

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

68 872

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.VI.1969 (P 134 068)

Pierwszeństwo: 27.VI.1968 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 15.X.1973

Kl. 12p,7/01

MKP C07d 51/44



Współtwórcy wynalazku: Harald Horstmann, Hans Plümpe, Walter Puls, Eberhard Schröder, Klaus Gutsche, Olaf Loge

Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, (Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub reszty alkilowe, alkoksylowe albo alkilomerkapto o 1—4 atomach węgla, R_3 oznacza resztę alkilową lub alkoksylową, która może tworzyć pierścień i zawierać dalsze atomy tlenu, a która powinna zawierać 1—8 atomów węgla, R_4 oznacza atom wodoru lub resztę alkilową o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom tlenu, azotu lub siarki, Y oznacza resztę alkilenową o 1—4 atomach węgla, a n oznacza liczbę 0—4. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli związków o wzorze 1 z zasadami dopuszczalnymi fizjologicznie.

Związki te wykazują bardzo dobre działanie przeciw cukrzycy i na przykład podawane szczurom w dawkach 0,1—1,0 mg/kg ciężaru ciała, przy oznaczaniu typowymi metodami pomiarowymi powodują obniżenie zawartości cukru w krwi o 35% zawartości pierwotnej lub nawet większe.

W celach leczniczych związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci wolnych sulfonamidów lub ich soli z fizjologicznie dopuszczalnymi zasadami, na przykład takimi jak wodorotlenek sodowy, litowy, wapniowy, amonowy, aminy, na przykład metyloglukamina, morfolina lub etanoloamina. Można też stosować mieszaniny wolnych sulfonamidów z odpowiednim węglanem lub wodorowęglanem alkalicznym.

2

Sz szczególnie cenne są sole sulfonamidów z takimi zasadami, które same mają zdolność obniżania poziomu cukru w krwi, na przykład z butylodwuguanidem.

Substancje te mogą być konfekcjonowane bez dodatków lub zwykłymi, stosowanymi przy wytwarzaniu preparatów galenowych dodatkami, nośnikami, substancjami korygującymi smak itp. Mogą one być konfekcjonowane w postaci proszków, tabletek, drażetek, kapsulek, pigulek oraz w postaci zawieszin lub roztworów.

Według wynalazku, związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_4 , n, X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji wraz z zamknięciem pierścienia z podstawionym dwualdehydem malonowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a grupy aldehydowe mogą też być funkcjonalnie przekształcone, albo związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_4 , n, X i Y mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atomy chlorowca, korzystnie chloru, poddaje reakcji z 2-amino-5- R_3 -pirymidyną, w której R_3 ma wyżej podane znaczenie, lub też związek o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_4 , n, X i Y mają wyżej podane znaczenie, w postaci wolnej lub jako sól alkaliczna poddaje reakcji ze związkiem o wzorze 6, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, grupę trójalkiloam-

niową lub niższą grupę alkilosulfonylową, albo też związek o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , n i X mają wyżej podane znaczenie lub pochodną kwasu odpowiadającego temu związkowi i mającą równoważną zdolność reagowania, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 8, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Związki otrzymane w wyniku tych reakcji przeprowadza się ewentualnie w sole fizjologicznie dopuszczalnymi zasadami.

Wspomniane wyżej związki o wzorze 3 wytwarza się na przykład na drodze formylowania znanymi metodami aldehydoacetalu o ogólnym wzorze 9, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza niższą lub średnią resztę alkilową.

Przykład I. 33 g 2-(4- β -aminoetylobenzenosulfonamido)-5-izobutylopirymidyny o temperaturze topnienia 223°C, wytworzonej przez reakcję sulfochloru karboetoksyaminoetylobenzenowego z 2-amino-5-izobutylopirymidyną i następnie zmydlenie grupy karboetoksyaminoetylowej do grupy aminoetylowej, rozpuszcza się w 100 ml pirydyny i po dodaniu 16 g chlorku kwasu 5-metyloizoksazolo-3-karboksyowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 60°C. Następnie oddestylowuje się pirydynę i pozostałość traktuje wodą, zakwasza kwasem solnym i odsąca. Osad przekształca się z glikolu metylowego, otrzymując 30 g 2-[4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido)-etylobenzenosulfonamido]-5-izobutylopirymidyny o temperaturze topnienia 223°C.

Postępując w analogiczny sposób i stosując odpowiednie związki wyjściowe, otrzymuje się następujące związki:

2-[4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido) - etylobenzenosulfonamido]-5-n-butoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 195°C, 2-[4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido)-etylobenzenosulfonamido]-5-izopropoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 221°C, 2-[4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido) - etylobenzenosulfonamido]-5-metoksyetoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 205°C, 2-[4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido) - metylobenzenosulfonamido]-5-izobutylopirymidynę o temperaturze topnienia 253°C, 2-[4-(3,5-bis-metylomerkaptotoksazolilo-4)-aminoetylobenzenosulfonamido] - 5-n-propoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 182°C, 2-[4-(3,4-dwuchloroizotiazolo-5-karbonamido) - etylobenzenosulfonamido]-5-izopropoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 202—203°C i 2-[4-(4-chloro-5-metyloizoksazolo-3-karbonamido) - etylobenzenosulfonamido]-5-izopropoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 138°C.

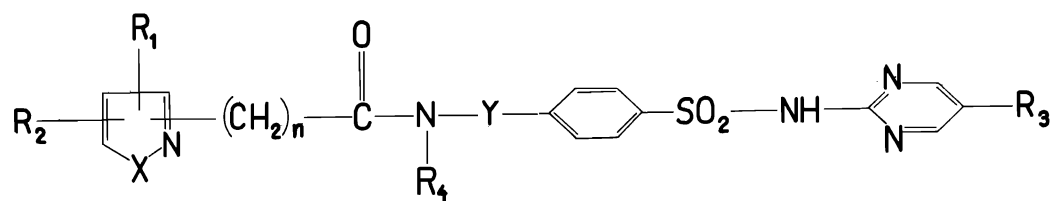
Przykład II. 35 g 4-(3-metylopirazolo-5-karbonyloamino)-etylobenzenosulfaguanidyny o temperaturze topnienia 268°C ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin z roztworem 16 g α -izobutylo- β -dwumetyloaminoakroleiny (wytworzonej metodą Vilsmeiera z dwuetyloacetalu aldehydu izobutylo-

śnieniem 0,03 mm Hg) i 3 g sodu w 250 ml metanolu. Następnie oddestylowuje się metanol i pozostałość rozpuszcza w wodzie. Roztwór oczyszcza się węglem aktywowanym i zakwasza kwasem solnym. Powstały osad przekształca się z glikolu metylowego, otrzymując 29 g 2-[4-(3-metylopirazolo-5-karbonyloamino) - etylobenzenosulfonamido]-5-izobutylopirymidyny o temperaturze topnienia 243°C.

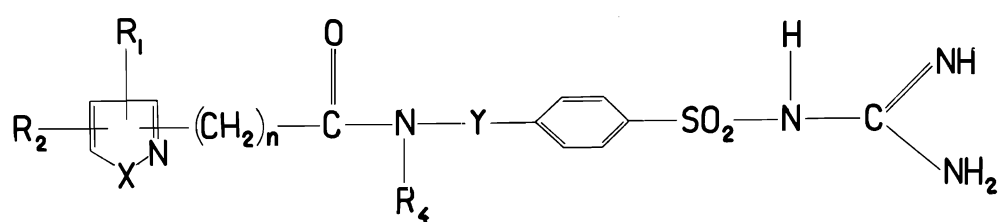
Przykład III. 33 g soli sodowej 4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido) - etylobenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 216°C rozpuszcza się w 250 ml acetamidu i miesza w ciągu 6 godzin w temperaturze 150°C z 16,5 g 2-chloro-5-izopropoksy-pirymidyny. Następnie oddestylowuje się acetamid, a pozostałość traktuje wodą. Osad odsąca się i przekształca się z glikolu metylowego, otrzymując 28 g 2-[4-(5-metyloizoksazolo-3-karbonamido)-etylobenzenosulfonamido] - 5-izopropoksy-pirymidyny o temperaturze topnienia 218°C.

Zastrzeżenie patentowe

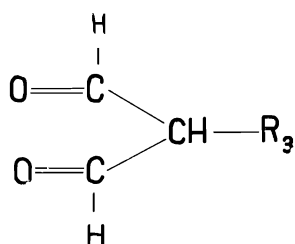
Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, reszty alkilowe, alkoksylowe lub alkilomerkapto o 1—4 atomach węgla, R_3 oznacza resztę alkilową lub alkoksylową o 1—8 atomach węgla, ewentualnie tworzącą pierścień i zawierającą dalsze atomy tlenu, R_4 oznacza atom wodoru lub resztę alkilową o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom tlenu, azotu lub siarki, Y oznacza resztę alkilenową o 1—4 atomach węgla, a n oznacza liczbę 0—4, **znamienny** tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_4 , n , X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji wraz z zamknięciem pierścienia z podstawionym aldehydem malonowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a grupy aldehydowe są ewentualnie przekształcone funkcjonalnie, albo związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_4 , n , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, poddaje się reakcji z 2-amino-5- R_3 -pirymidyną, w której R_3 ma wyżej podane znaczenie, albo związek o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_4 , n , X i Y mają wyżej podane znaczenie, w postaci wolnej lub w postaci alkalicznej soli poddaje reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, grupę trójalkilamoniową lub niższą grupę alkilosulfonylową, albo związek o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , n i X mają wyżej podane znaczenie lub pochodną kwasu odpowiadającego temu związkowi mającą równoważną zdolność reagowania, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 8, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i związki otrzymane w wyniku tych reakcji przeprowadza się ewentualnie w sole z fizjologicznie dopuszczalnymi zasadami.



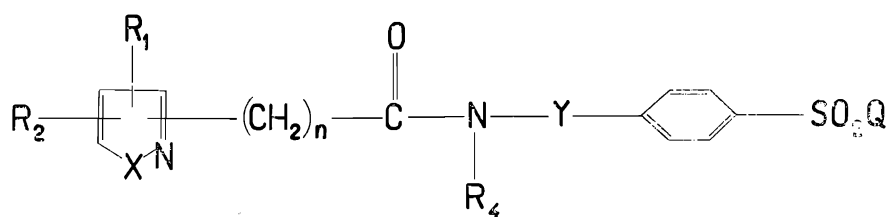
Wzór 1



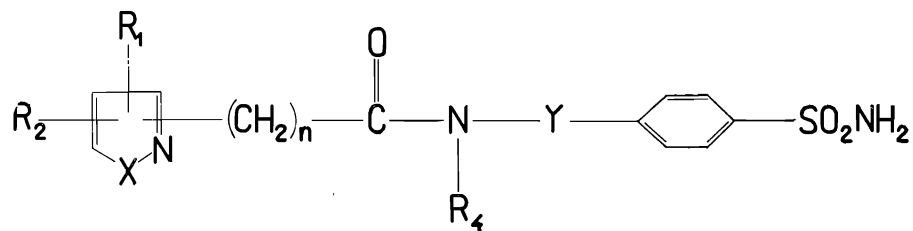
Wzór 2



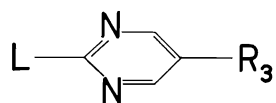
Wzór 3



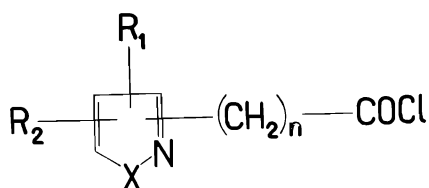
Wzór 4



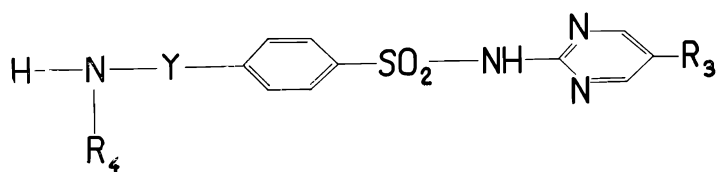
Wzór 5



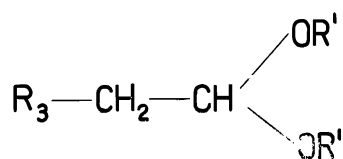
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9