

336645



PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de la firma SCIENCE UNION
ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad
francesa, domiciliada en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia),
5 y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE LA SULFONILUREA "

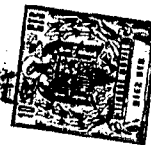
=====

Memoria descriptiva

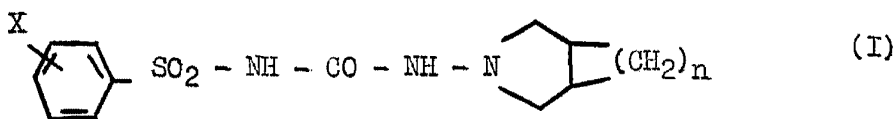
El registro de la Patente de Invención que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo
10 el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de
preparación de nuevos derivados de la sulfonilurea, conforme
se describe a continuación.

**POOR
QUALITY**

336645



La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados de la N-arilsulfonil N'-(aza-3 bicycloalcoil) urea; de fórmula general I:



5

en la cual:

- X representa:

- un átomo de halógeno,

- un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono;

10

- n es un número entero de 1 a 3 ,

así como de sus sales formadas con ácidos o bases.

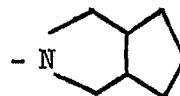
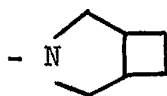
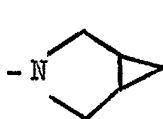
La fórmula general II:



representa, por tanto, los restos aza-3 bi-

15

ciclo alcanos de fórmula III, IV o V:



Los nuevos derivados de la N-arilsulfonil N'-(aza-3

biciclo alcoilo) urea, objeto de la presente invención,

20

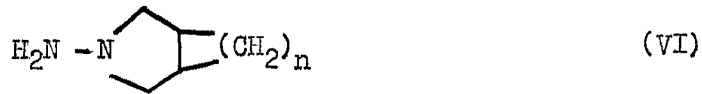
pueden ser preparados, según el procedimiento descrito

por Marshall y Coll., J. Org. Chem. 23 , 927, (1958), ha-

ciendo reaccionar un arilsulfonil uretano con un N-amino



aza-3 biciclo alcanos de fórmula general



en la cual n toma los valores precedentemente definidos.

5 Los N-amino aza-3 biciclo alcanos de partida han sido preparados según el procedimiento de J.B.Wright - R.E. Willette, J. Med, and Pharm.Chem., 5, 619, (1962), nitrificando los aza-3 biciclo alcanos y reduciendo los derivados N-nitrificados mediante el hidruro doble de litio y de aluminio.

10 Los aza-3 biciclo alcanos han sido ellos mismos obtenidos transformando respectivamente los ácidos dicarboxílicos de los ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, en imidas por el método de H.Majer - R.Giudicelli, Bull. Soc.chim. France, 1953 (1962), y reduciendo las imidas así formadas mediante el hidruro doble de litio y de aluminio, según el método descrito
15 por R. Criot, Helv. Chim. Acta. 42, 67 (1959).

Los derivados objeto de la invención, pueden obtenerse fácilmente bajo la forma de sales de adición con los ácidos convenientes, principalmente con los ácidos que dan sales fisiológicamente tolerables. Entre estos ácidos se puede citar los ácidos
20 clorhídrico, sulfónico, acético, malónico, maléico, fumárico, tártrico, málico, bromhídrico.

La presente invención comprende, igualmente, las sales formadas con los hidroxidos alcalinos o alcalino-terrosos, los
25 carbonatos alcalinos o alcalino-terrosos y los bicarbonatos alcalinos.

Los nuevos derivados de la presente invención y sus sales terapéuticamente compatibles poseen propiedades terapéuti-

cas interesantes, en particular una actividad hipoglucemiante notable. Pueden ser utilizadas como medicamentos activos por via oral en el tratamiento de la diabetes.

5 Su toxicidad es muy débil y la DL₅₀ estudiada en los ratones es superior a 3g/kg P.O. para todos los derivados.

La actividad hipoglucemiante ha sido estudiada en el conejo y la rata por via oral. La dosis mínima activa se sitúa entre 1 y 10 mg/kg y se ha obtenido una baja de 30% de la glucemia con dosis variantes entre 2,5 y 25 mg/kg, con la mayor parte de los derivados.

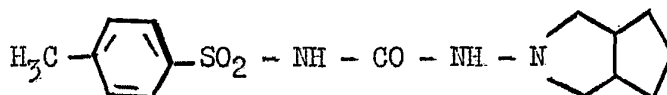
10 A título de comparación, la cloropronamida- hipoglucemiante conocido - debe administrarse a la dosis de 50mg/kg en la rata para obtener el mismo efecto. Al mismo tiempo, la DL₅₀ de este producto es de 1g/kg; por tanto más de tres veces más tóxico que los nuevos derivados de la presente invención.

15 Estos nuevos derivados pueden administrarse a los enfermos que sufren diabetes bajo diferentes formas farmacéuticas, de preferencia bajo forma de comprimidos, grageas, cápsulas o gelules para administración por via oral en asociación con los vehículos farmacéuticos usuales como, por ejemplo, el talco, el almidón, la lactosa o el estearato de magnesio. Las dosis utilizadas pueden variar de 25 a 250 mg y, de preferencia, de 50 a 150 mg por día.

25 Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo, ilustran la invención. Todas las partes están expresadas en pesos y los puntos de fusión están determinados por el método de Kofler.

EJEMPLO 1

N-(n-octil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3) urea



5 A una suspensión de 4,86 partes de metil-4 benceno sulfonil uretano (P.F. 80-82°C) en 36 partes de tolueno anhidro, se agrega rápidamente 2,5 partes de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano (P. Eb/18mm = 86°C). Esta mezcla reaccional se calienta a reflujo durante una hora. La solución clara, así obtenida, cristaliza mediante enfriamiento. Los cristales se filtran, lavados con dos partes de tolueno y después se recrystalizan en etanol anhidro.

10 Se obtienen 3,8 partes de N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3) urea (P.F. 180-182°C)

EJEMPLOS 2 - 8

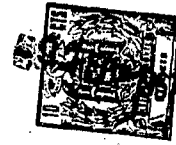
15 Según el procedimiento del ejemplo 1 han sido preparados los derivados siguientes:

2.- N-(etil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3) urea, P.F. 149°C (alcohol etilico), empleando el etil-4 bencenosulfonil uretano y el N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano.

20 3.- N-(cloro-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3) urea, P.F. 207-208°C (alcohol etilico), empleando el cloro-4 bencenosulfonil uretano (P.F. 92-93°C) y el N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano.

25 4.- N-(bromo-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3) urea, P.F. 213°C (tolueno) empleando el bromo-4 bencenosulfonil uretano, (P.F. 88-90°C) y el N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano.

336645

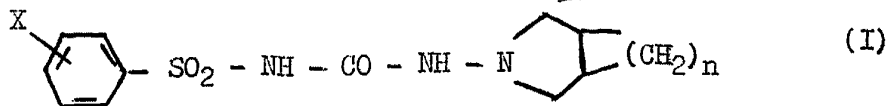
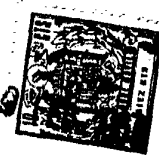


- 5.- N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,2,0) heptil-3)urea, P.F. 228-230°C (dimetilformamida/agua), empleando el metil-4 bencenosulfonil uretano y el N-amino aza-3 biciclo (3,2,0) heptano.
- 5 6.- N-(etil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,2,0) heptil-3)urea, P.F. 200-201°C (alcohol etílico) empleando el etil-4 bencenosulfonil uretano y el N-amino aza-3 biciclo (3,2,0) heptano.
- 10 7.- N-(cloro-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,2,0) heptil-3)urea, P.F. 234-236°C (dimetilformamida/agua), empleando el cloro-4 bencenosulfonil uretano y el N-amino aza-3 biciclo (3,2,0) heptano.
- 15 8.- N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,1,0) hexil-3)urea, P.F. 206-207°C (dimetilformamida/agua), empleando el metil-4 bencenosulfonil uretano y el N-amino aza-3 biciclo (3,1,0) hexano.

NOTA DE REIVINDICACIONES

20 Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:»

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la N-arilsulfonil N'-(aza-3 biciclo alcoil)urea de fórmula general I



en la cual

- X representa un átomo de halógeno, un radical alcoilo inferior hasta en 5 átomos de carbono,

- n es un número entero de 1 a 3

así como de sus sales de adición con ácidos o bases, caracterizado en que se condensa un arilsulfonil uretano sobre un N-amino aza-3 biciclo alcano de fórmula general II



en la cual n tiene los valores precedentemente definidos.

SEGUNDA.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA SULFONILUREA .

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una cola de sus caras.

Madrid, 9 Debrero 1967

P.A. de Science Union et Cie., Sté
Francaise de Recherche Médicale
Victor Gil Vega