

334422

1200



PATENTE DE INVENCION

Case 2234 I.37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

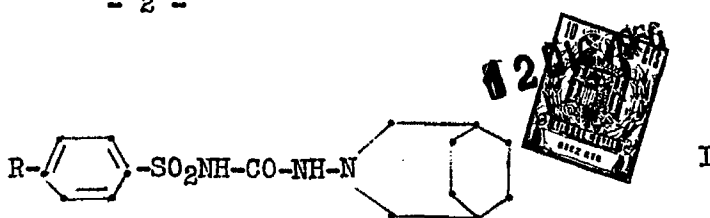
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA
SULFONIL UREA".

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

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

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de sulfonil semicarbazida de fórmula I

5.



en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo 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 térreo y de amonio.

5.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de metal alcalino, de metal alcalino térreo y de amonio:

10.

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



en la que R tiene el significado arriba indicado, y M significa el catión de un metal alcalino o metal alcalino térreo de tierra alcalina, y n corresponde a la valencia de M, con un compuesto de fórmula III,



15.

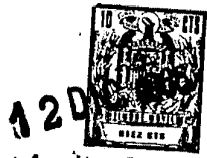
en la que los dos símbolos Ar significan radicales aromáticos idénticos o diferentes que pueden opcionalmente estar sustituidos y que pueden estar opcionalmente unidos por un enlace único, un radical metilénico o etilénico o un átomo de oxígeno o de azufre, se libera el com-



puesto I resultante de sus sales de metal alcalino o de metal alcalino térreo, y, cuando se requiere una sal de metal alcalino, de metal alcalino térreo o de amonio, se efectúa la salificación.

5. De acuerdo con el procedimiento se disuelven en un disolvente, por ejemplo dimetil formamida, cantidades equimolares de una sal de metal alcalino o de metal alcalino térreo, preferentemente la sal sódica, de la bencenosulfonamida correspondientemente substituída de fórmula II y
10. una semicarbazida de fórmula III, por ejemplo 1-(3-azabicyclo [3,2,2]non-3-il)-3,3-difenil urea, y se calienta hasta aproximadamente 100°C en un baño de aceite. Sin embargo, también puede usarse un exceso de la semicarbazida. La sal de metal alcalino o de metal alcalino térreo resultante del compuesto I generalmente cristaliza ya al enfriar y después del aislamiento puede ser convertida en el compuesto I mediante acidificación. Cuando no ocurre la cristalización, puede, por ejemplo, reducirse el disolvente hasta la mitad de su
15. volúmen en un vacío y añadirse al residuo agua y algo de álcali. 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 sulfonil semicarbazida deseada en forma pura. Los compuestos obtenidos mediante este procedimiento pueden opcionalmente purificarse, por ejemplo disolviendo en amoníaco diluído y precipitando con ácido clorhídrico diluído.
- 20.
- 25.

30. Los compuestos del invento son compuestos sólidos y cristalinos a la temperatura ambiente; con amoníaco,



bases de metal alcalino o de metal alcalino térreo forman compuestos estables que son cristalinos a la temperatura ambiente, por ejemplo las sales de litio, de sodio, de potasio o de amonio.

- 5. Los derivados heterocíclicos de sulfonil urea del invento tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. 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. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus, en cuyo caso se aplican preferentemente oralmente en una dosis 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 sean inertes y fisiológicamente aceptables.

- 10. Son preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Las preparaciones pueden contener adyuvantes, por ejemplo polivinil pirrolidona, metil celulosa, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, y adecuados agentes de conservación, substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Ejemplo de una preparación galénica: tabletas.

1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-5-yl)-3-(4-clorobencenosulfonil)urea. - - - - - - - -0.100 g



	Estearato magnésico	0.0010	g
	Polivinil Pirrolidona	0.0040	g
	Talco	0.0050	g
	Almidón de maíz	0.010	g
5.	Lactosa	0.038	g
	Aceite de dimetil-silicona	0.0005	g
	Polietilén glicol - 6000	0.0015	g

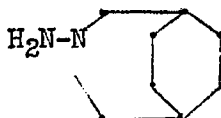
para una tableta de 0.160 g

10. Los materiales iniciales de fórmula III son nuevos y junto con el procedimiento para su producción forman parte de la presente invención. Pueden obtenerse de los haluros carbamoílicos correspondientes de fórmula IV,



en la que Ar tiene el significado arriba indicado, y Hal significa un átomo de cloro o bromo, y 3-amino-3-azabicyclo

15. [3,2,2]nonano de fórmula V,



20. Por ejemplo, se calientan los dos reactivos en solución acuosa alcohólica o en un disolvente orgánico, por ejemplo 1,2-dimetoxietano o dimetil formamida, en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo carbonato o bicarbonato sódico o potásico, o un equivalente adicional de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano, durante una hora en un baño de maría o se agita la solución a la temperatura ambiente du-



rante 4 a 8 horas. Las semicarbazidad deseadas pueden aislarse y purificarse.

En el siguiente Ejemplo no limitativo todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados y son sin corregir.

5.

EJEMPLO: 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il-3-(4-acetilbencenosulfonil)urea.

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante una hora una solución de 49,5 g de 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3,3-difenil urea y 35,7 g de la sal sódica de 4-acetilbencenosulfonamida en 350 cc de dimetil formamida. Se evapora la solución hasta una papilla en un vacío, se disuelve el residuo en agua y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 2 N y se separa el producto bruto por filtración. Después de recrystalizar en acetonitrilo el compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 179-181° (descomp.).

10.

15.

La 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3,3-difenil urea usada como material inicial se produce como sigue:

Se añaden por gotas en el transcurso de 30 minutos 28,0 g de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano a una solución de 23,2 g de cloruro de difenilcarbamoilo en 250 cc de 1,2-dimetoxietano y luego se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante otra hora y media. Después de enfriar en un baño de hielo se separa el clorhidrato precipitado por filtración y se concentra el licor madre en un vacío. Se recoge el residuo en 1,2-dimetoxietano, con lo cual cristaliza. Se recrystaliza el producto bruto en ligroina. La 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3,3-difenil urea tiene un punto de descomposición de 165-168°.

20.

25.

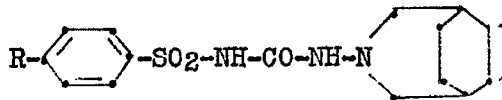
30.

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 anteriormente 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:
5. 27 de octubre de 1965, nº 14813/65; 16 de diciembre de 1965, nº 17396/65; 16 de diciembre de 1965, nº 17398/65; 19 de enero de 1966, nº 714/66; 10 de febrero de 1966, nº 1926/66; 5 de abril de 1966, nº 4994/66 y 11 de julio de 1966, nº 10050/66, 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 producción de derivados de la sulfonil urea"; caracterizándose por lo siguiente:
10. 15.

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

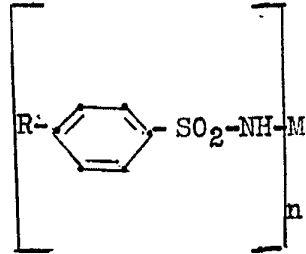


I

20. en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo o acilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o el radical nitro, amino o acetilamino, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

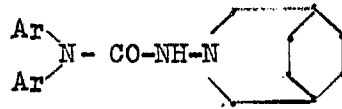


120



II

en la que R tiene el significado arriba indicado, M significa el catión de un metal alcalino o alcalino térreo y n corresponde a la valencia de M, con un compuesto de fórmula III,



III

5. en la que los dos símbolos Ar significan radicales aromáticos idénticos o diferentes que pueden opcionalmente estar substituídos, y que pueden estar opcionalmente unidos por un enlace único, un radical metilénico o etilénico o un átomo de oxígeno o azufre, se libera el compuesto I resultante de su sal de metal alcalino o de metal alcalino térreo.
- 10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción en solución mediante calentamiento hasta aproximadamente 100°C.

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

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

Madrid, 12 DIC. 1966
SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACOSTA Y CAJAL
p. p. 11