

307941

PATENTE DE INVENCION

Case 1911
37/LL/WK.



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos del ácido sulfonil-carbámico".

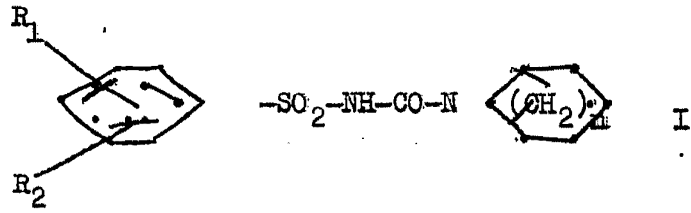
=====
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos del ácido sulfonil-carbámico de fórmula I,

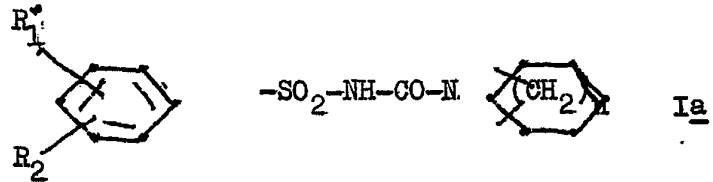
5.

307941



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical amino primario o radical acetilamino, R_2 significa un radical metilo o un átomo halógeno y n significa 2 o 3.

5. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de la fórmula Ia,

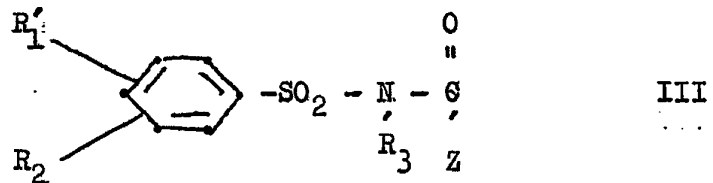


en la que R_2 y n tienen los significados arriba indicados y R'_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical acetilamino, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

10.



en la que n tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula III,





- en la que o bien R_3 significa un átomo de hidrógeno y Z significa un radical capaz de ser disociado, bajo las condiciones de la reacción, juntamente con el átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno de dicho compuesto de fórmula II, o Z y R_3 juntas significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, y R'_1 y R_2 tienen los significados antes indicados. Debe tenerse presente que los compuestos de fórmula I en los que R_1 significa $-NH_2$ pueden obtenerse mediante saponificación del compuesto acetilamínico correspondiente.
- 5.
- 10.

Son ejemplos de radicales Z en la fórmula III capaces de ser disociados los radicales hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), halógeno, amino o acetilamino.

- 15:
- 20.
- 25.
- 30.

Un método para efectuar el procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar notropano o granatanina (también denominados 8-azabicyclo [3,2,1]-octano y 9-azabicyclo [3,3,1] nonano respectivamente) y un compuesto III en un disolvente orgánico anhídrido inerte, por ejemplo benceno absoluto o tolueno absoluto, y separar el disolvente por destilación de la solución en el transcurso de 2 a 3 horas, añadiéndose continuamente disolvente fresco de modo que se mantenga el volumen inicial. Se aísla el producto final en forma de por sí conocida y se purifica mediante cristalización.

Quando se usa un isocianato sulfónico como material de partida III puede efectuarse el procedimiento por ejemplo añadiendo lentamente a la temperatura ambiente notropano o granatanina, disueltos en



- benceno absoluto o tolueno absoluto, a una solución del isocianato sulfonílico, por ejemplo isocianato p-clorobenceno-, p-fluorobenceno-, acetilamino-benceno- o acetilbenceno-sulfónico, disuelto en una
5. cantidad adicional del mismo disolvente. Con el fin de completar la reacción, se deja reposar la mezcla de la reacción durante algún tiempo o se calienta ligeramente, luego se aísla y purifica el producto final en forma de por sí conocida.
10. Cuando se usa un derivado de urea sulfónica (amida del ácido benceno-sulfonil-carbámico) como material inicial de fórmula III puede efectuarse el procedimiento del invento calentando hasta 100-140°C una mezcla del derivado de urea sulfónica,
15. por ejemplo urea N^1 -(p-clorobenceno-sulfonil)- N^2 -acetilica, y nortropano o granatanina en tolueno absoluto o xileno absoluto durante 1 a 2 horas, preferentemente en una atmosfera de nitrógeno, separándose luego el disolvente y aislándose y purificándose el
20. compuesto resultante en forma de por sí conocida.
- Los compuestos de fórmula I tienen valiosas propiedades farmacodinámicas mientras que su toxicidad es baja. En ensayos efectuados sobre animales con los compuestos de fórmula I indicados en los
25. Ejemplos se encontró que los compuestos administrados en dosis pequeñas tienen un pronunciado efecto de disminución del azúcar en la sangre de una duración adecuada y que su tolerancia es buena; por lo tanto, su uso está indicado en la terapia como anti-
30. diabéticos, por ejemplo para administración oral en el

307941



tratamiento de Diabetes mellitus.

5. Se ha encontrado que los compuestos 8-(p-tolil-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1] octano y 8-(p-clorobenceno-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1] octano tienen un efecto especialmente pronunciado de disminución del azúcar de la sangre.

10. Los compuestos de fórmula I pueden usarse para aplicación peroral en forma de tabletas, grageas, cápsulas o jarabe. Con el fin de producir preparaciones medicinales se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes: fosfato dicálcico, celulosa metilica, talco, ácido esteárico, ácido sórbico.
15. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes sintéticas y colorantes o aromatizantes.

20. Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula I.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

25. EJEMPLO 1 -
8-(p-tolil-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1] octano.

30. Se separa el disolvente por destilación de una solución de 4.9 g de éster etílico del ácido p-tolueno-sulfonil-carbámico y 2.2 g de nortropano en 200 cc de benceno absoluto a 100° en el transcurso de 3 horas



- anadiendo simultáneamente benceno fresco de modo que se mantenga el volumen inicial. De este modo se separa el etanol que resulta durante la reacción. Luego se separa el benceno completamente por destilación a 15 mm Hg y se hace cristalizar el residuo sólido de benceno/éter de petróleo. Después de recrystalizar de benceno y dioxano el compuesto funde a 135-137°.

EJEMPLO 2 -

10. 8-(p-clorobenceno-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1]octano.

Este compuesto se obtiene de 5.3 g de éster etílico del ácido p-cloro-benceno-sulfonil-carbámico y 2.2 g de nortropano en 200 cc de benceno absoluto en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se efectúa la purificación recrystalizando dos veces el residuo sólido, obtenido después de evaporar el benceno, de etanol/éter. Punto de fusión 178-180°.

EJEMPLO 3 -

20. 8-(3-acetilamino-4-metil-benceno-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1]octano.

Se calienta hasta ebullición durante 4 horas una suspensión de 6.0 g de éster etílico del ácido 3-acetilamino-4-metil-benceno-sulfonil-carbámico y 2.2 g de nortropano en 200 cc de benceno absoluto, con lo cual se forma un precipitado oleoso. Después de enfriar a la temperatura ambiente se decanta el benceno y se añade una pequeña cantidad de etanol al residuo oleoso, con lo cual cristaliza el 8-(3-acetilamino-4-metil-benceno-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1] octano. Punto de fusión 229-230°.

307941¹⁸



EJEMPLO 4 -

8-(3-amino-4-metil-benceno-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1]octano.

5. Este compuesto se produce por saponificación de 8-(3-acetilamino-4-metil-benceno-sulfonil-carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1]octano con solución de hidróxido sódico 3N. Este compuesto se aísla mediante acidificación con ácido acético a un valor pH aproximadamente 5.5 y filtración. El compuesto no cristalizó.

10. EJEMPLO 5 -

8-(p-tolil-sulfonil carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1] octano.

15. Se añade lentamente una solución de 1,7 g de nortropano en 40 cc de benceno absoluto a una solución de 3.0 g de isocianato p-tolueno-sulfonílico en 100 cc de benceno absoluto a la temperatura ambiente mientras se agita. Se deja reposar la mezcla de la reacción durante algún tiempo y luego se evapora el benceno a 15 mm Hg. Se recristaliza el residuo sólido primero de benceno/éter de petróleo y luego de benceno y dioxano. Punto de fusión 135-137º.

20. EJEMPLO 6 -

8-(p-clorobenceno-sulfonil carbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1]octano.

25. Se añaden por gotas 1.1 g de nortropano en 40 cc de benceno absoluto a una solución de 2.2 g de isocianato p-clorobenceno-sulfonílico en 60 cc de benceno absoluto mientras se agita en el transcurso de 45 minutos. Con el fin de completar la reacción se calienta hasta 80º durante 4 horas mientras

30.

30794



se sigue agitando. Luego se separa el benceno a 15 mm Hg. Se recristaliza dos veces el residuo sólido resultante de etanol/éter. Punto de fusión 178-180°.

EJEMPLO 7 -

5. 8-(p-clorobenceno-sulfonilcarbamoil)-8-azabicyclo [3,2,1]octano.

Se calienta hasta 130-140° en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas una mezcla de 3.5 g de urea N¹-(p-clorobenceno-sulfonil)-N²-acetilica (producida de urea p-clorobenceno-sulfonilica y anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico; punto de fusión 160-161°) y 1.4 g de nortropano en 8 cc de xileno absoluto. Luego se separa el xileno por destilación a 15 mm Hg y se tritura el residuo sólido con agua. Se filtra y se recristaliza el residuo del filtro de etanol/éter después de secar durante corto tiempo. Punto de fusión 178-180°.

EJEMPLO 8 -

20. 9-(p-clorobenceno-sulfonil-carbamoil)-9-azabicyclo [3,3,1]nonano.

Se separa el disolvente por destilación de una solución de 4.3 g de 9-azabicyclo [3,3,1]nonano y 9.1 g de éster etílico del ácido p-cloro-benceno-sulfonil-carbámico en 200 cc de benceno absoluto a 100° en el transcurso de 3 horas mientras se añade simultáneamente benceno fresco de modo que se mantenga el volumen inicial. De este modo se separa el etanol que resulta durante la reacción. Luego se destila el benceno completamente en un vacío de trompa de agua y se hace cristalizar el residuo sólido de

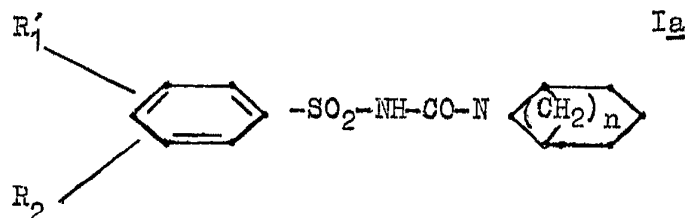


etanol. Después de recristalizar de etanol el compuesto funde a 156-158°.

NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en 10. Suiza con fecha 9 de enero de 1.964, bajo el número 222/64, acogándose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 15. 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS DEL ACIDO SULFONIL-CARBAMICO"; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1a- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos del ácido sulfonil-carbámico" del fórmula Ia,

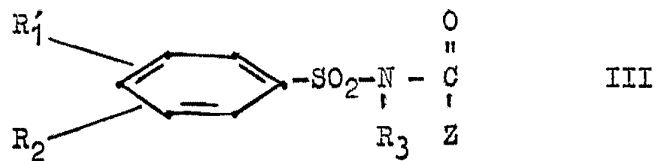


25. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o el radical acetilamino, R₂ significa un radical metilo o un átomo halógeno y n significa 2 o 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

en la que n tiene el significado antes indicado, con un compuesto de fórmula III,



5. en la que o bien R_3 significa un átomo de hidrógeno y Z significa un radical capaz de ser dissociado, bajo las condiciones de la reacción, juntamente con el átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno de dicho compuesto de fórmula II, o Z y R_3 juntas significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, y R'_1 y R_2 tienen los significados antes indicados.
- 10.

2ª.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos del ácido sulfonil-carbámico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

8 ENE 1965

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ AZEBO Y MODEY