



Case 4-2426+

342.907

342907

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

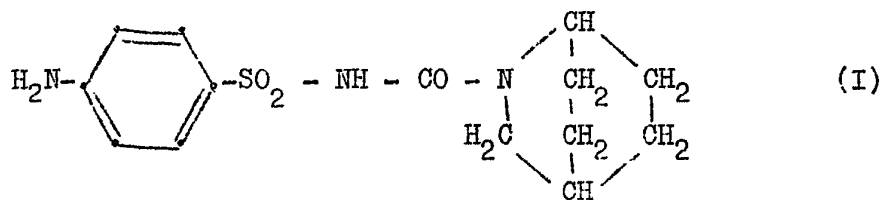
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA  
N-ARILSULFONILUREA", a favor de la firma suiza J.R.  
GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para  
la preparación de N-arilsulfonilureas de la fórmula I

5.



así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

10.

Según ahora se ha descubierto, estos nuevos

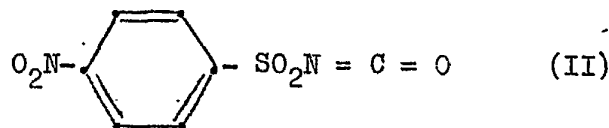


342907

- compuestos así como sus sales tolerables farmacéu-  
ticamente poseen interesantes propiedades farmacoló-  
gicas. Sorprendentemente, manifiestan, en adminis-  
tración peroral o parenteral, acción hipoglicémica,  
5. que los caracteriza como apropiados para el tratamien-  
to de la diabetes.

Para la preparación, según la invención, de los  
compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar  
un derivado de isocianato de la fórmula II,

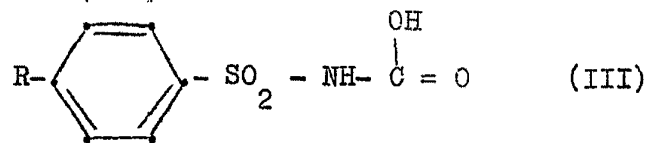
10.



15.

o un derivado funcional apto para reacción de un á-  
cido carbámico de la fórmula III

20.



en la que



342907

R significa el grupo amino a un radical, que mediante hidrólisis, reducción o escisión reductiva puede transformarse en un grupo amino,

5. con la 2-aza-biciclo[2.2.2]octano, o con un derivado alcalino metálico de este compuesto, en caso deseado en presencia de un agente de condensación y de preferencia en un disolvente inerte, en caso necesario se hidroliza o reduce el compuesto reaccional obtenido
10. para la transformación del grupo R en el grupo amino libre y en caso deseado se transforma el producto reaccional obtenido en una base inorgánica u orgánica en una sal.

- Como derivado funcional apto para reacción de
15. los ácidos carbámicos de la fórmula III pueden entrar en consideración por ejemplo sus haluros, en especial los cloruros y sus ésteres alquílicos inferiores, en especial el éster metílico o etílico, además los ésteres fenílicos. También son apropiadas amidas, al-
  20. quilamidas inferiores, dialquilamidas, difenilamidas, en especial N-metilamidas, N,N-dimetilamidas, y además N-acilamidas, como por ejemplo bencilamidas.

- Como ejemplos de tales derivados funcionales de la fórmula III se citan: el cloruro del
25. ácido N-fenilsulfonilcarbámico, sustituido mediante el

342907



grupo R, el éster metílico del ácido N-fenilsulfonil-carbámico, el éster etílico del ácido N-fenilsulfonil-carbámico y el éster fenílico del ácido N-fenilsulfonil-carbámico, la N-fenilsulfonilurea, 5. la N-metil-N'-fenilsulfonil-urea, la N,N-dimetil-N'-fenilsulfonilurea, la N,N-difenil-N'-fenilsulfonilurea, así como la N-benzoil-N'-fenilsulfonil-urea o derivados de tales compuestos.

La reacción se efectúa, por ejemplo en frío o 10. mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte. Disolventes orgánicos inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos, como el benceno, el tolueno o el xileno; los líquidos etéreos, como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano; los hidro- 15. carburos clorados, como el cloruro de metileno; y las cetonas inferiores, como la acetona o metiltilcetona.

La reacción de un isocianato, éster de ácido carbámico o urea también en ausencia de disolventes o diluentes. Por lo general, tampoco necesita ningún 20. agente de condensación; pero si se quiere puede emplearse como agente de tal índole, un alcoholato alcalino, por ejemplo, Como otros agentes de condensación pueden hallar empleo en la reacción de un isocianato las bases orgánicas terciarias; pero el isocianato puede 25. introducirse también en forma de un producto de adición

342907



con una base orgánica terciaria.

Un haluro de ácido carbámico se hace reaccionar de acuerdo con la invención con una base libre, de preferencia en presencia de un agente ligador de ácido.

5. Como tales se utilizan bases o sales inorgánicas, como por ejemplo un hidróxido, acetato, bicarbonato, carbonato y fosfato alcalino, como hidróxido, acetato o bicarbonato, carbonato y fosfato sódico, o los compuestos potásicos correspondientes. Además también pueden utilizarse el óxido cálcico, carbonato cálcico, así como el fosfato cálcico y el carbonato magnésico. En lugar de bases o sales inorgánicas son apropiados asimismo las bases orgánicas, como por ejemplo piridina, trimetilamina o trietilamina, N,N-diisopropilamina, trietilamina o colidina. Estas, adicionadas en exceso, también pueden utilizarse como disolventes. En lugar de 2-aza-biciclo[2.2.2]octano puede utilizarse para la reacción de acuerdo con la invención, con un cloruro de ácido carbámico, un derivado alcalino metálico de esta base, como por ejemplo un derivado sódico, potásico o lítico.
- 10.
- 15.
- 20.

- La transformación de un grupo R del producto reaccional en el grupo amino libre, que transforma a éste en un compuesto de la fórmula general I, se realiza según el tipo del grupo R mediante una hidrólisis,
- 25.



342907

reducción o escisión reductiva.

- Los radicales R transformables mediante hidrólisis en el grupo amino libre son, por ejemplo, el radical acilamino, como por ejemplo el grupo acetamido o los radicales alcoxi, o fenoxicarbonilamino, como por ejemplo, el grupo etoxicarbonilamino o fenoxicarbonilamino. Otros ejemplos son los radicales metilnamino sustituidos, como por ejemplo el grupo bencilidenamino o el grupo p-dimetilaminobencilidenamino. La hidrólisis para la liberación del grupo amino puede efectuarse, por ejemplo en medio ácido, como mediante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluido, o en caso de que R esté materializado por un radical alcoxicarbonilamino o fenoxicarbonilamino, también bajo condiciones alcalinas suaves, por ejemplo mediante lejía de sosa de la 1n a 2n, a temperatura ambiente.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un ejemplo de un radical R transformable mediante reducción en el grupo amino es el grupo nitro y ejemplos de tales, que conducen mediante escisión reductiva al grupo amino, son los grupos fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo. La reducción de estos radicales puede efectuarse en general catalíticamente por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, carbón paladiado o con platino, en un disol-
- 20.
- 25.



342907

- vente inerte, como por ejemplo etanol. Juntos a estos pueden entrar en consideración otros procedimientos de reducción usuales, por ejemplo etanol. Juntos a estos pueden entrar en consideración otros procedimientos de reducción usuales, por ejemplo la reducción de los grupos nitro o la escisión reductiva de grupos azo con ayuda de hierro en ácido acético o ácido clorhídrico.
- 5.
- Las nuevas materias activas y sus sales admisibles farmacéuticamente se administran preferentemente por vía peroral. Para la formación de las sales puede recurrirse a bases inorgánicas o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, trietanolamina, colina, N<sup>1</sup>-dimetil- o N<sup>1</sup>-(beta-feniletíl)-biguanidina.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- La dosis diarias oscilan entre 100 y 2000 mg para los adultos. Las formas unitarias de dosificación apropiadas, como grageas, pastillas, contienen preferentemente de 100 a 500mg de una materia activa de este invento o, lo que es lo mismo, 20 a 80% de un compuesto de la fórmula I. Para prepararlas se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas, en forma de polvo, como la lactosa, la sacarosa, la sorbita, la manita; almidones, como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina, además del polvo de laminaria o del

342907



- polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente con adición de deslizantes, como el estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles (carbowaxes) de peso molecular apropiado,
5. para formar pastillas o núcleos paragrafeas. Estos últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, que además pueden contener, por ejemplo, goma arabiga, talco y/o bióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos
10. o mezclas de disolventes orgánicos de fácil volatilidad. A estas envolturas pueden añadirse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis diferentes de materia activa.

Las siguientes prescripciones aclaran más de cerca la preparación de tabletas y grageas:

15. a) 1000 g de N-(p-amino-fenilsulfonil)-2-aza-biciclo-[2.2.2]octan-2-carboxamida se mezclan con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 8,0 g de gelatina
20. y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezclan 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato magnésico y 20,0 g de anhídrido silícico coloidal y se prensa la mezcla para formar 10.000
25. tabletas de 200 mg de peso, cada una y 100 mg de contenido de materia activa, las sales pueden esta.



342907

provistas, en caso deseado con entallas de partición para acomodarse a la dosificación.

- b) Se prepara un granulado a partir de 100 g de N-(p-amino-fenilsulfonil)-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxamida, 379 g de lactosa y la solución acuosa de 6,0 g de gelatina, lo cual se mezcla tras el secado con 10,0 g de anhídrido silícico coloidal, 40,0 g de talco, 60,0 g de almidón de patata y 5,0 g de estearato magnésico y se prensa para formar
5. 10.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma laca, 75,0 g de goma arábiga, 250 g de talco, 20 g de anhídrido silícico coloidal y 1,5 g de colorante y se seca. Las
10. grageas obtenidas pesan cada una 240 mg y contienen 100
15. mg de materia activa, cada una.

Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I de productos intermedios que

20. no se habían descrito hasta ahora; pero no constituyen en absoluto la única modalidad de realización. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



342907

EJEMPLO 1

5. A 11,1 g de 2-aza-diciclo-[2.2.2]octano en 500 cc de dioxano absoluto se adicionan 22,8 g de isocianato p-nitro-fenilsulfonilico, con lo cual tras la detención de la reacción exotérmica se hidrógena la p-nitrofenilsulfonil-2-aza-diciclo-[2.2.2]octan-carboxamida bruta obtenida, disuelta en dioxano, en presencia de carbono paladiado (50%) con hidrógeno a 20<sup>o</sup> y presión normal hasta 10. la detención. El catalizador se filtra y la solución se concentra hasta sequedad en vacío. La N-sulfanilil-2-aza-diciclo[2.2.2]octan-2-carboxamida cristaliza en acetona-agua y se descompone a 167<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 2

15. 21,4 g de sulfanilil-urea se calientan bajo reflujo durante 8 horas y bajo agitación enérgica con 11,1 g de 2-aza-diciclo[2.2.2]octano en 600 cc de dioxano absoluto, con lo cual se desprende amoníaco. Luego la solución se concentra 20. tra bajo vacío hasta un aceite pardo, que se trata con un poco de agua, con lo cual cristaliza el producto. La N-(sulfanilil)-2-alfa-diciclo[2,2.2]-octan-2-carboxamida pura obtenida recristaliza en etanol diluido y se descompone a 167<sup>o</sup>.

= 11 =

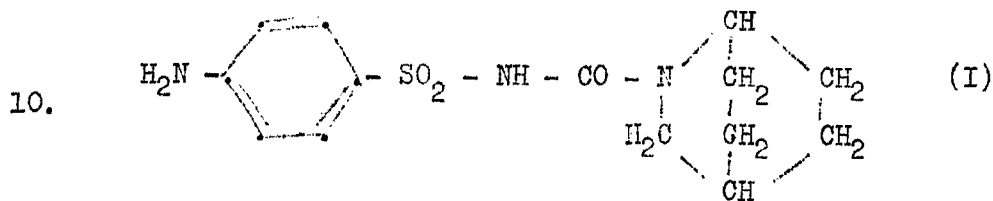
342907

NOTA



Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 10 126/66 del 12 de Julio de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de una nueva N-arilsulfonilurea de la fórmula I

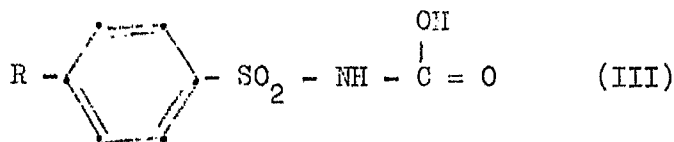


15. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizada porque un derivado de isocianato de la fórmula II



o un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbámico de la fórmula general III,

342907



5. en la que  
R significa un grupo amino o un radical,  
que mediante hidrólisis, reducción o  
desdoblamiento reductivo puede transfor-  
marse en un grupo amino,
10. se hace reacción con el 2-aza-biciclo[2.2.2]octano  
o con un derivado de este compuesto, en caso deseado  
en presencia de un agente de condensación y de pre-  
ferencia en un disolvente inerte, y si es necesario  
el producto reaccional obtenido se hidroliza o re-  
duce para la transformación del grupo R en el grupo  
amino libre y en caso deseado el producto reaccional  
obtenido se transforma en una base inorgánica y orgá-  
nica en una sal.
20. 2. Procedimiento para la preparación de una  
nueva N-arilsulfonilurea.

Según se describe y reivindica en la pre-

= 13 =

342907



sente memoria descriptiva que consta de 13 hojas fo-  
liadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de Julio de 1967

p.a.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ