

258026



258026

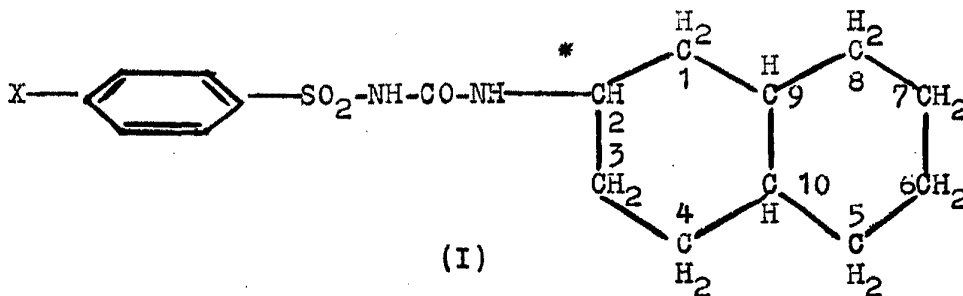
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS POLICIC-
CLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE
SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos policíc-
licos que pueden representarse por la fórmula general



en la cual X representa hidrógeno, un átomo de cloro
o bromo o un grupo metilo y en la cual los átomos de
hidrógeno unidos a los dos átomos de carbono en la sol-



258026

dadura del anillo, es decir, los átomos de carbono numerados 9 y 10 en el radical 2-decahidronaftilo, se hallan en relación "cis" entre sí.

5. Para mayor brevedad, la designación "2-decahidronaftilo" se expresará en la forma abreviada aceptada de "2-decalilo". Para facilitar la comprensión de la nomenclatura empleada aquí, se han numerado los átomos de carbono nucleares de la fórmula anterior I y un átomo de carbono asimétrico contenido en ella por un asterisco.

10. El invento proporciona también un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I anterior, procedimiento que comprende el hacer reaccionar una cis-2-decalilamina con un compuesto de la fórmula general



15. en la cual X tiene el significado indicado antes y R representa el radical uréido o isocianato.

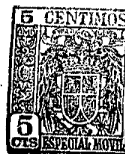
Debe entenderse que la designación "cis" en la nomenclatura "cis-2-decalilo" se refiere a la configuración relativa entre sí de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono 9 y 10, respectivamente, en el radical decalilo.

20. Los reactivos necesarios para la práctica del procedimiento descrito antes son materiales conocidos. En particular, la cis-cis-2-decalilamina (punto de fusión de benzamida, 128°C) y la cis-trans-2-decalilamina (punto de fusión de benzamida, 204°C) han sido descritas por Dauben y colaboradores (J. Am. Chem. Soc. 73 [1951] 1504-1508, e ibid. 76 [1954] 4420-4426). Las designaciones "cis-cis-2-decalilo" y "cis-trans-2-decalilo" se emplean aquí en el mismo sentido en

258026



- que las emplean Dauben y colaboradores. Se prefiere emplear cis-trans-2-decalilamina como reactivo en el procedimiento de este invento. Dauben y colaboradores revelan también mezclas isómericas, designadas aquí como "cis- $\sqrt{\text{cis} + \text{trans}}$ -2-decalilamina", es decir, mezclas de los isómeros cis-cis-2-decalilamina y cis-trans-2-decalilamina; las mezclas isoméricas designadas como cis- $\sqrt{\text{cis} + \text{trans}}$ -2-decalilamina son útiles también como reactivos en el procedimiento descrito antes.
- 5.
10. Los compuestos de la fórmula general I y sus equivalentes farmacéuticos, por ejemplo las sales de dichos compuestos de fórmula I que pueden obtenerse por medio de bases orgánicas e inorgánicas convencionales y farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidróxido sódico, potásico y amónico, dietanolamina, trietanolamina y similares, son útiles como agentes hipoglicémicos. En particular, los compuestos de la fórmula general I son útiles, en administración oral, para disminuir el nivel de azúcar en la sangre. Los nuevos compuestos de este invento pueden emplearse generalmente de la misma manera que los agentes hipoglicémicos conocidos, del tipo de la tolbutamida y sulfonilureas substituídas similares.
- 15.
- 20.
- Ensayos farmacológicos preliminares efectuados en las ratas sugieren que la actividad hipoglicémica de los compuestos de este invento no está condicionada por la actividad óptica de los mismos. Así, en ensayos de dicha clase con una de las especies preferidas del invento, a saber, la 1-p-tolil-sulfonil-3-(cis-trans-2-decalil)-urea, se ha descubierto que la forma racémica, la forma dextrógira y la forma levógira poseen todas el mismo orden de actividad hipoglicémica. Por otra parte, ensayos farmacológicos preliminares sugieren que
- 25.
- 30.



258026

la actividad hipoglicémica puede estar condicionada por la disposición geométrica respecto al isomerismo "cis-trans". Así, la 1-p-tolilsulfonil-3-(cis-trans-2-decalil)-urea y las mezclas isoméricas que la contienen, por ejemplo 1-p-tolilsulfonil-3-(cis + trans-2-decalil)-urea, han demostrado en ensayos preliminares en las ratas que son apreciablemente más activas como agentes hipoglicémicos que la 1-p-tolilsulfonil-3-(cis-cis-2-decalil)-urea.

El invento se ilustra ulteriormente en los ejemplos que siguen, los cuales sin embargo no significan limitación ninguna. Todas las temperaturas están registradas en grados centígrados, sin corregir.

E J E M P L O 1.

Una suspensión de 67,1 g de p-tolilsulfonil-urea y 48,0 g de cis-trans-2-decalilamina racémica (Dauben y colaboradores, loc. cit) en 1800 cc de clorobenceno se agita y se calienta en reflujo durante una hora. A la temperatura de reflujo se desprende rápidamente amoníaco y todo el material entra en solución. Se enfría la mezcla reaccional y se la concentra a la mitad aproximadamente del volumen original por destilación en vacío. A la solución residual se agregan 1900 cc de hexano y al remover empieza a cristalizar un producto bruto. Después de enfriar durante la noche en el refrigerador, se filtra el producto y se le seca en una estufa de vacío a 55°; rendimiento, 100,5 g; punto de fusión, 159-166,5°. La recristalización en una mezcla de 1500 cc de etanol y 1400 cc de agua da 76,8 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(dl-cis-trans-2-decalil)-urea; punto de fusión 176,5-178,5°. Una segunda recristalización de una mezcla de 1100 cc de etanol y 950 cc de agua eleva el punto de fusión a 178-180°; rendimiento, 68,5 g (62%)



253028

de la teoría).

EJEMPLO 2.

5. A una solución de 3,2 g de cis-trans-2-decalilamina racémica en 50 cc de benceno, se agregan 4,1 g de p-tolilsulfonilisocianato. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura ambiente, se elimina en vacío el disolvente y se cristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener 5,5 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(dl-cis-trans-2-decalil)-urea; punto de fusión, 158-163°. La ulterior recrystalización en acetonitrilo (como alternativa, puede emplearse etanol acuoso) eleva el punto de fusión a 178-180°.

EJEMPLO 3.

15. Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente una solución de 10,4 g de p-tolilsulfonilisocianato y 7,8 g de cis- $\overline{[cis + trans]}$ -2-decalilamina (mezcla de isómeros cis-cis racémicos y cis-trans racémicos $\overline{[Dauben y colaboradores, loc. cit., 7]}$) en 250 cc de benceno y luego se seca en vacío la mezcla reaccional. El residuo se disuelve en 1500 cc de amoníaco diluído y se filtra para eliminar las partes insolubles.

20. Después de neutralizar el filtrado con ácido clorhídrico concentrado, se separa un producto parcialmente cristalino. Se aparta este por filtración se le seca y se recrystaliza en acetonitrilo acuoso, obteniéndose 7,3 g de un producto que tiene un punto de fusión de 154-166°. Este último producto se

25. recrystaliza en alcohol acuoso y se obtienen 6,9 g de un material que posee un punto de fusión 154-167°. A fin de efectuar la separación, el último material se disuelve en 60 cc de acetato de etilo y se agrega hexano hasta turbidez. Se enfría la mezcla y se obtienen 3,4 g de un precipitado cristalino que

30. se aparta por filtración. Se seca el filtrado en vacío y el



253026

residuo se recristaliza en etanol acuoso, obteniéndose 2,9 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(dl-cis- $\sqrt{\text{cis} + \text{trans}}$ -2-decalil)-urea, de punto de fusión 149-154°.

E J E M P L O 4.

5. Se calienta al reflujo durante una hora una suspensión de 14,7 g de p-clorobencensulfonil-urea y 9,7 g de cis-trans-2-decalilamina racémica en 400 cc de clorobenceno. Se desprende amoníaco a la temperatura de reflujo y todo el material entra en solución. Después de eliminar el disolvente por destilación en vacío, se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener 18,4 g de 1-p-clorofenilsulfonil-3-(dl-cis-trans-2-decalil)-urea; punto de fusión, 177-178,5°. Con ulterior cristalización en acetonitrilo, el punto de fusión es de 178-180°; rendimiento, 15,6 g.

15. E J E M P L O 5.

20. A una solución de 4,7 g de cis- $\sqrt{\text{cis} + \text{trans}}$ -2-decalilamina (mezcla de isómeros cis-cis racémicos y cis-trans racémicos) en 200 cc de benceno, se agregan 6,6 g de p-clorofenilsulfonilisocianato. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en el vacío y se cristaliza el residuo en acetonitrilo. El producto, 1-p-clorofenilsulfonil-3-(dl-cis- $\sqrt{\text{cis} + \text{trans}}$ -2-decalil)-urea, funde a 147-151°; rendimiento 7,5 g. Dos recristalizaciones en una mezcla de acetato de etilo y hexano no alteran el punto de fusión.

25. E J E M P L O 6.

30. A una solución de 97 g de cis-trans-2-decalilamina racémica en 600 cc de etanol, se agregan 150 g de ácido d-camfosulfónico. El disolvente se evapora en vacío y luego se disuelve el residuo en 1500 cc de agua caliente. Con reposo a tempe-



253626

retura ambiente, se forman cristales. Los cristales (A) se apartan por filtración y el filtrado acuoso (B) se retiene y se trata tal como se describe a continuación.

5. La fracción cristalina (A) $[\alpha]_D^{24}$ rendimiento, 102 g; $[\alpha]_D^{24} = + 33,0^\circ$ (etanol) se recrystaliza de 800 cc de agua para dar 78,5 g de sal camfosulfonada; $[\alpha]_D^{23} = + 33,7^\circ$ (etanol). La recrystalización en acetonitrilo da 72,1 g de sal; $[\alpha]_D^{22} = + 34,3^\circ$ (etanol). Se disuelve la sal en agua y se libera la amina libre con un exceso de hidróxido sódico al 40%. Se extrae la amina con benceno, se seca la capa de benceno sobre sulfato sódico y luego se evapora el disolvente en vacío. El residuo se disuelve en éter y se le burbujea cloruro de hidrógeno anhidro para dar el clorhidrato de amina; rendimiento, 31,5 g; $[\alpha]_D^{23} = + 16,6^\circ$ (agua). La recrystalización en una mezcla de etanol y éter da 21,2 g de clorhidrato de d-cis-trans-2-decalilamina $[\alpha]_D^{24} = + 15,8^\circ$ (agua), conformándose bien con el valor de $[\alpha]_D^{24,5} = + 15,49^\circ$ comunicado por Huckel y colaboradores, Ber. deut. chem. Ges. 70, 2482 (1937).
10. El filtrado acuoso (B) se concentra a unos 500 cc en vacío. Se separa una fracción cristalina; rendimiento, 122 g; $[\alpha]_D^{22} = + 20,47^\circ$ (etanol). La ulterior recrystalización en agua del camfosulfonato dextrógiro no altera la rotación. Se disuelve la sal en agua y se hace fuertemente alcalina la solución mediante la adición de hidróxido sódico al 40%. La amina liberada se extrae con benceno, se seca la capa bencénica sobre sulfato sódico y luego se evapora en vacío el disolvente. El residuo (46 g) se disuelve en etanol y se convierte al clorhidrato por adición de un exceso de cloruro de hidrógeno alcohólico. Se evapora el disolvente en vacío y se recrystaliza el residuo en acetonitrilo acuoso para obtener 26,6 g de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



258020

clorhidrato; $[\alpha]_D^{23} = -14,0^\circ$ (agua). Dos cristalizaciones más en acetonitrilo acuoso dan 6,8 g de clorhidrato de 1-cis-trans-2-decalilamina de rotación constante, $[\alpha]_D^{24} = -16,0^\circ$ (agua), conformándose bien con el valor $[\alpha]_D^{20,5} = -15,53^\circ$ comunicado por Huckel y colaboradores, Ber. deut. chem. Ges. 70, 2482 (1937).

5. Se libera la base libre a partir de 6,8 g de clorhidrato de 1-cis-trans-2-decalilamina ($[\alpha]_D^{24} = -16,0^\circ$ [agua]) por la adición de hidróxido sódico al 40% a una solución acuosa del clorhidrato.

10. La extracción con benceno seguirá por secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente en vacío, da 5,0 g de la base. Esta última se disuelve en 100 cc de benceno y se agregan 6,3 g de p-tolilsulfonil-isocianato. La mezcla reaccional se concentra hasta sequedad, después de reposar durante la noche a temperatura ambiente. La cristalización del residuo en acetonitrilo da 8,6 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(cis-trans-2-decalil)-urea levógira; punto de fusión, 143-148°. Tres ulteriores recristalizaciones en acetonitrilo dan 5,3 g de 1-(p-tolilsulfonil)-3-(1-cis-trans-2-decalil)-urea; punto de fusión, 150,5-152,5°; $[\alpha]_D^{23} = -4,64^\circ$ (piridina).

15. Una solución acuosa de 21,2 g de clorhidrato de d-cis-trans-2-decalilamina $[\alpha]_D^{24} = +15,8^\circ$ (agua) (descrito antes) se hace fuertemente alcalina con hidróxido sódico al 40% y la base liberada se extrae con benceno. El extracto bencénico se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina por destilación en vacío, para obtener 16,5 g de d-cis-trans-2-decalilamina. Se disuelve la amina en 500 cc de benceno y se agregan 21,2 g de p-tolilsulfonilisocianato. Al cabo de una hora a temperatura ambiente, se elimina el disolvente por destilación

20.

25.

30.



258026

5. en vacío. Se cristaliza el residuo en acetonitrilo y se obtiene 28,7 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(cis-trans-2-decalil)-urea dextrógira; punto de fusión, 147-154°. Después de cinco cristalizaciones en acetonitrilo, el producto da un punto de fusión constante de 151-153° y una rotación constante de $[\alpha]_D^{23} = + 4,84^\circ$ (piridina).

10. Se cristaliza en etanol acuoso una mezcla de 100 mg de 1-(p-tolilsulfonil)-3-(d-cis-trans-2-decalil)-urea altamente purificada que se ha mencionado antes y 100 mg de la 1-(p-tolilsulfonil)-3-(l-cis-trans-2-decalil)-urea altamente purificada, para obtener 1-p-tolilsulfonil-3-(cis-trans-2-decalil)-urea racémica; punto de fusión 179-180,5°. Una determinación del punto de fusión mixto, efectuada sobre una mezcla del producto racémico últimamente mencionado y el producto racémico del ejemplo 1, no muestra depresión del punto de fusión.

EJEMPLO 7.

20. Se disuelve en 50 cc de benceno 1,3 g de cis-cis-2-decalilamina racémica (Dauben y colaboradores, loc. cit.) y se agregan 1,6 g de p-tolilsulfonil-isocianato. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se cristaliza en acetonitrilo y se obtienen 1,6 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(dl-cis-cis-2-decalil)-urea; punto de fusión, 180-182°.

EJEMPLO 8.

30. 7,8 g de una mezcla de cis-cis-2-decalilamina racémica y cis-trans-2-decalilamina racémica se disuelven en 250 cc de benceno y se añaden 10 g de p-tolilsulfonilisocianato. Se deja la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 3



258026

- días y luego se evapora el disolvente en vacío. El residuo se disuelve en amoníaco diluido y se filtra mediante "Hyflo" (un auxiliar de filtración) para eliminar la turbidez. La acidificación del filtrado con ácido clorhídrico diluido da un producto parcialmente cristalino. Recristalizando en acetonitrilo acuoso, se obtienen 7,3 g de un producto que funde a 154-166°. Varias recristalizaciones de este último producto en acetonitrilo dan 2,5 g de 1-p-tolilsulfonil-3-(dl-cis-cis-2-decalil)-urea; punto de fusión, 182-183,5°. Una determinación del punto de fusión mixto, efectuada sobre una mezcla del último material con el producto del Ejemplo 7 anterior, no demuestra depresión del punto de fusión.

E J E M P L O 9.

- Una solución en agua de 6,0 g de clorhidrato de cis-trans-2-decalilamina racémica se hace fuertemente básica con hidróxido sódico al 40% y se extrae con benceno la amina liberada. Después de secar la capa bencénica sobre sulfato sódico, se evapora en vacío el disolvente y se disuelve el residuo en 150 cc de benceno. Después de agregar 5,8 g de fenilsulfonil-isocianato, se mantiene la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante la noche y luego se seca en vacío. El residuo se cristaliza en acetonitrilo acuoso, para obtener 9,1 g de 1-fenilsulfonil-3-(dl-cis-trans-2-decalil)-urea; punto de fusión, 156,5-159°. La ulterior cristalización en acetonitrilo no altera el punto de fusión.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar



todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . = 258026

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con

5. prioridades estadounidenses núms 812 833 del 13 de Mayo de 1959 y 840 014 del 15 de Septiembre de 1959, existiendo en ambas unidad de invención:

1. Procedimiento para la fabricación de compuestos policíclicos, el cual comprende el hacer reaccionar una cis-
10. -2-decalilamina con un compuesto de la fórmula general



en la cual X representa hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo o un grupo metilo, y R representa el grupo ureido (-NH-CO-NH₂) o el radical isocianato, y, si se desea, el convertir el producto obtenido en una sal por medio de bases aceptables farmacéuticamente.

15.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se emplea como material de partida cis-trans-2-decalilamina.

3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se emplea como material de partida cis- $\sqrt{\text{cis}}$ + $\sqrt{\text{trans}}$ -2-decalilamina.

20.



258026

4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se emplea como material de partida *cis*-*trans*-2-decalilamina levógira o dextrógira.
 5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se emplea como material de partida *p*-tolil sulfonil-isocianato o *p*-tolil sulfonil-urea.
 6. Procedimiento para la fabricación de compuestos policíclicos.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por u sola cara.

Madrid, a 12 de Mayo de 1960.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME.

p. a.

RECEIVED

tr:sb

R/rm.