

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. **123429**

Int. Cl. C 07 d 39/06 Kl. 12p-5
C 07 d 29/26 12p-1/01
C 07 c 143/78 12 o-17/03

Patentsøknad nr. 169.387 Inngitt 16.8.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 15.11.1971

Prioritet begjært fra: 22.8.1966 Tyskland,
nr. F 50003

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
509 Leverkusen-Bayerwerk, Tyskland.

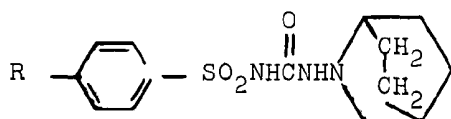
Oppfinnere: Hans Plümpe, Kirschbaumstr. 9, Wuppertal-
Elberfeld og Walter Puls, Prinzenstr. 10,
Wuppertal-Elberfeld, Tyskland.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av antidiabetisk virk-
somme arylsulfonylsemikarbazider.

Det er kjent at arylsulfonylurinstoffderivater har
blodsukkersenkende virkning. Spesielt N-(4-metylbenzolsulfonyl)-
N'-n-butylurinstoff (tolbutamid) har på grunn av dets blodsukker-
senkende egenskaper ved samtidig god tålbarehet fått en stor betyd-
ning som legemiddel.

Det ble nå funnet at arylsulfonylsemikarbazider med
den generelle formel

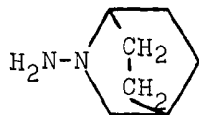


123429

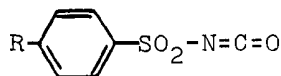
2

hvor R betyr hydrogen, halogen, fortrinnsvis fluor eller klor, trifluormetylgruppen, en lavere alkylrest, eller eventuelt med haløgenatomer, lavere alkylrester eller lavere alkoksyrester substituerte benzoylamino^{lavere}alkylrester, fortrinnsvis 2-metoksy-5-klor-benzoylaminoetylresten, har en sterk blodsukkersenkende virkning som overtreffer betraktelig tolbutamidets.

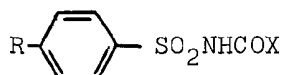
Fremstillingen av disse nye arylsulfonylurinstoffderivater foregår ifølge oppfinnelsen etter i og for seg kjente metoder, idet man omsetter 2-amino-2-azabicyklo-2,2,2-oktan (N-amino-isochinuclidin) med formel



eventuelt også i form av et salt enten med arylsulfonylisocyanater med den generelle formel



hvor R og R' har den ovenfor angitte betydning eller med arylsulfonylforbindelser med den generelle formel



hvor R har den ovenfor angitte betydning, og X betyr halogen, en azido-, alkoksy-, aryloksy, alkylmerkpto-, arylmerkpto-, eventuelt substituert amino^{cyklisk} amino- eller acylaminogruppe.

Reaksjonen ifølge oppfinnelsen gjennomfører man uten eller i egnede oppløsnings- eller fortynningsmidler, idet alt etter komponentenes reaksjonsevne forløper selve reaksjonen eksoterm eller dens forløp må tvinges eller befordres ved anvendelse av høyere temperaturer. Sluttproduktene isolering foregår etter vanlige metoder. Fremgangsmåteproduktene kan dessuten overføres i terapeutisk anvendbare salter.

De nye forbindelser skal anvendes som perorale anti-diabetika.

De nye forbindelser, f.eks. 4-(p-toluolsulfonyl)-1,1-1',4'-etano)-pentametylen/semikarbamid bevirker på 16 timers fastende hund i en dosering på 2,5, 5 og 10 mg/kg per os en blod-

sukkersenkning som bestemmes til forskjellige tider etter applikasjonen (se tabellen). I sammenligning hertil senker det kjente handelsprodukt 4-(p-toluolsulfonyl)-1,1-(heksametyl)-semikarbazid (tolazamid) blodsukkeret først med mer enn den dobbelte dose tilsvarende sterk og langvarig (se tabellen).

Tabell.

Blodsukker i prosent av initialverdi

Timer etter applikasjon	4-(p-toluolsulfonyl)-1,1-(1',4'-etanol)-pentametylen-semikarbazid			4-(p-toluolsulfonyl)-1,1-(heksametyl)-semikarbazid (tolazamid)		
	2,5 mg	5 mg	10 mg	2,5 mg	5 mg	10 mg/kg per os
1½	69	60	57	70	57	55
3	75+	64	57	86	70	62
4½	70+	59++	48++	85	75	69
6	80	61++	52+	89	78	69

+ og ++ = statistisk sannsynlighet på 95% resp. 99%,
hvormed de angjeldende verdier er sikret.

LD₅₀ ligger likeledes som ved tolazamid høyere enn 5 g/kg rotte per os. På sunne fastende forsøkspersoner synker blodsukkeret 1 time etter 50 mg/Vp per os med 20% under utgangsverdien.

Som ytterligere eksempler for den gunstige blodsukkersenkende virkning av stoffene fremstilt ifølge oppfinnelsen er det foretatt en sammenligning mellom det kjente tolazamid (IV) med følgende forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen:

4-(p-fluorbenzolsulfonyl)-1,1-(1',4'-etano)-pentametylen-semikarbazid (I) (eksempel 4),

4-(p-klorbenzolsulfonyl)-1,1-(1',4'-etano)-pentametylen-semikarbazid (II) (eksempel 5),

4-{p-[β(2"-metoksy-5"-klorbenzoylamino)etyl]-benzolsulfonyl}-1,1-(1',4'-etano)pentametylen-semikarbazid (III) (eksempel 6).

Forsøkene ble gjennomført på intakte rotter som ble føret ved eksperimentets begynnelse.

123429

4

Tabell.

Blodsukker i prosent av utgangsverdien								
Timer etter administrering	I		II		III		IV	
	1 mg	10 mg	1 mg	10 mg	1 mg	10 mg	1 mg	10 mg
1½	76	68	84	53	52	44	97	57
3	80	77	83	62	67	64	100	86

Eksempel 1.a) N-nitroso-isochinuclidin.

111 g (1 mol) isochinuclidin oppløses i 100 ml konsentrert saltsyre (= 1,2 mol HCl) + 300 ml vann og under omrøring tildryppes 76 g (1,1 mol) natriumnitrit, oppløst i 200 ml vann. Blandingen omrøres i ½ time ved 20°C, 2 timer ved 75°C, etter henstand natten over frasuges krystalliset, vaskes med vann og tørkes i vakuumeksikator. Man får 84 g brunlig gule krystaller, smp. 140°C (Koflervarmebank).

Ved utetring av den vandige moderlut lar det seg utvinne ytterligere 5 g av produktet. Samlet utbytte 89 g = 64% av det teoretiske (140 g).

b) N-aminoisochinuclidin-hydrat.

Til en suspensjon av 36,5 g (0,96 mol) litium-alanat i 960 ml absolutt eter tildryppes under innføring av nitrogen og oppvarming 89,0 g (0,64 mol) N-nitroso-isochinuclidin i 800 ml absolutt eter, således at etter fjerning av varmekilden koker stadig blandingen. Det etteromrøres ennå 4 timer under tilbakesløp, deretter tildryppes i rekkefølge 64 ml eddikester, 40 ml vann, 60 ml 34%-ig natronlut og 160 ml vann, den dannede utfelling frasuges og vaskes med eter. Eteren avdestilleres, 200 ml benzol tilsettes og igjen avdestilleres. Residuet koker ved 90°C/5 mm. Fargeløs myk krystallmasse som smelter ved ca. 50°C, 52,9 g = 58% av det teoretiske (91,6 g), beregnet som monohydrat.

c) 4-(p-toluolsulfonyl)-1,1-/(1',4'-etano)-pentametylen/-semikarbazid.

Til en oppløsning av 7,2 g (0,05 mol) N-aminoisochinuclidinhydrat i 25 ml benzol tildryppes under omrøring 9,9 g (0,05 mol) p-toluolsulfonyl-isocyanat, oppløst i 25 ml benzol, idet det inntreer spontan oppvarming. Deretter omrøres det 10 min, under tilbakesløp, avkjøles, krystalliset suges fra, vaskes med benzol

og omkrystalliseres fra eddikester. Man får fargeløse krystaller, smp. 212°C (spaltning og sublimering) (Kofler-varmebenk), 6,7 g = 41% av det teoretiske (16,2 g).

Eksempel 2.

4-(p-toluolsulfonyl)-1,1-/(1',4'-etano)-pentametylen7-semikarbazid.

12,6 g (0,088 mol) N-aminoisochinuclidinhydrat og 18,1 g (0,08 mol) N-(p-toluolsulfonyl)-etyluretan oppvarmes i 50 ml etanol i 1 time under tilbakeløp og deretter avdestilleres oppløsningsmidlet inntil den indre temperatur når 120°C. Residuet omkrystalliseres fra eddikester. Man får fargeløse krystaller med smp. 212°C (spaltning og sublimering) (Kofler-varmebenk), 11,8 g = 46% av det teoretiske (25,8 g).

Eksempel 3.

4-benzolsulfonyl-1,1-/(1',4'-etano)-pentametylen7-semikarbazid.

Ved omsetning av N-aminoisochinuclidinhydrat med benzolsulfonyl-isocyanat analogt til eksempel 1. Fargeløse krystaller, smp. 208°C.

Eksempel 4.

4-(p-fluorbenzolsulfonyl)-1,1-/(1',4'-etano)-pentametylen7-semikarbazid.

Analogt til eksempel 1 c) av 4-fluorbenzolsulfonyl-isocyanat og N-aminoisochinuclidinhydrat, fargeløse krystaller, smp. 214°C (spaltning).

Eksempel 5.

4-(p-klorbenzolsulfonyl)-1,1-/(1',4'-etano)-pentametylen7-semikarbazid.

Analogt til eksempel 1 c) av 4-klorbenzolsulfonyl-isocyanat og N-aminoisochinuclidinhydrat. Fargeløse krystaller, smp. 178°C under spaltning.

Eksempel 6.

4-{p-/(8(2"-metoksy-5"-klorbenzoylamino)-etyl7-benzolsulfonyl)-1,1/(1',4'-etano)-pentametylen7-semikarbazid.

21,3 g (0,05 mol) N-/(8-(2"-metoksy-5"-klorbenzoylamino)-etyl7-benzolsulfonyl-metyluretan og 7,2 g (0,05 mol) N-aminoisochinuclidinhydrat oppvarmes i 100 ml toluol i 4 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling frasuges bunnfallet og vaskes med toluol. Råproduktet oppvarmes igjen med metanol, suges fra og vaskes med metanol. Man får et fargeløst finkrystallinsk pulver, smp. 190°C, utbytte 15,6 g (60% av det teoretiske) (26,0 g).

123429

6

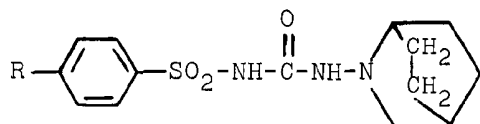
Eksempel 7.

4- β -(β -benzoylaminoetyl)-benzolsulfonyl-1,1-(1',4'-etano-
pentametylen)-semikarbazid.

Analogt til eksempel 6 av N-4-(β -benzoylaminoetyl)-
benzolsulfonyl-metyluretan og N-aminoisochinuclidinhydrat. Farge-
løse krystaller, smp. 180°C (fra metanol).

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av antidiabetisk
virksomme arylsulfonylsemikarbazider med den generelle formel

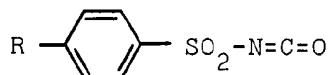


hvor

R betyr hydrogen, halogen, fortrinnsvis fluor eller klor, trifluor-
metylgruppen, en lavere alkylrest, eller eventuelt med halogen-
atomer, lavere alkylrester eller lavere alkoksyrester substituerte
benzoylamino-lavere-alkylrester, fortrinnsvis 2-metoksy-5-klor-
benzoyl-aminoetylresten,

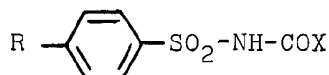
karakterisert ved at man enten

a) omsetter 2-amino-2-azabicyklo-2,2,2-oktan, eventuelt også
i form av et salt, med arylsulfonylisocyanat med den generelle formel



eller

b) omsetter 2-amino-2-azabicyklo-2,2,2-oktan, eventuelt i form av
et salt, med arylsulfonylforbindelser med den generelle formel



hvor R har den ovenfor angitte betydning og X betyr halogen,
en azido-, alkoksy-, aryloksy-, alkylmerkpto-, arylmerkpto-,
eventuelt substituert amino-, cyklisk amino- eller acylaminogruppe.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 108.536