

17 JUL. 1957



289533

289533

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

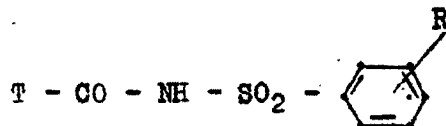
por VEINTE años

a nombre de SCIENCE UNION ET COMPAGNIE -SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE, sociedad francesa en nombre colectivo, establecida en 14, rue du Val d'Or, Suresnes (Sena), Francia, por: " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS BICICLICOS "

La presente invención se refiere a nuevos derivados bicíclico y a sales de estos cuerpos, así como a su procedimiento de preparación.

Estos cuerpos responden a la fórmula general siguiente:

5



(I)

en la cual:

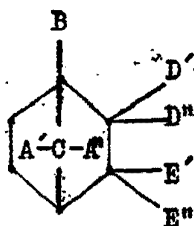
10

1a.- R es un sustituyente elegido en el grupo constituido



por un átomo de halógeno, un radical alcoholo inferior que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino y un radical acilo.

5. 2º.- T es un derivado bicíclico de la fórmula



(II)

en la cual:

- 15
- A' y A'' son sustituyentes elegidos entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un radical metilo;
  - B' y D' son sustituyentes elegidos en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical metilo y un resto amino que posee una valencia libre NH;
  - E' y E'' son sustituyentes elegidos en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoholo inferior hasta C<sub>4</sub> y un resto amino que posee una valencia libre, NH-, siendo uno de los sustituyentes B, D', D'', E' y E'' un resto amino que posee una valencia libre NH-,

25 así como de sus sales,

caracterizándose dicho procedimiento porque se hace reaccionar:

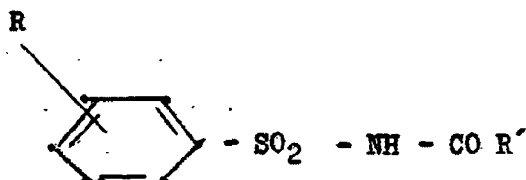
- 30
- una amina bicíclica de la fórmula II, en la cual los diferentes sustituyentes tienen las mismas especificaciones que han sido indicadas precedentemente, pe-



ro estando aquí reemplazado el resto amino NH- por un radical amino NH<sub>2</sub>,

sobre:

- un derivado sulfonilo de la fórmula:



10 en la cual R' representa un radical elegido en el grupo constituido por un agrupamiento etoxi-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y un agrupamiento amino-NH<sub>2</sub>, teniendo R las mismas especificaciones indicadas precedentemente, efectuándose la reacción en un disolvente orgánico apropiado a una

15 temperatura que varía según el disolvente.

En particular, estos cuerpos pueden ser obtenidos haciendo reaccionar un aril-sulfonil-uretano sustituido sobre una amina bicíclica elegida convenientemente, en presencia de dimetil formamida, agitando, y a una temperatura del orden de

20 70 a 110°C.

Estos cuerpos pueden ser preparados igualmente, haciendo reaccionar un aril-sulfonil-uretano sustituido, sobre la amina bicíclica apropiada, en tolueno y a reflujo.

Finalmente, estos cuerpos pueden ser igualmente obtenidos

25 haciendo reaccionar una aril-sulfonil-urea sustituida sobre la amina bicíclica apropiada, en presencia de clorobenceno y agitando a reflujo con desprendimiento de amoníaco.

Para más detalles sobre los procedimientos empleados, véase MARSHALL & Colaboradores, Journal Org. Chem.23, 927, 1958

30 y Journal of Med & Pharm. Chem., VI, 160, 1963 y S.-J. DAS GUPTA,



Journal Ind. Chem. Soc. 38,7 417, 1961, cuyos métodos han sido adaptados a la fabricación de los cuerpos de acuerdo con la invención.

Los reactivos necesarios para la realización práctica de los procedimientos descritos arriba, están disponibles en el comercio o son en su mayor parte productos conocidos. Las arilsulfonilureas de partida pueden ser preparadas, más especialmente, como se ha indicado por MARSHALL y Colaboradores, supra. Las sulfonilureas necesarias para la variante del procedimiento, se sintetizan según el método expuesto por S. J. DAS GUPTA, supra.

Para la preparación de los derivados bicíclicos de acuerdo con la invención, la solicitante dá, además, los detalles que siguen:

- para preparar las amino arilsulfonilureas sustituidas, se calienta a reflujo el compuesto intermediario correspondiente acetilamino arilsulfonilurea, durante dos horas, con KOH 4N, se vierte después en agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 4 N, se filtra con succión el precipitado y, después se recristaliza en isopropanol

- para preparar las aminas bicíclicas necesarias, la solicitante remite:

- para el trimetil-1,7,7 amino-2 biciclo 2,2,1 heptano (preparado a partir de la oxima correspondiente, véase LESPAGNOL et col., Bull. Soc. Chem. de Lille 31, 1954), y para el amino-1 dimetil-7,7 biciclo 2,2,1 heptano (obtenido a partir del ácido dimetil-7,7 biciclo 2,2,1 heptil-1 carbóxílico) véase W.R. BOHME et col., Journal of Med & Pharm. Chem. Nr. 1, 199, 1961. El amino-2 biciclo 2,2,1 heptano ha sido preparado a partir de la oxima correspondiente, véase



CHILOUET, These, Paris 1936.

- para el trimetil-2,2,3 amino-3 biciclo 2,2,1 heptano (sintetizado a partir del canfeno, según STONE & Col., véase Journal of Med. & Pharm. Chem V, 4, 680, 1962), para el amino-  
5 2 dimetil-3,3 biciclo 2,2,1 heptano y el trimetil-1,7,7 amino-2 etil-3 biciclo (2,2,1) heptano preparados a partir de las oximas correspondientes, véase KOMPRA, Ann. 366, 71 (1909) y LESPAGNOL supra.

Los diferentes cuerpos obtenidos según la invención pueden ser obtenidos, bien entendido, en forma de sus sales con bases compatibles a las aplicaciones a las que se destinan. En particular, sosa, potasa, amoníaco, dietanolamina, trietanolamina, etc.

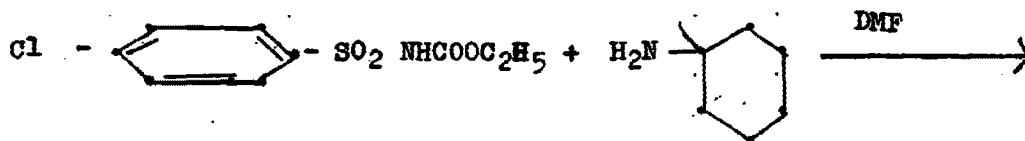
La solicitante indica a continuación, a título no limitativo, algunos ejemplos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

En estos ejemplos de palabra "parte" corresponde a partes expresadas en peso; la temperatura indicada ha sido indicada en grados centígrados, y los puntos de fusión han sido  
20 determinados en el bloque de KOFLER.

EJEMPLO 1

N-(4-clorobencenosulfonil)-  
N'-(trimetil-2,2,3biciclo-2,2,1) heptil-  
-37 urea.

25



289533





N' -  $\int$  (trimetil-2,2,3 biciclo (2,2,1) heptil-3  $\int$  urea

P.F. 169º (isopropanol)

N-(4-acetilaminobencenosulfonil)-

N' -  $\int$  (trimetil-2,2,3 biciclo (2,2,1) heptil-3  $\int$  urea,

transformada en

N-(4-aminobenceno sulfonil)-

N' -  $\int$  (trimetil-2,2,3 biciclo (2,2,1) heptil-3  $\int$  urea

P.F. 197-198º (isopropanol-agua)

N-(4-acetilaminobenceno sulfonil)-

N' -  $\int$  (biciclo-(2,2,1) heptil)-2  $\int$  urea,

P.F. 216-217º (isopropanol)

N-(4-acetilaminobencenosulfonil)-

N' -  $\int$  (trimetil-1,7,7 biciclo (2,2,1) heptil-2  $\int$  urea,

transformada en

N-(4-aminobencenosulfonil)-

N' -  $\int$  (trimetil-1,7,7 biciclo (2,2,1) heptil)-2  $\int$  urea,

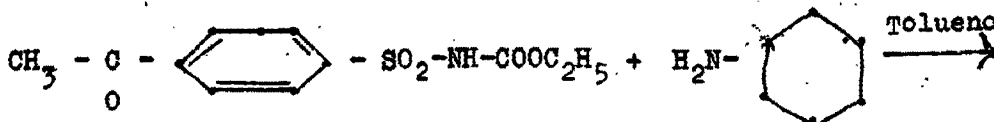
P.F. 230º (isopropanol).

Los derivados amino han sido preparados a partir de los derivados acetilamino por acción sucesiva de KOH 4N a reflujo y HCl 4N, como se ha indicado en el preámbulo.

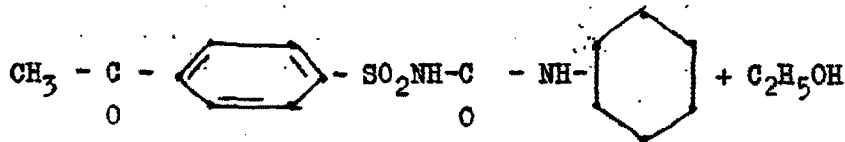
EJEMPLO 2

N-(4-acetilbencenosulfonil)-

N' -  $\int$  (trimetil 1,7,7 biciclo (2,2,1)heptil)-2  $\int$  urea



289533



5. A una suspensión de 13,6 partes de 4-acetilbencenosulfo-  
 nil uretano y 50 ml de tolueno, se le añaden rápidamente 7,6  
 partes de trimetil-1,7,7 amino-2 biciclo (2,2,1)heptano, en  
 30 ml de tolueno. Al cabo de algunos minutos la mezcla se trans-  
 10 forma en solución. La mezcla de reacción se calienta a reflujo  
 durante 1 hora y media. La solución clara obtenida se crista-  
 liza enfriando. Los cristales se filtran, se recristalizan  
 después en tolueno: 13,5 partes,  
 P.F. 196-197°.

De la misma manera se obtienen las sulfonilureas siguien-  
 tes:

15 N-(4-acetilbenceno sulfonil)-  
 N'- [ (biciclo-2,2,1) heptil-2 ] urea, P.F. 171° (etanol).

N-(4-metoxibencenosulfonil)-  
 N'- [ (dimetil-3,3 biciclo (2,2,1) heptil-2 ] urea,

20 N-(4-metoxibencenosulfonil)-  
 N'- [ (biciclo-2,2,1) heptil)-2 ] urea

P.F. 167° (tolueno)

N-(4-metilbenceno sulfonil)-  
 N'- [ (dimetil-3,3 biciclo (2,2,1) heptil-2 ] urea,

25 N-(4-clorobenceno sulfonil)-  
 N'- [ (biciclo-2,2,1) heptil)-2 ] urea,

P.F. 249° (etanol)

N-(4-etoxibencenosulfonil)-  
 N'- [ (trimetil-1,7,7, biciclo (2,2,1) heptil)-2 ] urea.

30. P.F. 168-170° (isopropanol)



N-(4-etoxibencenosulfonil)-

N'- [ (trimetil-2,2,3 biciclo (2,2,1) heptil)-3 ] urea,

P.F. 175-176º (tolueno)

N-(4-metoxibencenosulfonil)-

5 N'- [ (dimetil-7,7 biciclo (2,2,1) heptil)-1 ] urea,

P.F. 198º (tolueno)

N-(4-fluorobencenosulfonil)-

N'- [ (biciclo-2,2,1) heptil-2 ] urea.

N-(4-fluorobencenosulfonil)-

10 N'- [ (trimetil-1,7,7 biciclo (2,2,1) heptil)-2 ] urea,

P.F. 195-196º (etanol-agua)

N-(4-fluorobencenosulfonil)-

N'- [ (trimetil-2,2,3 biciclo (2,2,1) heptil)-3 ] urea,

P.F. 169-170º (etanol-agua)

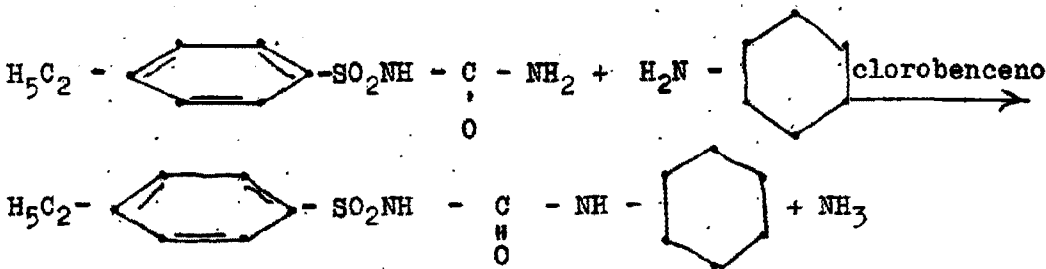
15

EJEMPLO 3

N-(4-etilbencenosulfonil)-

N'- [ (trimetil-1,7,7 biciclo (2,2,1) heptil)-2 ] urea.

20



25

Una suspensión de 22,8 partes de N(4-etilbencenosulfo-  
 nilurea) y 18,3 partes de trimetil-1,7,7 amino-2 biciclo  
 (2,2,1) heptano se mezcla con 500 ml de clorobenceno, y se  
 calienta manteniendo la agitación; a la temperatura de refluj-  
 o el amoníaco se evapora, quedando entonces una solución cla-  
 ra. Después de una hora de calentamiento, se enfría la mezcla

30



de reacción y el disolvente se elimina por destilación a vacío. El residuo se recristaliza en ciclohexano, dando un P.F. 151g.

Por el mismo método ha sido preparado el:

5 N-(4-isopropilbencenosulfonil)-

N'- [ (trimetil-1,7,7 bicyclo (2,2,1) heptil)-2 ] urea,

P.F. 139g (ciclohexano)

10 Los compuestos de acuerdo con la invención así como sus sales con bases terapéuticamente aceptables, se han revelado como excelentes agentes hipoglucémicos. Los ensayos practicados sobre animales tales como ratones, ratas, conejos y perros, han demostrado que rebajan el índice de azúcar en la sangre.

15 Los experimentos clínicos preliminares han permitido sacar la conclusión de que los compuestos que son objeto de la invención, pueden ser administrados a pacientes afectados de diabetes, para tratar con éxito el desequilibrio del metabolismo glucídico.

20 La experimentación farmacológica completa de estos productos ha dado los resultados siguientes:

25 La toxicidad aguda ha sido determinada en el ratón y en la rata. La DL<sub>50</sub> varía entre 2,50 y 12 g/kg según los productos administrados por vía per oral. Se ha comprobado, por lo tanto, una toxicidad muy débil, A título de comparación se puede recordar la DL<sub>50</sub> de los otros hipoglucémicos que es de 1,60 g/kg para la cloropropamida y de 2,50 g/kg para la tolnobutamida.

30 El poder hipoglucémico ha sido determinado en el conejo y en la rata y, para ciertos derivados igualmente sobre el perro y el ratón.

289533



La dosis eficaz que lleva consigo un descenso de la glucemia de 5 a 70%, varía de 50 a 250 mg/kg per os según los productos. Existe por consiguiente, un margen de seguridad extremadamente grande. La duración de la hipoglucemia provocada por administración de los productos es particularmente prolongada y varía entre 7 y 28 horas.

Administrando los derivados a seres humanos afectados de diabetes, se ha comprobado una buena regulación de las enfermedades del metabolismo glucídico, una normalización rápida de la glucemia y la desaparición de la glucosuria. Las dosis utilizadas que han demostrado ser las mejor adaptadas, están comprendidas entre 0,10 y 1,0 g.

A título de ejemplo, se ha administrado el compuesto N-(4-acetilbenceno-sulfonil)-N'-[ (trimetil 1,7,7 biciclo (2,2,1) heptil)-2 ] urea a enfermos diabéticos, en dosis de 200 a 600 mg/per os, cada 24 horas. Los enfermos han recuperado su equilibrio glucémico al cabo de 3 ó 4 días, y este estado ha podido ser mantenido después, por administración de dosis inferiores.

Finalmente, la tolerancia del producto ha revelado ser excelente y, en particular, no se ha comprobado ninguna molestia digestiva. Los exámenes biológicos practicados (análisis de orinas, fórmula sanguínea, urea, ensayos hepáticos, etc) no han revelado nada de anormal al final de este tratamiento.

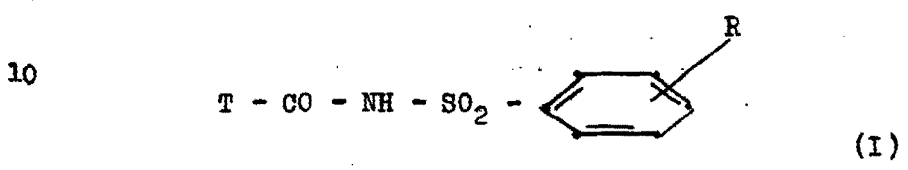
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 2 de Julio de 1962, bajo el nº 25.241, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

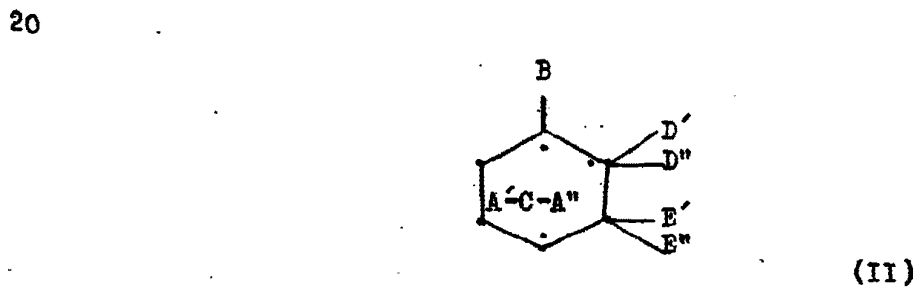
1.- Procedimiento de preparación de los nuevos compuestos bicíclicos de fórmula general:



en la cual:

15 1º- R es un sustituyente elegido en el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alcohilo inferior que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino y un radical acilo.

2º.- T es un derivado bicíclico de la fórmula



25 en la cual:

- A' y A'' son sustituyentes elegidos en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un radical metilo;
- B, D' y D'' son sustituyentes elegidos en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical metilo y un resto amino que posee una valencia libre

30

489533



NH-;

- E' y E'' son sustituyentes elegidos en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoholo inferior de hasta C<sub>4</sub> y un resto amino que posee una valencia libre NH-
- siendo uno de los sustituyentes B, D', D'', E' y E'' un resto amino que posee una valencia libre NH-

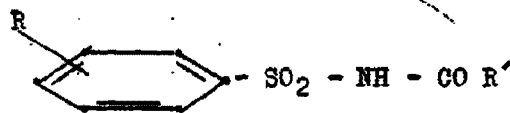
así como de sus sales,

estando caracterizado dicho procedimiento porque se hace reaccionar:

- una amina bicíclica de fórmula II, en la cual los diferentes sustituyentes tienen las mismas especificaciones que han sido indicadas precedentemente, pero estando reemplazado aquí el resto amino NH- por un radical amino NH<sub>2</sub>,

sobre:

- un derivado sulfonilo de la fórmula:



en la cual R' representa un radical elegido en el grupo constituido por un agrupamiento etoxi-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y un agrupamiento amino-NH<sub>2</sub>, teniendo R las mismas especificaciones indicadas precedentemente, conduciéndose la reacción en un disolvente orgánico apropiado a la temperatura que varía según el disolvente.

2.- Procedimiento de preparación según el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar un arilsulfoniluretano sustituido, sobre la amina bicíclica en presencia de dimetil



formamida y a una temperatura comprendida entre 70º y 110ºC.

3.- Procedimiento de preparación según el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar un arilsulfoniluretano sustituido, sobre una amina bicíclica en presencia de tolueno.

5 4.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una arilsulfonilurea, sobre una amina bicíclica en presencia de clorobenceno.

10 5.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata una acetilamino arilsulfonilurea a reflujo durante dos horas con KOH 4N, se vierte el producto obtenido en agua, y se neutraliza con HCl 4N, recristalizándose el precipitado en isopropanol.

6.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS BICICLICOS.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1 JUL. 1963

Secretario de Estado  
Por Fianza  
*[Handwritten Signature]*

289533

PPR.