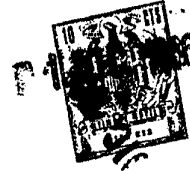


334008



PATENTE DE INVENCION

Case 2266/II .37/KU/AM.

Memoria Descriptiva

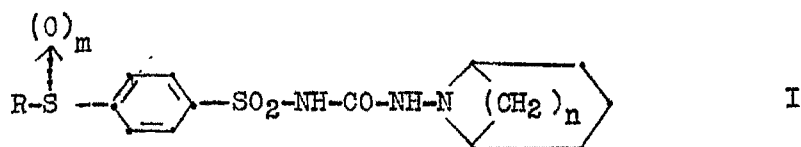
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UREAS BENCENOSULFONILICAS".

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

La presente invención se relaciona con nuevas ureas bencenosulfonílicas y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de urea sulfonílica de fórmula I,



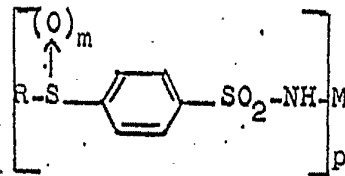


en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, n significa el número 2 o 3, y m significa el número 1 o 2, y sus sales de metal alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio.

5

La presente invención proporciona el siguiente procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de metal alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio:

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

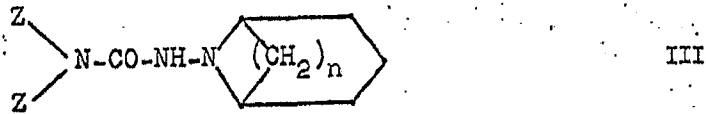
en la que R y m tienen los significados arriba indicados,

10

M significa el catión de un metal alcalino o metal de tierra alcalina, y p corresponde a la valencia de M,



con un compuesto de fórmula III,



en la que n tiene el significado arriba indicado,

y los dos símbolos

Z significan radicales aromáticos idénticos o

5

diferentes que pueden estar substituídos

opcionalmente y que pueden estar unidos por un

solo enlace, un radical metileno o etileno,

un átomo de oxígeno o de azufre,

o una

10

Z significa un átomo de hidrógeno y la otra

Z significa un radical nortropan-8-il o

9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il,

y se libera el compuesto I resultante de sus sales de metal

alcalino o de tierra de metal alcalina, y cuando se requiere una

15

sal de metal alcalino, de tierra de metal alcalina o de amonio,

se efectúa la salificación.

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse como sigue, dependiendo del material inicial usado:

Se disuelven cantidades equimolares de una sal de metal

20

alcalino o de tierra de metal alcalina, preferentemente la sal sódica,



de una bencenosulfonamida correspondientemente substituida de fórmula II y una semicarbazida de fórmula III, en la que n tiene el significado arriba indicado y las dos Z significan radicales aromáticos idénticos o diferentes que pueden opcionalmente estar substituidos y que pueden estar unidos por un solo enlace, un radical metileno o etileno o un átomo de oxígeno o de azufre, por ejemplo urea

5 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-11)-3,3-difenilicoa, en un disolvente, por ejemplo formamida dimetilica, y se calienta en un baño de aceite hasta aproximadamente 100°C. Sin embargo, también puede usarse un

10 exceso de la semicarbazida. En la mayoría de los casos la sal de metal alcalino o la sal de tierra de metal alcalina del compuesto I :

cristaliza al enfriar y después de ser aislada puede convertirse en el compuesto I mediante acidificación. Cuando no ocurre la cristalización puede, por ejemplo, concentrarse la solución hasta la

15 mitad de su volumen en un vacío y añadirse agua y algo de álcali al residuo. Luego puede separarse la amina secundaria que resulta como producto lateral mediante extracción con éter o un hidrocarburo clorado, por ejemplo cloroformo, y después de la acidificación (por ejemplo con ácido acético) puede obtenerse la semicarbazida

20 sulfonilica deseada en forma pura. Si fuere necesario, puede purificarse el compuesto I disolviendo en amoníaco diluido y precipitando con ácido clorhídrico diluido.

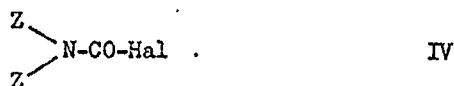
Cuando se usa una carbodihidrazida simétrica como material inicial el procedimiento del invento se efectúa preferentemente

25 calentando en un matraz abierto cantidades equimolares de una sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina, preferentemente la sal sódica, de una bencenosulfonamida correspondientemente substituida de fórmula II, y 1,3-bis-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-11) urea o

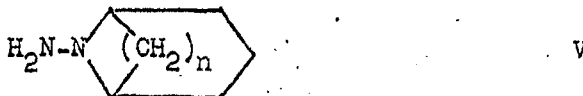


1,3-bis-(9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il) urea. La temperatura de
 reación preferida es entre 150° y 200°C. En la mayoría de los casos
 el material fundido resultante se solidifica después de cinco
 minutos con la formación de la sal de metal alcalino o de tierra de
 5 metal alcalina de la semicarbazida bencenosulfonílica, la que se
 convierte en el compuesto libre correspondiente disolviendo en agua
 y acidificando.

Los compuestos de fórmula ^{III} usados como materiales
 iniciales también son nuevos y junto con el procedimiento para su
 10 producción forman parte de la presente invención. Los compuestos III
 en los que los dos símbolos Z significan radicales aromáticos
 idénticos o diferentes que pueden estar opcionalmente substituidos y
 que pueden estar unidos por un solo enlace, un radical metileno o
 etileno, un átomo de oxígeno o azufre, pueden obtenerse de los haluros
 15 carbamóilicos correspondientes de fórmula IV,



en la que los símbolos Z tienen el significado arriba indicado, y Hal
 significa un átomo de cloro o bromo, y un compuesto de fórmula V,



en la que n tiene el significado arriba indicado,

Por ejemplo, se calientan los dos reactivos en solución acuosa-
 20 alcohólica o en un disolvente orgánico, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano
 o formamida dimetílica, en presencia de un agente ligador de ácidos,
 por ejemplo carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio, o un



equivalente adicional del compuesto V, en un baño de maría durante una hora, o se agita la solución a la temperatura ambiente durante varias horas. La semicarbazida deseada puede ser aislada y purificada en forma de por sí conocida.

5 Los compuestos de fórmula ^{III,} en la que una Z significa un átomo de hidrógeno y la otra Z significa un radical nortropan-8-il o 9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il, pueden producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V, en la que n significa el número 2 o 3 respectivamente, con un éster del ácido clorofórmico, y haciendo
10 reaccionar el compuesto resultante de fórmula VI,



en la que n tiene el significado arriba indicado, y R' significa un radical alquilo inferior, con una molécula-gramo adicional del compuesto V, mediante fusión de los componentes de la reacción a aproximadamente 150°C o mediante calentamiento en xileno hirviente.

15 La reacción con el éster del ácido clorofórmico se efectúa a la temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano, y en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una segunda molécula-gramo del compuesto V o una molécula-gramo de carbonato potásico.

20 Los compuestos I tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas, perros) exhiben particularmente un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre que es de larga duración y que ocurre aún cuando se aplican dosis bajas. Cuando se aplican en dosis bajas los compuestos
25 además reducen el contenido de ácidos grasos libres en la sangre. Los compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación



con su efectividad. La urea 1-(8-nortropanil)-3-(4-metilsulfinil-bencenosulfonilica) es especialmente útil en este sentido.

Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus y desórdenes del metabolismo lípido, en cuyo caso se aplican preferentemente en forma oral en una dosificación diaria de 100 a 1000 mg.

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. Los siguientes son ejemplos de preparaciones medicinales adecuadas: tabletas, grageas, cápsulas, jarabes. Aparte de los adyuvantes, por ejemplo pirrolidona polivinilica, celulosa metilica, talco, estearato magnésico, ácido esteárico, ácido sórbico, las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son sin corregir.

EJEMPLO 1: Urea 1-(8-nortropanil)-3-(4-metilsulfinil-bencenosulfonilica).

Se agitan en un baño de aceite de 100° durante 45 minutos 13 g de la sal sódica de 4-metilsulfinil-bencenosulfonamida y 16 g de urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-3,3-difenilica en 135 cc de



formamida dimetílica. Después de enfriar, se separa la precipitación
cristalina por filtración, se lava 2 veces, cada vez con 50 cc de
éter y se disuelve en 200 cc de agua. Seguidamente se ajusta el valor
pH de la solución a 1 con ácido clorhídrico 2 N y se sacude la
5 solución 3 veces, cada vez con 200 cc de cloroformo. Después de secar
sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente por destilación y se
recristaliza el residuo cristalino, es decir el compuesto indicado en
el título, de etanol. P.F. 195-205 ° (descomp.).

La urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl)-3,3-difenílica
10 usada como material inicial se produce como sigue:

Se añade por gotas en el transcurso de 15 minutos una
solución de 50 g de N-amino-nortropano en 40 cc de 1,2-dimetoxi-etano
a una solución de 45.5 g de cloruro defenilcarbamoílico en 70 cc de
1,2-dimetoxietano y se agita la mezcla a la temperatura ambiente
15 durante una hora y media. Después de enfriar en un baño de hielo,
se separa la precipitación resultante por filtración, se lava con éter
y se divide entre cloroformo y agua. Se seca la fase de cloroformo
sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente por destilación, con
lo cual cristaliza el compuesto indicado en el título. Después de
20 recristalizar de acetona el compuesto tiene un P.F. de 165-167°.

EJEMPLO 2: Urea 1-(8-nortropanil)-3-(4-metilsulfinil-
bencenosulfonílica).

Se mezclan bien 4.8 g de la sal sódica de 4-metil-
sulfinil-bencenosulfonamida con 6.1 g de urea 1,3-bis(8-nor-
25 tropanílica) y se colocan en un baño de aceite previamente calentado a
190°. Después de una hora se enfría la mezcla de la reacción, se
disuelve en 60 cc de agua, se filtra y se acidifica el filtrado con



ácido clorhídrico 5 N. Luego se sacude la solución ácida 4 veces con 50 cc de cloroformo, se secan los extractos de cloroformo sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente por destilación. Se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de cloroformo y se añade 5 etanol al mismo, con lo cual cristaliza el compuesto indicado en el título. P.F. 195-205° (descomp.).

La urea 1,3-bis(8-nortropanilica) usada como material inicial se produce como sigue:

a) Ester etílico del ácido N-(8-nortropanil)carbámico.

10 Se añaden por gotas en el transcurso de 10 minutos 36.0 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una mezcla de 37.8 g de N-amino-nortropano y 62.1 g de carbonato potásico en 360 cc de 1,2-dimetoxietano. Luego se calienta la mezcla de la reacción en un baño de aceite de 110° durante 2 horas, se enfría y se filtra. Se 15 separa el disolvente completamente en un vacío y se divide el residuo aceitoso entre éter dietílico y agua. Se seca el extracto de éter sobre sulfato magnésico y se evapora hasta sequedad, con lo cual cristaliza el compuesto deseado. Después de recrystalizar de pentano el compuesto tiene un P.F. de 99-100°.

20 b) Urea 1,3-bis(8-nortropanilica).

Se calientan hasta ebullición 11.9 g de éster etílico del ácido N-(8-nortropanil)carbámico y 11.3 g de N-amino-nortropano en 60 cc de xileno durante 72 horas. Seguidamente se enfría la mezcla de la reacción, se diluye con 60 cc de pentano y se separa el material 25 precipitado por filtración. Después de recrystalizar de benceno/pentano el compuesto deseado tiene un P.F. de 196-198°.



Ejemplo de una preparación farmacéutica: tabletas fraccionables
conteniendo 0.2 g de
compuesto activo.

Compuesto activo: para cada tableta:

5	Urea 1-(8-nortropanil)-3-(4-metil-sulfinil-bencenosulfonílica)	0.200 g
	Estearato magnésico	0.008 g
	Pirrolidona polivinílica	0.002 g
	Talco	0.003 g
10	Almidón de maíz	0.006 g
	Lactosa	0.076 g
	Aceite de dimetil-silicona	0.004 g
	Glicol polietilénico 6000	<u>0.001 g</u>
	Peso total	0.300 g

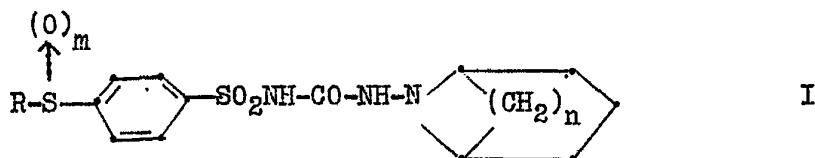


N O T A

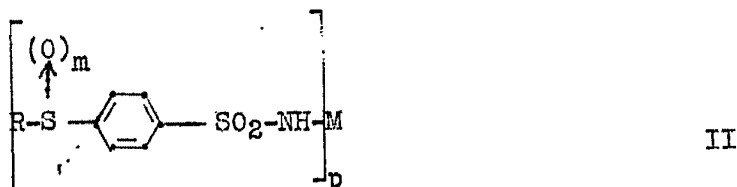
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

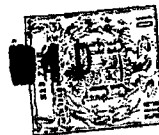
- 5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha y número siguientes: 21 de septiembre de 1966, nº 13.627/66, acogiéndose por
- 10. lo 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 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UREAS BENCENOSULFONILICAS": caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de ureas bencenosulfonílicas, de fórmula general I,

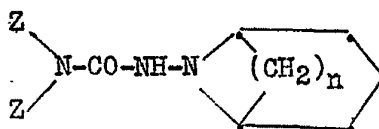


- 20. en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, n significa el número 2 ó 3, y m significa el número 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,





en la que R y m tienen los significados arriba indicados, M significa el catión de un metal alcalino o metal de tierra alcalina, y p corresponde a la valencia de M, con un compuesto de fórmula III



III

5. en la que n tiene el significado arriba indicado, y los dos símbolos Z significan radicales aromáticos idénticos o diferentes que pueden estar opcionalmente substituídos y que pueden estar unidos por un solo enlace, un radical metileno o etileno, un átomo de oxígeno o de azufre, o
10. una Z significa un átomo de hidrógeno y la otra Z significa un radical nortropan-8-il o 9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il, y se libera el compuesto I resultante de sus sales de metal alcalino o de tierra de metal alcalina.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando se usa como material inicial
15. una semi-carbazida de fórmula III, en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y los dos símbolos Z significan radicales aromáticos idénticos o diferentes que pueden estar opcionalmente substituídos y
20. que pueden estar unidos por un solo enlace, un radical metileno o etileno o un átomo de oxígeno o de azufre, se efectúa la reacción en solución mediante calentamiento hasta aproximadamente 100°C.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando se usa como material inicial
- 25.



una semi-carbazida de fórmula III, en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y una Z significa un átomo de hidrógeno y la otra Z significa un radical nortropan-8-il o 9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il,

5. se efectúa la reacción calentando los dos componentes de la reacción en un matraz abierto a una temperatura entre 150° y 200°C.

4.- Procedimiento para la obtención de ureas bencenosulfonilicas; tal y como queda descrito substancialmente en la presente Memoria.

10.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1 DIC. 1966

SANDOZ, S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
F. Firmado: F. Hernández Ruiz