

334195



PATENTE DE INVENCION

Case 2275/I. 37/KU/MK.

## Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE UREA SULFONILICA".

-----

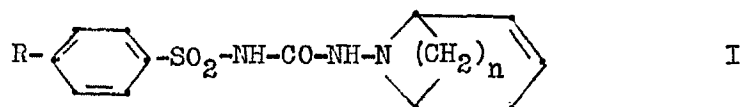
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

-----

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

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

5.







5 y, cuando se obtiene un compuesto de fórmula I, en la que R significa un radical nitro o acetilamino, y se desea un compuesto I, en el que R significa un radical amino, se efectúa la reducción o la hidrólisis respectivamente, y cuando se requiere una sal de metal alcalino, de tierra de metal alcalina o de amonio, se efectúa la salificación.

Los compuestos de fórmula II usados como materiales iniciales son:

cuando  $n = 2$  : N-amino-nortropidina, también llamada  
10 8-amino-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno, y  
cuando  $n = 3$  : 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno.

Son materiales iniciales adecuados de fórmula III los ésteres alquílicos inferiores, preferentemente el éster metílico o etílico, de un ácido bencenosulfonil-carbámico, o sus amidas (es decir las ureas  
15 bencenosulfónicas).

Cuando X e Y en la fórmula III significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, los materiales iniciales son el isocianato bencenosulfónico y los productos de substitución del mismo.

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

1) Se añade un compuesto de fórmula II disuelto en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto, tolueno, xileno, formamida dimetílica, 1,2-dimetoxi-etano o acetonitrilo, a una solución  
25 de un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico, por ejemplo de un



éster etílico del ácido 4-clorobenceno- o 4-toluenosulfonil-carbámico, en una cantidad adicional del mismo disolvente, y luego se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 1 a 6 horas. Se aísla el producto final de la mezcla de la reacción enfriada en forma de por sí conocida y se purifica, por ejemplo mediante cristalización.

La reacción del compuesto II con el éster del ácido carbámico de fórmula III también puede efectuarse sin disolvente, es decir mediante fusión.

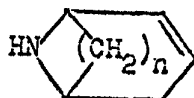
2) Cuando se usa como material inicial de fórmula III un isocianato bencenosulfonílico, se disuelve éste en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto o tolueno, y se añade lentamente esta solución a la temperatura ambiente a la amina heterocíclica de fórmula II disuelta en una cantidad adicional del mismo disolvente. Se mantiene la mezcla a 20-80°C durante media hora a tres horas con el fin de completar la reacción y luego se sigue trabajando el producto final en forma de por sí conocida.

3) Se calienta hasta la temperatura de ebullición del disolvente durante 5 - 24 horas y preferentemente en una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de un derivado de urea bencenosulfonílica, por ejemplo urea 4-toluenosulfonílica, y una amina heterocíclica de fórmula II, por ejemplo N-amino-nortropidina, o una sal de la misma, por ejemplo el clorhidrato, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato etílico o acetonitrilo, y, cuando se usa la base libre, también benceno o 1,2-dimetoxi-etano, y después de enfriar se aísla y purifica el producto final en forma de por sí conocida.



Los compuestos de fórmula I, en la que R significa el radical amino, no pueden producirse en la forma arriba descrita, pero pueden obtenerse de los compuestos acetilamino o nitro producidos mediante los métodos precedentes, disociando el radical acetilo hidrolíticamente, preferentemente con un álcali acuoso, o reduciendo el radical nitro, por ejemplo con zinc y solución de hidróxido sódico, zinc y ácido fórmico o con sulfuros de metal alcalino en agua.

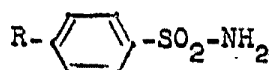
Las aminas heterocíclicas de fórmula II usadas como materiales iniciales son nuevas y junto con el procedimiento para su producción forman parte de la presente invención. Pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



en la que n tiene el significado arriba indicado, es decir nortropidina o 9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno, con nitrito sódico en solución acuosa de ácido sulfúrico en frío, aislando el compuesto N-nitroso de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida, y reduciendo a continuación el compuesto N-nitroso a N-amino-nortropidina o a 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno. La reducción del radical nitroso al radical amino se efectúa preferentemente con zinc en ácido fórmico o acético y en presencia de una cantidad catalítica de una sal mercurica, por ejemplo cloruro mercurico. La reducción puede, sin embargo, también efectuarse con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano.



Los derivados de éster del ácido bencenosulfonyl-carbámico, isocianato bencenosulfonílico y urea bencenosulfonílica de fórmula III usados como materiales iniciales, en cuanto no han sido descritos hasta ahora, pueden obtenerse, por ejemplo, de las bencenosulfonamidas  
5 conocidas de fórmula V,



V

en la que R tiene el significado arriba indicado.

El éster del ácido sulfonyl-carbámico, por ejemplo el éster metílico o etílico, puede obtenerse tratando una bencenosulfonamida con el éster del ácido clorofórmico correspondiente en un disolvente  
10 orgánico adecuado, por ejemplo acetona, en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, durante varias horas a 40-70°C. Seguidamente se disuelve en agua el compuesto que precipita de la mezcla de la reacción enfriada y se acidifica la solución acuosa con un ácido mineral, por ejemplo ácido  
15 clorhídrico concentrado, después de lo cual precipita el éster del ácido sulfonyl-carbámico deseado y es aislado mediante filtración y purificado a continuación, por ejemplo mediante cristalización.



Los isocianatos bencenosulfonílicos usados como materiales  
iniciales pueden producirse calentando hasta aproximadamente  
150-200°C la sulfonamida correspondiente con fosgeno en un disolvente  
orgánico adecuado, por ejemplo nitrobenceno o dicloro- o tricloro-  
5 benceno, preferentemente 1,2,4-triclorobenceno, se separa el disol-  
vente de la mezcla de la reacción mediante destilación y se aísla y  
purifica el isocianato sulfonílico deseado en forma de por sí conocida,  
por ejemplo mediante destilación o cristalización.

Las ureas bencenosulfonílicas pueden, por ejemplo, obtenerse  
10 como sigue:

Se calienta durante varias horas la sulfonamida correspon-  
diente con un cianato de metal alcalino en solución acuosa alcohólica,  
seguidamente se separa la sal de metal alcalino precipitada  
de la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se disuelve en una  
15 pequeña cantidad de agua, se acidifica la solución acuosa con un ácido  
mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, y se aísla el  
derivado de urea bencenosulfonílica de la misma en forma de por  
sí conocida.



Los derivados de urea sulfonílica de fórmula I poseen  
valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, en ensayos efectuados con  
animales (ratas, perros) exhiben un pronunciado efecto de reducción del  
azúcar de la sangre que es de larga duración y que ocurre aún cuando se  
10 aplican dosis bajas. Cuando se aplican en dosis bajas los compuestos  
además tienen la propiedad de rebajar el contenido de ácidos grasos  
libres en la sangre. La urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-yl)-  
3-(4-toluenosulfonílica) es especialmente útil en este sentido. Los  
compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en compara-  
15 ción con su efectividad. Por lo tanto, el uso de los compuestos del  
invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus y de  
desórdenes del metabolismo lípido, en cuyo caso se aplican preferente-  
mente oralmente en una dosificación diaria de 100 a 1000 mg.

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas  
20 se trabajan los compuestos con los adyuvantes orgánicos usuales que  
son inertes y fisiológicamente aceptables. Son ejemplos de preparaciones  
medicinales adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes,  
soluciones inyectables. Aparte de los adyuvantes, por ejemplo  
pirrolidona polivinílica, celulosa metilica, talco, estearato  
25 magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones pueden  
contener adecuados agentes de conservación, substancias edulcorantes y  
colorantes y aromatizantes.





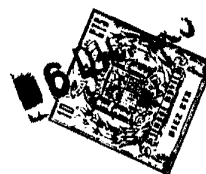
EJEMPLO 1: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-clorobencenosulfonilica).

Se añade por gotas en el transcurso de 10 minutos una  
solución de 3.7 g de N-aminonortropidina en 20 cc de benceno absoluto  
5 a una solución de 7.9 g de éster etílico del ácido 4-clorobenceno-  
sulfonil-carbámico en 30 cc de benceno absoluto. Se calienta la  
solución de la reacción resultante hasta ebullición al reflujo durante  
3 horas, seguidamente se enfría hasta la temperatura ambiente y se  
separa la precipitación cristalina, es decir la urea 1-(8-azabicyclo-  
10 [3,2,1]oct-2-en-8-il)-3-(4-clorobencenosulfonilica), por filtración.  
Después de recrystalizar de etanol el compuesto tiene un P.F. de  
194-195°.

La N-aminonortropidina usada como material inicial se  
produce como sigue:

15 a) N-nitroso-nortropidina.

Se añaden por gotas a 0° a 5° 8.9 cc de ácido sulfúrico al  
50 % a 8.8 g de nortropidina en 55 cc de agua, seguidamente se enfría  
hasta 0° y se añade por gotas una solución de 28.2 g de nitrito sódico  
en 40 cc de agua. Luego se agita la mezcla de la reacción a la  
20 temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se extrae la fase  
acuosa 3 veces, cada vez con 100 cc de cloroformo, se lava el extracto  
de cloroformo con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato  
magnésico y se concentra. Luego se destila el residuo aceitoso,  
amarillo, a 0.01 mm de Hg, con lo cual destila la N-nitroso-nor-  
25 tropidina a 79-82°.



b) N-amino-nortropidina.

Se añaden 14.5 g de polvo de zinc a una solución de 145 mg de cloruro mercúrico en 53.0 cc de agua a la temperatura ambiente mientras se agita. Después de 5 minutos se añaden 11.3 g de N-nitroso-nortropidina de una sola vez y seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta 50°. A continuación se añaden por gotas en el transcurso de 30 minutos 28.0 g de ácido fórmico de tal modo que la temperatura de reacción no suba por encima de 80°. Luego se agita la mezcla de la reacción a 80° durante otros 30 minutos, se enfría a la temperatura ambiente, se agita a esta temperatura durante otros 45 minutos y se separa el formiato de zinc precipitado por filtración. Seguidamente se lava el residuo del filtro con 15 cc de agua y se añaden al filtrado 16.4 g de hidróxido sódico finamente pulverizado mientras se agita y se enfría bien. Luego se extrae la fase acuosa 2 veces, cada vez con 100 cc de cloruro metilénico, se seca el extracto de cloruro metilénico sobre carbonato potásico y se concentra. Se sigue usando el residuo aceitoso, es decir la N-amino-nortropidina bruta, sin purificación. El clorhidrato tiene un P.F. de 193°.

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1:

EJEMPLO 2: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-yl)-3-(4-toluenosulfonilica).

Este compuesto se produce de 7.3 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-carbámico y 3.7 g de N-amino-nortropidina. P.F. 201-207° (de etanol). Después de recrystalizar de acetonitrilo se obtiene el compuesto analíticamente puro con un P.F. de 210-211°.



EJEMPLO 3: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-metiltiobencenosulfonilica).

Este compuesto se obtiene de 8.2 g de éster etílico del  
ácido 4-metiltiobencenosulfonil-carbámico y 3.7 g de N-amino-nor-  
5 tropidina. M.P. 173-177° (de acetona).

EJEMPLO 4: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-metilsulfinilbencenosulfonilica).

Este compuesto se obtiene de 8.7 g de éster etílico del  
ácido 4-metilsulfinilbencenosulfonil-carbámico y 3.7 g de N-amino-  
10 nortropidina. El compuesto se purifica mediante ebullición en acetona  
durante 15 minutos, con lo cual se disuelven las impurezas.  
P.F. 176-182°.

El éster etílico del ácido 4-metilsulfinilbencenosulfonil-  
carbámico usado como material inicial se produce como sigue:

15 Se añaden por gotas en el transcurso de 3 horas 53.5 g de  
éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 82 g de  
4-metilsulfinilbenceno-sulfonamida y 134.5 g de carbonato potásico en  
460 cc de acetona absoluta, con lo cual la temperatura de la reacción  
sube a 40°. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta  
20 ebullición al reflujo durante otras 18 horas. Se separa el material  
precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se  
disuelve el residuo en 2000 cc de agua, se acidifica fuertemente la  
solución alcalina con ácido clorhídrico concentrado y se extrae el  
compuesto que precipita en forma de aceite 3 veces, cada vez con 400 cc  
25 de cloroformo. Se lavan los extractos combinados de cloroformo con agua,



se secan y se concentran, con lo cual se obtiene el éster etílico del ácido 4-metilsulfinilbencenosulfonil-carbámico en forma cristalina. P.F. 146-148°.

5 EJEMPLO 5: Urea 1-(9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-11)-  
3-(4-clorobencenosulfonílica).

Este compuesto se produce de 7.9 g de éster etílico del ácido 4-clorobencenosulfonil-carbámico y 4.2 g de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno; P.F. 195-197° (de benceno).

10 El 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno usado como material inicial se produce como sigue:

a) 9-nitroso-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno.

15 Se añaden por gotas a 0° a 5° 20.2 cc de ácido sulfúrico al 50 % a 22.7 g de 9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno en 125 cc de agua, seguidamente se enfría a 0° y se añade por gotas una solución de 64.7 g de nitrito sódico en 92 cc de agua. Luego se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se extrae la fase acuosa 3 veces, cada vez con 100 cc de cloroformo, se lava el extracto de cloroformo con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Se recrystaliza el residuo  
20 cristalino, es decir el 9-nitroso-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno bruto, de éter/pentano; P.F. 65-70°.

b) 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno.

25 Se añaden a la temperatura ambiente mientras se agita 21.1 g de polvo de zinc a una solución de 212 mg de cloruro mercúrico en 77 cc de agua. Después de 5 minutos se añaden en una sola vez 18.2 g de 9-nitroso-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno y a continuación se calienta



la mezcla de la reacción hasta 50°. Seguidamente se añaden por gotas en el transcurso de 40 minutos 40 g de ácido fórmico de tal modo que la temperatura de la reacción no suba por encima de 80°. Luego se agita la mezcla de la reacción a 80° durante otros 30 minutos, se enfría a la temperatura ambiente, se agita a esta temperatura durante otros 45 minutos y se separa el formiato de zinc precipitado por filtración. Seguidamente se lava el residuo del filtro con 20 cc de agua y se añaden al filtrado 20.2 g de hidróxido sódico finamente pulverizado mientras se agita y se enfría. Luego se extrae la fase acuosa 3 veces, cada vez con 100 cc de cloruro metilénico, se seca el extracto de cloruro metilénico sobre carbonato potásico y se concentra. Se sigue usando el residuo aceitoso, es decir el 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]nono-2-eno bruto, sin purificación. El clorhidrato tiene un P.F. de 226° (descomp.).

15 EJEMPLO 6: Urea 1-(9-azabicyclo[3,3,1]nono-2-en-9-yl)-3-(4-metilsulfonilbencenosulfonilica).

Este compuesto se produce de 9.2 g de éster etílico del ácido 4-metilsulfonilbencenosulfonil-carbámico y 4.2 g de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]nono-2-eno; P.F. 195-197° (de etanol).

20 El éster etílico del ácido 4-metilsulfonilbencenosulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como sigue:

Se añaden por gotas en el transcurso de 10 minutos 60.7 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 101 g de 4-metilsulfonilbenceno-sulfonamida y 153 g de carbonato potásico en 25 525 cc de acetona absoluta y se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante 16 horas. Se separa el material precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por filtración.



Se disuelve el residuo seco en 2000 cc de agua, se acidifica fuertemente la solución alcalina mediante la cuidadosa adición de ácido clorhídrico concentrado, se separa el producto cristalino resultante por filtración, se lava con agua y se seca. Después de recrystalizar de etanol el éster etílico del ácido 4-metilsulfonilbencenosulfonil-carbámico tiene un P.F. de 124-126°.

EJEMPLO 7: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-3-bencenosulfonílica.

Este compuesto se obtiene de 22.9 g de éster etílico del ácido bencenosulfonil-carbámico y 12.4 g de N-amino-nortropidina. P.F. 193-195° (después de lavar con benceno y pentano).

EJEMPLO 8: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-3-(4-bromobencenosulfonílica).

Este compuesto se obtiene de 15.4 g de éster etílico del ácido 4-bromobencenosulfonil-carbámico y 6.2 g de N-amino-nortropidina. P.F. 198-200° (después de lavar con benceno y pentano).

EJEMPLO 9: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-3-(4-etilbencenosulfonílica).

Este compuesto se obtiene de 12.9 g de éster etílico del ácido 4-etilbencenosulfonil-carbámico y 6.2 g de N-amino-nortropidina. P.F. 182-185° (después de lavar con benceno y pentano).



EJEMPLO 10: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-metoxibencenosulfónica).

Este compuesto se obtiene de 12.9 g de éster etílico del ácido 4-metoxibencenosulfonil-carbámico y 6.2 g de N-amino-nortropidina.  
5 P.F. 179-180° (después de lavar con benceno y pentano).

EJEMPLO 11: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-fluorobencenosulfónica).

Se calientan al reflujo 12.4 g de 8-amino-8-azabicyclo-  
[3,2,1]oct-2-eno y 24.7 g de éster etílico del ácido 4-fluorobenceno-  
10 sulfonil-carbámico en 100 cc de benceno durante 5 horas. Después de enfriar se separa el producto de la reacción que cristaliza mediante filtración y se recrystaliza de etanol. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 184-185°.

EJEMPLO 12: Urea 1-(9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-il)-  
15 3-bencenosulfónica.

Se añade por gotas en el transcurso de 5 minutos una solución de 9.7 g de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno en 15 cc de benceno absoluto a una solución de 16.1 g de éster etílico del ácido bencenosulfonil-carbámico en 35 cc de benceno absoluto. Se calienta la  
20 solución de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 2 horas y media, seguidamente se enfría hasta la temperatura ambiente y se separa la precipitación cristalina, es decir el compuesto indicado en el título, por filtración. Se purifica el compuesto disolviendo en solución de soda cáustica diluída, se sacude la solución acuosa con éter y luego  
25 se precipita con ácido clorhídrico diluído. Después de recrystalizar de acetona el compuesto tiene un P.F. de 208-210°.



Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12:

EJEMPLO 13: Urea 1-(9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-yl)-3-(4-toluenosulfónica).

5 Este compuesto se obtiene de 17.0 g de éster etílico del ácido 4-metilbencenosulfonil-carbámico y 9.7 g de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno. P.F. 205-206° (de acetona).

EJEMPLO 14: Urea 1-(9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-yl)-3-(4-bromobencenosulfónica).

10 Este compuesto se obtiene de 21.6 g de éster etílico del ácido 4-bromobencenosulfonil-carbámico y 9.7 g de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno. P.F. 185-188° (de cloroformo/éter).

EJEMPLO 15: Urea 1-(9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-yl)-3-(4-metiltiobencenosulfónica).

15 Este compuesto se obtiene de 19.3 g de éster etílico del ácido 4-metiltiobencenosulfonil-carbámico y 9.7 g de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno. P.F. 195-198° (de cloroformo/éter).

EJEMPLO 16: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-yl)-3-(4-nitrobencenosulfónica).

20 Se añade por gotas en el transcurso de 5 minutos una solución de 12.4 g de N-amino-nortropidina en 70 cc de benceno absoluto a una solución de 27.4 g de éster etílico del ácido 4-nitrobencenosulfonil-carbámico en 100 cc de benceno absoluto. Se calienta la



solución de la reacción resultante hasta ebullición al reflujo durante 3 horas, seguidamente se enfría a la temperatura ambiente y se decanta la fase de benceno. Se agita el residuo semi-cristalino en 20 cc de cloroformo durante 10 minutos. Después de separar el compuesto indicado en el título por filtración, éste tiene un P.F. de 209-211°.

EJEMPLO 17: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-yl)-3-(4-metilsulfonil-bencenosulfonílica).

Este compuesto se obtiene de 15.3 g de éster etílico del ácido 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámico y 6.2 g de N-amino-nortropidina, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16. P.F. 194-197°.

EJEMPLO 18: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-yl)-3-(4-acetilbencenosulfonílica).

Se añade por gotas en el transcurso de 5 minutos una solución de 6.2 g de N-amino-nortropidina en 35 cc de benceno absoluto a una solución de 13.6 g de éster etílico del ácido 4-acetilbencenosulfonil-carbámico en 50 cc de benceno absoluto. Se calienta la solución de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 4 horas, seguidamente se enfría a la temperatura ambiente y se sacude 2 veces, cada vez con 50 cc de una solución de amoníaco acuoso al 12.5 %. Se acidifica bien el extracto acuoso con ácido clorhídrico 5 N y se extrae 3 veces, cada vez con 50 cc de cloroformo. Después de lavar hasta neutralidad y de secar sobre sulfato magnésico, se separa el disolvente por destilación y se disuelve el residuo aceitoso en frío en 50 cc de etanol. Después de 2 días cristaliza el compuesto indicado en el título. P.F. 159-162°.



Después de purificar a través de la sal sódica el compuesto tiene un P.F. de 170-172° (véase el Ejemplo 23).

EJEMPLO 19: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-3-(4-acetilamino-bencenosulfonílica).

5 Se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos 6.2 g de N-amino-nortropidina en 70 cc de 1,2-dimetoxi-etano a una suspensión de 14.3 g de éster etílico del ácido 4-acetilamino-bencenosulfonil-carbámico en 100 cc de 1,2-dimetoxi-etano. Se calienta la mezcla de la reacción a una temperatura de baño de aceite de 100° mientras se agita  
10 durante 3 horas, se añaden nuevamente 6.2 g de N-amino-nortropidina en 30 cc de 1,2-dimetoxi-etano y se agita a la misma temperatura durante otras 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente se separa el compuesto indicado en el título por filtración y se lava 3 veces, cada vez con 100 cc de éter. El compuesto secado tiene un P.F. de  
15 231-234°.

EJEMPLO 20: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-3-(4-aminobencenosulfonílica).

Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 3 horas una solución de 5.0 g de urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-3-  
20 (4-acetilamino-bencenosulfonílica) y 1.96 g de hidróxido sódico sólido en 82 cc de agua. Después de enfriar a la temperatura ambiente se añaden por gotas 10 cc de ácido clorhídrico al 10 % hasta que se obtiene un valor pH de 6, se separa la precipitación cristalina por filtración y se divide entre 40 cc de cloroformo y 20 cc de agua.  
25 Se separa la fase de cloroformo, se lava con agua hasta neutralidad,



se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Se recristaliza el residuo cristalino, es decir el producto bruto indicado en el título, una vez de cloroformo/éter y luego de formamida dimetílica/agua. P.F. 170-172°.

5 EJEMPLO 21: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-toluenosulfónica).

Se añade por gotas en el transcurso de 5 minutos una solución de 1.97 g de isocianato 4-toluenosulfónico en 10 cc de benceno absoluto a una solución de 1.24 g de N-amino-nortropidina en  
10 20 cc de benceno absoluto. Luego se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante otras 2 horas y se separa el material que cristaliza, es decir el compuesto indicado en el título, por filtración. Después de lavar con benceno frío y éter el compuesto secado tiene un P.F. de 201-207°. Después de recristalizar de  
15 acetonitrilo se obtiene el compuesto analíticamente puro, indicado en el título, con un P.F. de 210-211°.

EJEMPLO 22: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-  
3-(4-toluenosulfónica).

Se calienta al reflujo mientras se agita durante 15 horas  
20 una suspensión de 10.7 g de urea 4-toluenosulfónica (P.F. 191-192°) y 6.2 g de N-amino-nortropidina en 100 cc de acetato etílico. Después de enfriar se separa el material sólido por filtración. El producto bruto resultante tiene un P.F. de 209-211°. Después de recristalizar una vez de acetonitrilo se obtiene el compuesto analíticamente puro  
25 indicado en el título con un P.F. de 210-211°.



Sal sódica: Se suspenden 13.0 g de urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-3-(4-toluenosulfonílica) en 390 cc de metanol. Se añade a esta suspensión una solución de 1.795 g de hidróxido sódico en 130 cc de metanol. Al juntar los componentes de la reacción se obtiene una

5 solución clara, la que se filtra. Después de la adición de un litro de éter comienza lentamente la cristalización de la sal sódica. Después de 1 a 2 horas se separa la sal sódica por filtración, se lava 4 veces, cada vez con 130 cc de etanol absoluto/éter (1:1) y se seca en un alto vacío sobre pentóxido de fósforo, con lo cual se obtiene el compuesto

10 analíticamente puro indicado en el título.

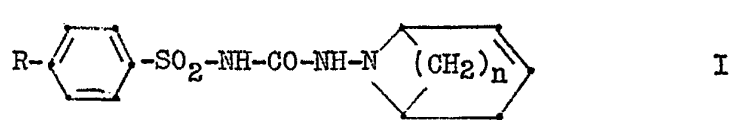


N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha y número siguientes: 7 de diciembre de 1965, nº 16846/65;
10. 19 de enero de 1966, nº 715/66; 11 de mayo de 1966, nº 6870/66; 22 de julio de 1966, nº 10628/66; y 7 de septiembre de 1966, nº 12953/66, acogiéndose por 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 PRODUCCION DE DERIVADOS DE UREA SULFONILICA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

20. 1.- Procedimiento para la producción de derivados de urea sulfonílica, de fórmula general I,



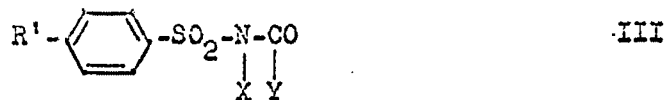


en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical nitro, amino o acetilamino, y n significa el número 2 o 3,

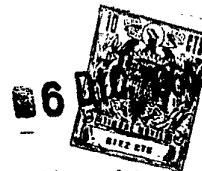
caracterizado porque se hace reaccionar una amina heterocíclica de fórmula II,



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



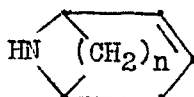
en la que R' tiene el mismo significado como R excepto que no puede significar un radical amino, y o X significa un átomo de hidrógeno, e Y significa un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical amino, o X e Y juntas significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, y cuando se obtiene un compuesto de fórmula I, en la que R significa un radical nitro o acetilamino, y se desea un compuesto I, en el que R significa un radical amino, se efectúa la reducción o la hidrólisis respectivamente.



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

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un derivado de urea bencenosulfonílica, se efectúa la reacción en solución mediante calentamiento hasta la temperatura de ebullición del disolvente.

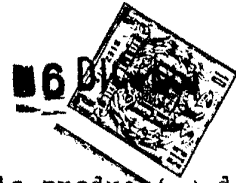
15. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque se produce el compuesto de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

20. en la que n tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con nitrito sódico en solución acuosa de ácido sulfúrico en frío, y se reduce el compuesto N-nitroso resultante.

25. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se efectúa la reducción con cinc en ácido fórmico o ácido acético en presencia de una cantidad catalítica de una sal mercúrica o con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico adecuado.



6.- Procedimiento para la producción de derivados de urea sulfonilica; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 DIC. 1933

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ DE CO Y MOLINA  
Firmado: F. Hernández Kula