



31 0984

Case 1963t

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

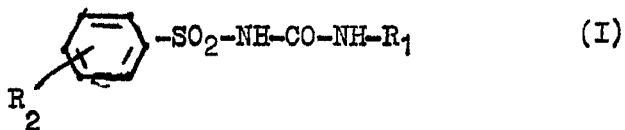
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-ARILSULFONIL-UREAS N'-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GIEGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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





310984

en la que

R₁ significa el radical triciclo $\left[4.3.1.1^{3.8}\right]$ undec-
-3-ílico

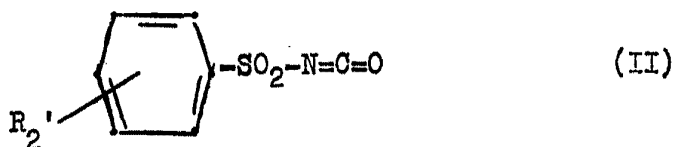
R₂ significa hidrógeno, halógeno, un radical al-
kílico, alkenílico o alcoxi inferior con
5. 3 átomos de carbono a lo sumo cada uno, el
grupo metililo, acetilo o amino, o en común
con el radical fenílico, el radical 5,6,8-te-
trahidro-naftil-(2),

10. ejercen una fuerte acción hipoglicémica en aplicación oral
o parentérica en los animales de sangre caliente ya en dosis
sumamente pequeñas. La elevada actividad es más sorprenden-
te que en las series de N-arilsulfonil-N'-alkilureas cono-
cidas, en las que es de determinar la más fuerte acción ya
en compuestos con radicales alkílicos de 3-4 átomos de
15. carbono. En contraposición a las dosis requeridas para una
acción hipoglicémica, las dosis tóxicas de los nuevos
compuestos precedentemente definidos se hallan todavía más
arriba que en los antidiabéticos orales conocidos. Por ello
se da un índice terapéutico extremadamente más favo-
20. rable en la utilización de los nuevos compuestos pre-
parables de acuerdo con la invención o sus sales como
antidiabéticos orales.

Para la preparación de los nuevos compuestos de
la fórmula general I, se hace reaccionar eventualmente
25. en presencia de un agente de condensación una tri-
ciclo $\left[4.3.1.1^{3.8}\right]$ undecan-3-amina con un isocianato
arilsulfonílico correspondiente a la fórmula general II



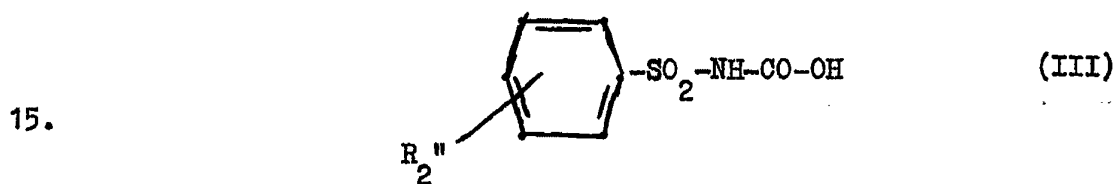
310984



5. en la que

R_2' corresponde a la definición para R_2 en la fórmula I con excepción del grupo amino o significa el grupo nitro,

10. o con un derivado original capaz de reacción de un ácido N-arilsulfonilcarbámico que corresponde a la fórmula general III



en la que

20. R_2'' tiene la significación antes indicada de R_2 o significa el grupo nitro, un grupo alcóxicarbonilamino o alcancóil-amínico inferior,



- y se hidroliza parcialmente, eventualmente un producto reaccional primeramente obtenido con un grupo R_2'' alcooilamínico o alcoxicarbonilamínico inferior para llegar al compuesto correspondiente de la fórmula general I con el grupo amino como R_2 o se reduce eventualmente un producto reaccional con un grupo nitro como R'_2 o bien R_2'' para llegar al compuesto correspondiente con el grupo amino, como R_2 y/o se hidroliza parcialmente en caso requerido una N-arilsulfonil-N'-tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-guanidina primeramente obtenida para llegar a la urea correspondiente.

- La tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina utilizada como material de partida, de acuerdo con la invención, en un nuevo compuesto, que puede prepararse en la forma descrita en el ejemplo 1 a partir del ácido tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-carboxílico conocido sobre su amida y el isocianato tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-ílico.

- Como derivados funcionales capaces de reacción de los ácidos carbámicos de la fórmula general III, pueden entrar en consideración por ejemplo sus ésteres alquílicos inferiores, en especial el éster metílico y etílico, así como sus amidas, N-metil-amidas, N,N-dimetilamidas y N-acilamidas, es decir por ejemplo N-arilsulfonil-urea, N-arilsulfonil-N'-metil-ureas, N-arilsulfonil-N',N'-dimetil-ureas, N-arilsulfonil-N'-alcanoil-ureas, N-arilsulfonil-N'-benzoil-ureas y N,N'-bis-arilsulfonil-ureas substituídas que corresponden a la definición de R_2'' .

Además, pueden entrar en consideración como deriva-



- dos funcionales aptos para reacción de los ácidos carbámicos de la fórmula general III, sus nitrilos, es decir-N-arilsulfonil-cianamidas, en cuya reacción con triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina se originan primero
5. las guanidinas arriba citadas, así como los haluros, en especial cloruros, en tanto que Rⁿ₂ no esté personalizado por el grupo amino, un grupo alcanoilamínico o alcoxicarbonilamínico inferior. Las reacciones se realizan por ejemplo en caliente en disolventes inertes, como por ejemplo éter, dioxano, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, beta-metoxi-etanol o butanona. Las reacciones con isocianatos, ésteres de ácido carboamínico o ureas pueden realizarse también en ausencia de disolventes o diluentes. Tampoco se precisan en general agentes de condensación; pero en caso deseado pueden utilizarse como
10. tales agentes, por ejemplo alcoholatos alcalinos. Como otros agentes de condensación pueden utilizarse en las reacciones con isocianato, las bases orgánicas terciarias; los isocianatos también pueden sin embargo venir a reacción en forma de productos de adición con bases orgánicas terciarias.
15. 20.

- En las reacciones con cloruros de ácido carbámico se utilizan como agentes de condensación, por ejemplo asimismo bases orgánicas terciarias, como piridina, trietilamina o tributilamina. En las reacciones con nitrilos de ácido carbámico (N-arilsulfonil-cianamidas) se utiliza como agente de condensación, por ejemplo ácido clorhídrico, o se utiliza en lugar del triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina libre, una sal, en especial el clorhidrato de la misma.
25. 30.



- En tanto que se obtenga como productos reaccionables, compuestos con el grupo nitro como R'_2 o bien R''_2 , se efectúa en caso deseado la reacción del mismo, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en presencia
5. de níquel Raney o paladio sobre carbono en un disolvente orgánico, como dimetilformamida, dioxano o acetato atílico.
- En los compuestos de la fórmula general I R_2 está representado, por ejemplo, por hidrógeno, cloro, fluor, bromo, el radical metílico, etílico, propílico, isopropílico, vinílico, alílico, metoxi, etoxi, N-propoxi, isopropoxi, acetílico o de metiltio o el grupo amínico.
- 10.
- En las materias de partida correspondientes de la fórmula II y III y los productos intermediarios obtenidos de las reacciones de condensación ejecutadas, el sustituyente R'_2 puede ser asimismo el grupo nitro o bien R''_2 puede ser también el grupo formamido, acetamido, metoxicarbonilamino, etoxicarbonil-amino.
- 15.
- Los nuevos compuestos preparables, de acuerdo con la invención, pueden aplicarse como tales o en forma de sus sales, por ejemplo de amonio o alcalinas o sales con bases orgánicas tolerables farmacológicamente -por ejemplo en presencia de materias que aprovechan la ocasión para
20. la formación de sal, como por ejemplo carbonatos y bicarbonatos alcalinos- en los hombres como antidiabéticos orales para el tratamiento de la Diabetes mellitus, por lo que se administran oralmente en las formas unitarias usuales de dosis.
- 25.



- Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. La dosis diaria se halla entre 25,0 y 600 miligramos para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis adecuadas, como grageas, tabletas,
5. contienen de preferencia 50-500 miligramos de una materia activa de acuerdo con la invención y precisamente del 20 al 80% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con materias de soporte sólidas, en forma de polvo,
10. como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina además polvos de laminaria o polvos de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles ("Carbowax") de pesos moleculares adecuados para formar tabletas o para núcleos de grageas. Los últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo, todavía goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico,
15. o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para indicar diferentes dosis de materia activa.
- 20.

- Los ejemplos siguientes explican más de cerca la
25. preparación de los nuevos compuestos, sin embargo no representan en ninguna forma las únicas formas de realización del procedimiento, de acuerdo con la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1.

5. a) 58,0 g (0,3 moles) del ácido triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-carboxílico se calientan a reflujo durante 45 minutos en 350 cc de cloruro de tionilo recién destilado. El residuo obtenido mediante destilación del reactivo excedente se trata con 500 cc de benceno absoluto, la solución se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve a continuación en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto. La solución obtenida del cloruro de ácido bruto
10. se instila gota a gota en 50 cc de una solución amoniacal acuosa, saturada a 0°, con lo que se precipita la amida. Tras la dilución con 1000 cc de agua se filtra, el género del filtro se lava tres veces con 200 cc, cada vez, de agua fría y se fija en cloruro de metileno. Esta solución
15. se seca sobre sulfato magnésico, se evapora y el residuo recristaliza en ciclohexano/benceno, con lo que se obtiene la amida del ácido triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-carboxílico, de punto de fusión 166-168°.
20. b) 50,0 g (0,26 moles) de la amida obtenida según a), se ceden a 5° a una mezcla de 62 g de hidróxido sódico, 520 cc de agua destilada y 49,5 g (0,31 moles) de bromo, con lo que la temperatura se eleva a 10°. La emulsión lechosa amarilla se agita primero durante 10 minutos a 5° y luego durante una hora a 80°. Tras el enfriado se vierte
25. la mezcla reaccional en 500 cc de agua fría, se filtra el precipitado de color amarillo, se le lava tres veces con 100 cc, cada vez, de agua fría y se disuelve a continuación en 500 cc de cloruro metilénico. La solución así obtenida se lava



con 200 cc de ácido clorhídrico 2n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Tras la recristalización del residuo en etanol se obtiene el isocianato triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-ílico de punto de fusión 144-146°.

5. c) 29,0 g (0,152 moles) del isocianato obtenido según b) se calientan a reflujo durante tres horas en 400 cc de ácido clorhídrico 2n y 200 cc de dioxano. Luego el dioxano se destila, la fase ácido-acuosa que permanece, se lava primero con éter y luego se regula alcalina en 500 cc de éter fresco con lejía de sosa concentrada y se extrae dos veces con 500 cc, cada vez, de éter. Los extractos de éter de la fase alcalina se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se sublima a 0,01 Torr. y 110° y con ello se obtiene la triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina de punto de fusión 191-193°, pK en metoxietanol 955.
10. d) 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina disuélvense en 100 cc de toluol absoluto y se trata con isocianato p-toluolsulfónico. El producto reaccional se separa por cristalización después de algún tiempo. La mezcla reaccional se trata con éter de petróleo, el producto reaccional se filtra y se lava con éter. Recristaliza en metanol. La N-(p-tolilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea pura funde a 174-176°.
15. e) 3,6 g de N-(p-tolilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea se disuelven en 25 cc de acetona y se trata con 0,8 g de dietilamina. La sal dietilamínica deseada de la N-(p-tolilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-
- 20.
- 25.



-urea se separa por cristalización en el acto. Se filtra y se seca en vacío. Funde a 124-125°.

EJEMPLO 2.

5. Análogamente al ejemplo 1d se obtiene a partir de 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina y 21,8 g de isocianato p-cloro-fenilsulfonílico, la N-p-cloro-fenilsulfonil-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 154-155°.

EJEMPLO 3.

10. Análogamente al ejemplo 1d se obtiene a partir de 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina y 20,1 g de isocianato p-fluoro-fenilsulfonílico, la N-(p-fluor-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 164,5-166°.

EJEMPLO 4.

20. A partir de 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina y 18,3 g de isocianato fenilsulfonílico se obtiene análogamente al ejemplo 1d, la N-fenilsulfonil-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 164-166°.

EJEMPLO 5.

25. A 24,3 g de N-(p-tolilsulfonil)-etiluretano (punto de fusión 82-83°) disueltos en 600 cc de dioxano, se ceden 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina en 200 cc de dioxano con lo que se origina una pasta cristalina espesa. Luego la mezcla reaccional se calienta



hasta ebullición con lo que se destila el alcohol puesto en libertad y la pasta cristalina se transforma paulatinamente en una solución. Tras aproximadamente 3 horas se concentra la solución en vacío. El residuo recristaliza en metanol, con lo cual la N-(p-tolilsulfonyl)-N'-tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-yl)-urea funde a 174-176°. Es idéntica con el producto del ejemplo 1d.

EJEMPLO 6.

10. 24,95 g de N-(p-cloro-fenilsulfonyl)-metiluretano en 500 cc de dioxano se tratan con 16,5 g de tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina en 200 cc de dioxano y se calienta hasta ebullición, hasta que la sal formada se halla en solución. Luego se destila permanentemente el metanol. Después la mezcla reaccional se evapora bajo vacío hasta sequedad y el residuo recristaliza en metanol. La N-(p-cloro-fenilsulfonyl)-N'-tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-yl)-urea es idéntica con el producto del ejemplo 2 y funde a 154-155°.
- 15.

EJEMPLO 7.

20. Análogamente al ejemplo 6 se obtiene a partir de 24,5 g de N-(p-metoxi-fenilsulfonyl)-metiluretano y 16,5 g de tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina, la N-(p-metoxi-fenilsulfonyl)-N'-(tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-yl)-urea, de punto de fusión 166-167,5°.

25. EJEMPLO 8.

- a) A 21,4 g de p-tolilsulfonylurea en 500 cc de dioxano se ceden 16,5 g de tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina en 200 cc de dioxano y la mezcla se calienta



bajo agitación hasta ebullición, con lo que bajo desdoblamiento de amoníaco se lleva en solución la sal primeramente precipitada. Tras finalizar el desarrollo de amoníaco, la solución se concentra bajo vacío. El residuo es recristalizado en metanol y da la N-(p-tolilsulfonyl)-N'-(tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, idéntica a aquellas de los ejemplos 1d y 5.

5. b) Análogamente al ejemplo 8a, se obtiene a partir de 23,45 g de p-cloro-fenilsulfonyl-urea y 16,5 g de tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina, la N-(p-cloro-fenilsulfonyl)-N'-(tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea (punto de fusión 154-155°), idéntica con la del ejemplo 2.

EJEMPLO 9.

15. 21,5 g de p-amino-fenilsulfonylurea se disuelven en 400 cc de dioxano y se ceden a 16,5 g de tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina en 400 cc de dioxano. La sal con ello originada precipita cristalina. Se calienta bajo agitación intensiva hasta ebullición, con lo que se desprende amoníaco y el precipitado cristalino se lleva poco a poco a solución. Tras finalizar el desprendimiento de amoníaco se concentra la solución. El residuo se disuelve frío en acetona, se separa mediante filtración de los restos insolubles y se vierte sobre 200 cc de lejía de sosa 2n. Tras la destilación de la acetona se nucha la sal sódica originada. Luego la

20.

25.



sal sódica se disuelve en 200 cc de alcohol al 50% y se vierte bajo agitación sobre 50 cc de ácido acético glacial. La N-(p-aminofenil-sulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea obtenida mediante filtración y secado se descompone a 173°.

5.

EJEMPLO 10.

Análogamente al ejemplo 8a, se obtiene a partir de 24,2 g de (p-acetil-fenilsulfonil)-urea y 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina, la N-(p-acetil-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea pura, de punto de fusión 153-156° en metanol.

10.

Asimismo análogamente al ejemplo 8a, se obtiene bajo utilización de 23,45 g de N-(m-cloro-fenilsulfonil)-urea (punto de fusión 170-172°), la N-(m-cloro-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 169-169,5°;

15.

Bajo utilización de 23,45 g de N-(o-cloro-fenilsulfonil)-urea (punto de fusión 169-170°), la N-(o-cloro-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 164-167°;

20.

Bajo utilización de 24,4 g de N-(p-etoxi-fenil-sulfonil)-urea (punto de fusión 197-199°), la N-(p-etoxi-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 161-162°.

25.

Y bajo utilización de 24,6 g de N-(p-metiltio-fenilsulfonil)-urea (punto de fusión 180-181°), la N-(p-metiltio-fenilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 172-174°.

310084

EJEMPLO 11.

5. Análogamente al ejemplo 1d, se obtiene a partir de 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina con 23,7 g de isocianato [5,6,7,8-tetrahidronaftil-(2)-sulfonílico] (punto de ebullición 132-134^o/0,01 Torr.), la N-[5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(2)-sulfonil]-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea, de punto de fusión 178-179^o.

EJEMPLO 12.

10.

23,4 g de cloruro del ácido p-tolilsulfonilcarbámico se ceden a 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina en 100 cc de tolueno absoluto bajo adición de 9 g de piridina y a continuación se calienta a reflujo durante media hora. Luego se concentra en vacío.

15. La pasta cristalina que permanece se lava dos veces con 25 cc, cada vez, de ácido clorhídrico 2n. Tras la recristalización en metanol. La N-(p-tolilsulfonil)-N'-(triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea pura funde a 174-176^o.

20. EJEMPLO 13.

- a) 25. A 16,5 g de triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina, disuelta en 60 cc de tolueno absoluto, se ceden 22,8 g de isocianato p-nitro-fenilsulfonílico en 60 cc de tolueno absoluto y a continuación se calienta durante 2 horas a reflujo hasta ebullición. Tras el concentrado a la mitad de volumen y enfriado se filtra



la N-(p-nitro-fenilsulfonil)-N'-(tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea obtenida (punto de fusión 156°) y -como se describe bajo b)- se elabora luego directamente.

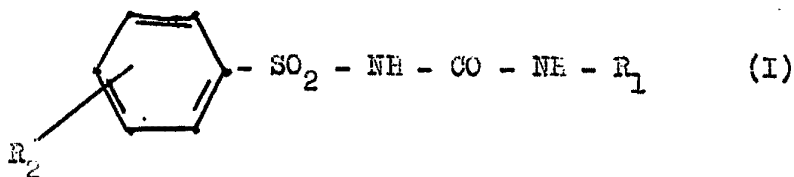
5. b) 39,4 g del nitro-compuesto arriba obtenido se disuelven en 300 cc de dimetilformamida y se hidrogena hasta finalizar la absorción de hidrógeno, en presencia de 20 g de níquel Raney y a presión normal. Luego se filtra el catalizador y se concentra la solución. Mediante
10. recristalización en metanol se obtiene la N-(p-amino-fenilsulfonil)-N'-tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-urea pura, que es idéntica a la descrita en el ejemplo 9.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 3978/64 del 26 de Marzo de 1964.

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



10.

en la que

R₁ significa el radical triciclo [4.3.1.1^{3.8}]undec-3-ílico y

R₂ significa hidrógeno, halógeno, un radical alquílico, alquenílico o alcoxi inferior con 3 átomos de carbono

15.

a lo sumo cada uno, el grupo metiltio, el grupo acetilo o el grupo amino, o junto con el radical fenílico, el radical 5,6,7,8-tetrahidronaftil-(2),

caracterizado porque la triciclo [4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina se hace reaccionar eventualmente en presencia de un agente

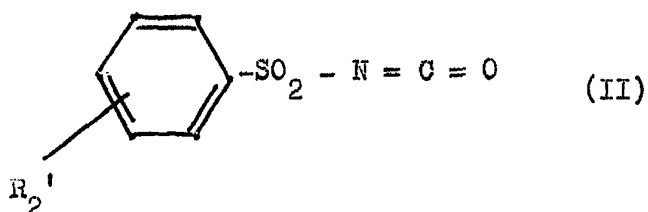
20.

de condensación con un isocianato arilsulfónico que corres-



ponde a la fórmula general II

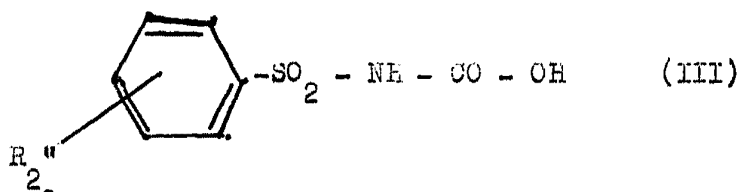
5.



10.

en la que R_2' corresponde a la definición de R_2 en la fórmula I con excepción del grupo amino o significa el grupo nitro,
o con un derivado funcional capaz de reacción de un ácido N-arilsulfonilcarbámico que corresponde a la fórmula general III

15.



20.

en la que R_2'' tiene la significación indicada antes para R_2 o significa el grupo nitro, un grupo alcanoilamino o alcóxicarbonilamino inferior,
y, si se desea, un producto reaccional primeramente obtenido



310984

- hidroliza parcialmente R_2 con un grupo alcanoilamino o alcocarbonilamino inferior para llegar al compuesto correspondiente de la fórmula general I con el grupo amino como R_2 o eventualmente un producto reaccional se reduce con un grupo nitro con R_2' o bien R_2'' para llegar al compuesto correspondiente con un grupo amino R_2 y/o en caso necesario una N-arilsulfonil-N'-(tricyclo[4.3.1.1^{3.8}]undec-3-il)-guanidina primeramente obtenida se hidroliza parcialmente para llegar a la urea correspondiente y, si se desee, los compuestos obtenidos de la fórmula I se transforman con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- 5.
- 10.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas N-aril-sulfoni-ureas N'-substituidas.

- Según se describe en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 15.

Madrid, a 25 de Marzo de 1965

J.R. GELICY, A.G.

p.a.

p.p. JAIME ISERN