roztworu węglanu potasu, roztwór sączy się i zakwasza kwasem solnym. Osad odsącza się, przemycza się wodą, i suszy. Otrzymuje się 4,5 g (52% wydajności teoretycznej) N-[4-(beta-5-metyloizoksazolo-3-karbonamido/-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 188°C.

Przykład II. Zbadano działanie obniżające stężenie cukru we krwi u szczurów karmionych na początku próby, stosując N-[4-(beta-5-metyloizoksazolo-3-karbonamido/-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik i dla porównania znany N-4-tolilosulfonylo/-N'-butylomocznik.

Cukier we krwi
w procentach wartości początkowej.

Tablica 1

Godziny po- dania leku	N-[4-(beta-5-metyloizoksazolo-3-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik			Tolbutamid Dawka w mg/kg	
	0,1	1,0	10	5	10
3 1,5	64 72	51 71	47 67	94 95	90 86

Toksyczność N-[4-(beta-5-metyloizoksazolo-3-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika jest nieznaczna i wynosi dla myszy 2,8 g/kg wagi ciała przy podawaniu per os. W celach leczniczych podaje się np. N-[4-(beta-

-3-metyloizoksazolo-3-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik w tabletkach lub kapsułkach doustnie przykładowo w dawkach 1–10 mg na osobę.

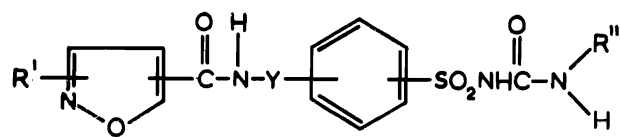
W tablicy 2 przykładowo podano działanie obniżające stężenie cukru we krwi arylosulfonylomocznikiem otrzymywanym sposobem według wynalazku.

Tablica 2

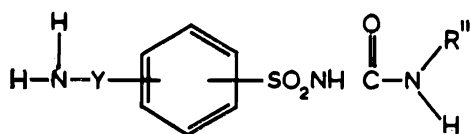
Nazwa związku	Zmiana stężenia cukru we krwi u nieuszkodzonych nakarmionych szczurów w stosunku procentowym (%) do stężenia cukru u szczurów kontrolnych		
	Dawka mg/kg	Godziny po dodaniu	
		1,5	3
N-[4-(beta-5-metyloizoksazolo-3-karbonamido/-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik	0,01 0,1	—18 —44	—11 —32

Zastrzeżenie patentowe

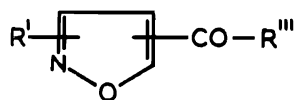
Sposób wytwarzania nowych arylosulfonylomoczników o wzorze 1, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–2 atomach węgla, zwłaszcza rodnik metylowy, R'' oznacza rodnik cykloalkilowy o 5–8 atomach węgla, zwłaszcza cykloheksylowy, Y oznacza rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony, zwłaszcza etylenowy, znamienny tym, że amino-/alkilo/-benzenosulfonylomocznik o wzorze ogólnym 2, w którym Y i R'' mają wyżej podane znaczenie, acyluje się kwasami karboksylowymi lub ich pochodnymi o wzorze ogólnym 3, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, a R''' oznacza grupę, która łączy się z atomem wodoru grupy aminowej związku o wzorze 2 z wydzieleniem związku o wzorze R'''H i oznacza grupę hydroksylową, alkoksylową, aryloksylową lub atom chlorowca.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3