

334103



PATENTE DE INVENCION

Case 2275/II. 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

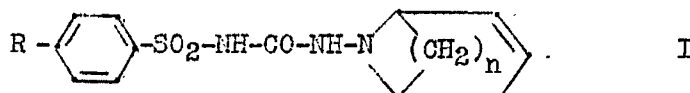
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE UREA
SULFONILICA".

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.





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

5 n significa el número 2 o 3,

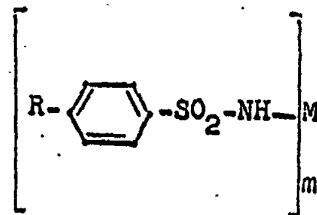
y sus sales de metal alcalino, de tierra de metal alcalina o de amonio.

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

10

caracterizado porque

se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

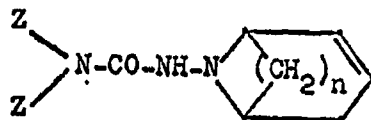
en la que R tiene el significado arriba indicado, y

M significa el catión de un metal alcalino o

15 metal de tierra alcalina, y

m corresponde a la valencia de M,

con un compuesto de fórmula III,



III



en la que n tiene el significado arriba indicado,
y los dos símbolos

5

Z significan radicales aromáticos idénticos o
diferentes que pueden opcionalmente estar
substituidos y que pueden opcionalmente estar
unidos por un solo enlace, un radical metileno
o etileno o un átomo de oxígeno o de azufre,
o una

10

Z significa un átomo de hidrógeno y la otra
Z significa un radical 8-azabicyclo[3,2,1]oct-
2-en-8-il o un radical 9-azabicyclo[3,3,1]non-
2-en-9-il,

15

se libera el compuesto I resultante de sus sales de metal
alcalino o de tierra de metal alcalina, y cuando se requiere una 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 en un
disolvente, por ejemplo formamida dimetilica, cantidades equimolares de
una sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina, preferentemente
la sal sódica, de la bencenosulfonamida correspondientemente
5 substituída de fórmula II y una semicarbazida de fórmula III,

en la que n tiene el significado arriba indicado,

y los dos símbolos

Z significan radicales aromáticos idénticos o

diferentes que pueden estar opcionalmente

10 substituídos y que pueden opcionalmente estar unidos

por un solo enlace, un radical metileno o etileno

o un átomo de oxígeno o de azúfre,

por ejemplo urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-3,3-difenilica,
y se calienta en un baño de aceite hasta aproximadamente 100°C. Sin
15 embargo, también puede usarse una cantidad en exceso de la
semicarbazida. La sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina
resultante del compuesto I generalmente cristaliza al enfriar y después
de ser aislada puede convertirse en el compuesto I mediante
acidificación. Cuando no ocurre la cristalización, puede, por ejemplo,
20 reducirse el disolvente hasta la mitad de su volumen en un vacío y
añadirse agua y algo de álcali al residuo. Luego puede separarse

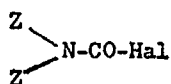


la amina secundaria que resulta como producto lateral mediante extracción con éter o un hidrocarburo clorado, por ejemplo cloroformo, y después de acidificar (por ejemplo con ácido acético) puede obtenerse la semicarbazida sulfonílica deseada en forma pura. Si fuere necesario puede purificarse el compuesto resultante mediante disolución en amoníaco diluido y precipitación con ácido clorhídrico diluido.

Cuando se usa como material inicial una carbodihidrazida simétrica de fórmula III, el procedimiento del invento se efectúa preferentemente calentando en un matraz abierto cantidades equimolares de una sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina, preferentemente la sal sódica, de la bencenosulfonamida correspondientemente substituída de fórmula II, y 1,3-bis-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11) urea o 1,3-bis-(9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-11) urea. La temperatura de reacción preferida es entre 150 y 200°C. En la mayoría de los casos el material fundido resultante se solidifica después de 5 minutos con la formación de la sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina de la semicarbazida bencenosulfonílica, la que se convierte en el compuesto libre correspondiente mediante disolución en agua y acidificación.

Los compuestos de fórmula III usados como materiales iniciales también son nuevos, y junto con el procedimiento para su producción, forman parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula III, en la que los dos símbolos Z significan radicales aromáticos idénticos o diferentes que pueden opcionalmente estar substituídos y que pueden estar unidos por un solo enlace, un radical metileno o etileno, o un átomo de oxígeno o azufre, pueden obtenerse de los haluros carbamólicos correspondientes de fórmula IV,



IV

en la que Z tiene el significado arriba indicado, y Hal significa un átomo de cloro o bromo, y 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno o N-amino-nortropidina. Por ejemplo se calientan los dos compuestos en un baño de maría durante una hora en solución acuosa-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, amina trietílica o un equivalente adicional de 9-amino-9-azabicyclo[3,3,1]non-2-eno o N-amino-nortropidina, o se agita la solución a la temperatura ambiente durante varias horas. La semicarbazida deseada puede aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula III, en la que una Z significa un átomo de hidrógeno y la otra Z significa un radical 8-azabicyclo[3,2,1]-oct-2-en-8-il o 9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-il, pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V,

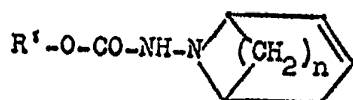


V

en la que n tiene el significado arriba indicado,



con un éster alquílico inferior del ácido clorofórmico y haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula VI ,



VI

5 en la que R' significa un radical alquilo inferior, y n significa el número 2 o 3, 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. La primera reacción con éster del ácido clorofórmico se efectúa a la temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano, y 10 en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una segunda molécula-gramo del compuesto V o una molécula-gramo de carbonato potásico.

Los compuestos de fórmula V usados como materiales iniciales

son:

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



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 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-toluenosulfonil) es especialmente útil en este sentido. Los compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación 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 preferentemente oralmente 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 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 magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.



Ejemplo de una preparación galénica: Tabletetas.

Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-yl)-3-(4-toluenosulfonil) 0.100 g
(compuesto de los Ejemplos 2, 21, 22 y 26)

5 Esterato magnésico 0.0010 g

 Pirrolidona polivinílica 0.0040 g

 Talco 0.0050 g

 Almidón de maíz 0.010 g

 Lactosa 0.038 g

10 Aceite de dimetil-silicona 0.0005 g

 Glicol polietilénico 6000 0.0015 g

 para una tableta de 0.160 g

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 y son sin corregir.



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

Se calientan hasta 100° 11.9 g de la sal sódica de
4-acetilbencenosulfonamida y 15.8 g de urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-
2-en-8-11)-3,3-difenilica (P.F. 115-117°) en 135 cc de formamida
5 dimetilica durante 45 minutos. Seguidamente se concentra la solución y
se añaden 150 cc de etanol al residuo aceitoso, con lo cual cristaliza
la sal sódica del compuesto deseado. Se disuelve ésta en 150 cc de agua
y se ajusta el valor pH de la solución a 2 mediante la adición de
10 30 cc de ácido clorhídrico 2 N, con lo cual se obtiene el compuesto
indicado en el título en forma cristalina. Después de lavar con agua
y de secar el compuesto tiene un P.F. de 170-172°.

La urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-3,3-difenilica
usada como material inicial puede producirse como sigue:



- a) Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 24.8 g de N-amino-nortropidina a una solución de 23.1 g de cloruro difenil-carbamoílico en 40 cc de 1,2-dimetoxi-etano y luego se agita la mezcla durante otra hora y media a la temperatura ambiente. Después de enfriar en un baño de hielo y de añadir éter dietílico, se separa la precipitación resultante por filtración, se suspende en 300 cc de agua y después de agitar durante 30 minutos se filtra. Después de lavar con agua y de secar el compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 115-117°.
- b) Se añade por gotas a la temperatura ambiente en el transcurso de 5 minutos una solución de 69 g de N-amino-nortropidina en 200 cc de 1,2-dimetoxi-etano a una solución de 128 g de cloruro difenil-carbamoílico y 62 g de amina trietífica en 400 cc de 1,2-dimetoxi-etano, con lo cual la temperatura interna sube lentamente y es mantenida a 40° enfriando de vez en cuando. Después de algún tiempo disminuye la evolución de calor. Se agita la mezcla de la reacción durante 3 horas, se calienta hasta una temperatura interna de 40° y se separa la precipitación resultante por filtración. Luego se separan del filtrado 300 cc de 1,2-dimetoxi-etano por destilación; se lava el residuo del filtro 2 veces, cada vez con 250 cc de éter, se combinan los filtrados de éter con el filtrado concentrado obtenido en primer lugar más arriba y se añaden 300 cc de pentano, con lo cual cristaliza la urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il)-3,3-difenílica. P.F. 115-117°.



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

Se suspenden 15.0 g de propiofenona-4-sulfonamida en
100 cc de metanol y se añade una solución de 3.1 g de hidróxido sódico
5 en 50 cc de metanol. Se precipita la sal sódica de la sulfonamida de la
solución resultante mediante la adición de 100 cc de éter, se separa
por filtración y se disuelve en 150 cc de formamida dimetílica.
Se añaden a la solución 22.0 g de 1,1-difenil-3-(8-azabicyclo[3,2,1]-
oct-2-en-8-11) urea y se calienta hasta 100° durante 45 minutos.
10 Después de concentrar en un vacío y de enfriar cristaliza la sal
sódica del producto de la reacción. Se separa la sal por filtración,
se disuelve en aproximadamente 500 cc de agua y se ajusta el pH de la
solución a 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. El com-
puesto indicado en el título se separa, es separado por filtración,
15 lavado con agua, secado y recristalizado de benceno. P.F. 182-183°.

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

Se agitan en un baño de aceite de 100° durante 45 minutos
10.5 g de la sal sódica de sulfanilamida y 15.8 g de urea 1-(8-aza-
20 bicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-3,3-difenílica en 135 cc de formamida
dimetílica. Después de enfriar, se separa el disolvente completamente
por destilación, se tritura el residuo cristalino en 250 cc de éter, se
separa la porción insoluble por filtración y se recoge en 200 cc de
agua. Se separa la porción insoluble en agua por filtración, se ajusta
25 el pH del filtrado a 6 mediante la adición de ácido clorhídrico
2 N, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título en



forma cristalina. Después de lavar 2 veces, cada vez con 200 cc de agua, se seca el compuesto. P.F. 170-172°.

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

5 Se agitan en un baño de aceite de 100° durante 45 minutos
4.25 g de la sal sódica de 4-tolueno-sulfonamida y 7.0 g de N-(8-aza-
bicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)fenotiacina-10-carboxamida (P.F. 128-129°)
en 60 cc de formamida dimetilica. Después de enfriar a la temperatura
ambiente se separa el disolvente completamente por destilación, se
10 suspende la masa cristalina aceitosa en 50 cc de alcohol, seguidamente
se separa por filtración y se lava con éter. Se disuelve la sal sódica
resultante del compuesto indicado en el título en 200 cc de agua y se
ajusta el valor pH de la solución a 2 mediante la adición de ácido
clorhídrico 5 N, con lo cual se obtiene el compuesto deseado en forma
15 cristalina. Después de recrystalizar de metanol el compuesto tiene un
P.F. de 201-207°. Después de recrystalizar de acetonitrilo se obtiene
el compuesto analíticamente puro con un P.F. de 210-211°.

La N-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)fenotiacina-10-carboxamida usada como material inicial se produce como sigue:

20 Se añade por gotas en el transcurso de 15 minutos una
solución de 24.8 g de N-amino-nortropidina en 30 cc de 1,2-dimetoxi-
etano a una suspensión de 26.1 g de cloruro del ácido fenotiacina-10-
carboxílico en 40 cc de 1,2-dimetoxi-etano y luego se agita la mezcla
a la temperatura ambiente durante otra hora y media. Después de enfriar
25 en un baño de hielo se separa la precipitación cristalina por
filtración, se lava 2 veces con 50 cc de pentano y se calienta hasta



ebullición en 150 cc de benceno. Después de separar el clorhidrato de N-amino-nortropidina insoluble por filtración, cristaliza el compuesto indicado en el título después de la adición de algo de pentano. P.F. 128-129°.

5 EJEMPLO 5: Urea 1-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-3-(4-cloro-bencenosulfonílica).

Se mezclan bien en un mortero 6.15 g de la sal sódica de 4-cloro-bencenosulfonamida con 8.7 g de 1,3-bis-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11) urea (P.F. 194-196°) y se colocan en un baño de aceite. 10 previamente calentado a 180°. Después de corto tiempo funde la mezcla de la reacción. Después de 10 minutos se enfría, se disuelve la mezcla de la reacción en agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido acético. Se separa la precipitación resultante por filtración y se 15 recrystaliza de etanol. El compuesto analíticamente puro indicado en el título tiene un P.F. de 194-195°.

La 1,3-bis-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11) urea usada como material inicial se produce como sigue:

a) Ester etílico del ácido N-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)-carbámico.

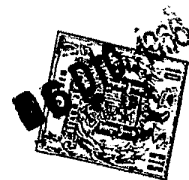
20 Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de una hora una solución de 99.2 g de N-amino-nortropidina en 1,2-dimetoxi-etano a una mezcla de 43.2 g (38 ml) de éster etílico del ácido clorofórmico y 120 cc de 1,2-dimetoxi-etano. Después de agitar durante 25 otras 2 horas a la temperatura ambiente se separa el clorhidrato de de N-amino-nortropidina precipitado por filtración y se concentra el



filtrado hasta un residuo de color amarillo claro. Se disuelve este residuo en 500 cc de benceno y se lava 2 veces, cada vez con 100 cc de agua. Se seca la solución de benceno sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo tiene un P.F. de 82-85° (descomp.). Después
5 de recrystalizar una vez de n-hexano, se obtiene el compuesto analíticamente puro indicado en el título con un P.F. de 85-86° (descomp.).

b) 1,3-bis-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11) urea.

Se mezclan bien en un mortero 19.6 g de éster etílico del ácido N-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-11)carbámico (P.F. 85-86°) con
10 18.6 g de N-amino-nortropidina y se funde la mezcla en un baño de aceite que ha sido previamente calentado hasta 80°. Después de media hora se aumenta gradualmente la temperatura del baño de aceite hasta 150° en el transcurso de media hora. Después de un período de reacción de 3 horas a esta temperatura la formación de burbujas es muy reducida.
15 Se sigue calentando el material fundido a 150° en un vacío durante 10 minutos, con lo cual comienza a solidificarse el producto bruto. Después de recrystalizar una vez de 1,2-dimetoxi-etano se obtiene el compuesto analíticamente puro deseado con un P.F. de 194-196°.

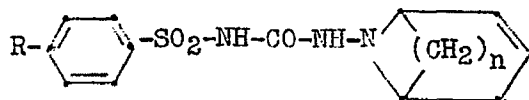


N O T A

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

5. 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: 24 de junio de 1966, nº 9206/66; 25 de julio de 1966, nº 10725/66; 8 de septiembre de 1966, nº 13018/66, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y 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:
- 10.
- 15.

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



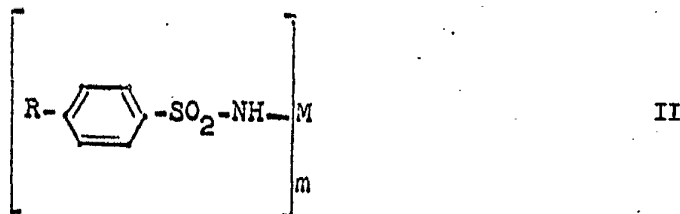
I



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

caracterizado porque se

hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

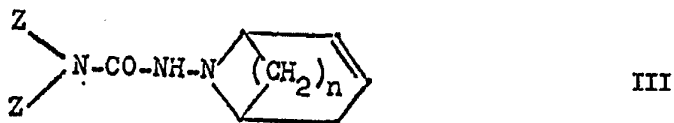


en la que R tiene el significado arriba indicado,

10 y M significa el catión de un metal alcalino o metal de
 tierra alcalina, y

m corresponde a la valencia de M,

con un compuesto de fórmula III,



en la que n tiene el significado arriba indicado,

15 y los dos símbolos

Z significan radicales aromáticos idénticos o
 diferentes que pueden opcionalmente estar
 substituídos y que pueden opcionalmente estar unidos
 por un solo enlace, un radical metileno o etileno o
 20 un átomo de oxígeno o de azufre,



o una

Z significa un átomo de hidrógeno y la otra

Z significa un radical 8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il

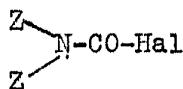
o 9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-il,

5 y se libera el compuesto I resultante de su sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina.

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

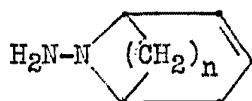
3. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque, cuando se usa como material inicial una semicarbazida de fórmula III, en la que n tiene el significado indicado en la
reivindicación 1., y una Z significa un átomo de hidrógeno y la otra Z
20 significa un radical 8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-8-il o 9-azabicyclo[3,3,1]non-2-en-9-il, se efectúa la reacción mediante calentamiento de los dos componentes de la reacción en un matraz abierto a una temperatura entre 150° y 200°C.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones
25 1. y 2., caracterizado porque se produce la semicarbazida de fórmula III, en la que n y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 2., haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

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

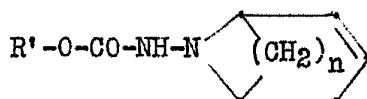


V

5. en la que n significa el número 2 ó 3, en una solución acuosa alcohólica o en un disolvente orgánico, en presencia de un agente ligador de ácidos.

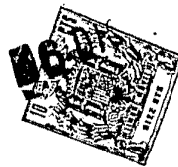
10. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque se produce la semicarbazida de fórmula III, en la que n y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 3, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V, indicada en la reivindicación 4, con un éster alquílico inferior del ácido clorofórmico en un disolvente orgánico inerte en presencia de un agente ligador de ácidos a la temperatura ambiente, y se hace reaccionar el compuesto resultante de

15. fórmula VI,



VI

20. en la que R' significa un radical alquilo inferior, y n tiene el significado indicado en la reivindicación 1, 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.



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

5. Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 DIC. 1933

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz