



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141749

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 213/82



(21) Ansøgning nr. 2100/74 (22) Indleveret den 17. apr. 1974

(23) Løbedag 17. apr. 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggeskriftet offentliggjort den 9. jun. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
4. maj 1973, 357466, US

(71) PFIZER INC., 235 East 42nd Street, New York, N.Y., US.

(72) Opfinder: Donald Ernest Kuhla, Box 702, R.F.D. No. 5, Gales Ferry, Connecticut, US; Reinhard Sarges, River Road, Mystic, Connecticut, US.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyridincarboxamidoethylbenzensulfonfylurinstof-forbindelser.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte pyridincarboxamidoethylbenzensulfonfylurinstof-forbindelser med den i kravets indledning angivne almene formel (I) eller basesalte deraf med farmakologisk acceptable kationer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. De ved fremgangsmåden fremstillede forbindelser er effektive til at reducere blodsukkerniveauet i betydelig grad og er nyttige inden for terapien som orale hypoglycæmiske midler til behandling af diabetes.

Der er tidligere gjort forskellige forsøg indenfor den organiske lægemiddelkemi på at fremstille nye og bedre orale hypoglycæmiske midler. For det meste har disse anstrengelser hovedsageligt involveret syntesen og prøvningen af forskellige hidtil ukendte og

utilgængelige organiske forbindelser, især blandt sulfonylurinstofferne og de forskellige biguanidin-derivater. Imidlertid vides der ved eftersøgningen af stadig bedre orale hypoglycæmiske midler meget mindre om aktiviteten af forskellige substituerede carboxamidobenzensulfonylurinstof-forbindelser, såsom de, der afledes af visse heterocycliske monocarboxylsyrer. F.eks. angiver beskrivelsen til belgisk patent nr. 667 769 forskellige acylaminoafledte benzensulfonylurinstoffer, som indeholder en pyridinring og rapporteres at være aktive som hypoglycæmiske midler, men ingen af disse førnævnte forbindelser har nogen kendte kliniske fordele frem for de anerkendte midler chlorpropamid eller tolbutamid, når de anvendes til behandling af diabetes.

Det har nu ifølge opfindelsen vist sig, at visse hidtil ukendte benzensulfonylurinstof-forbindelser afledt fra et substitueret nicotinsyreamid overraskende er yderst nyttige, når de anvendes som hypoglycæmiske midler til behandling af diabetikere med en enkelt oral dosis pr. dag.

Typiske forbindelser, der kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, inkluderer 1-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-endo-methyl)-3- {4-[2-(2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} -urinstof, 1-cyclohexyl-3- {4-[2-(2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} urinstof, 1-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-endo-methyl)-3- {4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} -urinstof, 1-cyclohexyl-3- {4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} urinstof, 1-(4-chlorcyclohexyl)-3- {4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} urinstof, 1-(bicyclo[2,2,1]hept-3-en-2-yl-endo-methyl)-3- {4-[2-(5-brom-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} urinstof og 1-cyclohexyl-3- {4-[2-(5-brom-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl} urinstof og de tilsvarende natriumsalte. Disse forbindelser fremstilles i de efterfølgende eksempler henholdsvis 4, 1, 5, 2, 7, 6 og 3.

Disse bestemte forbindelser er alle meget kraftige med hensyn til deres hypoglycæmiske aktivitet og er derfor yderst nyttige til sænkning af blodsukkerniveauet, når de indgives ad oral vej.

Endvidere har alle disse hidtil ukendte forbindelser en lang plasma-halveringstid og behøver derfor kun at gives en gang om dagen, når de anvendes til behandling af diabetikere.

Ved en udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes et passende substitueret benzensulfonamid med den i kravet angivne formel (II) med et organisk isocyanat med formlen $R'NCO$, hvor R' har den i kravet angivne betydning. På denne måde dannes den tilsvarende benzensulfonylurinstof-forbindelse med formlen (I).

Denne reaktion udføres normalt i et basisk opløsningsmedium, mest ønskeligt under anvendelse af et aprotisk organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid, og fortrinsvis under anvendelse af et svagt molært overskud af en base, såsom triethylamin eller natriumhydrid (i mineralolie), som derpå kan iblandes det organiske opløsningsmiddel. Mange af de ovennævnte isocyanat-reagenser ($R'NCO$) er enten kendte forbindelser eller kan let fremstilles ved anvendelse af metoder, som er velkendte for fagfolk, udfra let tilgængelige materialer. I praksis foretrækkes det sædvanligvis at anvende mindst omkring et molært ækvivalent af isocyanat-reagenset ved den førnævnte reaktion, idet de bedste resultater ofte opnås ved anvendelse af et svagt overskud af dette. Selv om enhver temperatur under tilbagesvalingstemperaturen kan anvendes til frembringelse af reaktionen, findes det normalt mest hensigtsmæssigt i praksis at anvende forhøjet temperatur for at afkorte den nødvendige reaktionstid, som kan være ethvert tidsrum fra nogle minutter op til omkring 24 timer, selvfølgelig afhængigt af det bestemte benzensulfonylurinstof, som fremstilles. Efter fuldførelse af reaktionen udvindes produktet let fra reaktionsblandingen på konventionel måde, f.eks. ved udhældning af blandingen i et overskud af isvand indeholdende et svagt overskud af syre, såsom saltsyre, hvorved det ønskede benzensulfonylurinstof let udfældes fra opløsningen og derpå opsamles ved sugfiltrering eller lignende.

En anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i at omsætte benzensulfonamidet med formlen (II) i form af et alkalimetal- eller jordalkalimetsalt (enten anvendt som sådan eller dannet in situ) med et passende 1,1,3-trisubstitueret urinstof med formlen $(R'')_2NCONHR'$, hvor R' har den i kravet an-

givne betydning, og R" betyder phenyl, p-chlorphenyl, p-bromphenyl, p-nitrophenyl, p-acetylaminophenyl, p-tolyl, p-anisyl, α -naphthyl eller β -naphthyl. Denne reaktion udføres fortrinsvis i nærvær af et inert polært organisk opløsningsmedium.

Typiske organiske opløsningsmidler til anvendelse i denne forbindelse inkluderer N,N-dialkyl-lavere-alkanoylamider, såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, diethylformamid og diethylacetamid, såvel som lavere dialkylsulfoxider, såsom dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid og di-n-propylsulfoxid. Det er ønskeligt, at det førnævnte opløsningsmiddel for denne reaktion er til stede i tilstrækkelig mængde til at opløse hvert af de førnævnte udgangsmaterialer. I almindelighed udføres reaktionen ved en temperatur i området fra omkring 20°C op til omkring 150°C i et tidsrum på fra omkring 1/2 time til omkring 10 timer. De relative mængder af reagenserne er sådan, at det molære forhold mellem benzen-sulfonamidet og det trisubstituerede urinstof mest ønskeligt er i området fra omkring 1:1 til omkring 1:2. Udvinning af det ønskede produkt fra reaktionsblandingen opnås derpå ved først at fortynde reaktionsopløsningen med vand og derefter om nødvendigt indstille pH-værdien af den resulterende opløsning til mindst omkring 8,0 efterfulgt af en grundig ekstraktion af den basiske vandige opløsning med et med vand ublandbart opløsningsmiddel for at fjerne diarylamin-biproduktet med formlen (R")₂NH såvel som mindre mængder af ureageret eller overskydende udgangsmateriale, som eventuelt stadig er tilstede. Isoleringen af det ønskede benzensulfonylurinstof fra det basiske vandige lag udføres derpå ved tilsætning af en tilstrækkelig mængde fortyndet vandig syre til at frembringe udfældning af benzensulfonylurinstof-forbindelsen fra opløsningen.

De to hovedtyper af udgangsmaterialer for denne reaktion, nemlig benzensulfonamiderne og de trisubstituerede urinstoffer, fremstilles begge let af fagfolk i overensstemmelse med konventionelle metoder inden for den organiske kemi. F.eks. fremstilles benzensulfonamiderne, som er hidtil ukendte forbindelser og også anvendes som udgangsmaterialer ved den tidligere beskrevne isocyanat-udførelsesform, hensigtsmæssigt ved anvendelse af klassiske metoder inden for organisk syntese ud fra det kendte 4-(2-aminoethyl)-benzensulfonamid og efter den procedure, som er beskrevet mere detaljeret i den eksperimentelle del af denne beskrivelse (se f.eks.

Præparation A-C). De trisubstituerede urinstoffer fremstilles på den anden side let udfra almindelige organiske reagenser ved anvendelse af standardprocedure, som er velkendte indenfor teknikken. F.eks. kan det ønskede 1,1,3-trisubstituerede urinstof simpelthen fremstilles ved behandling af det tilsvarende disubstituerede carbamylchlorid med formelen $(R'')_2\text{NCOCl}$ med den passende amin med formelen $R'\text{NH}_2$ ifølge den almene reaktionsprocedure, som er beskrevet af J.F.L. Reudler i Recueil des Travaux des Pays-Bas. Vol., 33, side 64 (1914).

De kemiske baser, der anvendes som reagenser ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de førnævnte farmaceutisk acceptable basesalte er de, der danner ikke-toxiske salte med de beskrevne sure benzensulfonylurinstof-forbindelser, f.eks. 1-cyclohexyl-3- $\left\{ 4-\left[2-(5\text{-brom-2-methoxynicotinamido})\text{ethyl} \right] 7\text{-benzen-sulfonyl} \right\}$ urinstof. Disse bestemte ikke-toxiske basesalte er af en sådan art, at deres kationer er ikke-toxiske over det brede doseringsområde, som indgives. Eksempler på sådanne kationer inkluderer f.eks. ionerne af natrium, kalium, calcium og magnesium. Disse salte kan let fremstilles ved behandling af de førnævnte benzensulfonylurinstof-forbindelser med en vandig opløsning af den ønskede farmakologisk acceptable base, d.v.s. de oxider, hydroxider eller carbonater, der indeholder farmakologisk acceptable kationer, og efterfølgende inddampning af den resulterende opløsning til tørhed, fortrinsvis under formindsket tryk. Alternativt kan de fremstilles ved blanding af lavere alkoholopløsninger af de nævnte sure forbindelser og det ønskede alkalimetalkoxid og efterfølgende inddampning af den resulterende opløsning på samme måde som ovenfor. I hvert tilfælde må der anvendes støkiometriske mængder af reagenser for at sikre fuldstændighed af reaktionen og deraf følgende maksimalt udbytte af det ønskede salt.

Som tidligere anført tilpasses de omhandlede benzensulfonylurinstof-forbindelser let til terapeutisk brug som orale hypoglycæmiske midler i betragtning af deres evne til sænke blodsukkerniveauet hos diabetiske og ikke-diabetiske individer i en statistisk signifikant grad. F.eks. har 1-cyclohexyl-3- $\left\{ 4-\left[2-(5\text{-brom-2-methoxynicotinamido})\text{-ethyl} \right] 7\text{-benzen-sulfonyl} \right\}$ urinstof (som natriumsaltet), en typisk foretrukken forbindelse fremstillet ved fremgangs-

måden ifølge opfindelsen, vist sig konstant at sænke blodsukker-niveauet hos den normale fastede rotte i en statistisk signifikant grad, når den indgives ad oral eller intraperitoneal vej i dosis-niveauer på 0,1-5,0 mg/kg, uden at vise mærkbare tegn på toksiske bivirkninger. De andre forbindelser, som fremstilles ved fremgangs-måden ifølge opfindelsen, frembringer lignende resultater. Endvidere kan alle de her beskrevne forbindelser indgives oralt uden at forårsage væsentlige uheldige farmakologiske bivirkninger hos det individ, hos hvem de indgives således i dosisniveauer på fra 0,05 til omkring 1,0 mg pr.kg legemsvægt pr.dag, selv om variationer nødvendigvis vil forekomme afhængigt af tilstanden og den individuelle reaktion hos det individ, som behandles, og den bestemte valgte orale sammensætningstype.

Aktiviteten af de omhandlede forbindelser som hypoglycæmiske midler bestemmes ved deres evne til at sænke blodsukkerniveauet hos den normale fastede rotte, når de prøves på denne ifølge den procedure, som er beskrevet af W.H.Hoffman i the Journal of Biological Chemistry, Vol. 120, side 51 (1937). Ved den sidstnævnte metode måles direkte mængden af glucose i blodet på ethvert givet tidspunkt, og udfra denne kan den maksimale procentvise sænkning af blodsukkerniveauet let udregnes og angives som hypoglycæmisk aktivitet i sig selv. På denne måde påvises de foreliggende benzensulfonylurinstof-forbindelser at reducere blodsukker-niveauet hos ikke-anæstetiserede rotter betydeligt, når de indgives disse i dosisniveauer så lave som 0,1 mg/kg.

I forbindelse med anvendelsen af de omhandlede benzensulfonylurinstof-forbindelser til behandling af diabetikere må det bemærkes, at de kan indgives enten alene eller i kombination med farmaceutisk acceptable bærere, og at en sådan indgivning kan udføres i både éngangs og flergangsdoseringer. Nærmere bestemt kan de hidtil ukendte forbindelser indgives i en lang række forskellige doseringsformer, d.v.s. kombineret med forskellige farmaceutisk acceptable inerte bærere i form af tabletter, kapsler, pastiller, trokisker, bolcher, pulvere, vandige suspensioner, eliksirer, sirupper og lignende. Sådanne bærere inkluderer faste fortyndingsmidler eller fyldstoffer, sterile vandige medier og forskellige ikke-toxiske organiske opløsningsmidler o.s.v.. Endvidere kan sådanne orale farmaceutiske midler passende sødes og/eller aroma-

tiseres ved hjælp af forskellige midler af den type, som almindeligvis anvendes til sådanne formål. I almindelighed er de terapeutisk aktive forbindelser til stede i sådanne doseringsformer i koncentrationer på fra omkring 0,5 til omkring 90 vægt pct. af det totale middel, d.v.s. i mængder, som er tilstrækkelig til at give den ønskede enhedsdosis.

I de følgende præparationer belyses fremstillingen af udgangsforbindelser for fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og denne belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

Præparation A

En omrørt suspension bestående af 57 g (0,362 mol) 2-chlornicotinsyre [G.M.Badger et al., Australian Journal of Chemistry, Vol.18 side 1267 (1965)] i 800 ml methanol blev behandlet portionsvis med 43 g (0,797 mol) natriummethoxid. Den resulterende uklare opløsning blev derpå opvarmet i en autoklav til 110°C i et tidsrum på 11 timer. Den på denne måde opnåede reaktionsblanding blev derpå inddampet til nærved tørhed (under formindsket tryk), og resten blev derpå opløst i 2000 ml vand, filtreret, og filtratet derefter gjort surt med 1000 ml iseddikesyre. Det syrnede filtrat blev koncentreret i vakuum til et volumen på ca. 800 ml, afkølet i et isbad i omkring 1 time, og det resulterende krystallinske bundfald derefter opsamlet ved sugefiltrering. Efter lufttørring til konstant vægt blev der opnået 33,3 g (60%) af slutproduktet, som smeltede ved 143-146°C. Krystallisation af dette materiale fra 150 ml acetonitril gav derefter 27,6 g (50%) ren 2-methoxynicotinsyre, smp. 144-146°C. [Literatur-smp. 144-146°C ifølge Chemical Abstracts, Vol. 68, side 12876 (1968)].

Til en suspension af 256 g (1,675 mol) 2-methoxynicotinsyre i 5,0 liter methylenchlorid sattes 1000 ml thionylchlorid i en portion, og den resulterende reaktionsblanding blev opvarmet på et dampbad til tilbagesvalingstemperatur. Efter 2 timers opvarmning under tilbagesvaling blev den klare opløsning afkølet og derpå koncentreret i vakuum ved stuetemperatur til opnåelse af en resterende olie. Det tilstedeværende overskud af thionylchlorid blev derefter fjernet ved tilsætning af 500 ml benzen og efterfølgende inddampning af blandingen til tørhed under formindsket tryk. Dette rensningsstrin blev gentaget to gange, og der blev til sidst

opnået 288 g rent 2-methoxynicotinoylchlorid som rest, der størkede ved henstand og blev anvendt som sådan i det næste reaktionstrin. Produktudbyttet var næsten kvantitativt.

En opløsning bestående af 0,765 mg (0,005 mol) 2-methoxynicotinoylchlorid opløst i 15 ml chloroform og en opløsning af 1,24 g (0,01 mol) natriumcarbonat i 15 ml vand sættes samtidig dråbevis til 1,18 g (0,005 mol) 4-(2-aminoethyl)benzensulfonamid-hydrochlorid [E. Miller et al., Journal of the American Chemical Society, Vol. 62, side 2099 (1940)] opløst i 15 ml vand, som også indeholdt 1,24 g (0,01 mol) natriumcarbonat. Kraftig omrøring opretholdtes under hele tilsætningstrinnet, hvorefter reaktionsblandingen yderligere blev omrørt ved stuetemperatur (ca. 25°C) i 1,5 timer. Ved dette tidspunkt blev det udfældede faste stof øjeblikkeligt udvundet ved hjælp af sugefiltrering, lufttørret til konstant vægt og derefter omkrystalliseret fra acetonitril, hvorved der blev opnået 1,04 g (62%) rent 4-(2-(2-methoxynicotinamido)ethyl)benzensulfonamid, smp. 176-177°C.

Analyse

beregnet for $C_{15}H_{17}N_3O_4S$: C 53,73; H 5,11; N 12,53.
fundet: C 53,32; H 5,05; N 12,40.

Præparation B

En suspension af 10 g (0,065 mol) 2-methoxynicotinsyre i 750 ml vand blev behandlet med chlogas ved bobling af et molært overskud af denne ind i den førnævnte omrørte vandige blanding, medens denne holdtes ved stuetemperatur (ca. 25°C) under hele tilsætnings-trinnet. Efter fuldførelse af tilsætningen (dette trin krævede ca. 30 minutter) blev det resulterende faste bundfald fjernet ved filtrering og lufttørret til konstant vægt, hvorved der blev opnået 10,2 g (84%) ren 5-chlor-2-methoxynicotinsyre, smp. 149-150°C.

Analyse

beregnet for $C_7H_6ClNO_3$: C 44,84; H 3,22; N 7,40.
fundet: C 44,99; H 3,33; N 7,56.

Til en suspension af 3,76 g (0,02 mol) 5-chlor-2-methoxynicotinsyre i 100 ml carbontetrachlorid sættes 100 ml thionylchlorid i en portion, og den resulterende blanding blev opvarmet på et dampbad under tilbagesvaling i 90 minutter. Efter fuldførelse

af dette trin blev den opnåede klare opløsning afkølet og derpå koncentreret i vakuum ved stuetemperatur til opnåelse af en resterende olie. Det tilstedeværende overskud af thionylchlorid blev derefter fjernet på samme måde som beskrevet under Præparation A ved fremstillingen af 2-methoxynicotinoylchlorid med undtagelse af at der denne gang kun anvendtes 100 ml benzen (d.v.s. under hvert rensningstrin). Udbyttet af rent 5-chlor-2-methoxynicotinoylchlorid, opnået som remanens, var kvantitativt i dette tilfælde.

En opløsning bestående af 4,14 g (0,02 mol) 5-chlor-2-methoxynicotinoylchlorid opløst i 75 ml chloroform og en opløsning af 5,1 g (0,048 mol) natriumcarbonat i 45 ml vand sættes samtidigt dråbevis til 4,74 g (0,02 mol) 4-(2-aminoethyl)-benzensulfonamid-hydrochlorid opløst i 30 ml vand, som også indeholdt 3,4 g (0,032 mol) natriumcarbonat. Der opretholdtes kraftig omrøring under hele tilsætningen, hvorefter reaktionsblandingen yderligere blev omrørt ved stuetemperatur i 30 minutter. Ved dette tidspunkt blev det udfældede faste materiale øjeblikkeligt fjernet ved sugfiltrering, lufttørret til konstant vægt og derefter omkrystalliseret fra acetonitril/methanol, hvorved der blev opnået 5,43 g (73%) rent 4-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethylbenzensulfonamid, smp. 210-211°C.

Analyse

beregnet for $C_{15}H_{16}Cl_3N_3O_4S$: C 48,71; H 4,36; N 11,36.
fundet: C 48,85; H 4,41; N 11,51.

Præparation C

En suspension af 15,3 g (0,1 mol) 2-methoxynicotinsyre i 500 ml vand blev behandlet med 17,6 g (0,11 mol) flydende brom, og den resulterende blanding blev opvarmet til 45-50°C i 70 minutter. Ved afkøling til 0°C blev der opnået et krystallinsk bundflad, som blev opsamlet ved sugfiltrering og lufttørret til konstant vægt. Omkrystallisation af dette materiale fra ethylacetat/n-hexan gav 15,5 g (67%) ren 5-brom-2-methoxynicotinsyre, smp. 158,5-160°C.

Analyse

beregnet for $C_7H_6BrNO_3$: C 36,24; H 2,61; N 6,04.
fundet: C 36,39; H 2,75; N 5,85.

Til en suspension af 15,4 g (0,067 mol) 5-brom-2-methoxynicotinsyre i 200 ml carbontetrachlorid sættes 200 ml thionylchlorid i en portion, og den resulterende blanding blev derefter behandlet på nøjagtig samme måde som beskrevet ovenfor under Præparation B ved fremstillingen af den beslægtede 5-chlorforbindelse. I dette tilfælde blev der opnået det tilsvarende 5-brom-2-methoxynicotinoylchlorid, og udbyttet var næsten kvantitativt.

En opløsning bestående af 16,7 g (0,067 mol) 5-brom-2-methoxynicotinoylchlorid opløst i 200 ml chloroform og en opløsning af 14,2 g (0,134 mol) natriumcarbonat i 100 ml vand sættes samtidigt dråbevis til 15,8 g (0,067 mol) 4-(2-aminoethyl)-benzensulfonamidhydrochlorid opløst i 100 ml vand, som også indeholdt 14,2 g natriumcarbonat. Kraftig omrøring opretholdtes under hele tilsætningen, hvorefter reaktionsblandingen yderligere blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Ved dette tidspunkt blev det udfældede faste materiale umiddelbart udvundet ved sugefiltrering, lufttørret til konstant vægt og derefter omkrystalliseret fra acetonitril/methanol, hvorved der blev opnået 16,6 g (60%) rent 4-[2-(5-brom-2-methoxynicotinamido)-ethyl]benzensulfonamid, smp. 214°-215°C.

Analyse

beregnet for $C_{15}H_{16}BrN_3O_4S$: C 43,49; H 3,90; N 10,15.
fundet: C 43,79; H 3,95; N 10,08.

Præparation D

En 500 ml 3-halset rundbundet kolbe blev påfyldt 14,6 g (0,119 mol) endo-2-aminomethylbicyclo[2,2,1]hept-4-en [P.Wilder et al., Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, side 3078 (1965), 18,0 g (0,178 mol) triethylamin og 100 ml tetrahydrofuran. Blandingen blev derpå hurtigt afkølet og omrørt i et isbad, medens der langsomt og dråbevis tilsattes en opløsning bestående af 27,4 g (0,119 mol) N,N-diphenylcarbonylchlorid opløst i 100 ml tetrahydrofuran. Efter fuldførelse af tilsætningen blev reaktionsblandingen omrørt ved stuetemperatur (ca. 25°C) i 1 time, og den resulterende opløsning blev koncentreret i vakuum (til omkring 1/3 af dens oprindelige volumen) for at fjerne det meste af tetrahydrofuranet. Ved afkøling blev der opnået et krystallinsk bundfald, som blev opsamlet ved sugefiltrering og derefter suspenderet i 200 ml 1N saltsyre. Ekstraktion af den sidstnævnte vandige opløsning med tre 200 ml portioner af chloroform efter-

fulgt af tørring af de kombinerede organiske lag gav efter filtrering en klar organisk opløsning. Efter inddampning af det klare filtrat til nærved tørhed under formindsket tryk blev der til sidst opnået en tung viskøs olie, som krystalliserede ved udrivning med n-hexan. Omkrystallisation af det krystallinske materiale fra diethylether/n-hexan gav til sidst rent 1,1-diphenyl-3-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-endo-methyl)urinstof, smp. 129-130°C. Den analytiske prøve var et krystallinsk hvidt stof.

Analyse

beregnet for $C_{21}H_{22}N_2O$: C 79,22; H 6,96; N 8,80.
fundet: C 79,19; H 7,05; N 8,93.

Præparation E

En blanding bestående af 1,3 g (0,01 mol) 4-chlorcyclohexanon fremstillet ved den procedure, som er beskrevet af R. Grieve et al. i *Chemische Berichte*, Vol. 87, side 793 (1954)7, 1,1 g (0,016 mol) hydroxylamin-hydrochlorid og 2,2 g (0,55 mol) natriumhydroxid i 40 ml ethanol og 20 ml vand blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time og derpå langsom koncentreret i vakuum. Behandling af det resulterende koncentrat med 1 N saltsyre til pH 4,0 efterfulgt af ekstraktion med chloroform og påfølgende inddampning af chloroformekstrakten gav 1,1 g (75%) af den ønskede oxim (først rapporteret af E. Miller et al. i *Chemische Berichte*, Vol. 98, side 3501 (1965)7).

En opløsning af 1,1 g (0,0075 mol) af den ovenstående oxim i 50 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 600 mg lithiumaluminiumhydrid og opvarmet under tilbagesvaling i omkring 16 timer (natten over). Efter afkøling til stuetemperatur blev det i blandingen tilstedeværende overskud af lithiumaluminiumhydrid omhyggeligt nedbrudt ved langsom tilsætning af 20 ml ethylacetat og 20 ml vand, og efter omdannelse til hydrochloridsaltet blev der til sidst opnået 180 mg (14%) rent 4-chlorcyclohexylamin-hydrochlorid (smp. 220-221°C).

Analyse

beregnet for $C_6H_{12}ClN \cdot HCl$: C 42,39; H 7,71; N 8,24.
fundet: C 42,16; H 7,76; N 8,33.

Den under præparation D beskrevne procedure blev nu fulgt til fremstilling af 1,1-diphenyl-3-(4-chlorcyclohexyl)urinstof, med undtagelse af at 660 mg (0,0039 mol) 4-chlorcyclohexylamin-hydrochlorid i 30 ml tetrahydrofuran blev behandlet med 1,95 g (0,00195 mol) triethylamin, og den resulterende blanding omrørt, medens der langsomt og dråbevis tilsattes 900 mg (0,0039 mol) N,N-diphenylcarbonylchlorid i løbet af 10 minutter. Efter fuldførelse af dette trin blev reaktionsblandingen opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer, og efter den sædvanlige oparbejdning og omkrystallisation fra ethylacetat/n-hexan blev der tilsidst opnået 820 mg (64%) rent 1,1-diphenyl-3-(4-chlorcyclohexyl)urinstof smp. 116 - 118°C.

Analyse

Beregnet for $C_{19}H_{21}ClN_2O$: C 69,43; H 6,43; N 8,52.

Fundet: C 69,67; H 6,41; N 8,47.

EKSEMPEL I

Til en grundigt omrørt opløsning (afkølet i et isbad) bestående af 2,05 g (0,006 mol) 4- $\bar{2}$ -(2-methoxynicotinamido)ethyl $\bar{7}$ benzensulfonamid opløst i 30 ml tørt N,N-dimethylformamid sættes 750 mg (0,006 mol) cyclohexylisocyanat efterfulgt af 286 mg (0,006 mol) 50% natriumhydrid i mineralolie. Et hvidt bundfald dannedes snart, og der blev bemærket kraftig hydrogen gasudvikling. Den resulterende blanding blev omrørt ved 60°C i ca. 17 timer, ved hvilket tidspunkt en tyndtlagschromatografisk (TLC) analyse af en aliquot portion viste i det væsentlige fuldstændig omdannelse. Efter udhældning af blandingen i 150 ml vandfri diethylether udfældedes natriumsaltet af produktet som et hvidt fast stof og blev derpå opsamlet ved sugefiltrering. Filterkagen blev vasket godt med diethylether og derpå opløst i 60 ml vand. Efter syrning med 1N saltsyre og ekstraktion i chloroform efterfulgt af affarvning med kul og tørring over vandfrit magnesiumsulfat blev der tilsidst opnået en klar chloroformopløsning af det ønskede slutprodukt. Inddampning af denne opløsning til nærved tørhed under formindsket tryk gav 1-cyclohexyl-3-{4- $\bar{2}$ -methoxynicotinamido)ethyl $\bar{7}$ benzensulfonyl}urinstof som rest, der derpå blev omkrystalliseret 2 gange fra acetonitril, hvorved der blev opnået 2,12 g (76%) rent produkt, smp. 192 - 193°C.

Analyse

Beregnet for $C_{22}H_{27}N_4O_5S$: C 57,38; H 6,13; N 12,17.
 Fundet: C 57,74; H 6,18; N 12,42.

EKSEMPEL II

Den i eksempel I beskrevne procedure blev i hovedsagen fulgt med undtagelse af at 2,5 g (0,00675 mol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-chlor-2-methoxynicotin-amido)ethylbenzensulfonamid og 845 mg (0,00675 mol) cyclohexylisocyanat blev omsat i 25 ml tørt N,N-dimethylformamid i nærvær af 324 mg (0,00675 mol) 50% natriumhydrid i mineralolie. På denne måde blev der opnået 1,39 g (41,5%) rent 1-cyclohexyl-3-{4- $\sqrt{2}$ -(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethylbenzensulfonyl}urinstof smp. 175 - 176°C.

Analyse

Beregnet for $C_{33}H_{27}ClN_4O_5S$: C 53,38; H 5,50; N 11,32
 Fundet: C 53,07; H 5,44; N 11,35.

EKSEMPEL III

Den i eksempel I beskrevne procedure blev i hovedsagen fulgt med undtagelse af at 11,5 g (0,0278 mol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-brom-2-methoxynicotin-amido)ethylbenzensulfonamid og 3,48 g (0,0278 mol) cyclohexylisocyanat blev omsat i 80 ml tørt N,N-dimethylformamid i nærvær af 1,18 g (0,0278 mol) 57% natriumhydrid i mineralolie. Desuden blev reaktionsblandingen omrørt ved 65 - 70°C i kun 2 timer og fik derpå lov at henstå natten over ved stuetemperatur (ca. 25°C) i omkring 16 timer under konstant omrøring. På denne måde blev der opnået 7,6 g (50%) rent 1-cyclohexyl-3-{4- $\sqrt{2}$ -(5-brom-2-methoxynicotin-amido)ethylbenzensulfonyl}urinstof smp. 183 - 184°C.

Analyse

Beregnet for $C_{22}H_{27}BrN_4O_5S$: C 48,98; H 5,05; N 10,39.
 Fundet: C 49,06; H 5,05; N 10,29.

EKSEMPEL IV

Den i eksempel I beskrevne procedure blev i hovedsagen fulgt med undtagelse af at 1,67 g (0,005 mol) 4- $\sqrt{2}$ -(2-methoxynicotinamido)-

ethylbenzensulfonamid og 1,59 g (0,005 mol) 1,1-diphenyl-3-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-endo-methyl)urinstof blev omsat i 25 ml tørt N,N-dimethylformamid i nærvær af 240 mg (0,005 mol) 50% natriumhydrid i mineralolie. Desuden blev reaktionsblandingen opvarmet under omrøring til 70°C i kun 4 timer, og søjlechromatografi (under anvendelse af SiO₂/95% CHCl₃/2,5% CH₃OH/2,5% CH₃COOH) var nødvendig under det endelige rensningstrin. På denne måde blev der tilsidst opnået 120 mg (5%) rent 1-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-endo-methyl)-3-{4-[2-(2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl}urinstof, smp. 164 - 165°C.

Analyse

Beregnet for C₂₄H₂₈N₄O₅S: C 59,49; H 5,83; N 11,58
 Fundet: C 59,59; H 5,86; N 11,56

EKSEMPEL V

Den i eksempel I beskrevne procedure blev i hovedsagen fulgt med undtagelse af at 1,48 g (0,004 mol) 4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonamid og 1,27 g (0,004 mol) 1,1-diphenyl-3-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-endo-methyl)urinstof blev omsat i 50 ml tørt N,N-dimethylformamid i nærvær af 192 mg (0,004 mol) 50% natriumhydrid i mineralolie. Desuden var det nødvendigt at anvende søjlechromatografi (under anvendelse af SiO₂/95%-CHCl₃/2,5% CH₃OH/2,5% CH₃COOH) under det endelige rensningstrin. På denne måde blev der tilsidst opnået 328 mg (16%) 1-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-yl-endo-methyl)-3-{4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl}urinstof smp. 158 - 160°C (decomp.) efter omkrystallisation fra acetonitril/diethylether.

Analyse

Beregnet for C₂₄H₂₇ClN₄O₅S: C 55,54; H 5,24; N 10,80.
 Fundet: C 55,20; H 5,36; N 10,53.

EKSEMPEL VI

Den i eksempel I beskrevne procedure blev i hovedsagen fulgt med undtagelse at 2,07 g (0,005 mol) 4-[2-(5-brom-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonamid og 1,59 g (0,005 mol) 1,1-diphenyl-3-(bicyclo-

1-(2,2,1-hept-5-en-2-yl-endo-methyl)urinstof blev omsat i 30 ml tørt N,N-dimethylformamid i nærvær af 240 mg (0,005 mol) 50% natriumhydrid i mineralolie. Desuden blev reaktionsblandingen omrørt ved 65°C i kun 6 timer og fik derpå lov at henstå natten over ved stuetemperatur i omkring 16 timer under konstant omrøring. Det var også nødvendigt at anvende søjlechromatografi (under anvendelse af SiO₂/95% CHCl₃/2,5% CH₃OH/2,5% CH₃COOH) under det afsluttende rensningstrin. På denne måde blev der tilsidst opnået 590 mg (21%) 1-(bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-endo-methyl)-3-{4-[2-(5-brom-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl}-urinstof smp. 158 - 160°C. (decomp.) efter omkrystallisation fra acetonitril/n-hexan (volumenforhold 1:5).

Analyse

Beregnet for C₂₄H₂₇BrN₄O₅S: C 51,15; H 4,83; N 9,94.

Fundet: C 51,14; H 4,86; N 9,79.

EKSEMPEL VII

Den i eksempel I beskrevne procedure blev i hovedsagen fulgt med undtagelse af at 555 mg (0,0015 mol) 4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonamid og 495 mg (0,0015 mol) 1,1-diphenyl-3-(4-chlorcyclohexyl)urinstof blev omsat i 10 ml N,N-dimethylformamid i nærvær af 72 mg (0,0015 mol) 50% natriumhydrid i mineralolie. Desuden blev reaktionsblandingen kun omrørt ved stuetemperatur (uden opvarmning i omkring 24 timer. På denne måde blev der opnået 88 mg (11%) rent 1-(4-chlorcyclohexyl)-3-{4-[2-(5-chlor-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl}urinstof, smp. 165 - 167°C efter omkrystallisation fra acetonitril/diethylether.

Analyse

Beregnet for C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₅S: C 49,90; H 4,95; N 10,58.

Fundet: C 49,81; H 4,90; N 10,48.

EKSEMPEL VIII

Natriumsaltet af 1-cyclohexyl-3-4-[2-(5-brom-2-methoxynicotinamido)ethyl]benzensulfonyl urinstof blev fremstillet ved opløsning af 4,5 g af forbindelsen i 30 ml vandfrit ethanol (d.v.s. absolut alkohol) og tilsætning af en ækvivalent molær mængde natriummethoxid (d.v.s.

450 mg NaOCH_3). Efter fjernelse af det resulterende bundfald ved filtrering og efterfølgende omkrystallisation af dette fra en blanding af ethanol og methanol blev der opnået 3,05 g af det ønskede natriumsalt i form af et hvidt krystallinsk fast stof (smp. 250 - 252°C), som er let opløseligt i vand.

På lignende måde fremstilles kalium- og lithiumsaltene ligesom alkalimetalsaltene af de andre benzensulfonylurinstof-forbindelser, som er fremstillet i de foregående eksempler.

EKSEMPEL IX

De i eksempel I-VII fremstillede benzensulfonylurinstof-forbindelser samt den fra belgisk patentskrift nr. 667 769 kendte forbindelse 1-cyclohexyl-3-[4-(2-nicotinamidoethyl)bensensulfonyl]urinstof blev prøvet for hypoglycæmisk aktivitet hos grupper på seks albinohanrotter (der hver vejede et sted i området 190-240 g) af Sprague-Dawley-stammen. Der anvendtes intet anæsteticum ved denne undersøgelse. Rotterne blev fastet i omkring 18-24 timer før indgivningen, hvorpå en blodprøve blev taget fra halevenen på hvert dyr, og prøveforbindelsen blev indgivet intraperitonealt (opløst som natriumsaltet i 0,9 % saltvand) i dosisniveauer på henholdsvis 1,0, 0,5 og 0,1 mg/kg. Yderligere blodprøver blev derefter taget ved 1,2 og 4 timers intervaller efter indgivningen af midlet. Prøverne blev umiddelbart fortyndet i volumenforholdet 1:10 med 1,0% heparin i 0,9% saltvand. Blodglucoseindholdet blev bestemt ved tilpasning af W.S. Hoffman's metode [se Journal of Biological Chemistry, Vol. 120, p. 51 (1937)] til det Autoanalyser instrument, som er produceret af Technicon Instruments Corporation of Chauncey, N.Y., USA, På denne basis blev den maksimale procentvise sænkning i blodsukkerindholdet udregnet og angivet som sådan (d.v.s. som hypoglycæmisk aktivitet) for de forskellige forbindelser som anført i tabellen nedenfor:

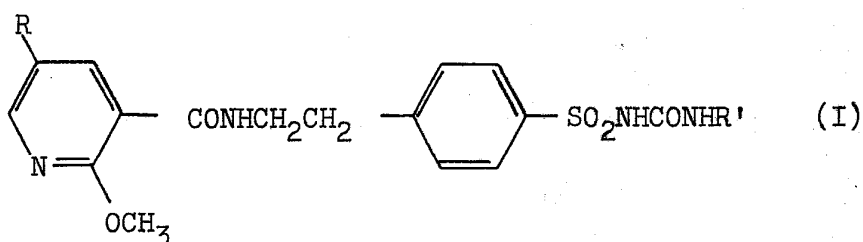
<u>Sulfonylurinstof</u>	Hypoglycæmisk aktivitet (Max. % fald)		
	<u>0,1 mg/kg</u>	<u>0,5 mg/kg</u>	<u>1,0 mg/kg</u>
Prod. fra eksempel 1	17	34	48
Prod. fra eksempel 2	26	47	49
Prod. fra eksempel 3	27	42	48
Prod. fra eksempel 4	36	51	46
Prod. fra eksempel 5	30	46	44
Prod. fra eksempel 6	--	32	42
Prod. fra eksempel 7	22	37	50
Forbindelse ifølge BE 667 769	6	16	25

Den kommercielle standardforbindelse chlorpropamid viste ved prøvning under samme betingelser, men i dosisniveauer på 5,0 mg/kg og 15 mg/kg, hypoglycæmiske aktiviteter på henholdsvis 6 % og 17 %.

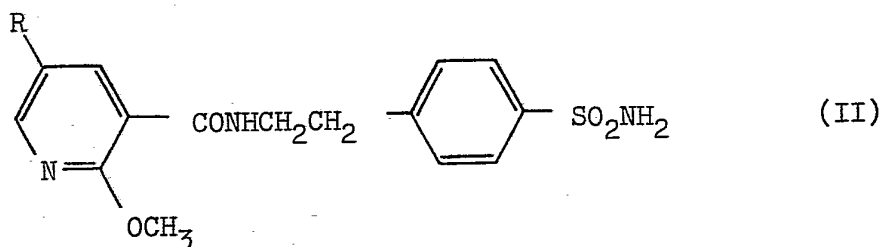
Det ses af de ovenfor anførte værdier, at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser en meget overlegen hypoglycæmisk aktivitet såvel i forhold til de kommercielle hypoglycæmiske midler som i forhold til de nært beslægtede forbindelser, der er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 667 769.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyridincarboxamidoethylbenzensulfonylurinstof-forbindelser med den almene formel



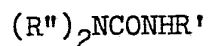
hvori R betyder hydrogen, chlor eller brom, og R' betyder bicyclo [2,2,1] hept-5-en-2-yl-endomethyl, cyclohexyl eller 4-chlorcyclohexyl, eller basesalte deraf med farmakologisk acceptable kationer, k e n d e t e g n e t ved, at et substitueret pyridincarboxamidoethylbenzensulfonamid med formelen



hvori R har den ovenstående betydning, omsættes med et isocyanat med formlen



hvori R' har den ovenstående betydning, eller at et alkalimetal- eller jordalkalimetalsalt af pyridincarboxamidoethylbenzensulfonamidet med formlen (II) omsættes med en 1,1,3-trisubstitueret urinstof-forbindelse med formlen



hvori R' har den ovenstående betydning, og R'' betyder phenyl, p-chlorphenyl, p-bromphenyl, p-nitrophenyl, p-acetylaminoethyl, p-tolyl, p-anisyl, α -naphthyl eller β -naphthyl, hvorefter om ønsket en vunden forbindelse med formlen I omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt.

Fremdragne publikationer:

Belgisk patent nr. 667769