

3399/3

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case No. 2367/III.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados de sulfonilurea".

=====

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

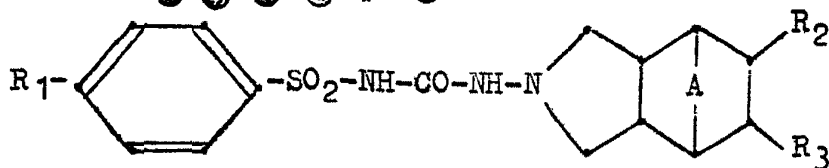
=====

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

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

339975

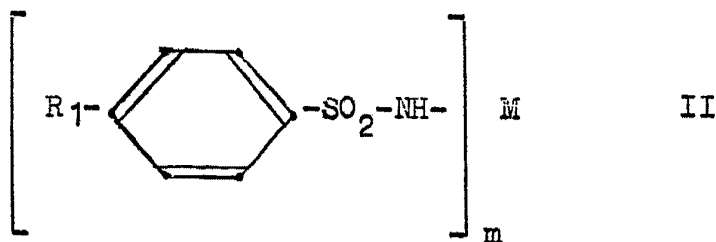
29 APR 1961



I

5. en la que R₁ 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 R₂ y R₃ significa un átomo de hidrógeno, o R₂ y R₃ 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 alcalino-térreo y de amonio.

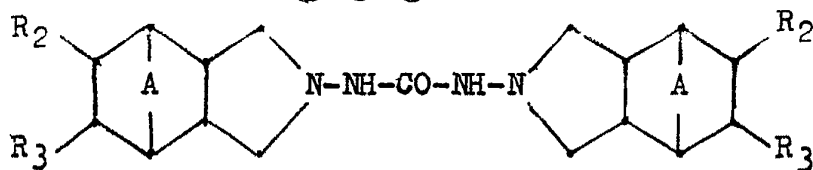
10. La presente invención proporciona además el procedimiento siguiente para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de metal alcalino, de metal alcalino-térreo y de amonio, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



15. en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, y M significa el catión de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo, y m corresponde a la valencia de M, con un compuesto de fórmula III,

339975

29 APR 1951



III

5. en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba in dicados, y cuando se desea la base libre, se libera el compuesto I resultante de su sal 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.

10. De acuerdo con el procedimiento se calientan, una carbodihidrazida simétrica de fórmula III como material inicial, en un matraz abierto, y una cantidad equimolar de una sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, preferentemente la sal sódica, de la bencenosulfonamida correspondientemente substituida de fórmula II y el derivado de urea 1,3-bis-substituido, por ejemplo 1,3-bis-(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea. La temperatura de reacción preferida es entre 150° y 200°C . En la
15. mayoría de los casos el material fundido resultante se solidifica después de algunos minutos con la formación de la sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo de la bencenosulfonilsemicarbazida, la que puede ser
20. convertida en el compuesto libre correspondiente mediante disolución en agua y acidificación.

La reacción de la sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo de la sulfonamida de fórmula II con el compuesto de fórmula III también puede efectuarse ca

339975



lentando los dos componentes de la reacción al reflujo en un disolvente adecuado de alto punto de ebullición, por ejemplo dietilacetamida, durante 10 a 60 minutos.

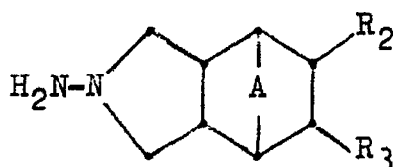
- Los derivados de sulfonilurea de fórmula I poseen propiedades farmacodinámicas valiosas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas, perros) exhiben un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre, el que se produce aún cuando se aplican dosis bajas. Cuando se aplican en dosis bajas los compuestos además tienen la 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-epoxioctahidro-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. Son preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de adyuvantes, por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- 5 -
339975



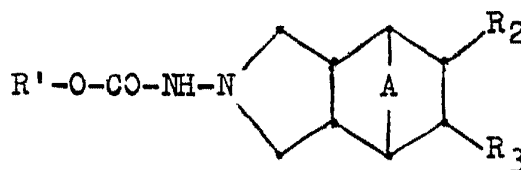
OR. 1267-A

Los compuestos de la fórmula III son nuevos y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

5. en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba indicados, con un éster del ácido clorofórmico 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 -
10. -gramo del compuesto IV o una molécula-gramo de carbonato potásico, obteniéndose el compuesto correspondiente de fórmula V



V

15. en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba indicados, y R' significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el que puede reaccionarse luego con otra molécula-gramo del compuesto IV mediante fusión a aproximadamente 150°C o mediante calentamiento en xileno hirviente, para proporcionar el com-

29 FEB 1950

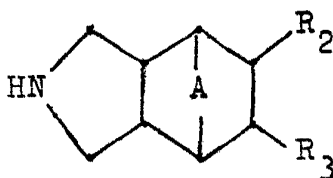
339975

puesto correspondiente de fórmula III.

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

5.

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

10. en la que R_2 , R_3 y A tienen los significados arriba indicados, con ácido nitroso, es decir con nitrito sódico en solución ácida 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 IV. 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 cinc en ácido fórmico o ácido acético en un alcohol inferior o agua y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal mercúrica, por ejemplo cloruro mercúrico.

20.

Los compuestos de fórmula VI, con la excepción del compuesto en el que A significa un átomo de oxígeno y R_2 y R_3 juntamente significan un segundo enlace, ya han sido descritos en la literatura. El compues

- 7 -
339975



to hasta ahora desconocido puede producirse reduciendo la endoxo- Δ^4 -tetrahidro-ftalimida conocida en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano, con un exceso, por ejemplo 2 a 5. 4 moléculas-gramo, de hidruro de litio-aluminio a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada durante varias horas.

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.

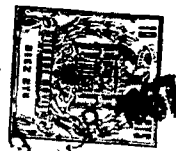
En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados y son sin corregir.

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

I. Se trituran juntamente 1,9 g de la sal sódica de 4-toluenosulfonamida y 3,3 g de 1,3-bis(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea y luego se calientan hasta 170° durante 10 minutos. Después de enfriar, se 20. disuelve la mezcla en 50 cc de agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 2 N. Se se para el producto bruto precipitado por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en acetato etílico/éter de petróleo. El compuesto indicado en el 25. título tiene un P.F. de 176°.

II. Se calientan hasta 190° al reflujo durante 45 minutos 9,6 g de la sal sódica de 4-toluenosulfonamida y 16,5 g de 1,3-bis-(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea en 200 cc de N,N-dietilacetamida mientras 30. se agita. Después de enfriar, se añaden 150 cc de éter

339975



a la solución de la reacción, se filtra y se coloca el filtrado en un refrigerador. Después de 3 días se separa el producto cristalino precipitado por filtración y se disuelve en 100 cc de agua. Se filtra y se acidifica la solución acuosa hasta un pH de 4 a 5 con ácido acético glacial. Se separa el producto bruto precipitado por filtración, se seca y se recristaliza en acetato etílico/éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 176°.

La 1,3-bis-(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea usada como material inicial se produce como sigue:

A. N-(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il) carbamato de etilo.

Se añaden por gotas al mismo tiempo 11,4 g de 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol y 11,5 cc de trietilamina a una solución de 7,1 cc de cloroformato de etilo en 200 cc de 1,2-dimetoxi-etano mientras se agita. Seguidamente se agita a 80° durante 3 horas, después de enfriar se filtra y se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío. El residuo aceitoso cristaliza al triturar con éter de petróleo y se recristaliza en bencina ligera (P.E. 80-100°). P.F. 89-90°.

B. 1,3-bis(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se disuelven 11,2 g de N-(4,7-metano-octahidro-isoindol-2-il)carbamato de etilo y 8,3 g de 2-amino-4,7-metano-octahidro-isoindol en 100 cc de xileno y se calienta al reflujo durante 96 horas. Seguidamente se concentra mediante evaporación en un vacío y se recristaliza el residuo en bencina ligera (P.E. 80-100°). P.F. 165-167°.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

- 9 -
339975



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

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

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

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 194-195°.

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

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 188-190°.

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

15. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 189-191°.

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

20. 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.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 187-189°.

25. EJEMPLO 8: Preparación galénica: Tabletas

1-(4-toluenosulfonil-3-(4,7-epoxi-octahidro-isoindol-2-il) urea	0,1000 g
estearato magnésico	0,0010 g
polivinilpirrolidona	0,0040 g
talco	0,0050 g

339975

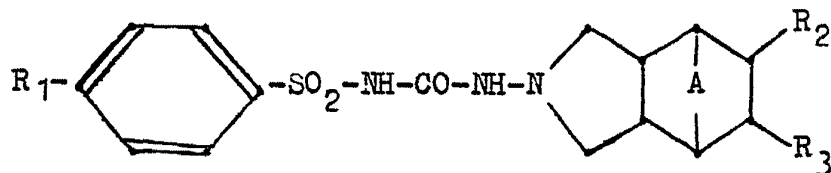


almidón de maiz	0,010 g
lactosa	0,038 g
aceite de dimetil-silicona	0,0005 g
polietilènglicol 6000	0,0015 g
para una tableta de	<u>0,160 g</u>

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 15 de diciembre de 1966, No. 17932/66;
5. accogiéndose 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 PRODUCCION DE DERIVADOS DE SULFONILUREA"; caracterizándose por lo
10. siguiente:
- 15.

1ª.- "Procedimiento para la producción de derivados de sulfonilurea", de fórmula I,

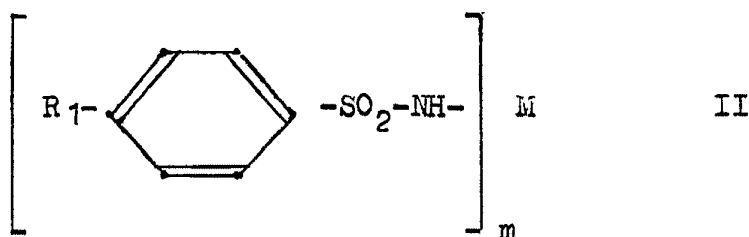


I

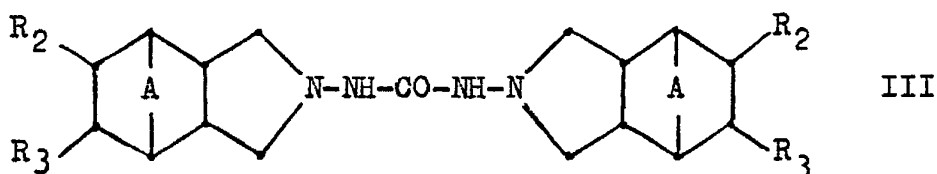


330975

5. 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 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 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 alcalino-terreo, y m corresponde a la valencia de M, con un compuesto de fórmula III



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

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III se efectúa mediante calenta-

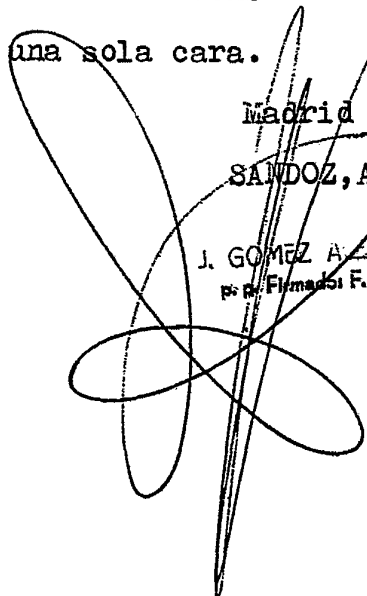
339975

miento de los componentes de la reacción en un matraz abierto a 150-200°C.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos III se efectúa mediante calentamiento al reflujo en un disolvente de alto punto de ebullición.

10. 4ª.- "Procedimiento para la producción de derivados de sulfonilurea", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.



Madrid

29 ABR 1961

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ALEJO Y MODEI
por el Firmante F. Hernández Ruiz