

- [5] V. N. LATJAEVA, G. A. RAZUVAEV, A. V. MALISHEVA & G. A. KILJAKOVA, *J. organometal Chemistry* **2**, 388 (1964).
 [6] H. DE VRIES, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **80**, 866 (1961).
 [7] H. GILMAN, E. A. ZOLLNER & J. B. DICKEY, *J. Amer. chem. Soc.* **51**, 1583 (1929).
 [8] H. GILMAN, E. A. ZOLLNER & J. B. DICKEY, *J. Amer. chem. Soc.* **51**, 1576 (1929).
 [9] H. GILMAN & F. SCHULZE, *J. Amer. chem. Soc.* **47**, 2002 (1925); H. GILMAN & J. E. KIRBY, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 345 (1932); *Organic Syntheses Coll. Vol. I*, p. 361-63 (1961).
 [10] F. P. et W. D. TREADWELL, «Manuel de Chimie Analytique» vol. 2, «Analyse quantitative», p. 99, Dunod, Paris 1948.
 [11] M. J. MILES, W. J. MESIMER & MAE ATKIN, *Analyt. Chemistry* **30**, 361 (1958).

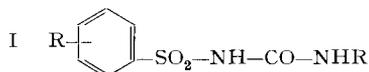
111. Studien über Benzthiazole als eventuelle orale Antidiabetica

von Hans Suter und Hans Zutter

(30. II. 67)

In unserer ersten Mitteilung über orale Antidiabetica [1] haben wir über Biguanide und Triazine berichtet.

In der vorliegenden Arbeit versuchten wir zu prüfen, ob Abwandlungen der hypoglykämisch aktiven Arylsulfonylharnstoff-Gruppierung I [2] Hinweise auf einen weiteren aktiven Wirkungstypus erlauben. Zu diesem Zweck haben wir, in Analogie



zu bekannten Verfahren, die in der Tabelle aufgeführten 6 substituierten Benzthiazole und 2 substituierten Benzimidazole hergestellt, die auf blutzuckersenkende Wirkung geprüft wurden¹⁾).

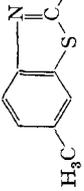
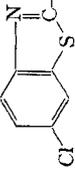
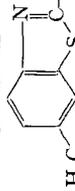
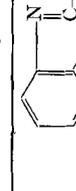
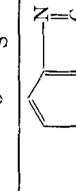
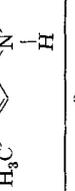
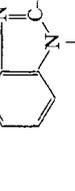
Die Prüfung erfolgte am Kaninchen nach peroraler Verabreichung von jeweils 0,25, 0,5 und 0,6 g/kg durch Messung des Blutzuckerspiegels zu Beginn und 30, 60, 120, 240, 360 und 480 Minuten nach der Verabreichung. Die Ergebnisse sind sehr uneinheitlich.

Die Verbindungen 4 und 5 bewirken einen Blutzuckeranstieg. Die Präparate 3 und 6 vermögen den Blutzuckerspiegel nicht anhaltend zu senken; Dosierungen von 1 g/kg bewirken schwere Vergiftungen. Die Verbindungen 1 und 2 sind gut verträglich, zeigen aber selbst bei 600 mg/kg nur eine schwache Senkungswirkung. Nr. 7 führt anfangs zu einer geringfügigen Blutzuckersenkung, worauf nach 1 Stunde Hyperglykämie folgt. Nr. 8 wirkt nach leichtem Anstieg schwach und anhaltend blutzuckersenkend.

Die theoretischen Gesichtspunkte, die zum Programm für die Herstellung dieser Verbindungen führte, werden in einer folgenden Mitteilung dargelegt.

¹⁾ Die Prüfungen auf blutzuckersenkende Wirkung wurden vorwiegend in unserem Institut durchgeführt, wobei wir von Herrn Prof. T. GORDONOFF (†) unterstützt wurden.

Hergestellte Verbindungen

Nr.	Konstitution	Summenformel	Mol.-Gew.	Smp. °C	Umkrist. aus	Elementaranalyse				Ausbeute in %	
						Werte in %		berechnete			
						C	H	N	S		
1		$C_{13}H_{17}ON_3S$	263,4	280-283 ²⁾	AcO-Et	a) 59,28 b) 59,38	6,51 6,51	15,95 15,98	12,17 12,43	66	
2		$C_{13}H_{14}ON_3ClS$	283,77	285-292	Äthanol	a) 50,78 b) 51,00	4,97 5,20	14,81 14,72	11,30 11,28	95	
3		$C_{14}H_{19}ON_3S$	277,32	169-170	AcO-Me	a) 60,63 b) 60,94	6,91 7,22	15,15 14,90	11,54 11,53	ca. 50	
4		$C_{18}H_{17}ON_3S_2$	263,35	148-149	AcO-Et	a) 59,30 b) 59,84	6,31 6,99	15,96 15,95		14	
5		$C_{13}H_{16}ON_2S_2$	280,27	86-88	AcO-Me + Di-i-propyl-äther	a) 55,71 b) 55,69	5,75 5,62	10,00 10,04		60	
6		$C_{14}H_{19}ON_3S$	277,32	115-116	AcO-Et + Di-i-propyl-äther	a) 60,63 b) 60,39	6,91 7,07	15,15 14,85		50	
7		$C_{18}H_{17}ON_3S$	263,29	123-126	AcOEt	a) 59,30 b) 60,43	6,15 6,58	15,96 15,72	12,16 12,79	62	
8		$C_{13}H_{15}O_3N_3S_2$	313,38	155 Zers.	AcOEt + Di-i-propyl-äther	a) 46,01 b) 46,06	4,83 4,96	13,42 13,59	20,42 20,69	70	

²⁾ Erst nach Abschluss unserer Arbeiten (beendigt Juli 1961) haben wir festgestellt, dass Benzthiazolyl-sulfonyl-harnstoffe im britischen Patent 875584 als orale Antidiabetica beschrieben sind (publiziert am 31. August 1961).

Experimentelles³⁾. – Zur Analyse wurden die Substanzen bei Raumtemperatur und 0,2 Torr über Diphosphorpentoxid getrocknet. Die Smp. sind korrigiert.

1) N-(6-Methyl-2-benzthiazolyl)-N'-n-butyl-harnstoff: 2-Amino-6-methyl-benzthiazol [3] wurde in warmem Benzol mit der berechneten Menge Butylisocyanat umgesetzt.

2) N-(6-Chlor-2-benzthiazolyl)-N'-n-butyl-harnstoff wurde analog wie die Verbindung Nr. 1 aus 2-Amino-6-chlor-benzthiazol hergestellt, das aus einer Lösung von 2-Aminobenzthiazol in konzentrierter Salzsäure durch Zusatz von Natriumchlorat erhalten wurde.

3) (6-Methylbenzthiazolyl-(2)-amino)-essigsäure-N-butyl-amid: Chloressigsäure-N-butylamid und 2-Amino-6-methyl-benzthiazol wurden in 200 ml Toluol einige Stunden unter Rückfluss gekocht.

4) (Benzthiazolyl-(2)-amino)-essigsäure-N-butyl-amid: Aus 2-Amino-benzthiazol hergestellt, analog Präparat Nr. 3.

5) (Benzthiazolyl-(2)-thio)-essigsäure-N-butylamid: Das Natriumsalz von 2-Mercaptobenzthiazol wurde in warmem Äthanol mit Chloressigsäure-N-butylamid umgesetzt.

6) (6-Methylbenzimidazolyl-(2)-thio)-essigsäure-N-butylamid aus 2-Mercapto-6-methylbenzimidazol (nach VAN ALLAN *et al.* [4] aus 3,4-Diaminotoluol erhalten; Smp. 166–169°) analog wie Präparat Nr. 5 hergestellt.

7) Benzimidazolyl-(2)-thioessigsäure-N-butylamid aus 2-Mercaptobenzimidazol hergestellt, analog wie Präparat Nr. 5

8) N-[2-(Benzthiazolyl)-sulfonyl]-N'-n-butyl-harnstoff: 0,06 Mol 2-Benzthiazolsulfonamid (nach U.S.P. 2595334 gewonnen) in 30 ml 2N Natronlauge und 30 ml Aceton gelöst wurden tropfenweise mit 6,3 g Butylisocyanat versetzt. Anschliessend wurde vorsichtig mit verdünnter Salzsäure das Produkt ausgefällt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden neue Vertreter der Benzthiazolyl-harnstoffe, Benzthiazolylamino-essigsäureamide, Benzthiazolyl-thioessigsäureamide, Benzimidazolyl-thioessigsäureamide und Benzthiazolylsulfonyl-harnstoffe synthetisiert. Keine der hergestellten Verbindungen war genügend hypoglykämisch, um eine eingehende Prüfung zu rechtfertigen.

Schweiz. Serum- und Impfinstitut, Bern

LITERATURVERZEICHNIS

[1] H. SUTER & H. ZUTTER, *Helv.* 48, 1940 (1965).

[2] E. HAACK, *Arzneimittelforschung* 8 (7a), 444 (1958).

[3] ALLEN & BELL, *Organic Syntheses Coll.* Vol. III, p. 76.

[4] J. A. VAN ALLAN & B. D. DEACON, *Organic Syntheses* 30, 56 (1950).

³⁾ Die Synthesen und Analysen wurden von der EPROVA AKTIENGESELLSCHAFT, FORSCHUNG-INSTITUT, Schaffhausen, ausgeführt.