

PATENTE DE INVENCION

Case 2235

37/KU/MK.
=====

332.749

25



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados de
la sulfonil úrea".

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

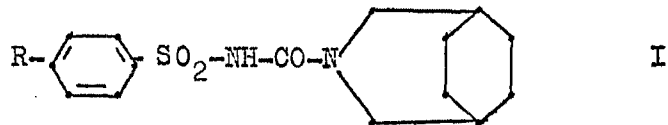
La presente invención se relaciona con nuevos derivados de sulfonil úrea y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de sulfonil úrea de fórmulas

5.



mula I,

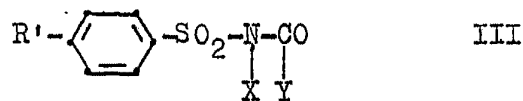


en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, o acilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, o el radical nitro, amino o acetilamino, y sus sales de metal alcalino, de metal alcalino terreo y de amonio.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de metal alcalino, de metal alcalino terreo y de amonio, caracterizado porque se hace reaccionar 3-azabicyclo[3,2,2]nonano de fórmula II



con un compuesto de fórmula III,



en la que R' tiene el mismo significado como R excepto que no puede significar un radical amino, y o X significa un átomo de hidrógeno e Y significa un radical alcoxi inferior, o X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo



- mo de nitrógeno, y, cuando se obtiene un compuesto -
de fórmula I en la que R significa un radical aceti-
lamino, y se desea un compuesto I en el que R signi-
fica un radical amino, se efectúa la hidrólisis, y -
5. cuando se requiere una sal de metal alcalino, de me-
tal alcalino terreo o de amonio, se efectúa la salifi-
cación.

- Son ejemplos de materiales inicia-
les de fórmula III los ésteres alquílicos inferiores,
10. especialmente el éster metílico y etílico, de un áci-
do bencenosulfonil-carbámico.

- Cuando X e Y en la fórmula III -
significan un segundo enlace entre el átomo de carbo-
no y el átomo de nitrógeno, los materiales iniciales
15. usados son los bencenosulfonil isocianatos.

El procedimiento puede, por ejem-
plo, efectuarse como sigue dependiendo del material
inicial usado:

- Se calienta hasta ebullición al -
20. reflujo durante 1 a 6 horas una solución de 3-azabi-
ciclo[3,2,2]nonao (si fuere necesario un exceso, has-
ta una molécula-gramo) y un éster del ácido benceno-
sulfonil-carbámico, por ejemplo 4-clorobenceno- y 4-
acetilamino-bencenosulfonil-carbámato de etilo, en un
25. disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno ab-
soluta, tolueno, xileno, dimetil formamida o acetoni-
trilo. Después de separar el disolvente, por ejemplo
mediante destilación o filtración, se disuelve el re-
siduo en un disolvente adecuado, por ejemplo éter mo-
30. nometílico de glicol o éter dimetílico de glicol, -



200

mientras se calienta. En algunos casos cristaliza al enfriar un compuesto de adición del compuesto de fórmula I con el 3-azabicyclo[3,2,2]nonano (fórmula II). Se disocia este compuesto de adición, el que puede -

5. opcionalmente ser purificado mediante cristalización, con un ácido mineral diluido, y seguidamente se purifica mediante cristalización, con lo cual se obtiene el producto final deseado de fórmula I.

Puede evitarse la formación de este compuesto de adición añadiendo algo de ácido acético glacial a la solución de la reacción arriba indicada. En este caso el producto final puede ser aislado directamente y purificado mediante cristalización.

10.

La reacción del compuesto II con el compuesto III también puede efectuarse sin disolvente, es decir mediante fusión.

15.

Cuando se usan bencenosulfonil isocianatos como materiales iniciales de fórmula III, se disuelve el bencenosulfonil isocianato en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto o tolueno, y se añade lentamente a la temperatura ambiente 3-azabicyclo[3,2,2]nonano disuelto en el mismo disolvente. Se mantiene la mezcla a 20-80°C durante media hora a tres horas con el fin de completar la reacción y seguidamente se sigue elaborando el producto final.

20.

25.

El compuesto de fórmula I, en la que R significa el radical amino, no puede obtenerse en la forma arriba descrita, pero puede obtenerse -

30.



del compuesto acetilamino producido por los métodos precedentes, disociando el radical acetilo mediante hidrólisis, preferentemente con un álcali acuoso.

5. Los compuestos del invento son -
compuestos sólidos y cristalinos a la temperatura ambiente; con amoníaco o un álcali forman sales cristalinas que son estables a la temperatura ambiente.

10. Los derivados heterocíclicos de -
sulfonil urea hasta ahora desconocidos, producidos -
de acuerdo con el presente invento, tienen propiedades farmacodinámicas variadas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas, perros) exhiben un marcado efecto de reducción del azúcar de la sangre que es de larga duración y que ocurre aún cuando se aplican los compuestos en dosis bajas. Además, los compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación con su efectividad.

15. Por lo tanto el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de -
20. Diabetes mellitus, en cuyo caso se aplican preferentemente per os en una dosificación diaria de 100 a -
1000 mg.

25. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales -
que son inertes y fisiológicamente aceptables. Son ejemplos de preparaciones medicinales adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Las preparaciones pueden contener adyuvantes, por ejemplo pirrolidona polivinílica, metil

30.



celulosa, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, y adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

5. Ejemplo de una preparación galénica: tabletas.

N-(4-clorobencenosulfonil)-3-

azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida

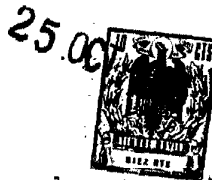
	(compuesto del Ejemplo 1)	0.100	g
	Estearato magnésico	0.0010	g
10.	Polivinil pirrolidona	0.0040	g
	Talco	0.0050	g
	Almidón de maíz	0.010	g
	Lactosa	0.038	g
	Aceite de dimetil-silicona	0.0005	g
15.	Polietilén glicol - 6000	<u>0.0015</u>	g
	para una tableta de	0.160	g

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

20. EJEMPLO 1: N-(4-clorobencenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

Se calienta hasta 75-80° mientras se agita durante 5 horas una solución de 25,0 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano y 26,4 g de 4-clorobenceno sulfonil-carbámato de etilo en 130 cc de benceno absoluto. Seguidamente se separa el benceno completamente por destilación a 15 mm de Hg y se disuelve el aceite amarillo obtenido como residuo en 1,2-dimetoxi-etano mientras se calienta, después de lo cual se obtiene el compuesto de adición de N-(4-clorobenceno

25.
30.



sulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida
3-azabicyclo[3,2,2]nonano en forma cristalina al enfriar la solución. P.F. 194-196° (descomp.) en 1,2-dimetoxietano.

5. Este compuesto de adición se disocia resolviéndolo en una pequeña cantidad de agua y acidificando la solución con ácido clorhídrico concentrado, después de lo cual precipita la N-(4-clorobenzenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida. P.F. 153-156° (descomp.) en tetracloruro de carbono.

10. Sal sódica: Se disuelven 10,0 g de N-(4-clorobencenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida en 200 cc de etanol absoluto mientras se calienta ligeramente. Se añade a esta solución mientras se calienta ligeramente (25°) una solución de 1,35 g de hidróxido sódico en 100 cc de etanol absoluto. Después de reposar durante aproximadamente 2 horas se separa la sal sódica precipitada por filtración, se lava 4 veces, cada vez con 100 cc de etanol absoluto/éter (1:1) y se seca en un alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

20. EJEMPLO 2: N-bencenosulfonil-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

25. Se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos una suspensión de 22,9 g de benzenosulfonil-carbámato de etilo y 12,5 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 250 cc de benceno. Se separa por filtración el compuesto de adición resultante de benzenosulfonil-carbámato de etilo y 3-azabicyclo
- 30.



Δ 3,2,27-nonano (P.F. 139-141°), se seca y se funde - en el vacío usual a 150° durante 20 minutos. Después de recristalizar el compuesto indicado en el título de cloruro etilénico éste tiene un P.F. de 195-197°.

5. (descomp.).

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga:

EJEMPLO 3: N-(4-toluenosulfonil)-3-azabicyclo/ Δ 3,2,27 nonano-3-carboxamida.

10.

Este compuesto se produce de 24,3 g de 4-toluenosulfonil-carbámato de etilo y 12,5 g de 3-azabicyclo/ Δ 3,2,27nonano. P.F. 150-152° (descomp.) en tetracloruro de carbono.

EJEMPLO 4: N-(4-metiltiobencenosulfonil)-3-azabicyclo

15.

/ Δ 3,2,27nonano-3-carboxamida.

Este compuesto se produce de 6,3 g de 3-azabicyclo/ Δ 3,2,27nonano y 13,7 g de 4-metiltiobencenosulfonil-carbámato de etilo. P.F. 134-136° - (descomp.) en tetracloruro de carbono.

20.

EJEMPLO 5: N-(4-acetilaminobencenosulfonil)-3-azabicyclo/ Δ 3,2,27nonano-3-carboxamida.

25.

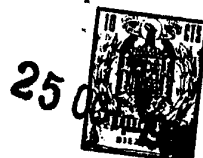
Este compuesto se produce de 44,0 g de 3-azabicyclo/ Δ 3,2,27nonano y 100,0 g de 4-acetilaminobencenosulfonil-carbámato de etilo. P.F. 237-239° (descomp) en acetonitrilo.

EJEMPLO 6: N-(4-bromobencenosulfonil)-3-azabicyclo

30.

/ Δ 3,2,27nonano-3-carboxamida.

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante 3 horas una solución de 30,8 g de 4-bromobencenosulfonil-carbámato de etil



- lo (P.F. 86-88°) y 25,0 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 100 cc de tolueno. Se separa por filtración - el material que precipita al enfriar, se divide el - producto bruto entre acetato de etilo y ácido clorhídrico al 5%. Se lava la fase de acetato de etilo -
5. con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta un aceite. Se cristaliza el aceite en éter. Después de recrystallizar el compuesto bruto en benceno éste tiene un P.F. de 127-130°.
- 10.

El compuesto siguiente se obtiene en forma análoga:

EJEMPLO 7: N-(4-etilbencenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

15. Este compuesto se produce de 25,7 g de 4-etilbencenosulfonil-carbámato de etilo (P.F. 50-54°) y 25,0 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano. P.F. 137-140° (descomp.) en éter y benceno.

EJEMPLO 8: N-(4-nitrobencenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

20. Se calienta hasta ebullición al - reflujo mientras se agita durante 3 horas una solución de 27,4 g de 4-nitrobencenosulfonil-carbámato - de etilo (P.F. 133-134°) y 25,0 g 3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 150 cc de tolueno. Se separa el producto bruto que precipita al enfriar la solución de la reacción por filtración. Se disuelve el material bruto en cloroformo y se extrae la solución con ácido clorhídrico al 5%. Se lava la fase de cloroformo con -
25. agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico
- 30.



y se concentra hasta un aceite. Se cristaliza el -
aceite en éter. Después de recrystalizar el compues
to indicado en el título en acetonitrilo éste tiene
un P.F. de 200-203° (descomp.).

5. EJEMPLO 9: N-(4-metoxibencenosulfonil)-3-azabicyclo
[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

10. Se calienta hasta ebullición al -
reflujo mientras se agita durante 5 horas una solu-
ción de 25,9 g de 4-metoxibencenosulfonil-carbámato
de etilo (P.F. 117-118°) y 25,0 g de 3-azabicyclo[3,
2,2]nonano en 250 cc de tolueno. Se concentra la -
solución caliente hasta un aceite en el vacío usual,
se disuelve el residuo resultante en cloruro etilénico
15. y se extrae la solución con ácido clorhídrico -
acuoso al 5%. Se lava la fase de cloruro etilénico
con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato só
dico, se filtra y se concentra hasta un aceite. Se
20. cristaliza el residuo aceitoso en éter y se recrystaliza
en tetracloruro de carbono. El compuesto in-
dicado en el título tiene un P.F. de 159-161° (descomp.)

EJEMPLO 10: N-(4-acetilbencenosulfonil)-3-azabicyclo
[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

25. Se calienta hasta ebullición al -
reflujo mientras se agita durante 3 horas y media -
una solución de 13,6 g de 4-acetilbencenosulfonil-car
bámato de etilo y 12,5 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano
en 100 cc de tolueno. Se evapora la solución en un
vacío, se divide el residuo entre benceno y ácido -
30. clorhídrico 2 N. Se lava la porción bencénica con -
agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico

25 OCT. 

y se concentra hasta un residuo cristalino. Después de recrystalizar el compuesto indicado en el título en benceno éste tiene un P.F. de 155-157° (descomp.).

EJEMPLO 11: N-(4-aminobencenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

5.

Se calienta hasta ebullición al -reflujo mientras se agita durante 3 horas una solución de 12,5 g de N-(4-acetilaminobencenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida y 4,9 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua. Se enfría la solución de la reacción, se acidifica débilmente con ácido clorhídrico acuoso al 10% y se separa el material precipitado por filtración. Se seca el producto bruto resultante y se recrystaliza en cloruro etilénico.

10.

15.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 187-190° (descomp.).

EJEMPLO 12: N-(4-toluenosulfonil)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano-3-carboxamida.

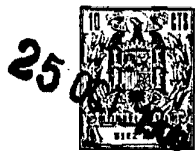
20.

Se añaden en porciones y en ausencia de humedad 7,0 g de isocianato 4-toluenosulfonílico en 24 cc de tolueno a una solución de 5,0 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 10 cc de tolueno. Después de calentar la mezcla de la reacción durante corto tiempo en un baño de maría, se evapora ésta hasta

25.

sequedad en un vacío. Se cristaliza el residuo cristalino en tetracloruro de carbono y después de recrystalizar una vez en el mismo disolvente se obtiene el compuesto indicado en el título con un P.F. de 150-152° (descomp.).

30.

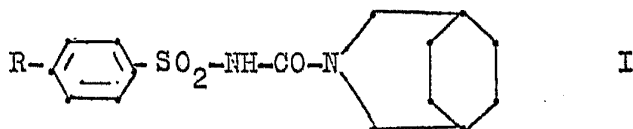


N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones

- 5. ciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patentes presentadas en Suiza con fechas 27 de octubre de 1965,
- 10. 10 de febrero de 1.966, 10 de mayo de 1.966 y 11 de julio de 1.966, bajo los número 14814/65, 1927/66 - 6798/66 y 10051/66, acogiéndose 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 In-
- 15. vención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA SULFONIL UREA"; caracterizándose por lo siguiente:

- 20. 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la sulfonil urea de fórmula I,

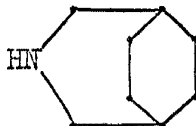


en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio o acilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, o el radical nitró, amino o acetilamino, caracterizado porque se hace reaccionar 3-azabicyclo[3,2,2]nonano de fórmula -

- 25.

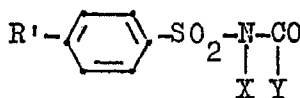


II,



II

con un compuesto de fórmula III,



III

5. en la que R' tiene el mismo significado como R excepto que no puede significar un radical amino, y o X significa un átomo de hidrógeno e Y significa un radical alcoxi inferior, o X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, y, cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en la que R significa un radical acetilamino, y se desea un compuesto I en el que R significa un radical amino, se efectúa la hidrólisis,
- 10.

- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción mediante calentamiento hasta ebullición al reflujo en un disolvente orgánico anhidro cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico.
- 15.

- 3ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la sulfonil urea; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 20.

25



Esta Memoria consta de catorce ho
jas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

25 OCT. 1966

SANDOZ, A. G.,

J. GOMEZ AZEBO Y MODEI

p. p. Firmado: F. Hernández Rúa