

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 855

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,17/03

Zgłoszono: 02.01.1968 (P. 124490)

Pierwszeństwo: 03.01.1967 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07c 143/78

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1972

Opis patentowy opublikowano: 18.03.1974

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

Uprawniony z patentu: Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals Meister Lucius u Brüning, Frankfurt/Main (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza wodór, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę alliloksylową, metoksymetoksylową, etoksymetoksylową, X oznacza chlorowiec, korzystnie chlor, grupę metylową, grupę trójsulfometylową, grupę metoksylową, albo w przypadku gdy Z oznacza grupę alkoksylową lub alkenoksylową, X oznacza także wodór.

Związki te ewentualnie w postaci soli posiadają właściwości silnego obniżenia zawartości cukru we krwi.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 654 561 znane są acyloaminoalkilobenzenosulfonylomoczniki o właściwościach hipoglikemicznych. Opisany tam np. N-[4-/beta-benzamidoetylo/-benzenosulfonylo] -N-/4-metylocykloheksylomocznik powoduje w dawkach 50 mg/kg u królików spadek zawartości cukru we krwi, który wynosi po upływie 24 godzin 21%. Podając ten sam sulfonylomocznik w dawkach 10 mg/kg, stwierdza się po upływie 6 godzin spadek zawartości cukru we krwi o 40%. Po upływie 24 godzin wartość ta spada do zera. Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku w dawkach wynoszących tylko 10 mg/kg, powodują po upływie 24 godzin spadek zawartości cukru we krwi takiego rzędu, jaki uzyskuje się przy zastosowaniu znanych związków w dawkach 50 mg/kg, zatem związki otrzymane sposobem według wy-

2

nalazku odznaczają się znacznie silniejszym i bardziej długotrwałym działaniem obniżającym zawartość cukru we krwi.

Sposobem według wynalazku benzenosulfonylomoczniki o wzorze ogólnym 1, w którym X i Z mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się w reakcji benzenosulfonylomoczników o wzorze 2, w którym X i Z mają wyżej podane znaczenie, z solami tropyliu, po czym w otrzymanych benzenosulfonylocykloheptatrienylozwiązkach o wzorze 3, w którym X i Z mają wyżej podane znaczenie uwalnia się katalitycznie rodnik cykloheptatrienylo-

W związkach stosowanych jako substancje wyjściowe grupa o wzorze 4 stanowiąca część ogólnego wzoru 1 może mieć znaczenie przedstawione wzorami 5 — 22.

Reakcja benzenosulfonylomoczników z solami tropyliu przeprowadza się korzystnie w obecności środków wiążących kwas takich jak na przykład węglany i dwuwęglany metali alkalicznych. Stosowane jako substancje wyjściowe benzenosulfonylomoczniki można również wprowadzić w postaci odpowiednich soli. Jako środki wiążące kwas stosuje się ponadto zasady organiczne zawierające azot takie jak pirydyna lub trójetiloamin. Proces prowadzi się najlepiej w środowisku wodnym, lub w środowisku wodno-organicznym, na przykład w mieszaninie dwumetyloformamidu z wodą, acetonu z wodą lub w czystych rozpuszczalnikach organicz-

nych, na przykład w pirydynie. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze około 20°. Można również prowadzić proces przy niższej lub umiarkowanej wyższej temperaturze. Otrzymany jako związek pośredni benzenosulfonylo-N'-cykloheptatrienylomocznik odznacza się dużą czystością, lecz jeżeli jest to konieczne może być poddany dalszemu oczyszczaniu przez krystalizację z alkoholi, mieszanin alkohol-woda, lub innych odpowiednich rozpuszczalników. Jako sole tropyli stosuje się korzystnie sole łatwo rozpuszczalne w wodzie, np. bromek tropyli.

Uwodornienie wyżej wymienionego związku do odpowiedniej pochodnej benzenosulfonylo-N'-cykloheptylomocznika przeprowadza się korzystnie w roztworze alkoholowym, a w przypadku trudno rozpuszczalnych związków w obecności dwumetyloformamidu. Można również uwodornić rozpuszczone w wodzie sole metali alkalicznych benzenosulfonylo-N'-cykloheptatrienylomoczników. Jako katalizatory uwodornienia można stosować katalizatory używane przy uwodornieniu olefinowych wiązań podwójnych, na przykład pallad lub platynę.

Działanie obniżające poziom cukru we krwi opisanych pochodnych benzenosulfonylomocznika ustalono przez podawanie królikom dawek w wysokości 10 mg/kg i oznaczanie przez dłuższy czas stężenia cukru we krwi znanym sposobem Hagedorn-Jensena lub za pomocą autoanalyzera. Ustalono na przykład, że dawka 10 mg/kg N-[4-/beta-/2-metoksybenzoiloamino /-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznika lub 10 mg/kg N-[4-/beta-/3-chlorobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznika powoduje po 3 godzinach spadek zawartości cukru we krwi o 39% lub 34% a po 24 godzinach 27% lub 31% podczas gdy znany N-/4-metylosulfonylo/-N-butylomocznik przy dawkach niższych od 25 mg/kg nie powoduje u królików spadku poziomu cukru we krwi. Silne działanie opisanych benzenosulfonylomoczników jest zwłaszcza wyraźne przy dalszym obniżeniu dawek. Podawanie królikom N-[4-/beta-/2-metoksybenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznika w dawce 0,06 mg/kg, lub N-[4-/beta-/3-chlorobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznika w dawce 0,1 mg powoduje zawsze jeszcze wyraźne obniżenie cukru we krwi. Opisane benzenosulfonylomoczniki służą przede wszystkim do wytwarzania doustnych preparatów o działaniu obniżającym stężenie cukru we krwi, stosowanych do leczenia diabetes mellitus i mogą być stosowane w postaci otrzymanej lub w postaci ich soli, lub w obecności substancji tworzących sole. Do utworzenia soli mogą służyć na przykład środki alkaliczne takie jak wodorotlenki, węglany lub dwuwęglany metali alkalicznych lub ziemi alkalicznych.

Korzystną postacią preparatu leczniczego są tabletki, które zawierają obok produktów wytworzonych sposobem według wynalazku znane substancje pomocnicze i nośniki, takie jak talk, skrobię, cukier mlekowy, tragakantę, lub stearynian magnezu. Preparat zawierający jako substancję czynną opisane benzenosulfonylomoczniki, np. tabletkę lub proszek z wyżej podanymi dodatkami

lub bez dodatków, wytwarza się najlepiej w postaci ściśle określonej dawki, przy czym dawka ta dostosowana jest zarówno do aktywności zastosowanego benzenosulfonylomocznika jak też do pożądanego wyniku działania. Dawka jednostkowa wynosi około 0,5—100 mg, korzystnie 2—10 mg jednakże mogą być stosowane znacznie niższe lub wyższe dawki jednostkowe, które ewentualnie przed zastosowaniem mogą być dzielone lub zwiększone.

Przykład I. 12 g N-[4-/beta-/3-metylobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-mocznika (o temperaturze topnienia 200°C) rozpuszczono w niewielkim nadmiarze 2n wodorotlenku sodu, roztwór rozcieńczono 150 ml wody i przy mieszaniu wkropiono powoli przy temperaturze pokojowej 9 g bromku tropyli rozpuszczonego w 50 ml wody, przy czym przez ciągłe dodawanie 2n wodorotlenku sodu utrzymano stale słabo alkaliczne środowisko reakcji. Następnie roztwór mieszano w ciągu 30 minut, zakwaszono rozcieńczonym kwasem octowym, przy czym wytrącił się N-[4-/beta-/3-metylobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptatrienylomocznik który topi się w temperaturze 141—143°C z rozkładem (z układu metanol (woda).

5 g tak otrzymanego związku rozpuszczono w metanolu dodając niewielką ilość dwumetyloformamidu i uwodorniono w temperaturze pokojowej w obecności palladu. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik odparowano a otrzymany N-[4-/beta-/3-metylobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik przekrystalizowano z metanolu. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 147°C.

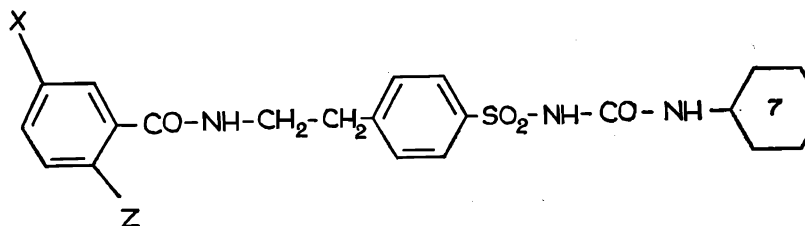
Analogicznym sposobem otrzymano z odpowiednio wytworzonych cykloheptatrienylomoczników: N-[4-beta/2-metoksybenzoiloamino /-etylo /-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 165° (z układu metanol/woda/, N-[4-/beta-/3-chlorobenzoiloamino/-etylo /-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 162°C, N-[4-/beta-/2-metoksy-5-chlorobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 140°C (z układu metanol/woda/N-[4-/beta-/2-metoksy-5-bromobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 150°C (z układu metanol/woda/, N-[4-/beta-/2,5-dwumetoksybenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 101°C (z układu metanol/woda/, N-4-/beta-/2-alliloksy-5-chlorobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 75°C (z układu metanol/woda/, N-[4-/beta-/2-etoksy-5-chlorobenzoiloamino/-etylo/-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 140°C (z układu metanol/woda/.

Zastrzeżenie patentowe

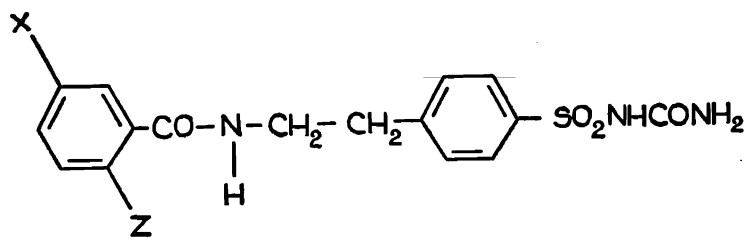
Sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza wodór, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę alliloksylową, metoksymetoksylową, etoksymetoksylową, X oznacza chlorowec, korzyst-

nie chlor, grupę metylową, trójfłuorometylową, metoksyłową lub w przypadku gdy Z oznacza grupę alkosylową lub alkenyloksylową, X oznacza także wodór, **znamienny tym**, że benzenosulfonylomoczniki o wzorze 2, w którym X i Z mają wy-

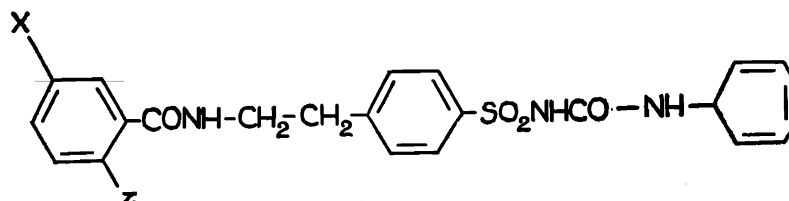
żej podane znaczenie, poddaje się reakcji z solami tropyliu, po czym otrzymane benzenosulfonylocykloheptatrienylomoczniki o wzorze 3, w którym X i Z mają wyżej podane znaczenie uwodornia się katalitycznie.



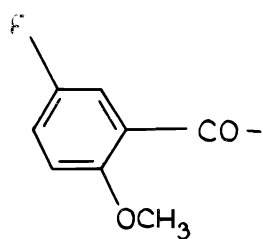
WZÓR 1



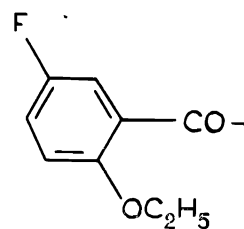
WZÓR 2



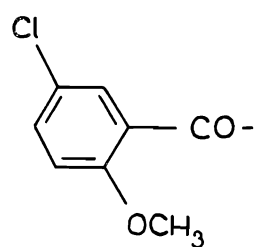
WZÓR 3



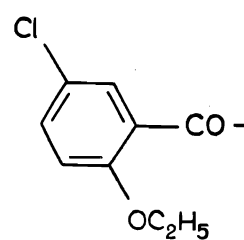
WZÓR 10



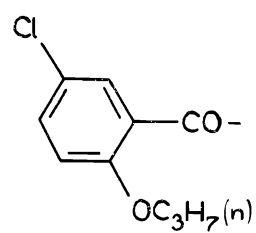
WZÓR 11



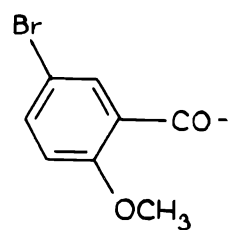
WZÓR 12



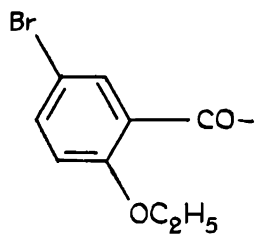
WZÓR 13



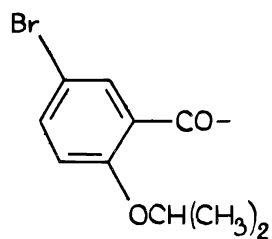
WZÓR 14



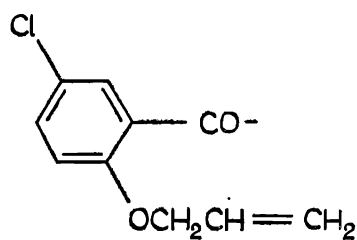
WZÓR 15



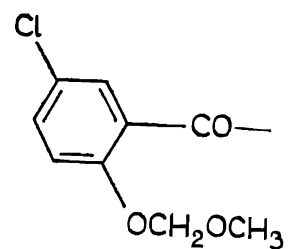
WZÓR 16



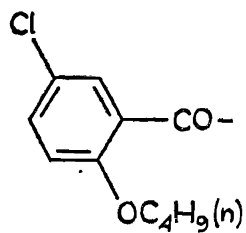
WZÓR 17



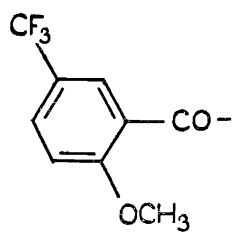
WZÓR 18



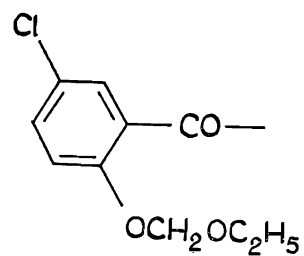
WZÓR 21



WZÓR 19



WZÓR 20



WZÓR 22

ERRATA

Łam 2, wiersz 26
jest: trójetyloamin.
powinno być: trójetyloamina.