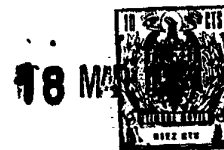


338206

PATENTE DE INVENCION

Case 2367/II

37/KU/MK



Memoria Descriptiva

sobre:

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

====

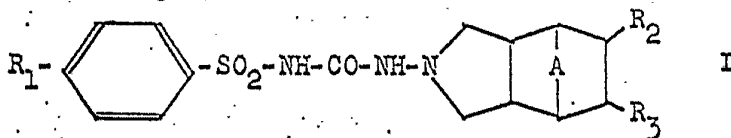
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

====

La presente invención se relaciona con nue
vos derivados heterocíclicos de urea sulfonilica y con
un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona derivados
5. heterocíclicos de urea sulfonilica de fórmula I,

338206



en la que R_1 significa un átomo de halógeno, un radical alquilo o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el radical nitro o amino, cada una de

R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno, o

5

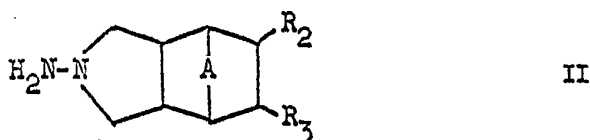
R_2 y R_3 juntamente significan un segundo enlace, y

A significa un átomo de oxígeno, un radical metileno o etileno,

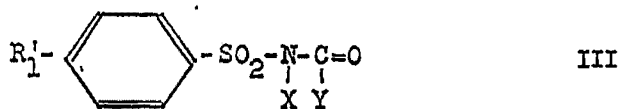
y sus sales de metal alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio.

10

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 una amina de fórmula II,



en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III,



15

en la que R_1' tiene el mismo significado como R_1 excepto que no puede significar un radical amino, y

338206



X significa hidrógeno, e

Y significa un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical amino,

5

o

X e Y juntamente 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_1 significa un radical nitro, y se desea el compuesto correspondiente de fórmula I,

10

en la que R_1 significa un radical amino, se efectúa la reducción, y cuando se requiere una sal de metal alcalino, de metal de tierra alcalina o de amonio, se efectúa la salificación.

Son materiales adecuados de fórmula III los ésteres alquili-
cos inferiores, preferentemente los ésteres metílicos y etílicos de
15 los ácidos bencenosulfonil-carbámicos substituidos o sus amidas
(es decir ureas bencenosulfonílicas).



338206

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 isocianatos bencenosulfonílicos substituidos.

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

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

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

20 2) Cuando se usa un isocianato bencenosulfonílico como material inicial de fórmula III, se disuelve éste en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto o tolueno, y se añade esta solución lentamente a la temperatura ambiente a un compuesto de fórmula II disuelto en una cantidad adicional del mismo disolvente. 25 Luego se mantiene la mezcla a 20-30°C durante media hora a tres horas con el fin de completar la reacción y seguidamente se sigue trabajando el producto final en forma de por sí conocida.



338206

15 MAR 1967

3) Cuando se usa un derivado de urea bencenosulfonílica como material inicial de fórmula III, se efectúa el procedimiento preferentemente calentando una mezcla del derivado de urea bencenosulfonílica, por ejemplo urea 4-tolueno- o 4-cloro-bencenosulfonílica, y un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, por ejemplo el clorhidrato, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato etílico o acetonitrilo, y, cuando se usa la base libre, también benceno absoluto o 1,2-dimetoxietano, hasta la temperatura de ebullición del disolvente durante 5 a 24 horas, opcionalmente en una corriente de nitrógeno. 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_1 significa el radical amino, no pueden producirse en la forma arriba descrita, pero pueden obtenerse de los compuestos nitro correspondientes producidos mediante los métodos precedentes, reduciendo el radical nitro, por ejemplo catalíticamente con paladio sobre carbón en formamida dimetílica, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula I,



338206

en la que cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno, o con sulfuros de metal alcalino en agua, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula I, en la que R_2 y R_3 juntamente significan un segundo enlace.

5 Los derivados de urea sulfonílica de fórmula I poseen propiedades farmacodinámicas valiosas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas, perros) exhiben un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre, el que se produce aún cuando se aplican dosis bajas. Cuando se aplican en dosis bajas los compuestos además tienen la
10 propiedad de reducir el contenido de ácidos grasos libres en la sangre. Los compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación con su efectividad. La 1-(4-toluenosulfonil)-3-(4,7-epoxi-octahidro-isoindol-2-il)urea es especialmente útil en este sentido. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el
15 tratamiento de Diabetes mellitus y desórdenes del metabolismo lípido, en cuyo caso se aplican preferentemente oralmente en una dosificación diaria de 50 a 500 mg.

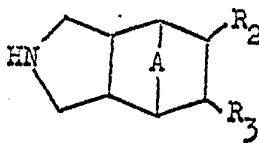


338206 18 MAR. 1967

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con los adyuvantes inorgánicos u orgánicos usuales que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Son preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de 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.

Los compuestos de fórmula II usados como materiales iniciales son nuevos y juntamente con el procedimiento para su producción forman parte de la presente invención. Pueden producirse como sigue:

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba indicados, con ácido nitroso, es decir con nitrito sódico en solución acuosa. Se aísla el compuesto N-nitroso resultante de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida y seguidamente se reduce a la amina de fórmula II. La reducción del radical nitroso se efectúa preferentemente con hidruro de litio-aluminio en un disolvente adecuado, por ejemplo éter o tetrahidrofurano. La reducción también puede efectuarse con zinc en ácido fórmico o ácido acético en un alcohol inferior o agua y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal mercurica, por ejemplo cloruro mercurico.

- 8 -
338206

18



2367/I

Los compuestos de fórmula IV, con la excepción del compuesto en el que A significa un átomo de oxígeno y R₂ y R₃ juntamente significan un segundo enlace, ya han sido descritos en la literatura. El compuesto hasta ahora desconocido puede producirse reduciendo la endoxo- Δ^4 -tetrahydro-ftalimida conocida en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico o tetrahydrofurano, con un exceso, por ejemplo 2 a 4 moléculas-gramo, de hidruro de litio-aluminio a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada durante varias horas.

5

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.

10

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

338206



1287

2367 /I

EJEMPLO 1: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(4,7-metano-
octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se calientan al reflujo 5.0 g de 2-amino-4,7-metano-octa-
hidro-isoindol y 8.0 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-
5 carbámico en 100 cc de benceno durante 4 horas. El producto de la
reacción cristaliza al enfriar; se separa éste por filtración y se lava
con benceno y éter de petróleo. El compuesto indicado en el título
tiene un P.F. de 176°.

El 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol usado como
10 material inicial se produce como sigue:

A. 2-nitroso-4,7-metano-octahidro-isoindol.

Se disuelven 40 g de clorhidrato de 4,7-metano-octahidro-
isoindol en 100 cc de agua y se añade por gotas una solución de 69 g
de nitrito sódico en 100 cc de agua a 0° a -5° mientras se agita.
15 Después de 2 horas queda finalizada la adición. Se agita durante otra
media hora y luego se extrae 3 veces, cada vez con 100 cc de éter. Se
secan los extractos combinados de éter sobre sulfato sódico y se con-
centra mediante evaporación; se destila el residuo en un vacío. El
2-nitroso-4,7-metano-octahidro-isoindol tiene un P.E. entre 98° y
20 100° a 0.01 mm de Hg.

B. 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol.

Se añade por gotas mientras se enfría una solución de
14.8 g de 2-nitroso-4,7-metano-octahidro-isoindol en 50 cc de éter a
una suspensión de 10.2 g de hidruro de litio-aluminio en 250 cc de
25 éter. Después de haberse finalizado la adición, se calienta al reflujo
durante 16 horas. Seguidamente se descompone el exceso de hidruro de

- 10.-
338206



2367/I

litio-aluminio mediante la cuidadosa adición de agua. Se separa la precipitación inorgánica por filtración, se seca la solución de éter sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se destila el residuo en un alto vacío. El 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol tiene un P.E. entre 62° y 64° a 0.025 mm de Hg.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1:

EJEMPLO 2: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(4,7-epoxi-octahidro-isoindol-2-il)urea.

Este compuesto se obtiene de 5.5 g de 2-amino-4,7-epoxi-octahidro-isoindol y 8.6 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-carbámico. P.F. 174-175°.

El 2-amino-4,7-epoxi-octahidro-isoindol usado como material inicial se produce como sigue:

A. 2-nitroso-4,7-epoxi-octahidro-isoindol.

Este compuesto se obtiene de 40 g de clorhidrato de 4,7-epoxi-octahidro-isoindol (P.F. 189-190°) y 69 g de nitrito sódico, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, A. El residuo se solidifica en forma cristalina y tiene un P.F. de 100-102°.

B. 2-amino-4,7-epoxi-octahidro-isoindol.

Este compuesto se obtiene de 10.2 g de hidruro de litio-aluminio y 15.0 g de 2-nitroso-4,7-epoxi-octahidro-isoindol, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, B. El compuesto deseado tiene un P.E. entre 125° y 127° a 11 mm de Hg y un P.F. de 55-56°.



137

338206

EJEMPLO 3: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(4,7-metano-
octahidro-isoindol-2-11)urea.

5 Este compuesto se obtiene de 5.0 g de 2-amino-4,7-metano-
octahidro-isoindol y 7.6 g de éster etílico del ácido 4-clorobenceno-
sulfonil-carbámico. P.F. 194-195°.

EJEMPLO 4: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(4,7-metano-2,3,3a,
4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-11)urea.

10 Este compuesto se obtiene de 5.0 g de 2-amino-4,7-metano-
2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol y 8.2 g de éster etílico del ácido
4-toluenosulfonil-carbámico. P.F. 188-190°.

El 2-amino-4,7-metano-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol
usado como material inicial se produce como sigue:

A. 2-nitroso-4,7-metano-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol.

15 Este compuesto se obtiene de 40 g de clorhidrato de
4,7-metano-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol (P.F. 220-222°) y 69 g
de nitrito sódico, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, A.
El compuesto tiene un P.E. entre 90° y 92° a 0.08 mm de Hg.

B. 2-amino-4,7-metano-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol.

20 Este compuesto se obtiene de 10.2 g de hidruro de litio-
aluminio y 14.8 g de 2-nitroso-4,7-metano-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-
isoindol, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, B. El com-
puesto deseado tiene un P.E. entre 65° y 66° a 0.05 mm de Hg.

338206



EJEMPLO 5: 1-(4-metiltiobencenosulfonil)-3-
(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea.

5 Se calientan juntamente al reflujo 13.7 g de éster etílico del ácido 4-metiltiobencenosulfonil-carbámico y 7.6 g de 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol en 100 cc de benceno durante 5 horas. El producto de la reacción cristaliza al enfriar; se separa éste por filtración y se recrystaliza de isopropanol. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 189-191°.

10 EJEMPLO 6: 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-
(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea.

15 Este compuesto se obtiene de 27.4 g de éster etílico del ácido 4-nitrobencenosulfonil-carbámico y 15.2 g de 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 174-176° (isopropanol).

EJEMPLO 7: 1-(4-aminobencenosulfonil)-3-
(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea.

20 Se disuelven 10.0 g de 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea en 150 cc de formamida dimetílica y se hidrogena con 1.0 g de catalizador de paladio/carbón (10 % Pd) a 5 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración, se concentra mediante evaporación en un vacío y se recrystaliza el residuo de etanol. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 187-189°.

338206

18 M



2367/I

EJEMPLO 8: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(4,7-metano-
octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se disuelven 15.2 g de 2-amino-4,7-metano-octahidro-iso-
indol en 100 cc de benceno y se disuelven 21.7 g de isocianato 4-cloro-
5 bencenosulfónico en 100 cc de benceno. Se combinan lentamente las
soluciones, con lo cual se produce la reacción con la formación de
calor, y el producto de la reacción empieza a cristalizar después de
unos cuantos minutos. Se deja reposar la mezcla a la temperatura
ambiente durante otras 2 horas, se filtra y se lava con benceno y
10 éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un
P.F. de 194-195°.

EJEMPLO 9: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(4,7-metano-
octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se calientan juntamente al reflujo 15.2 g de 2-amino-4,7-
15 metano-octahidro-isoindol y 21.4 g de urea 4-toluenosulfónica en
150 cc de acetato etílico durante 18 horas. Seguidamente se concentra
la solución en un vacío, con lo cual cristaliza el compuesto indicado
en el título, el que se separa por filtración y se lava con acetato
etílico y éter de petróleo. P.F. 176°.

338206



18

EJEMPLO 10: Preparación galénica:

Tabletas

1-(4-toluenosulfonil-3-(4,7-epoxi-
octahidro-isoindol-2-il)urea

0.1000 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

para una tableta de 0.160 g

- N O T A -

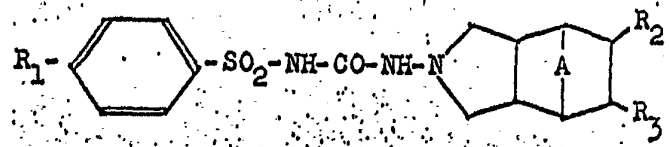


338206

- 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 18 de marzo de 1966 nº 3.978/66 y a dos certificados de adición presentados en Suiza con fechas 12 de mayo de 1.966 y 15 de diciembre de 1966, Nos. 6.922/66 y 17.932/66 respectivamente, acogiendo-se 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 urea sulfonílica", caracterizándose por lo siguiente:

REI VINDICACIONES

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



I



338206

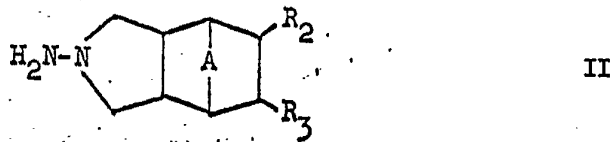
en la que R_1 significa un átomo de halógeno, un radical alquilo o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el radical nitro o amino, cada una de

R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o

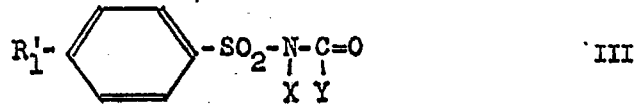
5 R_2 y R_3 juntamente significan un segundo enlace, y

A significa un átomo de oxígeno, un radical metileno o etileno,

caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula II,



10 en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III,



en la que R_1' tiene el mismo significado como R_1 excepto que no puede significar un radical amino, y

o

X significa hidrógeno e

15 Y significa un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical amino,

o

X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno,

20 y cuando se obtiene un compuesto de fórmula I, en la que R_1 significa un radical nitro, y se desea el compuesto correspondiente de fórmula I, en la que R_1 significa un radical amino, se efectúa la reducción.

338206¹⁸



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, la reacción se efectúa mediante calentamiento hasta ebullición al reflujo en un disolvente orgánico anhidro.

3. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un isocianato bencenosulfonílico, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro inicialmente a la temperatura ambiente y luego a 20-80°C.

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

5. Procedimiento para la producción de derivados de urea sulfonílica, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 MAR. 1967

SANJOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODET

Ap. P. Firmado: F. Hernández Ruiz