

339474



18 ABR. 1967

PATENTE DE INVENCION

Case 2346/II. 37/KU/MK.

339474

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica"

==.==.==.==.==.==.==.==.==

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

==.==.==.==.==.==.==.==.==

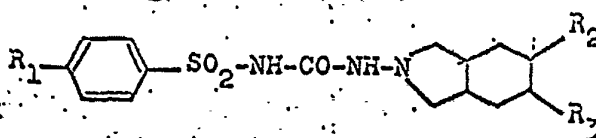
La presente invención se relaciona con nuevos derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica y con procedimientos para su producción.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica de fórmula I.

5.

339474

18 APR



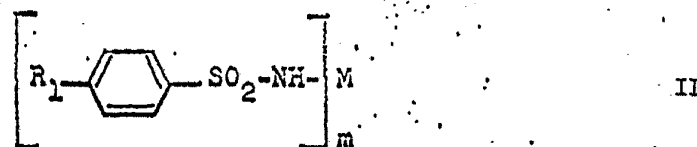
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical nitro, amino o acetilamino, y cada una de

R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o

R_2 y R_3 juntamente significan un segundo enlace,

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

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

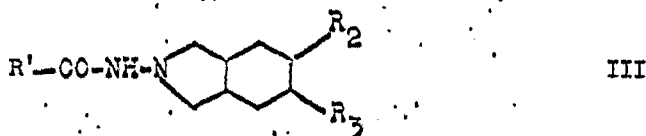


en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y

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

m corresponde a la valencia de M ,

con un compuesto de fórmula III,

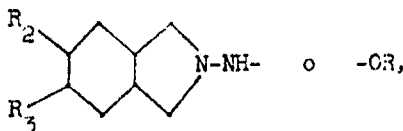


339474¹⁸



en la que R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, y

R' significa un radical Ar $\begin{matrix} \text{Ar} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{Ar} \end{matrix}$.



en el que R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados,

5

los dos símbolos

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

10

R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

cuando se desea la base libre, se libera el compuesto I resultante de su sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina, y cuando se requiere una sal de metal alcalino, de tierra de metal alcalino o de amonio, se efectúa la salificación.

15

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

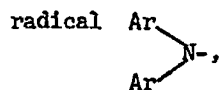
Se disuelven cantidades equimolares de una sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina, preferentemente la sal sódica, de la bencenosulfonamida correspondientemente substituida de fórmula

20

339474



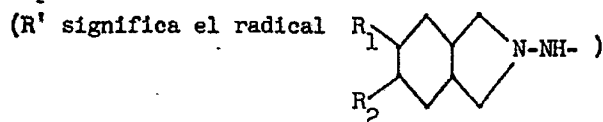
II y una semicarbazida de fórmula III, en la que R significa el



por ejemplo urea 1-(octahidro-isoindol-2-il)-3,3-difenilica, en un disolvente, por ejemplo formamida dimetilica, y se calienta en un baño de aceite hasta aproximadamente 100°C. Sin embargo, también puede usarse un 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 ser convertida en el compuesto I mediante acidificación.

10 Cuando no ocurre la cristalización, puede, por ejemplo, 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 con un hidrocarburo clorado, por ejemplo cloroformo, y después de la acidificación (por ejemplo con ácido acético) puede obtenerse la semicarbazida sulfonilica deseada en forma pura. Si fuere necesario, puede purificarse el compuesto I resultante mediante disolución en amoníaco diluido y precipitación con ácido clorhídrico diluido.

20 Cuando se usa una carbodihidrazida simétrica de fórmula III



como material inicial, el procedimiento se efectúa preferentemente calentando en un matraz abierto cantidades equimolares de una sal de



339474

metal alcalino o de metal de tierra alcalina, preferentemente la sal
 sódica, de la sulfonamida correspondientemente substituida de fórmula
 II y el derivado de urea 1,3-bis-substituido, por ejemplo
 1,3-bis(octahidro-isoindol-2-il)urea. La temperatura de reacción
 5 preferida es entre 150° y 200°C. En la mayoría de los casos el
 material fundido resultante se solidifica después de unos cuantos
 minutos con la formación de la sal de metal alcalino o de metal de
 tierra alcalina de la semicarbazica bencenosulfonílica, la que puede
 convertirse en el compuesto libre correspondiente mediante disolución
 10 en agua y acidificación.

La reacción de la sal de la sulfonamida de fórmula II con
 el compuesto de fórmula III, en la que R' significa el radical



N-NH-, también puede efectuarse calentando los dos
 componentes de la reacción al reflujo en un disolvente adecuado de
 15 alto punto de ebullición, por ejemplo acetamida dietilica, durante
 10 a 60 minutos.

Cuando se usa un compuesto de fórmula III en la que R'
 significa el radical -OR, se calienta la sal de la sulfonamida de
 fórmula II hasta una temperatura de 40-160°C durante 5 a 36 horas con
 20 el carbazato de fórmula III, en la que R' significa el radical -OR, en
 un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo formamida dimetilica,
 acetamida dimetilica o acetamida dietilica. El trabajado posterior se
 efectúa en forma análoga a la arriba descrita.



339474

Los derivados de semicarbazida sulfonilica 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 de larga duración, el que ocurre aún cuando se aplican en dosis bajas. Cuando se aplican en dosis bajas los compuestos además 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. La 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(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 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.

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. Los siguientes son ejemplos de preparaciones medicinales adecuadas: tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de adyuvantes, por ejemplo pirrolidona polivinilica, celulosa metilica, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones pueden contener adecuados agentes de conservación, substancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Los compuestos de fórmula III, en la que R' significa el radical



usados como materiales iniciales también son nuevos y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente

339474



2346/II

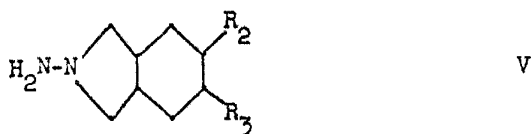
invención. Pueden obtenerse de los haluros carbamoílicos correspondientes de fórmula IV,



en la que Ar tiene el significado arriba indicado, y

Hal significa un átomo de cloro o bromo,

5 y los compuestos de fórmula V,



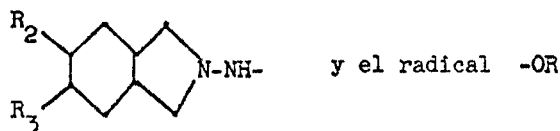
en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

Por ejemplo, se calientan los dos

componentes de la reacción en solución acuosa-alcohólica o en un disolvente orgánico, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano o formamida

10 dimetílica, en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo carbonato o bicarbonato sódico o potásico, o un equivalente adicional del compuesto V durante una hora en un baño de maría, o se agita la solución a la temperatura ambiente durante varias horas. Las semicarbazidas deseadas pueden aislarse y purificarse en forma
15 de por sí conocida.

Los compuestos de formula III en la que R' significa el radical



también son nuevos, y junto con los procedimientos para su producción también forman parte de la presente invención. Pueden, por ejemplo,

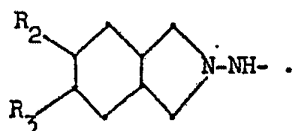
20 producirse como sigue: Se hace reaccionar un compuesto de fórmula V con un éster del ácido clorofórmico para proporcionar el compuesto III en la que R' significa el radical $-\text{OR}$ correspondiente, el que se hace



339474

18

reaccionar luego con otra molécula-gramo de un compuesto V mediante fusión de los componentes de la reacción a aproximadamente 150°C o mediante calentamiento en xileno hirviendo para proporcionar el compuesto deseado de fórmula III, en la que R' significa el radical



5 La reacción con un éster del ácido clorofórmico se efectúa a la temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano, y en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una segunda molécula-gramo del compuesto V o una molécula-gramo de carbonato potásico.

10 De las aminas heterocíclicas de fórmula V usadas como materiales iniciales el 2-amino-octahidro-isoindol es nuevo y junto con el procedimiento para su producción también forma parte de la presente invención. Puede producirse haciendo reaccionar octahidro-isoindol con

15 compuesto N-nitroso de la mezcla de la reacción, y reduciendo a continuación el compuesto nitroso a la amina deseada de fórmula V. La reducción del radical nitroso al radical amino se efectúa preferentemente con zinc en ácido fórmico o ácido acético en un alcohol inferior o agua y opcionalmente en presencia de una cantidad

20 catalítica de una sal mercurica, por ejemplo cloruro mercurico. Sin embargo, la reducción también puede efectuarse con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano.



339474 18 ABR 1967

Los compuestos de fórmula II usados como materiales

iniciales son conocidos.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa
aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el
5 asunto.

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

339474 18 ABR. 1967

EJEMPLO 1: 1-(4-acetilbencenosulfonil)-3-
(octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se calientan juntamente hasta 100° 11.8 g de la sal
sódica de 4-acetilbencenosulfonamida y 16.8 g de 1,1-difenil-3-
5 (octahidro-isoindol-2-il)urea en 150 cc de formamida dimetílica
durante una hora. Se concentra la solución resultante mediante
evaporación en un vacío y se trata el residuo con 400 cc de agua.
Se filtra y se ajusta el valor pH del filtrado a 4-5 mediante la
adición de ácido clorhídrico 2 N, con lo cual precipita el producto de
10 la reacción en forma cristalina. Este se separa por filtración, se
seca y se recristaliza de benceno. P.F. 159-160°.

La 1,1-difenil-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea usada
como material inicial se produce como sigue: Se agitan a 40-50°
23.2 g de cloruro difenilcarbamoílico, 22.2 g de amina trietílica y
15 17.7 g de clorhidrato de 2-amino-octahidro-isoindol en 200 cc de
1,2-dimetoxi-etano durante 5 horas. Luego se filtra y se lava con éter.
Se concentran los filtrados combinados mediante evaporación en un
vacío, se recoge el residuo en 150 cc de cloroformo, se lava la
solución con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra
20 y se cristaliza el compuesto indicado en el título mediante la adición
de éter de petróleo. P.F. 103-105°.

El 2-amino-octahidro-isoindol usado como material inicial
se produce como sigue:

a) 2-nitroso-octahidro-isoindol.

25 Se disuelven 33.0 g de clorhidrato de octahidro-isoindol en
100 cc de agua y se añade por gotas a 0° a -5° mientras se agita una



339474

solución de 77.0 g de nitrito sódico en 200 cc de agua. Después de dos horas queda completada la adición. Se agita durante otros 30 minutos y se extrae luego 3 veces, cada vez con 100 cc de éter. Se secan los extractos combinados de éter sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación; se destila el líquido amarillo resultante en un vacío. El compuesto indicado en el título tiene un P.E. de 100° a 0.15 mm de Hg.

b) 2-amino-octahidro-isoindol.

Se añade por gotas mientras se enfría una solución de 29.0 g de 2-nitroso-octahidro-isoindol en 200 cc de éter a una suspensión de 20.0 g de hidruro de litio-aluminio en 2000 cc de éter. Después de haberse finalizado la adición, se calienta al reflujo durante 16 horas. Seguidamente se descompone el exceso de hidruro de 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 líquido incoloro resultante en un vacío. El compuesto indicado en el título tiene un P.E. de 54° a 0.03 mm de Hg. El clorhidrato tiene un P.F. de 125-127°.

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

Se trituran juntamente 1.9 g de la sal sódica de 4-toluenosulfonamida y 3.0 g de 1,3-bis(octahidro-isoindol-2-il)urea y luego se calientan hasta 170° durante 10 minutos. Después de enfriar, se disuelve la mezcla en 50 cc de agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 2 N. Se separa el producto bruto precipitado por filtración, se lava con agua, se seca y se



339474

recristaliza de cloruro metilénico/éter de petróleo. P.F. 161-162°.

La 1,3-bis(octahidro-isoindol-2-il)urea usada como material inicial se produce como sigue:

a) Ester etílico del ácido N-(octahidro-isoindol-2-il)carbámico.

5 Se suspenden 17.7 g de clorhidrato de 2-amino-octahidro-isoindol en 300 cc de 1,2-dimetoxi-etano mientras se agita. Se añaden 22.2 g de amina trietilica y después de 15 minutos se añaden lentamente 10.9 g de éster etílico del ácido clorofórmico. Se agita la suspensión durante 5 horas, se filtra y se lava con 100 cc de éter, y se con-
10 centran los filtrados combinados mediante evaporación en un vacío. Se disuelve el residuo en 200 cc de cloroformo, se lava la solución con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación en un vacío. El compuesto indicado en el título se obtiene en forma de un aceite amarillento, espeso.

15 b) 1,3-bis(octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se calientan al reflujo 10.6 g de éster etílico del ácido N-(octahidro-isoindol-2-il)carbámico y 10.5 g de 2-amino-octahidro-isoindol en 25 cc de xileno durante 100 horas. Seguidamente se concentra en un vacío y se recristaliza el residuo de bencina ligera
20 (P.E. 80-100°). El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 123-124°.

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

Se calientan hasta 100° 19.3 g de la sal sódica de 4-toluenosulfonamida y 21.2 g de éster etílico del ácido
25 N-(octahidro-isoindol-2-il)carbámico en 500 cc de formamida dimetilica

339474^{BR.} 1957

durante 18 horas. Se concentra la solución resultante mediante evaporación en un vacío y se disuelve el residuo en 200 cc de agua. Se filtra y se ajusta el valor pH del filtrado a 4-5 con ácido clorhídrico 2 N, con lo cual precipita el producto de la reacción.

- 5 Este se separa por filtración, se seca y se recristaliza de cloruro metilénico/éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 161-162°.

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos 1 a 3:

- 10 EJEMPLO 4: 1-(4-toluenosulfonyl)-3-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 179-181°.

- 15 EJEMPLO 5: 1-(4-clorobencenosulfonyl)-3-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 174-175°.

- EJEMPLO 6: 1-(4-clorobencenosulfonyl)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 175-177°.

- 20 EJEMPLO 7: 1-(4-metilsulfonyl-bencenosulfonyl)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 179-181°.

- EJEMPLO 8: Bencenosulfonyl-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 148-150°.

- 25 EJEMPLO 9: 1-(4-metilsulfonyl-bencenosulfonyl)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 188-190° (de benceno/éter de petróleo).



339474¹⁸ ABR. 1961

EJEMPLO 10: 1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 163-164° (de acetato etílico/éter de petróleo).

EJEMPLO 11: 1-(4-metiltiobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

5 El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 144-146° (de acetato etílico/éter de petróleo).

EJEMPLO 12: 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 194-196° (de cloruro metilénico/éter de petróleo).

10 EJEMPLO 13: 1-(4-aminobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 190-191° (de etanol).

EJEMPLO 14: 1-(4-acetaminobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

15 El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 218-220° (de etanol/éter de petróleo).

EJEMPLO 15: Preparación galénica: Tabletas

1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea	0.100 g
estearato magnésico	0.0010 g
pirrolidona polivinílica	0.0040 g
20 talco	0.0050 g
almidón de maíz	0.010 g
lactosa	0.038 g
aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
glicol polietilénico 6000	0.0015 g

25 para una tableta de 0.160 g

339474

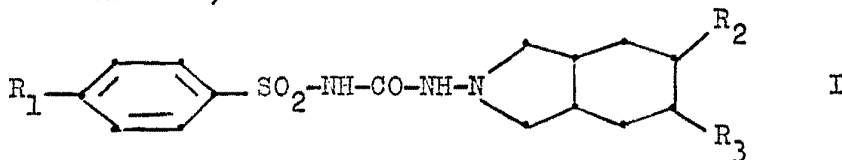
NOTA



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
10. Suiza con los números 2.701/66 de 24 de Febrero de 1966, 5.935/66 de 22 de Abril de 1966, 13.564/66 de 20 de Septiembre de 1966 y 16.524/66 de 17 de Noviembre de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en
15. 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 PRODUCCIÓN DE DERIVADOS HETEROCICLICOS DE SEMICARBAZIDA SULFONILICA", caracterizándose por lo
20. siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica de fórmula I,

25.



3394748 AD



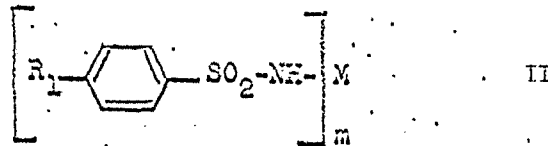
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono; o un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical nitro, amino o acetilamino, y cada una de

5

R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o

R_2 y R_3 juntamente significan un segundo enlace,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



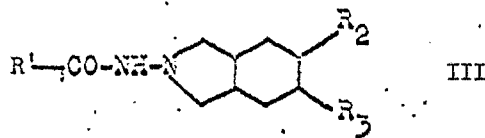
10

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,

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

m corresponde a la valencia de M ,

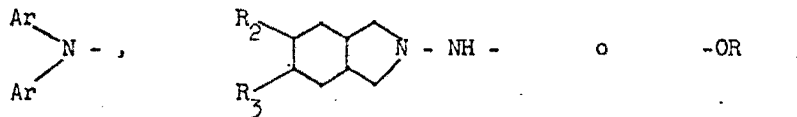
con un compuesto de fórmula III,



15

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

y R' significa un radical



en el que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

los dos símbolos

Ar significan radicales aromáticos idénticos o

339474



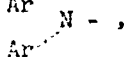
1967

diferentes que pueden opcionalmente estar
substituidos y que pueden estar unidos por un
solo enlace, un radical metileno o etileno o un
átomo de oxígeno o de azufre,

5 y R significa un radical alquilo que contiene de
1 a 4 átomos de carbono,

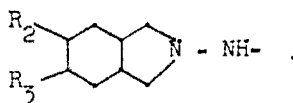
cuando se desea la base libre, se libera el compuesto I resultante de
su sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado
10 porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III, en los
que R' significa el radical Ar



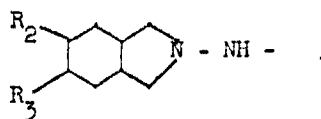
se efectúa en solución mediante calentamiento hasta aproximadamente
100°C.

3. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado
15 porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III, en los
que R' significa el radical



se efectúa mediante calentamiento de los dos componentes de la reacción
en un matraz abierto a una temperatura entre 150° y 200°C.

4. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado
20 porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III, en los
que R' significa el radical



se efectúa mediante calentamiento de los dos componentes de la reacción
al reflujo en un disolvente de alto punto de ebullición.

33947418 ABR 18



5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III, en los que R' significa el radical -OR, se efectúa en solución mediante calentamiento hasta una temperatura de 40° a 160°C.

6.- "Procedimiento para la producción de derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 18 ABR. 1967
SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
F. Firmado: F. Hernández Ruiz