

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

96 884

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 91/32

Zgłoszono: 05.03.74 (P. 169 314)

Int. Cl.² C07D 277/30

Pierwszeństwo: 07.03.73 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1978



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzenosulfonylomocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzenosulfonylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik dwucyklo-[2,2,1]hepten-5-ylo-2-endometylowy lub rodnik cykloalkilowy o 5—7 atomach węgla. Związki te, jak również ich sole z zasadami o farmakologicznie dopuszczalnych kationach, są użyteczne jako doustne środki obniżające poziom cukru we krwi.

Czyniono już wiele usiłowań w celu otrzymania środków umożliwiających obniżanie poziomu cukru we krwi, przy czym badania te przeprowadzano szczególnie z sulfonylomocznikami i różnymi pochodnymi dwuguanidyny. W dążeniu do otrzymania środków doustnych o lepszej skuteczności badano między innymi aktywność różnych podstawionych karbonyloamidobenzenosulfonylomoczników, takich jak wyprowadzane z pewnych heterocyklicznych kwasów jednokarboksylowych. Na przykład, z francuskiego opisu patentowego nr 8220 M znane są pochodne acyloaminowe benzenosulfonylomocznika o budowie podobnej do budowy związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik cykloalkilowy, ale zawierające zamiast grupy 4-metylo-1,3-tiazolowej grupę izotiazolową, mianowicie grupę 3-metylo-1,2-tiazolową lub 4-metylo-1,2-tiazolową. Związki te mają wprawdzie zdolność obniżania poziomu cukru we krwi, ale nie wykazują żadnych zalet w porównaniu ze stoso-

2

wanymi dawniej środkami przeciwko cukrzycy, takimi jak chloropropamid lub tolbutamid.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają zdolność obniżania zawartości cukru we krwi znacznie większą niż związki znane z podanego wyżej opisu patentowego, a poza tym są znacznie trwalsze w zasadowych roztworach. Na przykład, utrzymywany w temperaturze 50°C w roztworze 0,1 n NaOH w ciągu 4 dni 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/3-metylo-1,2-tiazolokarboksyamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik ulega w około 95% rozkładowi z odłączeniem kwasu 3-metylo-1,2-tiazolokarboksylowego-5, podczas gdy wytwarzany sposobem według wynalazku 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/4-metylo-1,3-tiazolokarboksyamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik w tych samych warunkach ulega rozkładowi tylko w około 25%. Ma to duże znaczenie praktyczne, gdyż umożliwia przechowywanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku w postaci roztworów ich soli sodowych, to jest w takiej postaci, w jakiej są one zwykle podawane jako leki.

Według wynalazku, związki o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie wytwarza się przez reakcję amidu kwasu 4-[2-/4-metylo-5-tiazolokarbonyloamido/-etylo]-benzenosulfonowego o wzorze 2 z izocyjanianem o wzorze $RN=C=O$, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się zwykle w środowisku zasadowym,

korzystnie stosując nieprotonowy rozpuszczalnik organiczny, taki jak czterowodorofuran, sulfotlenek dwumetylu lub dwumetyloformamid, korzystnie w obecności małego molowego nadmiaru zasady, takiej jak trójetyleamina lub wodorek sodowy /w oleju mineralnym/. Stosowane w tej reakcji izocyjaniany /RNCO/ są albo związkami znanymi, albo można je wytwarzać metodami analogicznymi do znanych, stosując znane produkty wyjściowe.

W praktyce korzystnie jest stosować izocyjanian w stosunku co najmniej molowym, a zwłaszcza w niewielkim nadmiarze. Reakcję można prowadzić w temperaturze niższej od temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, ale w celu przyspieszenia reakcji korzystnie prowadzi się ją w temperaturze wrzenia. W zależności od rodzaju składników reakcji i temperatury reakcja trwa od kilku minut do około 24 godzin. Produkt wyosabia się znanymi sposobami, np. wlewając mieszaninę reakcyjną do dużej ilości wody z lodem, zawierającej dodatek kwasu, np. kwasu solnego, po czym wytrącony produkt odsącza się. Otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się znanymi sposobami w sól z zasadą zawierającą nietoksyczny kation, np. kation sodowy, potasowy, wapniowy lub magnezowy. Sole te wytwarza się działając na benzenosulfonolomocznik o wzorze 1 wodnym roztworem zasady, mianowicie tlenku, wodorotlenku lub węglanu i następnie odparowując otrzymany roztwór do sucha, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Można też roztwór związku o wzorze 1 w niższym alkanolu poddawać reakcji z metalem alkalicznym i następnie odparowywać roztwór jak opisano wyżej. W obu przypadkach składniki reakcji stosuje się w ilościach stechiometrycznych.

Proces według wynalazku korzystnie prowadzi się wytwarzając izocyjanian o wzorze $RNCO$ in situ ze związku o ogólnym wzorze $RNHCON/R'/2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza rodnik alkilowy ulegający odszczepieniu, zwłaszcza rodnik fenylowy, p-chlorofenylowy, p-bromofenylowy, p-nitrofenylowy, p-acetyloaminofenylowy, p-tolilowy, p-anizylowy, α -naftylowy lub β -naftylowy, związek o wzorze 2 stosuje się w postaci wolnej lub w postaci soli z metalem alkalicznym lub metalem ziem alkalicznych, przy czym solę tę można wytwarzać oddzielnie lub w mieszaninie reakcyjnej. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego, polarnego rozpuszczalnika organicznego, np. niższego N,N -dwaalkiloalkanoamidu, takiego jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid lub dwuetyloacetamid, albo niższego sulfotlenku dwaalkilowego, takiego jak np. sulfotlenek dwumetylu, dwumetylu lub dwu-n-propylu. Rozpuszczalnik stosuje się w ilości dostatecznej do rozpuszczenia obu produktów wyjściowych.

Reakcję prowadzi się przeważnie w temperaturze $20-150^{\circ}C$, w ciągu około $1/2-10$ godzin. Stosunek molowy związku o wzorze 2 do 1,1,3-trójpodstawionego mocznika wynosi korzystnie od 1:1 do około 1:2. W celu wyosobnienia produktu reakcji mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą, w razie potrzeby doprowadza wartość pH do co

najmniej około 8,0 i następnie zasadowy roztwór wodny dokładnie ekstrahuje dowolnym rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, w celu usunięcia dwuaryloaminy o wzorze $R'/2NH$ stanowiącej produkt uboczny i ewentualnie obecnego nie przereagowanego produktu wyjściowego. Pozostały zasadowy roztwór wodny następnie zakwasza się rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu, wytrącając żądany produkt.

Główne produkty wyjściowe stosowane w tym procesie, a mianowicie amid kwasu 4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5-/etylo]-benzenosulfonowego i 1,1-dwuarylo-3-/jednopodstawione/-moczniki wytwarza się znanymi sposobami. Na przykład, amid kwasu 4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5-/etylo]-benzenosulfonowego wytwarza się klasycznymi metodami syntezy organicznej, jak to opisano niżej. Trójpodstawione pochodne mocznika można wytwarzać również znanymi sposobami, np. przez reakcję dwupodstawionego chlorku karbamylu o wzorze $R'/2NCOCl$, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, z odpowiednią aminą o ogólnym wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie, zgodnie z ogólnym opisem podanym przez J. F. L. Reudlers w Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, tom 33, str. 64/1914/.

Aktywność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jako środków do obniżania zawartości cukru we krwi badano na szczurach metodą W. S. Hoffmana, opisaną w Journal of Biological Chemistry, tom 120, str. 51 /1937/. Metodą tą mierzy się bezpośrednio zawartości glikozy we krwi w pewnym momencie i następnie określa największy spadek tej zawartości. Badania te wykazują, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku podawane szczurom nie uspionym w dawkach 0,5 mg na 1 kg masy ciała, wyraźnie zmniejszają zawartość cukru we krwi.

Badania te prowadzono na samcach szczura białego Sprague-Dawley, o masie ciała po 190—240 g. Szczurom nie daje się do pożywienia w ciągu 18—24 godzin przed badaniem, dzieli je na grupy po 6 sztuk, po czym bez stosowania środków znieczulających pobiera z żyły ogonowej próbki krwi i podaje śródtrzewnowo badane związki w dawkach po 0,5 mg, 1,0 mg i 5 mg na 1 kg masy ciała. Związki te stosuje się w postaci soli sodowych w 0,9% roztworze chlorku sodowego. Następnie w odstępach 1,2 i 4 godziny pobiera się ponownie próbki krwi, niezwłocznie rozcieńcza w stosunku objętościowym 1:10 1% roztworem heparyny w 0,9% roztworze chlorku sodowego i w próbkach krwi oznacza się glikozę metodą W. S. Hoffmana [Journal of Biological Chemistry, tom 120, str. 51 /1937/], dostosowując ją do samoczynnego analizatora produkowanego przez Technicon Instruments Corporation of Chaucey, N. Y., Stany Zjedn. Ameryki. Poniżej podano wyniki jako maksymalne obniżenie zawartości cukru we krwi w procentach, przyjmując za 100% zawartość cukru przed podaniem badanego środka.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci preparatów zawierających zwane nośniki i dodatki, wytwarzanych znanymi sposobami. Preparaty te zawierają 0,5—90% wago-

Badany związek	Maksymalne obniżenie zawartości cukru w %		
	0,5 mg/kg	1,0 mg/kg	5,0 mg/kg
1-cykloheksylo-3-{4-[2-/4-metylo-1,3-tiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik	17	41	43
1-/dwucyklo[2,2,1]hepten-5-ylo-2-endometylo-3-{4-[2-/4-metylo-1,3-tiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik	11	30	43
znany 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/3-metylo-1,2-tiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik	—	—	20
znany 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/4-metylo-1,2-tiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik	—	—	25
znany chloropropamid	—	—	6

wych związków o wzorze 1 i ogólnie biorąc stosuje się je w dawkach dziennych wynoszących 0,5—1,0 mg substancji czynnej na 1 kg masy ciała pacjenta, ale można stosować i inne dawki, zależnie od stanu pacjenta i sposobu podawania.

Przykład I. Do chłodzonego lodem roztworu 651 mg /0,002 mola/ amidu kwasu 4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonowego w 5,0 ml bezwodnego N,N-dwumetyloformamidu dodaje się mieszając 500 mg /0,004 mola/ izocyjanianu cykloheksylu, a następnie 180 mg /0,004 mola/ wodoru sodowego w postaci 56% zawiesiny w oleju mineralnym. Wkrótce tworzy się osad o barwie białej i obficie wydziela się wódór. Mieszaninę tę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu około 2 godzin, to jest do chwili, gdy w próbce mieszaniny stwierdzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, że reakcja dobiegła końca. Następnie wlewa się mieszaninę do 50 ml bezwodnego eteru dwuetylowego, odsącza osad o barwie białej i przemywa go eterem dwuetylowym. Otrzymaną sól sodową rozpuszcza się w 20 ml wody, roztwór zakwasza 3n kwasem solnym i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg traktuje się węglem aktywowanym, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym

ciśnieniem, otrzymując 704 mg 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika w postaci bezbarwnego oleju. Produkt przekrystalizowuje się z acetonitrylu, otrzymując 506 mg /56% wydajności teoretycznej/ czystego produktu w postaci igieł o barwie białej, topniejących w temperaturze 199—200°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{20}H_{26}N_4O_4S_2$.

Obliczono: 53,31% C, 5,81% H, 12,43% N.

Znaleziono: 53,53% C, 5,94% H, 12,13% N.

Przykład II. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast izocyjanianu cykloheksylowego równoważną ilość 1,1-dwufenylo-3-/dwucyklo[2,2,1]hepten-5-ylo-2-endometylo-3-{4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik o temperaturze topnienia 153—155°C.

Analiza produktu. Wzór $C_{22}H_{26}N_4O_4S_2$.

Obliczono: 55,65% C, 5,52% H, 11,81% N.

Znaleziono: 55,41% C, 5,54% H, 11,72% N.

Przykład III. Do roztworu 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika w bezwodnym metanolu dodaje się molowo równoważną ilość metanolowego roztworu metanolanu sodowego, po czym z otrzymanego roztworu usuwa się na drodze liofilizacji rozpuszczalnik, otrzymując sól sodową 1-cykloheksylo-3-{4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznik w postaci łatwo rozpuszczalnego w wodzie proszku o temperaturze topnienia 196—198°C.

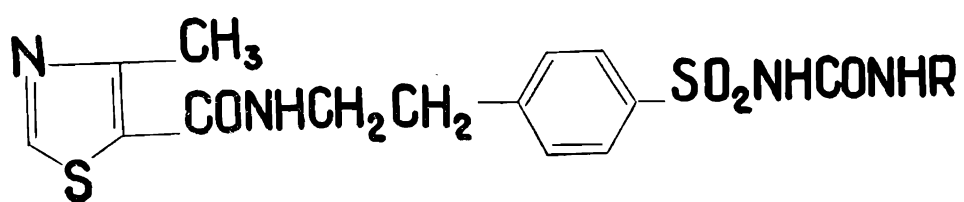
Analiza produktu. Wzór $C_{20}H_{25}N_4O_4S_2Na$.

Obliczono: 50,83% C, 5,33% H, 11,86% N.

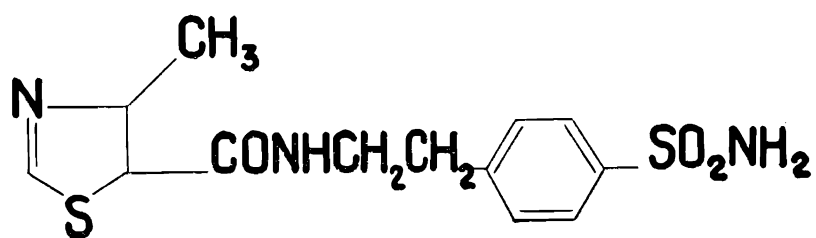
Znaleziono: 50,48% C, 5,32% H, 11,98% N.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzenosulfonilomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik dwucyklo[2,2,1]hepten-5-ylo-2-endometylowy lub rodnik cykloalkilowy o 5—7 atomach węgla, znamienny tym, że amid kwasu 4-[2-/4-metylotiazolokarbonyloamido-5/-etylo]-benzenosulfonowego o wzorze 2 poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze $RN=C=O$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sól z zasadą o farmakologicznie dopuszczalnym kationie.



Wzór 1



Wzór 2