



236814

PATENTE DE INVENCION

CASE 2338/I 37/KU/MK.

336814

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de derivados de la bencenosulfonilurea".

.....=.

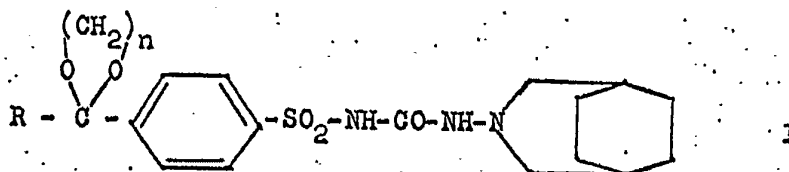
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea Suiza.

.....=.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados heterocíclicos de sulfonil-semicarbazida y con procedimientos para su producción.

5. La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de sulfonil-semicarbazida de fórmula I,

336814



en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y

n significa el número 2 o 3,

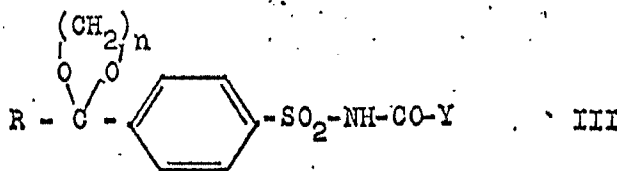
y sus sales de metal alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio.

5 La presente invención proporciona además el procedimiento siguiente para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de metal alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio, caracterizado porque se hace reaccionar

3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano de fórmula II



10 con un compuesto de fórmula III,



en la que R y n tienen los significados arriba indicados, e

Y significa un radical alcoxi inferior o un radical amino,

15 y cuando se requiere una sal de metal alcalino, de metal de tierra alcalina o de amonio, se efectúa la salificación.

336814



Son materiales iniciales adecuados de fórmula III los ésteres alquílicos inferiores, particularmente los ésteres metílico y etílico de los ácidos bencenosulfonil-carbámicos substituidos o sus amidas (es decir ureas bencenosulfonílicas).

5 El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse como sigue, dependiendo de los materiales iniciales usados:

Se añade una solución del compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto, tolueno, xileno, formamida dimetílica o acetonitrilo, a una solución de un éster
10 del ácido bencenosulfonil-carbámico de fórmula III, por ejemplo éster etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonil-carbámico, en más del mismo disolvente. Se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 1 a 6 horas y luego se
enfria a la temperatura ambiente. Se separa el disolvente mediante
15 decantación, filtración o destilación. El residuo, que contiene el producto final bruto, se obtiene en forma pura mediante cristalización de un disolvente adecuado.

La reacción de un compuesto II con un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico de fórmula III también puede efectuarse sin
20 disolvente, por ejemplo mediante fusión.

Cuando se usan derivados de urea bencenosulfonílica como materiales iniciales de fórmula III el procedimiento se efectúa preferentemente calentando una mezcla del derivado de urea bencenosulfonílica y el compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, por
25 ejemplo el clorhidrato, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato etílico o acetonitrilo, y si se usa la base libre también benceno absoluto o 1,2-dimetoxi-etano, hasta la temperatura de ebullición del disolvente durante 5 a 24 horas, opcionalmente en una corriente de



336814

nitrógeno. Después de enfriar se aísla y purifica el producto final en forma de por sí conocida.

Los derivados heterocíclicos de urea sulfonílica hasta ahora desconocidos, producidos de acuerdo con el invento, tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas, perros) exhiben un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre de larga duración, el que ocurre aún cuando se aplican en dosis bajas. La urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-yl)bencenosulfonílica] es especialmente útil en este sentido. Además, cuando se aplican en dosis bajas, los compuestos 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. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus y de desórdenes en el metabolismo lípido, en cuyo caso se aplican preferentemente oralmente en una dosificación diaria de 50 a 500 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. Los siguientes son ejemplos de preparaciones medicinales adecuadas: tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de adyuvantes, por ejemplo pirrolidona polivinílica, celulosa metílica, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

336814



Ejemplo de una preparación galénica:

Tabletas:

	Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonílica]	0.100 g
	Estearato magnésico	0.0010 g
5	Pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	Talco	0.0050 g
	Almidón de maíz	0.010 g
	Lactosa	0.038 g
	Aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
10	Glicol polietilénico 6000	0.0015 g
		<hr/>
	para una tableta de	0.160 g

El 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano de fórmula II usado como material inicial es nuevo y puede producirse haciendo reaccionar 3-azabicyclo[3,2,2]nonano con nitrito sódico en solución acuosa de ácido mineral, por ejemplo en solución acuosa de ácido sulfúrico, en frío, aislando el compuesto nitroso de la mezcla de la reacción y purificándolo mediante cristalización y reduciendo a continuación el compuesto nitroso. La reducción del radical nitroso al radical amino puede efectuarse con zinc en ácido acético glacial o ácido fórmico en presencia de una cantidad catalítica de una sal de mercurio-II, por ejemplo cloruro de mercurio-II, con hidruro de litio-aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano o con amalgama sódica en agua o etanol en forma de por sí conocida.

Los derivados del ácido bencenosulfonil-carbámico y de la urea bencenosulfonílica de fórmula III usados como materiales iniciales también son nuevos y junto con el procedimiento para su producción

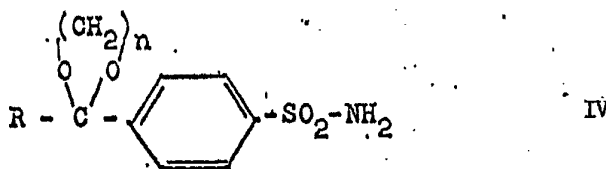
336014

- 6 -



2338/I

también forman parte de la presente invención. Pueden obtenerse de las bencenosulfonamidas de fórmula IV,



en la que R y n tienen los significados arriba indicados, las que también son nuevas, y las que junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención.

Los ésteres del ácido sulfonil-carbámico de fórmula III (Y = alcoxi), por ejemplo éster etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonil-carbámico, se obtienen, por ejemplo, calentando la bencenosulfonamida de fórmula IV correspondientemente substituida hasta 40-70°C durante 5 a 18 horas con un éster alquílico del ácido clorofórmico en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetona, en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo carbonato sódico o potásico. Seguidamente se disuelve en agua el compuesto que precipita de la mezcla de la reacción enfriada y se acidifica débilmente la solución acuosa con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, después de lo cual precipita el éster del ácido bencenosulfonil-carbámico deseado y es aislado mediante filtración y purificado a continuación, por ejemplo mediante cristalización.

Las ureas bencenosulfonílicas (fórmula III, Y = amino) pueden por ejemplo obtenerse como sigue:

Se calienta la sulfonamida correspondiente de fórmula IV durante 4 a 6 horas con un cianato de metal alcalino en solución

336814



por ejemplo 4-acetil- o 4-propionil-bencenosulfonamida, en glicol
etilénico o 1,3-propandiol, hasta aproximadamente 65-90°C mientras se
agita, con la adición de éster trimetílico o trietílico del ácido
orto-fórmico y en presencia de un catalizador de reacción ácida,
5 por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, eterato de trifluoruro de
boro o hidrogen-sulfato de potasio, con lo cual se separan las
porciones volátiles simultáneamente mediante destilación. Después de
calentar la mezcla de la reacción hasta aproximadamente 130°C mientras
se agita durante otra hora a dos horas, se aísla la bencenosulfonamida
10 deseada de la mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí
conocida.

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.

15 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las
temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

356814



2338/I

EJEMPLO 1: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-
metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonilica].

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante 5 horas una solución de 19.0 g de éster etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonil-carbámico y 8.4 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 60 cc de benceno. Se separa mediante filtración el producto bruto obtenido al enfriar la solución de la reacción y se recristaliza de tetracloruro de carbono. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 190-192°.

10 Sal sódica: Se disuelven 12.0 g de urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonilica] en 420 cc de metanol mientras se calienta ligeramente. Se añade a esta solución una solución filtrada de 1.35 g de hidróxido sódico en 120 cc de metanol. Después de 1 a 2 horas se separa la sal sódica precipitada por
15 filtración y se lava 4 veces, cada vez con 100 cc de etanol/éter (1:1). Después de secar en un alto vacío sobre pentóxido de fósforo se obtiene el compuesto analíticamente puro.

Los compuestos usados como materiales iniciales se producen como sigue:

- 20 A) 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano.
a) 3-nitroso-3-azabicyclo[3,2,2]nonano.

Se añaden lentamente a 2-5° mientras se agita y se enfría 30 cc de ácido sulfúrico acuoso al 50 % a una suspensión de 25.0 g de 3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 170 cc de agua, con lo cual el material
25 no se disuelve completamente. Seguidamente se añade a esta suspensión una solución enfriada con hielo de 55.3 g de nitrito sódico

336314



en 80 cc de agua a 0° a +3° mientras se agita en el transcurso de dos
 a dos horas y media. Se sigue agitando durante 30 minutos mientras se
 enfría y se deja reposar la mezcla durante la noche. Se separa el
 material sólido resultante por filtración y seguidamente se disuelve en
 5 éter. Después de secar la solución de éter sobre sulfato sódico y de
 evaporar el disolvente, se recristaliza el residuo de n-hexano. El
 3-nitroso-3-azabicyclo[3,2,2]nonano con un P.F. de 161-164° se
 obtiene en forma de un compuesto amarillento.

b) 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano.

10 Se disuelven 18.1 g de 3-nitroso-3-azabicyclo[3,2,2]nonano
 en 200 cc de metanol, se enfría la solución a -7° y se añaden en
 porciones a esta solución 60 g de polvo de zinc y 105 cc de ácido
 acético glacial en el transcurso de 4 horas. Después de haberse
 finalizado la adición, se sigue agitando durante 3 horas a la
 15 temperatura ambiente, se separa el material insoluble por filtración y
 se concentra el filtrado claro hasta una masa. Se alcaliniza el residuo
 con 350 cc de hidróxido sódico acuoso al 40 % y se extrae la solución
 viscosa 3 veces con 500 cc de éter. Se secan los extractos de éter
 combinados sobre sulfato sódico y se concentran hasta una masa. Se
 20 disuelve esta masa en etanol absoluto y se calienta en un baño de maría
 durante corto tiempo con una cantidad molar de ácido cítrico, con lo
 cual el citrato bruto cristaliza mientras todavía está caliente.
 Después de recristalizar de metanol el citrato tiene un P.F. de
 170-172° (descomp.).

25 La base se obtiene disolviendo el citrato en agua,
 alcalinizando con hidróxido sódico concentrado y extrayendo seguida-
 mente la base resultante con éter. P.F. 75-77° de n-hexano.

- 11 -
3368 14



2338/I

B) Ester etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-
bencenosulfonil-carbámico.

a) 2-metil-2-(4-sulfonamidofenil)-1,3-dioxolano.

Se calienta hasta 90° en un baño de aceite mientras se
5 agita durante una hora una solución de 100 g de amida del ácido
4-acetilbencenosulfónico, 112 g de glicol etilénico, 178.2 g de éster
trietílico del ácido orto-fórmico y 2.5 g de ácido p-toluenosulfónico,
con lo cual se separan las porciones volátiles simultáneamente por
destilación. Después de agitar a una temperatura de baño de aceite de
10 130° durante otra hora y media, se concentra la solución de la reacción
resultante
en un vacío, y se recristaliza el residuo en forma de masa de cloruro
etilénico. La 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonamida tiene un
P.F. de 126-128°.

b) Ester etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-
15 bencenosulfonil-carbámico.

Se añaden por gotas a la temperatura ambiente mientras se
agita en el transcurso de una hora y 45 minutos 119 g de éster
etilico del ácido clorofórmico a una suspensión de 178.3 g de 2-metil-
2-(4-sulfonamidofenil)-1,3-dioxolano y 278 g de carbonato potásico en
20 3.1 litros de acetona seca, y luego se calienta la mezcla hasta
ebullición al reflujo mientras se agita durante 18 horas. Seguidamente
se filtra el producto de la reacción enfriado, se disuelve el residuo
del filtro en agua helada, se acidifica la solución mientras se agita
con 270 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con 900 cc de
25 cloroformo. Se lava el extracto de cloroformo 2 veces con agua, cada
vez con 150 cc, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Después de
concentrar el filtrado se recristaliza el material semi-cristalino

- 12 -
336814



2338/I

resultante de tetracloruro de carbono. El éster etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonil-carbámico tiene un P.F. de 88-90°.

5 EJEMPLO 2: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonilica].

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante 3 horas una solución de 16.5 g de éster etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonil-carbámico y 7.7 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 60 cc de benceno. Se
10 concentra la solución hasta un aceite en un vacío y se cristaliza el residuo aceitoso de acetato etílico. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 178-180° (descomp.).

El éster etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-bencenosulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como
15 sigue:

a) 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida.

Se calienta hasta 90° en un baño de aceite mientras se agita durante una hora una solución de 19.9 g de 4-acetilbencenosulfonamida, 23.1 g de 1,3-propandiol, 35.6 g de éster trietílico del
20 ácido orto-fórmico y 0.5 g de ácido p-toluenosulfónico, con lo cual se separa simultáneamente el etanol por destilación. Después de agitar a una temperatura de baño de aceite de 130° durante otra hora y media, se concentra la solución de la reacción en un vacío y se cristaliza el aceite resultante de cloruro etilénico. La 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-
25 bencenosulfonamida tiene un P.F. de 175-177° (descomp.).

336814



b) Ester etílico del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-bencenosulfónico.

Se añaden por gotas a la temperatura ambiente mientras se agita en el transcurso de una hora y media 17 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 25.7 g de 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida y 38 g de carbonato potásico en 400 cc de acetona seca, y se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 18 horas. Seguidamente se filtra la mezcla de la reacción enfriada, se disuelve el residuo del filtro en agua helada, se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado mientras se agita y se extrae con cloroformo. Se lava el extracto de cloroformo 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Después de concentrar el filtrado, se cristaliza el residuo aceitoso resultante de éter. El éster del ácido carbámico deseado tiene un P.F. de 94-97°.

15 EJEMPLO 3: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfónica].

Se calienta hasta ebullición al reflujo a una temperatura de baño de 100-110° mientras se agita durante 16 horas una suspensión de 57.0 g de urea 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfónica y 30.8 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 300 cc de acetato etílico. Se enfría la mezcla de la reacción hasta 10° y se filtra. Se lava el residuo del filtro con 75 cc de éter dietílico y seguidamente se seca en un vacío durante 3 horas. El producto de la reacción analíticamente puro resultante tiene un P.F. de 181-183° (descomp.). El compuesto puede ser recrystalizado de acetato etílico. P.F. 181-183° (descomp.).

356814

- 14 -



14 FEB. 1951

2338/I

La urea 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonilica usada como material inicial puede producirse como sigue:

Se calientan al reflujo a una temperatura de baño de 110° 257.0 g de 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida y 113.4 g de 5 cianato potásico en 1000 cc de etanol absoluto mientras se agita durante 7 horas y media. Se enfría la masa espesa y se separa el material sólido por filtración. Se disuelve el residuo secado, la sal 10 potásica de la urea, en 1.5 litros de agua helada y se acidifica débilmente (pH 4-5) con 200 cc de ácido clorhídrico diluido (1:1) mientras se añade hielo a la solución, se agita y se enfría externa- mente con hielo. Se separa el producto precipitado por filtración, se lava en porciones con 1000 cc de agua y se disuelve el producto 15 húmedo en 3000 cc de acetato etílico. Se separa la porción de agua débilmente ácida, se lava la solución de acetato etílico en 3 porciones con un total de 600 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en un vacío hasta un residuo cristalino. Se recristaliza el producto bruto de acetonitrilo, con lo cual se obtiene el compuesto analíticamente puro con un P.F. de $170-172^{\circ}$ (descomp.).

- 15 -
336814



2338/I

EJEMPLO 4: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)benzenosulfónica].

Se calienta hasta ebullición al reflujo a una temperatura de baño de 100-110° mientras se agita durante 24 horas una solución de
5 12.5 g de urea 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)benzenosulfónica y
8.4 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 100 cc de acetato etílico. Se enfría la mezcla de la reacción a 5° y se añade éter a la misma, después de lo cual el producto bruto cristalino precipita y es separado por filtración. Se recrystaliza el residuo del
10 filtro de acetato etílico. Después de recrystalizar de acetato etílico, el producto de la reacción analíticamente puro tiene un P.F. de 155-157° (descomp.).

La urea 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)benzenosulfónica usada como material inicial puede producirse como sigue:

15 a) 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)benzenosulfonamida.

Se calienta en un baño de aceite hasta 90° mientras se agita durante 2 horas una solución de 34.1 g de 4-(n-butiril)benzenosulfonamida, 18.6 g de glicol etilénico, 26.7 g de éster trietilico del ácido orto-fórmico y 0.15 g de ácido p-toluenosulfónico,
20 con lo cual se separan simultáneamente las porciones que destilan a esta temperatura. Se concentra la solución de la reacción en un vacío y se crystaliza el aceite resultante de isopropanol/éter de petróleo (1:1). Después de recrystalizar una vez de tetracloruro de carbono se
25 obtiene el compuesto analíticamente puro, indicado en el título, que tiene un P.F. de 84-86° (descomp.).

336814 14 FEB 1951

b) Urea 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonílica.

Se calienta al reflujo a una temperatura de baño de 110°
mientras se agita durante 21 horas una suspensión de 27.1 g de
4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonamida y 11.3 g de cianato
5 potásico en 100 cc de etanol absoluto. Se enfría la masa espesa y se
separa el material sólido por filtración. Se disuelve el residuo
secado, la sal potásica de la urea sulfonílica deseada, en 250 cc de
agua y se acidifica con 50 cc de ácido clorhídrico al 10 % mientras se
añade hielo a la solución, se agita y se enfría externamente con hielo.
10 Se separa el producto precipitado por filtración, se lava en porciones
con 200 cc de agua y se recrystaliza el producto húmedo de 140 cc de
etanol absoluto, con lo cual se obtiene el compuesto analíticamente
puro con un P.F. de 175-177° (descomp.).

15. EJEMPLO 5: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonílica].

Se calienta hasta ebullición al reflujo a una temperatura
de baño de 100-110° mientras se agita durante 22 horas una
solución de 2.0 g de urea 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonílica
y 1.3 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 25 cc de
20 acetato etílico. Se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad en
un vacío, se añade éter al residuo de la evaporación y se enfría. Se
separa el material cristalino por filtración y se recrystaliza de
etanol absoluto, con lo cual se obtiene el compuesto analíticamente
puro, indicado en el título, con un P.F. de 152-154° (descomp.).

25 La urea 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonílica
usada como material inicial se produce como sigue:

- 17 -
336814



1931

2338 /I

a) 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida.

Se calienta en un baño de aceite hasta 90° mientras se agita durante 2 horas una solución de 32.0 g de 4-propionilbencenosulfonamida, 24.2 g de propan-1,3-diol, 26.8 g de éster trietílico del ácido orto-fórmico y 0.15 g de ácido p-toluenosulfónico, con lo cual se separan simultáneamente las porciones que destilan a esta temperatura. Se enfría la solución de la reacción hasta 5° y se separa el material precipitado por filtración. Después de recrystalizar de cloruro etilénico el residuo proporciona la sulfonamida analíticamente pura con un P.F. de 132-134°.

b) Urea 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonílica.

Se calienta al reflújo a una temperatura de baño de 110° mientras se agita durante 16 horas una suspensión de 26.0 g de 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida y 11.3 g de cianato potásico en 100 cc de etanol absoluto. Se enfría la masa y se separa el material sólido por filtración. Se disuelve el residuo secado en 250 cc de agua y se acidifica débilmente con ácido clorhídrico al 10 % mientras se añade hielo a la solución, se agita y se enfría externamente con hielo. Se separa el producto precipitado por filtración, se lava con agua helada y se recrystaliza el producto húmedo de etanol absoluto. Se obtiene el compuesto analíticamente puro con un P.F. de 161-163° (descomp.).

336814



EJEMPLO 6: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)benzenosulfonilica].

Se calienta hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante 5 horas una solución de 10.9 g de éster etílico del ácido 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)benzenosulfonil-carbámico y 5.9 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 75 cc de benceno. Se concentra la solución roja hasta un aceite en un vacío y se cristaliza el residuo aceitoso después de añadir 50 cc de éter y 20 cc de etanol absoluto. Se separa el producto bruto por filtración y se recrystaliza de etanol absoluto. Se obtiene el compuesto analíticamente puro, indicado en el título, con un P.F. de 152-154° (descomp.).

El éster etílico del ácido 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)benzenosulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como sigue:

Se añaden por gotas mientras se agita en el transcurso de 45 minutos 10.2 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 12.7 g de 4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)benzenosulfonamida y 13.0 g de carbonato potásico en 150 cc de acetona seca y seguidamente se calienta la mezcla durante 24 horas. Se separa la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se disuelve el residuo del filtro en 250 cc de agua helada, se acidifica débilmente la solución con ácido clorhídrico al 10 % mientras se agita, y se extrae con éter. Se lava la porción de éter 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Después de concentrar el residuo hasta un aceite en un vacío, éste cristaliza al reposar durante la noche. Se separa por filtración y se recrystaliza de tetracloruro de carbono, con lo cual se obtiene el éster del ácido carbámico analíticamente puro con un P.F. de 100-102° (descomp.).

336814



EJEMPLO 7: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-11)-3-[4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-11)bencenosulfonilica.

Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 6 horas mientras se agita una solución de 17.2 g de éster etílico del ácido 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-11)bencenosulfonil-carbámico y 7.9 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 100 cc de benceno. Se concentra la solución hasta un aceite en un vacío y se añade éter al residuo aceitoso, después de lo cual se produce la cristalización. Se separa el material sólido por filtración y se recrystaliza de acetato etílico. P.F. 155-157°.

El éster etílico del ácido 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-11)bencenosulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como sigue:

Se añaden por gotas mientras se agita en el transcurso de 45 minutos 13.4 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 22.2 g de 4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-11)bencenosulfonamida y 1.71 g de carbonato potásico en 150 cc de acetona seca y seguidamente se calienta la mezcla durante 24 horas. Se enfría la mezcla de la reacción y se separa el material sólido por filtración. Se disuelve el residuo del filtro en 250 cc de agua helada y se acidifica débilmente la solución con ácido clorhídrico al 10 % mientras se enfría. Se extrae el material graso precipitado con éter, se lava la porción de éter con agua helada y se seca sobre sulfato sódico. Se separa el éter por destilación, con lo cual se obtiene un aceite que cristaliza al reposar durante corto tiempo. Se separa el material sólido por filtración y se recrystaliza el producto bruto de tetracloruro de carbono, después de lo cual se obtiene el éster del ácido carbámico analíticamente puro con un P.F. de 110-112° (descomp.).

336814

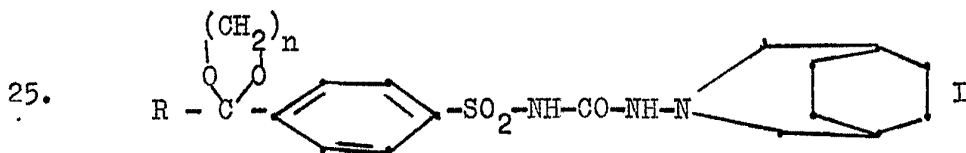
14 FEB 1966



NOTA

5. 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 solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números 2256/66 de 16 de febrero de 1966; 12.792/66 de 2 de septiembre de 1966; 14.379/66 de 5 de octubre de 1966 y 17.127/66 de 30 de noviembre de 1966, 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 veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA BENCENOSULFONILUREA", caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para la producción de derivados de la bencenosulfonilurea de fórmula I,

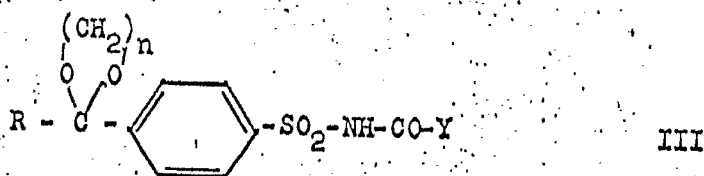


10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y n significa el número 2 o 3, caracterizado porque se hace reaccionar 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]-nonano de fórmula II



con un compuesto de fórmula III,



en la que R y n tienen los significados arriba indicados, e Y significa un radical alcoxi inferior o un radical amino.

336814



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 bencenosulfónica, la reacción se efectúa en solución mediante calentamiento hasta la temperatura de ebullición del disolvente.

15. 4.-" Procedimiento para la producción de derivados de la bencenosulfonilurea", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,
SANDOZ, A.G.,
E. GOMEZ ACEBO Y MODET
p.p. Firmado: F. Hernández Ruiz

14 FEB 1957