

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84857

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.01.69 (P. 156857)

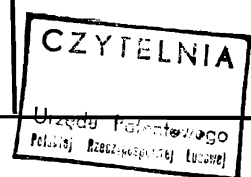
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976

MKP C07d 85/22
C07c 143/78

Int. Cl.²
C07D 261/14
C07C 143/833



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych arylosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych arylosulfonylomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla, zwłaszcza rodnik metylowy, R'' oznacza rodnik alkilowy o 2—7 atomach węgla, zwłaszcza propylowy, heksylowy lub heptylowy (4), rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla ewentualnie podstawiony niższymi rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza cykloheksylowy, cykloheptylowy, cyklooktylowy, 4-III-rzęd.-butylcykloheksylowy, rodnik cykloalkiloalkilowy, rodnik aryloalkilowy o 7—8 atomach węgla, zwłaszcza rodnik benzylowy, sześciowodorobenzylowy, R''' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza rodnik propylowy, albo R'' i R''' razem z łączącym je atomem azotu oznaczają rodnik monocykliczny lub policykliczny zawierający jeden lub kilka heteroatomów ewentualnie podstawiony rodnikami alkilowymi, zwłaszcza rodnik pirolidylowy, piperydylowy, sześciometylenoiminowy, morfolinylowy, N-metylopipezynylo-2-azabicyklo-(2,2,2)-oktylowy, 3-azabicyklo-(3,2,2)-nonylowy, kamfidylowy, 4,7-endocyklobutyleno-(1',2')-sześciowodorozindolilowy, Y oznacza rodnik alkilenowy, prosty lub rozgałęziony o 1—4 atomach węgla.

Wiadomo, że pochodne arylosulfonylomocznika obniżają stężenie cukru we krwi. Szczególnie duże znaczenie jako środek leczniczy uzyskał N-(4-metylobenzenosulfonylo)-N'-butylomocznik (Tol-

2

butamid) ze względu na jego właściwości obniżania stężenia cukru we krwi przy jednoczesnej dobrej tolerancji na ten lek.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku zarówno w postaci przedstawionej wzorami 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 arylosulfonylomocznika o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się według wynalazku przez reakcję amin o wzorze ogólnym HNR'' R''', w którym R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci soli, z odpowiednimi pochodnymi arylosulfonamidów o wzorze ogólnym 2, w którym R' i Y mają wyżej podane znaczenie, A oznacza resztę, która reaguje z atomem wodoru znajdującym się przy atomie azotu aminy HNR''', R''' z wydzielaniem związku o wzorze HA i oznacza, zwłaszcza atom chlorowca, grupę azynu, alkoksy, aryloksy, alkilomerkapto, arylomerkapto, ewentualnie podstawioną grupę aminową, cykliczną aminową lub aryloaminową, lub przez reakcję wyżej wskazanej aminy z izocyjanianami arylosulfonylu o wzorze 3, w którym R' i Y mają wyżej podane znaczenie.

Heterocykliczny rodnik acylowy w związkach

otrzymanych sposobem według wynalazku jest pochodną np. następujących kwasów: 3-metylo-izoksazolo-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.

Jako odpowiednie aminy w sposobie według wynalazku stosuje się takie jak: metyloamina, etyloamina, propyloamina, izopropyloamina, butyloamina i ich wyższe homologe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zwłaszcza homologe zawierające 2—7 atomów węgla, ponadto anilina, benzyloamina, alfa fenylometyloamina, beta-fenylometyloamina, cykloheksylometyloamina, cyklopentylometyloamina, cykloheksylometyloamina, oraz ich alkilopochodne jak np. 4-metylocykloheksylometyloamina, 2,6-dwumetylocykloheksylometyloamina, ponadto dwumetyloamina, dwuetyloamina i homologiczne dwualkiloaminy o rodnikach alkilowych o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 2—7 atomów węgla, N-metylobenzyloamina, N-metylocykloheksylometyloamina, N-metylocykloheksylometyloamina, N-metylocykloheksylometyloamina, dalej piperidyna, piperidyna, morfolina, sześciometylenoimina, 4-metylopiperidyna-(4), 3-azadwucyklo-(3,2,2)nonan kamfidyna, 4,7-endocyklobutyleno-1',2'-sześciowodorozindol.

Symbolem według wynalazku wyżej przedstawione reakcje przeprowadza się w odpowiednich rozpuszczalnikach lub rozcieńczalnikach lub też bez ich stosowania i zależnie od wprowadzonych składników wyjściowych reakcja albo przebiega egzotermicznie albo prowadzi się ją lub przyspiesza stosując ogrzewanie.

Związki otrzymane 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 rozdzielenie racemicznych produktów lub związków końcowych na składniki optycznie czynne.

Poniższy przykład obrazuje sposób według wynalazku.

Przykład I. 92,8 g (0,3 mola) (4-beta-[3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido]-etylo-benzenosulfonamidu) ogrzewano przy mieszaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut w 1,5 l ketonu metylowoetylowego z 82,8 g (0,6 mola) sproszkowanego potażu. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wdroplono 47,3 g (0,5 mola) chloromrówczanu metylu, mieszano w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, następnie przy ogrzewaniu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, odsączono na gorąco i przemyto ketonem metylowoetylowym. Pozostałość rozpuszczono w wodzie, roztwór oczyszczono węglem aktywnym, przesącz zakwaszono kwasem solnym. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 85,6 g (77% wydajności teoretycznej) N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-karbaminianu metylu w postaci

bezbarnego drobnokrystalicznego proszku o temperaturze topnienia 184°C.

7,3 g (0,02 mola) tego związku rozpuszczono w 150 ml metanolu dodano 2,5 g (0,02 mola) cyklopentylaminy, po czym oddestylowano metanol w końcowej fazie stosując zmniejszone ciśnienie. Następnie pozostałość ogrzewano w ciągu 30 minut do temperatury 110—120°C, przy czym pozostałość zestaliła się na stałą masę, którą przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 5,4 g (70% wydajności teoretycznej) N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-cyklopentylomocznika w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 227°C.

Analogicznie otrzymano z 4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonamidu i chloromrówczanu metylu N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-karbaminianu metylu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 173°C z wydajnością 69%, następnie z tak otrzymanego sulfonylouretanu i cyklopentylaminy otrzymano N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-cyklopentylomocznik w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 210°C z wydajnością wynoszącą 52%.

Z N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-karbaminianu metylu i benzyloaminy N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-benzylomocznik o temperaturze topnienia 180°C przy stosowaniu cykloheptyloaminy otrzymano N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 174°C, przy stosowaniu sześciowodorobenzyloaminy otrzymano N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-sześciowodorobenzylomocznik o temperaturze topnienia 190—192°, przy stosowaniu cykloheptyloaminy otrzymano N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolilo-(5)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 199°C.

Z N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-karbaminianu metylu i sześciowodorobenzyloaminy N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-sześciowodorobenzylomocznik o temperaturze topnienia 140°C, przy stosowaniu cykloheksylomocznika otrzymano N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 198°C.

Poniższy przykład obrazuje działanie związków otrzymywanych według wynalazku.

Przykład II. Zbadano działanie obniżające stężenie cukru we krwi u szczurów karmionych na początku próby, stosując N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo}-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik w porównaniu do N-(4-tolilo-sulfonylo)-N'-butylomocznika (Tolbutamidu). Wyniki prób podano w poniższej tablicy 1, w której ilość cukru we krwi podano w procentach ilości początkowej.

Tablica 1

Godziny po podaniu leku	N-[4-{(-beta-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik			Tolbutamid	
	dawka w mg/kg				
	0,1	1,0	10	5	10
1,5	64	51	47	54	90
3	72	71	67	95	86

Toksyczność N-[4-{(-beta-(5-metyloizoksazolilo-(5)-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-(5-metyloizoksazolilo-(3)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik w tabletkach lub kapsułkach doustnie przykładowo w dawkach 1—10 mg na osobę.

W tablicy 2 podano działanie obniżające stężenie cukru we krwi przykładowo wybranych arylosulfonylomoczników otrzymanych sposobem według wynalazku.

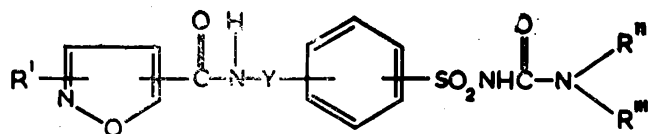
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych arylosulfonylomoczników o wzorze 1, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla, zwłaszcza rodnik metylowy, R'' oznacza rodnik alkilowy o 2—7 atomach węgla, zwłaszcza propylowy, heksylowy lub heptylowy-(4), rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla ewentualnie podstawiony niższymi rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza cykloheksylowy, cykloheptylowy, cyklo-oktylowy, 4-III-rzęd.-butylcykloheksylowy, rodnik cykloalkilowy, rodnik aryloalkilowy o 7—8 atomach węgla, zwłaszcza rodnik benzylowy, sześciowodorobenzylowy, R''' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza rodnik propylowy, albo R'' i R''' razem z łączącym je atomem azotu oznaczają rodnik monocykliczny lub policykliczny zawierający jeden lub kilka heteroatomów, ewentualnie podstawiony rodnikami alkilowymi, zwłaszcza rodnik pirolidylowy, piperidylowy, sześciometylenoiminowy, morfolinylowy, N-metylopiperazynylowy, 2-azabicyklo-(2,2,2)-oktylowy, 3-azabicyklo(3,2,2)-nonylowy, kamfidylowy, 4,7-endocyklobutyleno-(1',2')-sześciowodorozindolilowy, Y oznacza rodnik alkilenowy, prosty lub rozgałęziony o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że aminy o wzorze ogólnym HNR'R'', w którym R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji, ewentualnie w postaci soli z od-

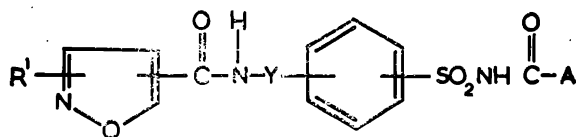
Tablica 2

5 10 15 20 25 30 35 40 45	Nazwa związku	Zmiana stężenia cukru we krwi u nieuszkodzonych, nakarmionych szczurów w stosunku procentowym do stężenia cukru u szczurów kontrolnych		
		dawka po mg/kg	godziny po podaniu	
			1,5	3
	N-[4-{alfa-(5-metyloizoksazolo-(3)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik	0,01 0,1	—10 —48	—8 —38
	N-[4-{alfa-(5-metyloizoksazolo-(3)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-(4-metylocykloheksylo)-mocznik	0,01 0,1	—14 —47	—13 —38
	N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolo-(3)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik	0,01 0,1	—18 —44	—11 —32
	N-[4-{beta-(5-metyloizoksazolo-(3)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheptylomocznik	0,01 0,1	—15 —38	—10 —32
	N-[4-{beta-(3-metyloizoksazolo-(5)-karbonamido)-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik	0,05 0,1	—8 —19	—6 —11

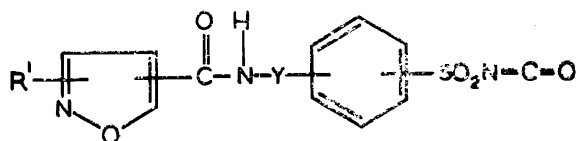
powiednimi pochodnymi arylosulfonamidów o wzorze ogólnym 2, w którym R' i Y mają wyżej podane znaczenie, A oznacza resztę która reaguje z atomem wodoru znajdującym się przy atomie azotu aminy HNR'R''' z wydzieleniem związku o wzorze HA i oznacza, zwłaszcza atom chlorowca, grupę azydo, alkoksy, aryloksy, alkilomerkapto, arylomerkapto, ewentualnie podstawioną grupę aminową, cykliczną aminową lub acyloaminową, lub przez reakcję wyżej wskazanej aminy z izocyjanianami arylosulfonylu o wzorze 3, w którym R' i Y mają wyżej podane znaczenie po czym ewentualnie otrzymane związki przeprowadza się w sole w znany sposób.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3