

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

99597

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 05.07.74 (P. 172486)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1980

Int. Cl.²

C07C 143/833

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Twórcy wynalazku: Zdzisław Brzozowski, Stanisław Magielka, Irena Kozakiewicz, Feliks Gajewski, Józef Piliczewski, Krystyna Pierzgańska

Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polf”,  
Starogard Gdański (Polska)

## Sposób otrzymywania N-acyloaminoetylobenzenosulfonilomoczników

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania N-acyloaminoetylobenzenosulfonilomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza alifatyczny, aromatyczny lub heterocykliczny acyl:

Związki takie, podobnie jak proste N-benzenosulfonilomoczniki (opisy patentowe polskie nr 46 148 i 48 019, opisy patentowe Niemieckiej Republiki Federalnej nr 974 062, 1 098 505, 1 114 804, brytyjskie opisy patentowe nr 895 625, 1 041 783 mogą być stosowane w syntezie pochodnych podstawionych przy azocie N', które współcześnie zalicza się do najbardziej aktywnych i najmniej toksycznych sulfonamidów przeciwcukrzycowych (Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 19, 1326 (1969)), opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 72 526, opis patentowy Niemieckiej Republiki Federalnej nr 2 012 138, brytyjski opis patentowy nr 1 326 835).

Praktyczne wykorzystanie w tym celu N-acyloaminoetylobenzenosulfonilomoczników jest jednak uwarunkowane rozwiązaniem zagadnienia ich syntezy w sposób tani i technicznie dogodny. Zagadnienia tego nie udało się dotąd rozwiązać w oparciu o znane sposoby otrzymywania prostych sulfonilomoczników, nie zawierających labilnego ugrupowania acyloaminoetylowego.

Najczęściej stosowany sposób otrzymywania sulfonilomoczników z sulfonamidów i cyjanianu potasowego (Chem. Revs. 50, 1/1952), w przypadku syntezy N-acyloaminoetylobenzenosulfonilomoczników obarczony jest niedogodnościami wynikają-

2 cymi z konieczności prowadzenia reakcji w dużej ilości dość kosztownego etoksyetanolu (1:20), oraz uzyskiwanej niezbyt korzystnej wydajności 45% (opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 72 526).

3 Technicznie dogodne metody hydrolizy sulfonilocyjanamidów do sulfonilomoczników (J. Chem. Soc. 1955, 1947, opis patentowy nr 46 148), w odniesieniu do N-acyloaminoetylobenzenosulfonilocyjanamidów nie są przydatne ze względu na równoległe przebiegającą hydrolizę wiązania amidowego według reakcji podanej na schemacie, przedstawionym na rysunku.

4 Stwierdzono również, że technicznie korzystne sposoby otrzymywania N-benzenosulfonilomocznika, N-p-toluenosulfonilomocznika, N-p-chlorobenzenosulfonilomocznika lub N-p-acetyloaminobenzenosulfonilomocznika, polegające na ogrzewaniu do temperatury 160°C mieszaniny odpowiedniego benzenosulfonamidu z mocznikiem i wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego, użytymi w ilościach równomolowych lub ewentualnie z nadmiarem 10–100% bez rozpuszczalnika (opis patentowy polski nr 48 019, opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 32 952) względnie w środowisku chlorobenzenu (Med. Prom. SSSR Nr 2, 17 (1960)), lub wodno-alkoholowym (opis patentowy Niemieckiej Republiki Federalnej nr 910 779 i opis patentowy Niemieckiej Re-

masa reakcyjna przemienia się w sypki proszek. Po oziębieniu do temperatury 60°C, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1500 ml wody, miesza w tej temperaturze 2 godziny, oziębia do temperatury 20°C i oddziela 10,5 g nieprzereagowanego 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 213—215°C, który zawraca się do kolejnego załadunku.

Przesącz odbarwia się węglem aktywnym a następnie zakwasza 8% kwasem solnym do pH 1. Uzyskuje się 122,5 g N-{4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 160—163°C i zawartości 9,9%, z wydajnością 90%, który w tym stanie może być użyty do syntezy większości jego pochodnych.

W przypadku potrzeby uzyskania produktu o wysokiej czystości przeprowadza się dwukrotne oczyszczanie przez rozpuszczenie w wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodowego, zobojętnienie kwasem solnym do pH 7, odbarwienie węglem aktywnym i wykwaszenie kwasem solnym do pH 1. Stosując na 1 g oczyszczonego produktu 15 ml wody, 0,245 g kwaśnego węglanu sodowego i 0,04 g węgla aktywnego uzyskuje się 0,67 g czystego produktu o temperaturze topnienia 170—172°C.

Prowadząc syntezę i wyodrębnianie produktu według opisu podanego w przykładzie I i zastępując podaną tam ilość N,N-dwumetyloformamidu analogiczną ilością sulfotlenku dwumetylowego uzyskuje się 11 g nieprzereagowanego 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, który zawraca się do kolejnego załadunku oraz 117 g N-{4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 160—165°C i zawartości 96%, z wydajnością 86%.

**Przykład II.** Reakcję mieszaniny 132,7 g (0,36 mola) 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, 138 g (2,3 mola) mocznika i 82,7 g (0,78 mola) bezwodnego węglanu sodowego w 210 ml sulfotlenku dwumetylowego oraz dalsze wyodrębnianie produktu przeprowadza się sposobem opisanym w przykładzie I.

Uzyskuje się 10,5 g nieprzereagowanego 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, który zawraca się do kolejnego załadunku oraz 120 g N-{4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 161—165°C i zawartości 96,6%, z wydajnością 88%.

**Przykład III.** Syntezę i wyodrębnianie produktu przeprowadza się według opisu podanego w przykładzie I, przy czym podaną tam ilość N,N-dwumetyloformamidu zastępuje się 270 ml bezwodnego dioksanu.

Uzyskuje się 10,5 g nieprzereagowanego 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, który zawraca się do kolejnego załadunku oraz 94 g N-{4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 161—165°C i zawartości 97,4% z wydajnością 69%.

**Przykład IV.** Reakcję mieszaniny 132,7 g

(0,36 mola) 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, 129,6 g mocznika (2,16 mola i 82,7 g (0,78 mola) bezwodnego węglanu sodowego w 260 ml alkoholu n-amyłowego oraz dalsze wyodrębnianie produktu przeprowadza się sposobem opisanym w przykładzie I.

Uzyskuje się 6,7 g nieprzereagowanego 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, który zawraca się do kolejnego załadunku oraz 126 g N-{4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 159—161°C i zawartości 93%, z wydajnością 89,5%.

Dwukrotne oczyszczenie według sposobu podanego w przykładzie I daje 112,5 g czystego produktu o temperaturze topnienia 170—172°C, z wydajnością 79%.

**Przykład V.** Mieszaninę 16,5 g (0,44 mola) 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, 17,2 g (0,286 mola) mocznika i 10,3 g (0,97 mola) bezwodnego węglanu sodowego w 21,5 ml alkoholu izoamyłowego utrzymuje się przy intensywnym mieszaniu 4 godziny w temperaturze 100—105°C, a następnie po oddestylowaniu alkoholu izoamyłowego pod zmniejszonym ciśnieniem, całość utrzymuje się jeszcze przez dalsze 4 godziny w tej samej temperaturze. Po oziębieniu do temperatury 60°C, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 350 ml wody, miesza w tej temperaturze 2 godziny, oziębia do temperatury 20°C i oddziela 1 g nieprzereagowanego 4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, który zawraca się do kolejnego załadunku.

Przesącz odbarwia się węglem aktywnym a następnie zakwasza 8% kwasem solnym do pH 1.

Uzyskuje się 15,6 g N-{4-[2-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 156—160°C i zawartości 96,6%, z wydajnością 87,1%.

**Przykład VI.** Mieszaninę 33 g (0,107 mola) 4-[2-/2-metapirazolo-5-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, 45 g (0,75 mola) mocznika i 26,5 g (0,25 mola) bezwodnego węglanu sodowego w 45 ml N,N-dwumetyloformamidu utrzymuje się przy intensywnym mieszaniu 6 godzin w temperaturze 115—120°C, a następnie po oddestylowaniu N,N-dwumetyloformamidu pod zmniejszonym ciśnieniem, całość utrzymuje się przez dalsze 4 godziny w temperaturze 115—120°C. Po schłodzeniu do temperatury 60°C do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 600 ml wody, miesza w tej temperaturze 2 godziny, oziębia do temperatury 20°C i oddziela 2 g nieprzereagowanego 4-[2-/3-metylopirazolo-5-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, który używa się do kolejnego załadunku.

Przesącz wodny odbarwia się węglem aktywnym i zakwasza 1% kwasem solnym do pH 3, wytrącony osad odsąca się i bez suszenia rozpuszcza się w 420 ml 3% wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, zobojętnia kwasem solnym do pH 7,5 i po odbarwieniu węglem aktywnym zakwasza się 1% kwasem solnym do pH 3. Uzyskuje się 25 g N-{4-[2-/3-metylopirazolo-5-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 158—160°C, z wydajnością 71%. Po-

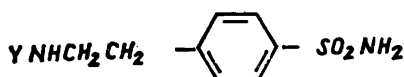
## Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania N-acyloaminoetylobenzenesulfonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza alifatyczny, aromatyczny lub heterocykliczny acyl, **znamienny tym**, że acyloaminoetylobenzenesulfonamid o wzorze ogólnym 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, poddaje się dwuetapowej reakcji z mocznikiem i bezwodnym węglanem sodu w temperaturze 105–130°C, przy

stosunku molowym acyloaminoetylobenzenesulfonamidu, mocznika i bezwodnego węglanu sodowego od 1:6:2 do 1:8:3, przy czym w pierwszym etapie reakcję prowadzi się w środowisku organicznego, niewodnego rozpuszczalnika, który w podwyższonej temperaturze rozpuszcza mocznik oraz acyloaminoetylobenzenesulfonamid i nie tworzy trwałych związków z substratami i produktem reakcji, a w drugim etapie bez rozpuszczalnika.



WZÓR 1



WZÓR 2

