

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
184943

A bejelentés napja: (22) 1980. XII. 17. (21) (3027/80)

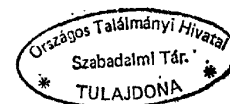
Elsőbbsége: (33) DE (32) 1979. XII. 19. (31) (P 29 51 135.1)

Közzététel napja: (41) (42) 83.10.28.

Megjelent: (45) 1987. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃
C 07 D 227/08



Feltalálók: (72)

dr. Weyer Rudi vegyész, Kelkheim/Taunus,
dr. Hitzel Volker vegyész, Hofheim/Taunus,
dr. Geisen Karl orvos, Frankfurt/Main,
dr. Regitz Günter biológus, Bad Soden/Taunus,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas: (73)

HOECHST Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main,
Német Szövetségi Köztársaság

(54) Eljárás szulfonil-karbamidok és azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű benzol-szulfonil-karbamidok előállítására, az (I) általános képletben

X jelentése adott esetben 1—3, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3—6 szénatomos alkilén- vagy alkenilénecsoport, adott esetben telítetlen 5—7 szénatomos cikloalkilén-(1—3)-alkilcsoport,

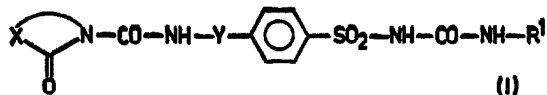
Y jelentése 2—3 szénatomos alkilénecsoport,

R¹ jelentése 4—6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkil-, alkil-cikloalkil-, dialkil-cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil- vagy alkil-cikloalkenilcsoport, vala-

2

mennyi 5—9 szénatommal, metil-ciklopentil-metil-, ciklohexenil-metil-, klór-ciklohexil-, metoxi-ciklohexil-, bicikloheptil-, bicikloheptenil-, bicikloheptil-metil-, bicikloheptenil-metil-, biciklooktil-, nortrickilil-, adamantil- vagy benzilcsoport.

5 Az I általános képletű vegyületek diabetes kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására alkalmazhatók oly módon, hogy valamely előállított (I) általános képletű vegyületből és adott esetben más ismert hatóanyagból a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és stabilizálóanyagokkal kombinálva, ismert módon gyógyszerkészítményeket, előnyösen tablettákat, szuppozitóriumokat, oldatokat készítsünk.



184943

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű benzol-szulfonil-karbamidok, és azokat tartalmazó vércukorsökkentő gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kiválóan alkalmasak a vércukorszint erős csökkentésére, és ezért gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként felhasználhatók.

Az (I) általános képletben

X jelentése adott esetben 1—3, 1—4 szénatomos alkil-csoporttal szubsztituált 3—6 szénatomos alkilén- vagy alkenilén-csoport, adott esetben telítetlen 5—7 szénatomos cikloalkilén-1—3-alkilcsoport,

Y jelentése 2—3 szénatomos alkilén-csoport,

R¹ jelentése 4—6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkil-, alkil-cikloalkil-, dialkil-cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil- vagy alkil-cikloalkenilcsoport, valamennyi 5—9 szénatommal, metil-ciklo-pentil-metil-, ciklohexenil-metil-, metoxi-ciklohexil-, biciklo-heptil-, bicikloheptenil-, bicikloheptil-metil-, bicikloheptenil-metil- nortrickilil-, adamantil- vagy benzilcsoport.

Az (I) általános képletben X előnyösen 1 vagy 2, 1—2 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3—4 szénatomos alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent. Y jelentése előnyösen etilén- vagy propilén-csoport, legelőnyösebben etilén-csoport. R¹ jelentése előnyösen metil-ciklopentil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-, vagy 4-metil-, 4-etil-, 4-izopropil-ciklohexilcsoport. Biciklikus csoportként szóba jöhetnek a biciklo[2.2.1]heptil-, biciklo[2.2.1]heptil-metil-, valamint a megfelelő telítetlen csoportok, és a biciklo[2.2.2]oktilcsoport.

A találmány szerint előállított benzol-szulfonil-karbamidokból diabetes kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények készíthetők.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha a) valamely, 4-helyzetben egy (II) általános képletű csoporttal szubsztituált — a képletben X és Y a fenti jelentésű — benzol-szulfonil-izocianátot, -karbaminsavészter, -tiokarbaminsavészter, -karbamidot, -szemikarbazidot vagy -szemikarbazont egy R¹-NH₂ aminnal vagy annak sójával — R¹ jelentése a fenti — reagáltatunk vagy valamely (III) általános képletű szulfonamidot — a képletben X és Y a fenti jelentésű — vagy annak sóját egy R¹-szubsztituált izocianáttal, karbaminsavészterrel, tiokarbaminsavészterrel, karbaminsavhalogéniddel vagy karbamiddal reagáltatunk,

b) valamely (II) általános képletű csoporttal — a képletben X és Y a fenti jelentésű — szubsztituált benzol-szulfonil-izokarbamidétert, izotio-karbamidétert, -parabánsavat vagy -halogénhangyasavamidot vagy valamely (IV) általános képletű csoporttal — a képletben X és Y a fenti jelentésű, Z jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport-szubsztituált benzol-szulfonil-karbamidot bontunk,

c) valamely (II) általános képletű csoporttal szubsztituált benzol-szulfonil-tiokarbamidban — a képletben X és Y a fenti jelentésű — a kénatomot oxigénatomra cseréljük, előnyösen nehézfémoxidok vagy sók, illetve oxidálószer, célszerűen permanganátok segítségével,

d) valamely (V) általános képletű benzol-szulfonil-karbamidot, a képletben Y és R' a tárgyi körben megadott jelentésű, a (VII) általános képletű sav, a képletben X a tárgyi körben megadott jelentésű, reaktív származékával, előnyösen halogénszármazékkal reagáltatunk,

e) megfelelően szubsztituált benzol-szulfonil-haloge-

nidet R¹-szubsztituált karbamiddal vagy annak alkálifém sójával reagáltatunk vagy megfelelően szubsztituált benzol-szulfinsav-halogenidet vagy sa as kondenzáló szer jelenlétében megfelelően szubsztituált szulfinsavat vagy annak alkálifém sóját N—R¹—N'-hidroxil-karbamidokkal reagáltatunk, és a reakcióterméket adott esetben sóképzés céljából bázikus anyaggal kezeljük.

Az említett benzol-szulfonil-karbaminsavészterek, illetve -tiokarbaminsavészterek alkoholkomponensükben tartalmazhatnak alkil-, aril- vagy heterociklusos csoportot. Mivel ezeket a csoportokat a reakció során lehasítjuk, azok kémiai szerkezetének nincs jelentősége a végtermék karaktere szempontjából. Ugyanez érvényes az N—R¹-szubsztituált karbaminsavészterre, illetve tiokarbaminsavészterre.

Karbaminsavhalogénidként elsősorban a kloridot használjuk.

Az eljárás kiinduló anyagként felhasznált benzol-szulfonil-karbamidok a karbamidmolekula szulfonil-csoporttal ellentétes oldalán szubsztituátlanok, egyszerűen vagy méginkább kétszeresen szubsztituáltak lehetnek.

Mivel ezek a szubsztituensek az aminnal történő reakció során leszakadnak, tulajdonságaik széles határok között változhatnak. Alkil-, aril-, acil- vagy heterociklikusan szubsztituált benzol-szulfonil-karbamidok mellett felhasználhatunk benzol-szulfonil-karbamoil-imidazolokat és más hasonló vegyületeket vagy nitrogénatomjuk egyikén további szubsztituensekkel, például metilcsoporttal szubsztituált bisz-(benzol-szulfonil)-karbamidokat is. Reagáltatunk például bisz-(benzol-szulfonil)-karbamidot vagy N-benzol-szulfonil-N'-acil-karbamidot is az R¹-szubsztituált aminnal, és a keletkező sötét magas, általában 100 °C feletti hőmérsékletre melegítjük.

Kiindulhatunk még R¹-szubsztituált karbamidokból, vagy a szabad nitrogénatomján egyszerűen, vagy előnyösen kétszeresen szubsztituált R¹-szubsztituált karbamidból is, és ezeket 4-helyzetben a (II) általános képletű csoporttal szubsztituált benzol-szulfonil-amidokkal reagáltatjuk. Ilyen kiinduló anyagok lehetnek például az N-ciklohexil-karbamid, a megfelelő N'-acetil-, N'-nitro-, N'-ciklohexil-, N', N'-difetil- ahol a két fenilcsoport szubsztituálva, valamint közvetlenül vagy egy —CH₂-, —NH-, —O- vagy —S-híddal egymással összekötve lehet, N'-metil-N'-fenil-, N', N'-diciklohexil-karbamid, valamint a ciklohexil-karbamoil-imidazol, -pirazol vagy -triazol, valamint olyan megnevezett vegyületek, melyek a ciklohexil helyett más, az R¹ szubsztituens jelentésébe eső szubsztituens hordoznak.

A b) eljárásban kiinduló anyagként megnevezett benzol-szulfonil-parabánsav, -izo-karbamidéter, -izotio-karbamidéter vagy -halogénhangyasavamid, valamint a megnevezett benzol-szulfonil-karbamid bontását célszerűen lúgos hidrolízissel végezzük. Az izokarbamidéterek jó eredménnyel bonthatók savas közegben is.

A kénatom cseréjét oxigénatomra a megfelelően szubsztituált benzol-szulfonil-tiokarbamidok tiokarbamid csoportjában ismert módon, például nehézfémoxidok vagy -sók segítségével, vagy akár oxidálószerrel, így például hidrogénperoxid, nátrium-peroxid, salétromsav vagy permanganátok felhasználásával végezzük. A tiokarbamidot kénteleníthetjük foszfénos vagy foszforpentakloridos kezeléssel is. A köztermékként keletkező klórhangyasavamidot, illetve karbodiimidet a megfelelő

módokon, így elszappanosítással vagy víz-addícióval benzol-szulfonil-karbamidá alakítjuk.

A szulfonil-karbamidok *d*) eljárás szerinti acilezését a (VII) általános képletű sav reaktív, így például halogenid származékaival hajtjuk végre. Az *e*) eljárásbeli szulfonil-, illetve szulfonilhalogenidként előnyösen a klorid származékot használjuk. Savas kondenzálószerként például tionil-kloridot vagy polifoszforsavat használhatunk.

A találmány szerinti eljárás foganatosítási módjai a reakciókörülmények tekintetében széles körben változtathatók és a mindenkori viszonyokhoz igazíthatók. A reakciókat végrehajthatjuk például oldószer jelenlétében vagy anélkül, szobahőmérsékleten vagy annál magasabb hőmérsékleten.

A kiinduló anyag tulajdonságai szerint egyes esetekben az egyik vagy másik eljárással nem lehet vagy csak csekély kitermeléssel a kívánt benzol-szulfonil-karbamidot előállítani. Az ilyen, viszonylag ritka esetekben szakember számára nem okoz nehézséget a kívánt terméket egy másik leírt eljárással szintetizálni.

A keletkezett vegyületeket kicsapással és/vagy átkristályosítással tisztíthatjuk. Tisztíthatunk oly módon is, hogy egy kristályos (alkáli) sóból megfelelő oldószerrel felszabadítjuk a terméket.

A találmány szerinti eljárással előállított anyagok kitűnnek értékes farmakológiai, különösen vércukorcsökkentő hatásukkal. Ezért felhasználhatók gyógyászati, különösen antidiabetikus készítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított benzol-szulfonil-karbamidok vércukorcsökkentő hatását úgy mérhetjük, hogy a szabad vegyületeket vagy azok nátrium-sóját szokásos étellel táplált nyulaknak adagoljuk, és azok vércukorszintjét Hagedorn-Jensen ismert módszerével vagy autoanalizátorral hosszabb időn keresztül mérjük.

A vércukorcsökkentő hatás rutinszerű mérését végezzük például 10, 2 vagy 0,4 mg hatóanyag/testsúly kg adagolásnál az ismert módszerek szerint.

A következő A—C jelű vegyületeket 2 mg/kg dózisban adagoltuk nyulaknak szájon át, és a vércukorszintet autoanalizátorral mértük hosszabb időn keresztül. A mért vércukorszintet az 1. táblázatban adjuk meg százalékban az idő függvényében.

A N-{4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

B N-{4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid

C N-{4-[2-(3,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid

1. táblázat

Vércukorcsökkentő hatás nyulakon

Hatóanyag	Vércukorcsökkenés 2 mg/kg orális adagolás után %-ában							
	1	3	6	24	48	72	92	120 óra után
A	34	45	37	44	32	0		
B	24	35	36	33	34	8	0	
C	32	34	38	41	68	41	25	17

4

A találmány szerinti eljárással előállított acil-ureido-alkil-benzol-szulfonil-karbamidok jelentős mértékben csökkentik a vércukorszintet. Ezenkívül a vegyületek fiziológiásan jól elviselhetők.

5 A vegyületek tulajdonságai megengedik, hogy a diabetes kezelése során kis dózist alkalmazzunk, hogy a készítmény csak a hasnyálmirigy lecsökkent alkalmazkodóképességét normalizálja a megemelkedett vércukorszintnek megfelelően.

10 Ureidoalkilcsoportot tartalmazó benzol-szulfonil-karbamidokat már több helyen ismertettek (az 1 443 911 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás, az 1 670 700 számú német szövetségi köztársaságbeli közzétételi irat, az 1 618 389 és 2 238 870 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírások). Az eddigi ismeretek alapján azonban nem volt várható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a fenti előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek.

20 A találmány szerinti előállított szulfonil-karbamidok előnyösen felhasználhatók a diabetes mellitus kezelésére szolgáló orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítására. Gyógyszerhatóanyagként használhatjuk ezeket a vegyületeket sóik formájában vagy olyan anyagok jelenlétében, melyek sóképzésre képesek. Sóképzésre felhasználhatunk például lúgos szereket, így alkáli, vagy földalkáli-hidroxidokat, -karbonátokat vagy -bikarbonátokat. A gyógyászati készítmény a szulfonil-karbamid, illetve ennek sója mellett egyéb hatóanyagokat is tartalmazhat.

30 Gyógyászati készítményként főleg olyan tabletták jöhetnek szóba, melyek a szulfonil-karbamid vagy annak sója mellett a szokásos hordozó- és segédanyagokat, így talkumot, keményítőt, tejcukrot vagy magnézium-sztearátot is tartalmaznak. Itt előnyös lehet a hatóanyagot vagy hatóanyagokat őrölt vagy finoman kicsapott formában vagy ezek keverékéül felhasználni.

35 A leírt benzol-szulfonil-karbamidokat hatóanyagként tartalmazó készítmények, például egy tableta vagy egy por, önmagában vagy adalékanyagokkal, adagolási egységet képeznek. Olyan dózist célszerű alkalmazni, amely a felhasznált benzol-szulfonil-karbamid hatékonyságához és a kívánt gyógyhatáshoz van igazítva. Az adagolás célszerű egysége 0,5—50 mg, előnyösen 1—20 mg közé esik, felhasználhatunk azonban ennél kisebb vagy nagyobb dózisegységeket is, melyeket szedés előtt felosztunk, illetve többszörözünk.

40 A következő példák a szulfonil-karbamidok előállítására szolgáló számos eljárás közül mutatnak meg néhányat, melyek azonban nem jelentik a találmány tárgyának korlátozását.

Előállítási példák

55

1. példa

N-{4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-karboxamido)-etil]-benzolszulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

60

47 g 2-oxo-pirrolidin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot op.: 88—90 °C, előállítás: pirrolidionból és 2-fenil-etil-izocianáttól) keverés és hűtés közben 95 g klórszulfon-savba adagolunk, majd 1 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten melegítünk. Lehűlés után az elegyet jégre önt-

65

jük, a szulfokloridot elválasztjuk és koncentrált ammóniával kezeljük. A szulfonamidot leszűrjük és butilacetát — metilén-glikol elegyben átkristályosítjuk. A termék olvadáspontja: 178—180 °C.

5 g 4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamidot 100 ml acetonban 0,65 g nátrium-hidroxiiddal és vízzel oldatba viszünk. Ehhez keverés és jég-hűtés közben 2,3 g ciklohexilizocianátot csepegtetünk, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután az acetont nagyobb részt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a vizes oldatot megsavanyítjuk, majd a terméket hígított ammóniából kicsapjuk és hígított etanolból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék olvadáspontja: 189—190 °C.

Ugyanezt a vegyületet kapjuk a 4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-karboxamido)-etil]-benzolszulfonamid és a többi felsorolt ciklohexilcsoporttal szubsztituált karbaminsav származék reakciójával.

Analóg módon állítható elő:

N-{4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
Op.: 179—181 °C (hígított etanolból)

2. példa

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

50,4 g piperidon-2-t és 73 g 2-fenil-etilizocianátot olajfűrdőn 2 órán keresztül 150 °C hőmérsékleten hevítünk. A tiszta olvadékat lehűtjük, petroléterrel kezeljük, a kristályos csapadékot leszűrjük és a keletkezett 2-oxo-piperidin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot diizopropil-éterből átkristályosítjuk.

Olvadáspontja: 66—67 °C.

49,2 g 2-oxo-piperidin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot 30 °C hőmérsékleten részletekben 140 g klórszulfonsavba adagolunk, majd 1 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük. A tiszta, sűrű oldatot jégre csepegtetjük, a szulfonsavkloridot leszűrjük (op.: 134—136 °C), 750 ml koncentrált ammóniába visszük, és 30 percen keresztül gőzfűrdőn melegítjük.

A 4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamidot leszűrjük, izopropanolból átkristályosítjuk.

Olvadáspontja: 173—174 °C.

3,3 g szulfonamidot és 2,8 g kálium-karbonátot 80 ml acetonban 6 órán keresztül keverés és visszafolyatás közben forralunk. Ezután 1,3 g ciklohexilizocianátot csepegtetünk hozzá és 6 órán keresztül forráshőmérsékleten kevertetjük. Egy éjszakán át állni hagyjuk, majd a keletkezett kristályos csapadékot hígított sósavval kezeljük és leszűrjük.

A nagyon jó kitermeléssel kapott cím szerinti vegyület erősen hígított ammónia és hígított sósav elegyéből kicsapva és vizes metanolból átkristályosítva tisztítjuk.

Olvadáspontja: 197—199 °C.

Analóg módon állíthatók elő:

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
Olvadáspont: 180—182 °C (vizes etanolból)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid
Olvadáspont: 156—158 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklopentil-karbamid

Olvadáspont: 167—169 °C (vizes metanolból)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-izobutil-karbamid

Olvadáspont: 179—181 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklooktil-karbamid

Olvadáspont: 170—172 °C (aceton—víz elegyből)

3. példa

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-3,4-dimetil-ciklohexil-karbamid

2,3 g N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-karbaminsavmetilésztert (op.: 167—169 °C, előállítás: a megfelelő szulfonamidból klórhangyasavmetilészterrel és acetonnal kálium-karbonát jelenlétében) és 0,8 g 3,4-dimetil-ciklohexilamin 50 ml dioxánban forralunk 1 órán keresztül visszafolyatás közben. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot erősen hígított ammónia és hígított sósav elegyéből kicsapjuk. A jó kitermeléssel kapott cím szerinti vegyületet aceton—víz elegyből átkristályosítjuk.
Olvadáspont: 139—141 °C

Ugyanezt a vegyületet kapjuk a 3,4-dimetil-ciklohexil-amin és a többi felsorolt benzol-szulfonilkarbaminsav származék reakciójával.

Analóg módon állítható elő:

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklopentil-metil-karbamid

olvadáspont: 172—174 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-nortriciklil-karbamid

olvadáspont: 179—181 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-biciklo[2.2.1]hept-5-én-2-il-metil-karbamid

olvadáspont: 184—186 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-hexil-karbamid

olvadáspont: 142—144 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-3-metilciklopentil-karbamid

olvadáspont: 166—168 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohex-3-enil-metil-karbamid

(x¹/₂ H₂O)

olvadáspont: 136—138 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-izopropil-ciklohexil-karbamid

olvadáspont: 158—160 °C (aceton—víz elegyből)

4. példa

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

28,2 g kaprolaktámot és 37 g 2-fenil-etilizocianátot 2 órán keresztül 150 °C hőmérsékleten olajfűrdőn hevítünk. A reakcióterméket vízre öntjük és a 2-oxo-hexa-

metilénimin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot leszűrjük, megszáritjuk és petroléterből átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 65—67 °C.

43 g 2-oxo-hexametilénimin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot 30 °C hőmérsékleten részletekben 80 ml klórszulfonsavba adagolunk. Ezután 1 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertetünk, lehűtjük és a reakcióelegyet jeges vízre csepegtetjük. A ragadósan kiváló szulfonsav-kloridot 300 ml koncentrált ammóniával elegyítjük és 30 percen keresztül gőzfürdőn melegítjük. A keletkező szulfonamidot leszűrjük és megszáritjuk, majd hígított metanolból átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 176—178 °C.

3,4 g 4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamidot és 2,8 g kálium-karbonátot 150 ml acetonban 6 órán keresztül forralunk visszafolytás közben. Ezután 1,3 g ciklohexilizocianátot csepegtetünk hozzá és 6 órán keresztül forrásponton kevertetjük. A karbamid káliumsóját leszűrjük, vízben feloldjuk, az oldatot szűrjük és a szűrletet hígított sósavval megsavanyítjuk. A jó kitermeléssel kapott cím szerinti vegyületet erősen hígított vizes ammónia és hígított sósav elegyéből kicsapva és etanolból átkristályosítva tisztítjuk.

Olvadáspont: 179—181 °C.

Analog módon állítható elő:

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 181—182 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid
olvadáspont: 117—119 °C (etanolból)

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-etil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 162—164 °C (hígított acetonból)

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-3-metil-ciklopentil-karbamid
olvadáspont: 161—163 °C (hígított acetonból)

5. példa

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklopentil-karbamid

4 g N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-karbaminsavmetilészter (op.: 146—148 °C, előállítás: szulfonamidból klórhangyasavmetilészterrel és kálium-karbonáttal acetonban forrásponton) és 0,9 g ciklopentilamint 100 ml dioxánban forralunk 1 órán keresztül visszafolytás közben. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot erősen hígított vizes ammónia és hígított sósav elegyéből kicsapjuk. A jó kitermeléssel kapott cím szerinti vegyületet leszűrjük és aceton—víz elegyből átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 148—150 °C.

Analog módon állítható elő:

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzolszulfonil}-N'-hexil-karbamid
olvadáspont: 142—144 °C (aceton—víz elegyből)

N-{4-[2-(2-oxo-hexametilénimin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-izopropil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 173—175 °C (hígított acetonból)

6. példa

N-{4-[2-(1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin-2-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

1,9 g 4-[2-(1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin-2-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamidot (op.: 140—142 °C), előállítás: 1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin-2-(N-2-fenil-etil)-karboxamid (op.: 47 °C), előállítás: 1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin és fenil-etilizocianát reakciójával és klórszulfonsav, valamint a keletkező szulfoklorid és ammónia reakciójával, 80 ml acetonban, 1,4 g örölt kálium-karbonát adagolása után 4 órán keresztül visszafolytás közben kevertetünk. Rövid hűlés után 0,7 g ciklohexilizocianát kevés acetonban felvett oldatát csepegtetjük hozzá és további 4 órán keresztül visszafolytás közben kevertetjük. A szuszpenziót bepároljuk, a maradékot vízben feloldjuk és az oldatot 2 n sósavval megsavanyítjuk. A csapadékot leszűrjük és hígított ammóniából 2 n sósavval kicsapva és etanolból átkristályosítva tisztítjuk. A kapott cím szerinti termék olvadáspontja: 176—177 °C.

Analog módon állítható elő:

25 N-{4-[2-(1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin-2-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-(4-metil-ciklohexil)-karbamid
olvadáspont: 180—182 °C (etanolból)

7. példa

N-{4-[2-(1-oxo-hexahidro-izoindolin-2-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

35 2,74 g 4-[2-(1-oxo-hexahidro-izoindolin-2-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamidot [(op.: 145—147 °C), előállítás: 1-oxo-hexahidro-izoindolin-2-il-(N-2-fenil-etil)-karboxamid (op.: 65—68 °C), előállítás: 1-oxo-hexahidro-izoindolin és fenil-etilizocianát reakciójával] és klórszulfonsav, valamint a keletkező szulfoklorid és ammónia reakciójával, 50 ml acetonban és 25 ml dioxánban, 2,1 g örölt kálium-karbonát hozzáadása után 3 órán keresztül visszafolytás közben kevertetünk. Rövid lehűlés után 1,1 g ciklohexilizocianát kevés acetonban felvett oldatát csepegtetjük hozzá és további 4 órán keresztül visszafolytjuk. A lehűlt szuszpenziót vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben feloldjuk és az oldatot 2 n sósavval megsavanyítjuk. A csapadékot leszűrjük és etanolból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék olvadáspontja: 139—140 °C.

Analog módon állítható elő:

55 N-{4-[2-(1-oxo-hexahidro-izoindolin-2-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-(4-metil-ciklohexil)-karbamid
olvadáspont: 153—155 °C etanolból

8. példa

60 N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

A 2. példa szerint 4-metil-2-oxo-piperidinből és 2-fenil-etilizocianátból 4-metil-2-oxo-piperidin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot állítunk elő, op.: 63 °C. Ebből klór-

szulfonsavval 4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfokloridot, op.: 99—101 °C, majd ebből ammóniával a megfelelő szulfonamidot, op.: 149—151 °C, és ciklohexilizocianáttal a cím szerinti vegyület nyerhető, melyet hígított acetontól átkristályosítva tisztítunk. Olvadáspont: 177—178 °C.

A szulfonamidból analóg módon állítható elő:

- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 190—191 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid
olvadáspont: 159—161 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-etil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 178—180 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohex-3-enil-karbamid
olvadáspont: 173—175 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohex-3-enil-karbamid
olvadáspont: 178—180 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohex-3-enil-karbamid
olvadáspont: 173—175 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-benzil-karbamid
olvadáspont: 130—131 °C (hígított acetontól)

9. példa

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklopentil-karbamid

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-karbaminsavmetilészterből {op.: 137—139 °C, előállítás: a 8. példában megnevezett 4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamidból klórhangyasavmetilészterrel} a következő vegyületeket állítjuk elő a 3. példa szerint:

- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzolszulfonil}-N'-ciklopentil-karbamid
olvadáspont: 177—179 °C (hígított metanoltól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-izopropil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 171—173 °C (metanoltól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-cikloheptil-karbamid
olvadáspont: 142—143 °C (hígított etanoltól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-3-metil-ciklopentil-karbamid
olvadáspont: 145—147 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-biciklo[2.2.1]hep-5-en-2-il-metil-karbamid
olvadáspont: 164—166 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-3-metil-ciklopentil-metil-karbamid
olvadáspont: 152—154 °C (hígított acetontól)
- N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-adamantil-karbamid
olvadáspont: 176—178 °C (hígított acetontól)

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metoxi-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 133—134 °C (hígított acetontól)

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-2,5-endometilén-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 183—184 °C (hígított acetontól)

10. példa

N-{4-[2-(3-butil-4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

15

3-butil-4-metil-2-oxo-piperidint (op.: 95—98 °C, előállítás az 1 023 464 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebecsátási irat szerint) a 2. példában leírt módon fenil-etilizocianáttal 3-butil-4-metil-2-oxo-piperidin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamiddá alakítunk. Ezt a nyers-terméket klórszulfonsavval szulfokloriddá, a szulfokloridot ammóniával 4-{2-[3-butil-4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamiddá, op.: 165—167 °C, majd ezt ciklohexil-izocianáttal a cím szerinti vegyületté alakítjuk, melynek olvadáspontja: 123—125 °C (metanoltól).

Analóg módon állítható elő:

N-{4-[2-(3-butil-4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 131—133 °C (metanoltól)

30

11. példa

35

N-{4-[2-(3,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

40

3,4-dimetil-2-pirrolonból és 2-fenil-etilizocianáttól a 2. példában leírt módon 3,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot állítunk elő, melynek olvadáspontja: 132—134 °C. Ebből klórszulfonsavval szulfokloridot, op.: 189—190 °C, a szulfokloridból ammóniával szulfonamidot, op.: 232—234 °C, a szulfonamidból ciklohexilizocianáttal cím szerinti vegyületet állítunk elő, melynek olvadáspontja: 220—202 °C (metanol—dioxán elegyből).

45

Analóg módon állítható elő:

50

N-{4-[2-(3,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 208—210 °C (hígított metanoltól)

55

N-{4-[2-(3,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid
olvadáspont: 198—200 °C (metanol—dioxán elegyből)

60

12. példa

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

65

4-metil-2-pirrolonból és 2-fenil-etilizocianáttól a 2. példában leírt módon 4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot állítunk elő, melynek olva-

dáspontja: 94—96 °C. Ebből klórszulfonsavval szulfokloridot, op.: 193—195 °C, a szulfokloridból ammóniával szulfonamidot, op.: 196—198 °C, a szulfonamidból ciklohexilizocianáttal cím szerinti vegyületet állítunk elő, melynek olvadáspontja: 195—197 °C (hígított metanol—dioxán elegyből).

Analog módon állítható elő:

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid
olvadáspont: 199—201 °C (hígított dioxánból)

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid
olvadáspont: 189—191 °C (hígított metanol—dioxán elegyből)

13. példa

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-propil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

1,6 g 4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-propil]-benzol-szulfonamidot (op.: 165—167 °C, előállítás: 4-(2-amino-propil)-benzol-szulfonamid és 2-oxo-piperidin-1-karbonsavklorid reakciójával, mely utóbbi a 2-oxo-piperidin-nátrium-vegyületéből és foszfénből nyerhető) 100 ml acetonban 2 g örölt kálium-karbonáttal több órán keresztül visszafolyató hűtő alatt, forrás közben kevertetjük. Ezután 0,6 g ciklohexilizocianátot adunk hozzá és további 6 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Végül az acetont csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot vízzel és sósavval kezeljük, leszűrjük és hígított ammóniából kicsapjuk. A kapott cím szerinti vegyületet hígított etanolból átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 176—177 °C.

14. példa

N-{4-(2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil)-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

1,2 g N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-tiokarbamidot (op.: 179—181 °C, előállítás: 4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamid és ciklohexil-mustárolaj reakciójával acetonban kálium-karbonát jelenlétében) 75 ml acetonban és 10 ml vízben oldunk. Az oldathoz 0 °C hőmérsékleten 0,1 g nátrium-nitrit 5 ml vízben képzett oldatát csepegtetjük, majd 0,8 ml 5 n ecetsavat csepegtetünk hozzá és 2 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. Végül acetont csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a terméket leszűrjük és hígított ammóniából kicsapjuk. A hígított acetonból átkristályosított cím szerinti vegyület olvadáspontja: 176—178 °C és a 8. példa szerinti előállított termékhez viszonyítva eltérést nem mutat.

15. példa

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

0,5 g N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-izokarbamid-metilétert, op.: 138—140 °C, előállítás: N-{4-[2-(4-metil-

2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-tiokarbamid metanol jelenlétében higanyoxiddal végrehajtott kéntelenítésével, 5 ml dioxánban oldunk és 2 ml koncentrált sósavval rövid ideig gőzfürdön melegítjük. A reakcióelegyet vízzel elegyítjük, leszűrjük, hígított ammóniából kicsapjuk és hígított acetonból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület olvadáspontja: 176—178 °C és nem különbözik a 8. példa szerint előállított vegyülettől.

16. példa

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

0,5 g N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-izotokarbamid-metilétert (op.: 167—169 °C, előállítás: N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-tiokarbamid metilezésével metil-jodiddal, 30 ml tetrahydro-furánban 2 ml 2 n nátrium-hidroxiddal elegyítünk és néhány percen át gőzfürdön melegítjük. Végül vízzel hígítjuk, a tetrahydro-furánt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és hígított sósavval megsavanyítjuk. A leszűrt terméket hígított ammóniából kicsapjuk és hígított acetonból átkristályosítjuk. A keletkezett cím szerinti termék olvadáspontja: 175—177 °C, és nem különbözik a 8. példa szerint előállított vegyülettől.

Analog módon nátronlúggal kezelve 1-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-3-ciklohexil-parabánsavból {előállítva ciklohexil-parabánsavból és 4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfokloridból} kapjuk az N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamidot, melynek olvadáspontja 175—177 °C.

Analog módon nátronlúggal kezelve N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-klór-formamidinből, előállítva N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-tiokarbamidból (14. példa) foszfénnel, kapjuk az N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamidot, melynek olvadáspontja 175—177 °C.

17. példa

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

1,6 g N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamidot 0,2 g nátrium-hidroxiddal 10 ml vízben és 50 ml acetonban oldatba viszünk. Ehhez az oldathoz keverés és jéghűtés közben 0,85 g 4-metil-2-oxo-piperidin-1-karbonsavklorid (előállítás: 4-metil-2-oxo-piperidin-nátrium-vegyületét foszfénnel reagáltatjuk) 20 ml acetonos oldatát csepegtetjük és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük.

Az acetont csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, megsavanyítjuk, leszűrjük, a terméket hígított ammóniából kicsapjuk és hígított acetonból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék olvadáspontja 177—178 °C és azonos a 8. példa szerint előállított termékkel.

18. példa

N-{4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid

0,6 g 4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfinsavat {nyerstermék, melynek olvadáspontja: 113—115 °C és előállítása: 4-[2-(4-metil-2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfoklorid és nátrium-szulfid reakciójával} és 0,3 g N-hidroxi-N'-butil-karbamidot 50 ml dioxánban feloldunk és az oldathoz 0,4 g tionil-klorid 10 ml dioxános oldatát csepegtetjük, majd 2 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot vízzel egyesítjük, a kenőcsös anyagot elválasztjuk és ammóniából kicsapjuk. A keletkezett cím szerinti termék olvadáspontja: 158—157 °C és nem különbözik a 8. példa szerint előállított terméktől.

19. példa

N-{4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

3-etil-4-metil-2-pirrolonból és 2-fenil-etilizocianáttól a 2. példában leírt módon 3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot, op.: 106—108 °C, állítunk elő. Ebből klórszulfonsavval szulfokloridot, op.: 172—175 °C, a szulfokloridból ammóniával szulfonamidot, op.: 180—182 °C, a szulfonamidból ciklohexilizocianáttal cím szerinti vegyületet állítunk elő, melyet hígított acetontól átkristályosítunk. Olvadáspont: 185—187 °C.

Analóg módon állítható elő:

N-{4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid

olvadáspont: 168—170 °C (hígított acetontól)

N-{4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid

olvadáspont: 151—153 °C (metanoltól)

20. példa

N-{4-[2-(3-butil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

3-butil-4-metil-2-pirrolonból [op.: 95—97 °C, előállítás A. 598, 198 (1956)] és 2-fenil-etilizocianáttól 3-butil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-(N-2-fenil-etil)-karboxamidot állítunk elő, op.: 90—91 °C, a 2. példában leírt módon.

Ebből klórszulfonsavval szulfokloridot, a nyers szulfokloridból ammóniával szulfonamidot, op.: 132—134 °C, a szulfonamidból ciklohexilizocianáttal cím szerinti vegyületet állítunk elő, melyet hígított metanoltól átkristályosítunk. Olvadáspont: 173—175 °C.

Analóg módon állítható elő a szulfonamidból:

N-{4-[2-(3-butil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxami-

do)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-metil-ciklohexil-karbamid

olvadáspont: 178—180 °C (hígított metanoltól)

5 N-{4-[2-(3-butil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-butil-karbamid
olvadáspont: 127—129 °C (hígított metanoltól)

Analóg módon állítható elő a 11. példában említett szulfonamidból: N-{4-[2-(3,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-4-etil-ciklohexil-karbamid

10 olvadáspont: 203—205 °C (metanol—dioxán elegyből)

21. példa

N-4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil-N'-butil-karbamid

20 2,4 g butil-karbamidot feloldunk 50 ml tetrahidro-furánban. Az oldathoz 0,75 g 80%-os nátrium-hidrid olajat adunk és kevertetés közben 3 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután hűtés közben 3,5 g, 30 ml tetrahidro-furánban feloldott 4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfokloridot adunk hozzá, lassan 60—70 °C hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten kevertetjük 4 órán keresztül. Ezután csökkentett nyomáson leszívjuk az oldószert, a maradékot vízzel elegyítjük, szűrjük és a szűrletet hígított sósavval savanyítjuk. A leszűrt cím szerinti vegyületet hígított acetontól átkristályosítjuk. Olvadáspont: 156—158 °C.

22. példa

N-{4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamid

40 0,1 g N-{4-(2-(2-oxo-piperidin-1)-(o-metil-karboxamido)-etil)-benzol-szulfonil}-N'-ciklohexil-karbamidot {nyerstermék, előállítható 4-[2-(2-oxo-piperidin-1-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamid és dimetil-szulfát reakciójával dietilén-glikol-dimetil-éterben 150 °C hőmérsékleten és a 4-[2-(2-oxo-piperidin-1)-(o-metil-karboxamido)-etil]-benzol-szulfonamid ciklohexil-izocianáttal és kálium-hidráttal történő átalakításával acetontól} 1 ml dioxánban 0,5 ml koncentrált sósavval gőzfürdőn melegítünk néhány percig. Ezután vízre öntjük leszűrjük, erősen hígított ammóniából kicsapjuk és hígított metanoltól átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti termék olvadáspontja: 197—199 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű benzol-szulfonil-karbamidok előállítására, az (I) általános képletben.

60 X jelentése adott esetben 1—3, 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3—6 szénatomos alkilén- vagy alkenilcsoport, adott esetben telítetlen 5—7 szénatomos cikloalkilén-(1—3 szénatomos)-alkilcsoport,

65 Y jelentése 2—3 szénatomos alkilén-csoport,

R¹ jelentése 4—6 szénatomos alkilcsoport, cikloalkil-, alkil-cikloalkil-, dialkil-cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil- vagy alkil-cikloalkenilcsoport, valamennyi cikloalkil és -alkinil-csoport 5—9 szénatommal, metil-ciklopentil-metil-, ciklohexenil-metil-, metoxi-ciklohexil-, bicikloheptil-, bicikloheptenil-, bicikloheptil-metil-, bicikloheptenil-metil-, nortriciklil-, adamantil- vagy benzilcsoport, azzal jellemezve, hogy

a) valamely, a 4-helyzetben egy (II) általános képletű csoporttal szubsztituált, a képletben X és Y a tárgykörben megadott jelentésű, benzol-szulfonil-izocianátot, -karbaminsavészteret, -tiokarbaminsavészteret, -karbamidot, szemikarbazidot vagy -szemikarbazont egy R¹-NH₂ aminnal vagy annak sójával, R¹ jelentése a tárgykörben megadott, reagáltatunk vagy valamely (III) általános képletű szulfonamidot, a képletben X és Y a tárgykörben megadott jelentésű, vagy annak sóját egy R¹-szubsztituált izocianáttal, karbaminsavészterrel, tiokarbaminsavészterrel, karbaminsavhalogeniddel vagy karbamiddal reagáltatunk,

b) valamely (II) általános képletű csoporttal, a képletben X és Y a tárgykörben megadott jelentésű, szubsztituált benzol-szulfonil-izokarbamidétert, -izotio-karbamidétert, -parabánsavat vagy halogénhangyasavamidot vagy valamely (IV) általános képletű csoporttal, a képletben X és Y a tárgykörben megadott jelentésű és Z jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált benzol-szulfonil-karbamidot bontunk,

c) valamely (II) általános képletű csoporttal szubsztituált benzol-szulfonil-tiokarbamidban, a képletben X és Y a tárgykörben megadott jelentésű, a kénatomot oxidigénatomra cseréljük, előnyösen nehézfémoxidok vagy sók, illetve oxidálószeres, célszerűen peroxidok vagy permanganátok segítségével,

d) valamely (V) általános képletű benzol-szulfonil-karbamidot, a képletben Y és R' a tárgyi körben megadott jelentésű, a (VII) általános képletű sav, a képletben X a tárgykörben megadott jelentésű, reaktív származékával, előnyösen halogénszármazékával reagáltatunk,

e) megfelelően szubsztituált benzol-szulfonil-halogenidet R¹-szubsztituált karbamiddal vagy annak alkálifém sójával reagáltatunk vagy megfelelően szubsztituált benzol-szulfinsav-halogenidet vagy savas kondenzáló-szer jelenlétében megfelelően szubsztituált szulfinsavat vagy annak alkálifém sóját N—R¹—N'-hidroxil-karbamidval reagáltatunk.

2. Eljárás a diabetes kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületből, a képletben X, Y és R¹ az 1. igénypontban megadott jelentésű, a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és stabilizálóanyagokkal kombinálva, ismert módon gyógyszerkészítményeket, előnyösen tablettákat, szuppozitóriumokat, oldatokat készítünk.

1 lap képletekkel

