

CASE 1850

302128



1964

302128

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-ARILSULFO-
NIL-UREAS N'-SUSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY
A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

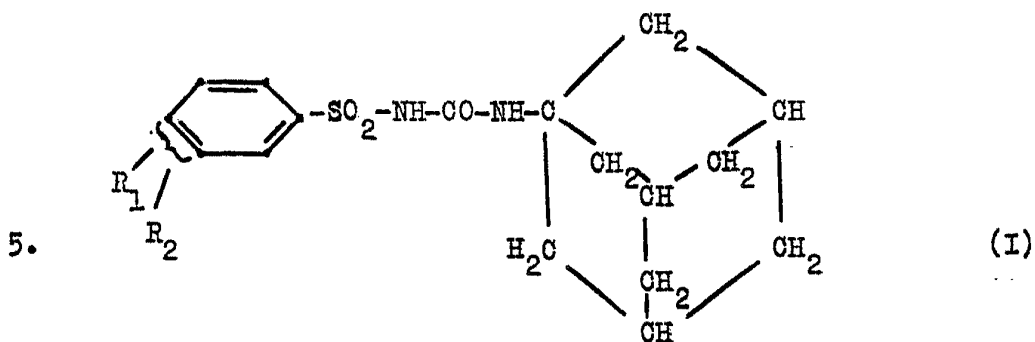
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas
N-arilsulfonil-ureas N'-sustituidas con propiedades
farmacológicas valiosas, así como al procedimiento
para su preparación.

5. Se ha hallado, que las N-arilsulfonil-ureas
N'-sustituidas, que corresponden a la fórmula general
I,



302128



10. en la que

R_1 significa un radical alcanoilamino o alcoxi-carbonilamino, el grupo nitro o el grupo amino y

15. R_2 significa hidrógeno, halógeno, el radical trifluometilo, o un radical alquilo o alcoxi inferior,

20. ejercen una acción hipoglucémica fuerte al aplicarlas oral o parentéricamente, incluso en pequeñas dosis, a animales de sangre caliente. En contraposición a las dosis necesarias para una acción hipoglucémica, las dosis tóxicas de los nuevos compuestos definidos precedentemente se hallan en límites elevados, de forma que se alcanza un índice terapéutico favorable, al utilizar, como anti-diabéticos orales, los nuevos compuestos preparables

25. de acuerdo con la invención, o sus sales.

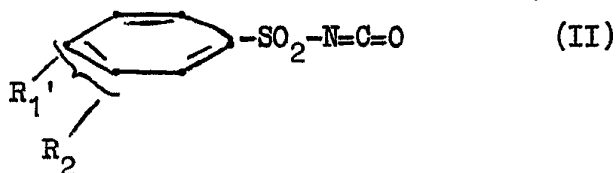
Los compuestos correspondientes a la fórmula general I con un grupo nitro como R_1 , son en especial adecuados, como productos intermedios, para la preparación de los compuestos correspondientes con un grupo amino como R_1 .



302128

5. Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un agente de condensación, un 1-amino-adamantano con un isocianato de arilsulfonilo que corresponde a la fórmula general II,

10.



15.

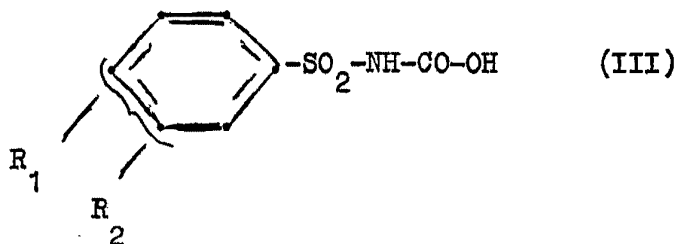
en la que

R_1' significa el grupo nitro, y
 R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula general I,

20.

o con un derivado funcional apto para reaccionar de un ácido N-arilsulfonilcarbámico que corresponde a la fórmula general III

25.



30.



302128

en la que

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada,

5. y en caso deseado se hidroliza parcialmente un producto de reacción obtenido en primer lugar, con un grupo alcanoilamino o alcoxicarbonilamino inferior R_1 para llegar al compuesto correspondiente con el grupo amino como R_1 , o en caso deseado se reduce un producto de reacción con un grupo nitro como R_1' o bien R_1 para llegar al compuesto correspondiente con el grupo amino como R_1 y/o en caso necesario
10. se hidroliza parcialmente una N-arilsulfonil-N'-(1-adamantil)-guanidina obtenida en primer lugar para llegar a la urea correspondiente. Como derivados funcionales capaces de reacción del ácido carbámico de la fórmula general III,
15. pueden entrar en consideración, por ejemplo sus ésteres alquílicos inferiores, en especial éster metílico y etílico, así como sus amidas, N-metil-amidas, N,N-dimetilamidas y N-acilamidas, es decir, por ejemplo N-aril-sulfonil-ureas, N-arilsulfonil-N'-metil-ureas,
20. N-arilsulfonil-N',N'-dimetil-ureas, N-arilsulfonil-N'-alcanoil-ureas, N-arilsulfonil-N'-benzoil-ureas y N,N'-bis-arilsulfonil-ureas sustituidas, correspondientes a las definiciones de R_1 y R_2 . Además pueden entrar en consideración, como derivados funcionales
25. aptos para reacción, de los ácidos carbámicos de la fórmula general III, sus nitrilos, es decir N-arilsulfonil-cianamidas, en su reacción en primer lugar con l-amino-adamantano, que forma las guanidinas arriba citadas, así como los haluros, en especial cloruros, a menos que R_1 esté materializado por el grupo amino.



302128

Las reacciones se realizan por ejemplo en caliente en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo éter, dioxano, benceno, clorobenceno, toluol, xilol, beta-metoxietanol o butanona. Las reacciones con isocianatos, ésteres de ácido carbámico o hureas también se pueden realizar en ausencia de disolventes o diluentes. En general tampoco se precisa ningún agente de condensación; pero en caso deseado se pueden utilizar como tales agentes, por ejemplo alcoholatos alcalinos. Como ulteriores agentes de condensación pueden utilizarse bases orgánicas terciarias en las reacciones con isocianatos; sin embargo los isocianatos, para la reacción con bases orgánicas terciarias, también se pueden alcanzar en forma de productos de adición.

En las reacciones con cloruros de ácido carbámico se utilizan como agentes de condensación, por ejemplo, especialmente bases orgánicas terciarias, como piridina, trietilamina o tributilamina. En las reacciones con (n-arilsulfonilcianamidas) nitrilos de ácido carbámico se utiliza como agente de condensación, por ejemplo ácido clorhídrico, o se utiliza en lugar del l-amino-adamantano libre, una sal, en especial su clorhidrato.

Caso que, se obtengan, como productos de reacción, compuestos con el grupo nitro como R_1' o bien R_1 , se efectua en caso deseado su reducción, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney o paladio sobre carbono en un disolvente orgánico, como dimetilformamida, dioxano o acetato de etilo.

En los compuestos de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes de la



302128

fórmula general III se materializa R_1 , por ejemplo mediante el radical formamido, acetamido, metoxicarbonil-amino o etoxicarbonilamino, el grupo nitro o el grupo amino.

5. R_2 es, por ejemplo hidrógeno, fluor, cloro o bromo, el radical trifluometilo, metoxi, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

- Los nuevos compuestos preparables, según la invención pueden aplicarse al hombre, como tales o en forma de sus sales, por ejemplo sales de amonio o alcalinas o sales con bases orgánicas sin reparos farmacológicamente, o bien en presencia de materias, que dan lugar a la formación de sal, como por ejemplo carbonatos alcalinos y bicarbonatos alcalinos, como antidiabéticos orales para el tratamiento de la Diabetes mellitus, para lo cual se administran oralmente en las formas unitarias de dosis usuales.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos, sin embargo no significan en ningún modo las únicas formas de realización del procedimiento según la invención. Las partes significan partes en peso, estas se comportan con respecto a las partes en volumen, como el gramo al cm^3 . Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 20.

25.

EJEMPLO 1.

a) A 15,1 partes de l-amino-adamantano, disuelto en 60 partes en volumen de toluol absoluto, se ceden 22,8 partes de isocianato de p-nitro-fenilsulfonilo (punto de ebullición $0,02$ 145°) en 60 partes de volumen



de toluol absoluto. Tras el cese de la reacción exotérmica, la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 2 horas. La solución enfriada se concentra bajo vacío y los cristales obtenidos se filtran a la trompa. Recristaliza en etanol, y la N-(p-nitro-fenil-sulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea pura funde a 169-170°.

10. b) 37,9 partes del compuesto nitro anterior se transforman, por ejemplo en el compuesto amino correspondiente, al disolver en 300 partes en volumen de dimetilformamida o dioxano y se hidrogena a presión normal hasta finalizar la fijación de hidrógeno en presencia de 20 partes de níquel Raney (aproximadamente 37 horas). Luego se filtra el catalizador, la solución se concentra bajo vacío y el residuo oleoso se trata con agua. Los cristales se filtran a la trompa y recristalizan en metanol. La N-(p-amino-fenilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea pura funde a 179° bajo descomposición.

15. Se obtienen en forma análoga
20. la N-(p-amino-m-tolilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea, la N-(m-amino-p-cloro-fenilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea.

25. c) En forma análoga se obtiene bajo utilización de la misma dosis de isocianato de m-nitro-fenilsulfonilo, la N-(m-nitro-fenilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea y de ello, según b) la N-(m-amino-fenilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea.

d) Igualmente en forma análoga a a) se obtiene bajo utilización de 24,2 partes de isocianato de N-(m-nitro-



3-2128

-p-tolilsulfonilo, la N-(m-nitro-p-tolilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea, punto de fusión 162º, y de ello, según b) la N-(m-amino-p-tolilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea.

5. EJEMPLO 2.

26,0 partes de N-(p-nitro-fenilsulfonil)-metil-uretano en 500 partes de volumen de dioxano y 15,1 partes de 1-amino-adamantano en 100 partes de volumen de dioxano constituyen primero la sal, que mediante 3 horas aproximadas de calentamiento bajo destilación constante del metanol formado se transforma en N-(p-nitro-fenilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea. El producto reaccional, tras concentración y recristalización en etanol funde a 169-170º y es idéntico a la sustancia descrita en el ejemplo 1.

15. EJEMPLO 3.

A 24,6 partes de p-(nitro-fenilsulfonil)-urea en 500 partes en volumen de dioxano se adicionan 15,1 partes de 1-amino-adamantano en 100 partes en volumen de dioxano, después de lo cual precipita seguidamente la sal. La mezcla reaccional se hierve bajo buena agitación y a reflujo hasta que no se desprende más amoníaco, luego se concentra bajo vacío y el residuo recristaliza en metanol. La N-p-(nitro-fenilsulfonil)-N'-(1-adamantil)-urea es idéntica a la de los ejemplos 1 y 2 y funde a 169-170º.

= . =



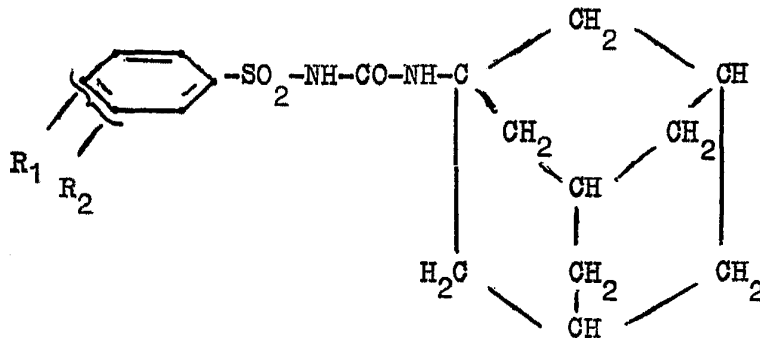
302,28

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 8861/63 del 16 de julio de 1.963.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonil-ureas N'-sustituídas, de la fórmula general I

10.



15.

en la que

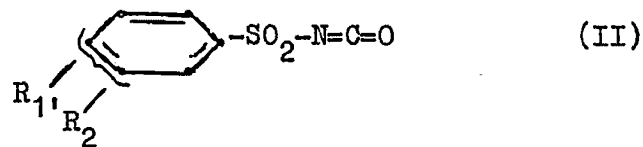
- 20. R₁ significa un radical alcanoilamino o alcoxycarbonilamino inferior, el grupo nitro o el grupo amino y
- R₂ significa hidrógeno, halógeno, el radical trifluometilo o un radical alquilo o alcoxi inferior,



302128

caracterizado porque se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un agente de condensación, 1-amino-adamantano con un isocianato de arilsulfonilo correspondiente a la fórmula general II,

5.



10.

en la que

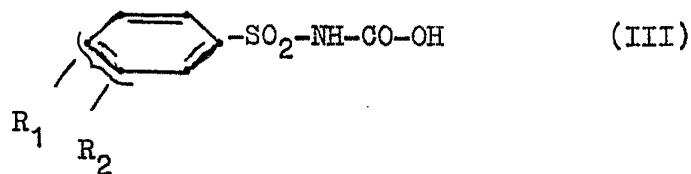
R_1' significa el grupo nitro y

R_2 tiene la significación arriba indicada,

15.

o con un derivado funcional capaz de reaccionar de un ácido N-aril-sulfonilcarbámico correspondiente a la fórmula general III,

20.



en la que

25.

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, en caso deseado un producto reaccional obtenido en primer lugar se hidroliza parcialmente con un grupo alcanoilamino o alcocarbonilamino inferior R_1 para llegar al compuesto correspondiente con un grupo amino R_1 o en caso deseado se reduce un producto reaccional con un grupo nitro como

30.



302.28

R₁ o bien R₁ para llegar al compuesto correspondiente con el grupo amino R₁ y/o en caso necesario se hidroliza parcialmente una N-arilsulfonil-N'-(1-adamantil)-guanidina obtenida en primer lugar, para llegar a la urea correspondiente.

5.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonil-ureas N'-sustituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 15 de julio de 1964.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.