

428

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 92392

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.10.72 (P. 175423)

Pierwszeństwo: 20.10.71 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 51/44

Int. Cl². C07D 239/02

CZYTELNIA
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu:

Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych sulfonyloaminopirymidyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfonyloaminopirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza dwupierścieniową grupę zawierającą tlen lub siarkę, ewentualnie podstawioną atomami chlorowców, rodnikami alkilowymi albo alkoksyłowymi o 1–3 atomach węgla, Y oznacza niższy rodnik alkilenowy o 1–3 atomach węgla, ewentualnie rozgałęziony, R₁ oznacza atom wodoru lub razem z Y tworzy mostek o 3 lub 4 atomach węgla, R₂ oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkoksyłowy, cykloalkoksyłowy, alkoksyalcilowy, alkoksyaloksyłowy, alkilomerkapto lub alkilomerkaptoalkilowy albo rodnik fenyłowy lub benzyłowy, a R₃ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym R₂ i R₃ razem mogą też tworzyć mostek o 3–5 rodnikach metylenowych oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli.

Z opisu patentowego RFN nr 1301817 znane są 2-(furoilo- lub tenoilo-aminoalkilobenzenosulfonamido)-pirymidyny o zdolności zmniejszania zawartości cukru we krwi.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że 2-(acyloaminoalkilobenzenosulfonamido)-pirymidyny, które w grupie acylowej mają dwupierścieniową grupę zawierającą tlen lub siarkę, mają zdolność zmniejszania zawartości cukru we krwi jeszcze większą niż wyżej wspomniane znane związki.

Najcenniejsze właściwości mają te związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę benzenofuranyłową, 2,3-dwuwodorobenzofuranyłową, chromanyłową lub homochromanyłową albo odpowiadające im grupy, zawierające siarkę, np. grupę 2,3-dwuwodorobenzotienyłową.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się przez reakcję sulfonamidu o wzorze ogólnym 2, w którym A, Y i R₁ mają wyżej podane znaczenie, z pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie i T oznacza reaktywną grupę estrową lub niskocząsteczkową grupę trójalkiloamoniową i ewentualnie przeprowadzenie otrzymanego związku o wzorze 1 w jego sól.

Kondensację acyloaminoalkilobenzenosulfonamidu o wzorze 2 z związkiem o wzorze 3 korzystnie prowadzi się w obecności zasady, takiej jak węglan potasowy.

Jako związki wyjściowe o wzorze 3 stosuje się w szczególności 2-chlorowcopirymidyny. Otrzymuje się je,

np. przez reakcję 2-hydroksypirymidyny z nadmiarem tlenochloru fosforu. Zamiast 2-chlorowco-pirymidyn można stosować odpowiednie związki pirymidynotrójalkiloamoniowe, poddając je reakcji z sulfonamidem, przy czym odszczepia się trójalkiloamina i powstaje acyloaminoalkilobenzenosulfonyloaminopirymidyna.

Jako fizjologicznie dopuszczalne sole związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, wytwarza się zwłaszcza sole metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych lub sole amonowe, a także sole z zasadowymi związkami, mającymi zdolność zmniejszania zawartości cukru we krwi. Wytwarzanie tych soli następuje w znany sposób, np. przez działanie wodorotlenkiem metalu alkalicznego, metalu ziem alkalicznych lub amonowym lub odpowiednim węglanem.

Związki o wzorze ogólnym I oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole można stosować w postaci ciekłej lub stałej dojelitowo lub pozajelitowo. Jako środowisko do wytwarzania preparatów do iniekcji stosuje się zwłaszcza wodę, zawierającą znane dodatki, takie jak stabilizatory, środki utatwiające rozpuszczanie i/lub substancje buforowe. Takimi dodatkami są, np. roztwory buforowe, winianowe lub boranowe, etanol, substancje tworzące związki kompleksowe, np. ester kwasu czteroocetowego z etylenodwuaminą, a również ich nietoksyczne sole, jak również wielkocząsteczkowe polimery, np. ciekły tlenek polietylenu, służące do regulowania lepkości roztworu. Jako stałe nośniki stosuje się, np. skrobię, cukier mlekowy, mannit, metylocelulozę, talk, silnie zdyspergowaną krzemionkę, wyższe kwasy tłuszczowe, np. kwas stearynowy, żelatynę, agar-agar, fosforan wapniowy, stearynian magnezowy, oleje zwierzęce lub roślinne lub stałe polimery wielkocząsteczkowe, np. glikole polietylenowe. Preparaty do stosowania doustnego mogą zawierać jeszcze substancje smakowe i słodzące. Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. [5-izobutylopirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego.

Z amidu kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego (temperatura topnienia 240–243°C) wytwarza się przez działanie równoważną ilością roztworu metanolanu sodowego w etanolu sól sodową tego amidu i suszy ją starannie. Oddzielnie roztwór 2-chloro-5-izobutylopirymidyny w benzenie traktuje się w temperaturze pokojowej nadmiarem trójmetyloaminy, otrzymując chlorek 5-izobutylopirymidyno-2-trójmetyloamoniowy, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 165°C (rozkład).

4,2 g soli sodowej amidu kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego i 2,3 g chloru 5-izobutylopirymidyno-2-trójmetyloamoniowego w 15 ml N,N-dwumetyloacetamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 8 godzin, pozostawia na noc, po czym rozcieńcza wodą do objętości około 100 ml. Następnie odsąca się osad i wytrawia go ciepłym rozcieńczonym roztworem węgla sodowego, przy czym nie przereagowany amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego pozostaje nierozpuszczony i odzyskuje się go przez odsączenie. Wyciąg w węglanie sodowym zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym wytrąca się [5-izobutylopirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 168–169°C.

Następujące związki wytwarza się w analogiczny sposób:

[5-cykloheksylometylo]-pirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-metoksy-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-(7)-aminoetylo]-benzenosulfonowego,

[5-propylopirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2,4-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekrystalizowaniu z nitrometanu topnieje w temperaturze 169–172°C,

[5-benzylpirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2,5-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekrystalizowaniu z nitropropanu topnieje w temperaturze 182–184°C,

[5-(2-metoksyetoksy)-pirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2,5-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 157–159°C,

[5-fenylpirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2,5-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekrystalizowaniu z nitropropanu topnieje w temperaturze 183–185°C,

[5-izobutylopirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylobenzo[b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, o temperaturze topnienia 181–182°C, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i chloru metylenu, a następnie z acetonu, zawiera 1/2 mola krystalizacyjnego acetonu,

[5-(etylomerkaptometylo)-pirymidynylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[2]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 168–170°C,

[5-izobutylopirymidynylo-(2)]-amid kwasu 2-[5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzono[b]furoilo-7-amino]-indanosulfonowego-5, który po przekrystalizowaniu z nitrometanu topnieje w temperaturze 241–244°C,

[5-izopropylomerkaptopiryminylo-(2)]-amid kwasu 2-[chromanylo-8- karbonyloamino]-1,2,3,4-czterowodoronaftenosulfonowego-7, o temperaturze topnienia 118–120°C, przy czym w celu oczyszczenia sól sodową tego kwasu przekryształizowuje się z wodą i następnie za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego ponownie przeprowadza w wolny związek,

[5,6,7,8-czterowodorochinozolinyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-homochromanylo-9-karbonyloamino-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z mieszaniny benzenu z izopropanolem topnieje w temperaturze 221–223°C,

[5-izobutylopirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2-metylo-2,3-dwuwodorobenzo [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, o temperaturze topnienia 168–170°C,

[5-izobutoksypiryminylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylobenzo, [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z mieszaniny etanolu z dwumetyloformamidem topnieje w temperaturze 198–199°C,

[5-cykloheksylopirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylobenzo[b] furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z mieszaniny etanolu z dwumetyloformamidem topnieje w temperaturze 218–220°C,

[4-metylo-5-izopropyllopirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylobenzo[b] furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z mieszaniny etanolu z dwumetyloformamidem topnieje w temperaturze 190–191°C,

[5-izopropoksypiryminylo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzo [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z metanolu z małym dodatkiem chlorku metylenu topnieje w temperaturze 196°C,

[5-izobutylopirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzo [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 169°C,

[5-(etylomerkaptometylo)-pirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzo [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 168–170°C,

[4-metylo-5-etylomerkaptopyrimidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(5-chloro-2-metylo-2,3-dwuwodorobenzo [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 160–162°C,

[5-(metoksymetylo)-pirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(6-chloro-chromanylo-8-karbonyloamino)-etylo]-benzenosulfonowego, który po przekryształizowaniu z benzenu, a następnie z metanolu topnieje w temperaturze 116–118°C.

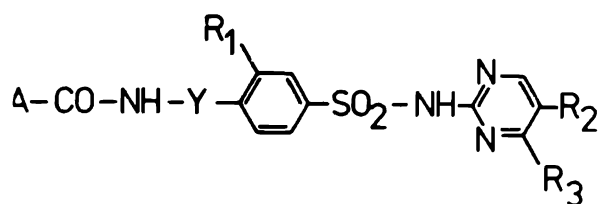
Przykład II. Sól 1-(2-fenylloetylo)-dwuguanidowa [5-(2-metoksyetoksy)-pirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2,5-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzo[b] furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego.

1,75 g [5-(2-metoksyetoksy)-pirymidynyllo-(2)]-amid kwasu 4-[2-(2,5-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzo [b]furoilo-7-amino)-etylo]-benzenosulfonowego i 0,63 ml 30% roztworu metanolanu sodowego w 50 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się, po czym dodaje się 0,8 g chlorowodoru 1-(2-fenylloetylo)-dwuguanidu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Następnie mieszaninę schładza się, odsącza wytrącony chlorek sodowy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 10 ml, traktuje około 30 ml bezwodnego eteru i odsącza produkt, który topnieje w temperaturze 108–110°C.

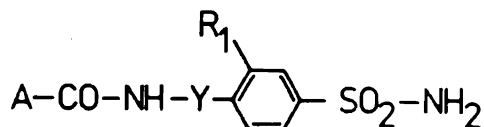
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych sulfonyloaminopirymin o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza dwupierścieniową grupę zawierającą tlen lub siarkę i ewentualnie podstawioną atomami chlorowców, rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi 1–3 atomach węgla, Y oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla ewentualnie rozgałęziony, R₁ oznacza atom wodoru lub z Y tworzy mostek o 3 lub 4 atomach węgla, R₂ oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkoksylowy, cykloalkoksylowy, alkoksylalkilowy, alkoksylalkoksylowy, alkilomerkapto lub alkilomerkaptoalkilowy albo rodnik fenylowy lub benzyloowy, a R₃ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym R₂ i R₃ razem mogą też tworzyć mostek o 3–5 rodnikach metylenowych oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli, z n a m i e n n y t y m, że sulfonamid o wzorze ogólnym 2, w którym A, Y i R₁ mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji

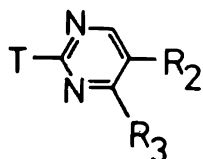
z pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i T oznacza reaktywną grupę estrową lub niskocząsteczkową grupę trójalkiloamoniową i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól fizjologicznie dopuszczalną.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3