



343910

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS SULFONAMIDAS"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

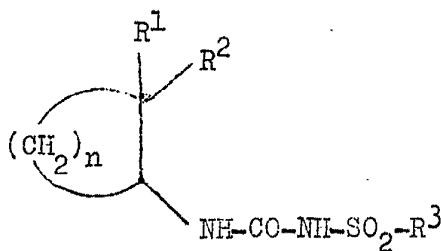
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas sulfonamidas
y a un procedimiento para su preparación.

En un aspecto, las nuevas sulfonamidas de este
invento son derivados de sulfonilurea de la fórmula general

5.



10.

en la que R^1 representa hidrógeno; R^2 representa



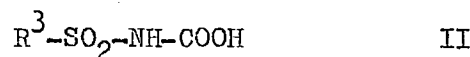
= 2 =

343910

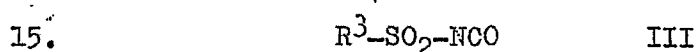
5. hidroxilo o bien R^1 y R^2 , tomados juntos, representan oxo; R^3 representa fenilo o fenilo provisto de uno o más halógenos, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, acetilo, amino, acilamino, diacilimido o substituyentes de benzamidoetilo substituidos por alcoxilo inferior y/o halógeno, o bien un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y ligado por nitrógeno; y n es 3 o 4.

10. Los compuestos de este invento pueden prepararse por un procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general



o un isocianato de sulfonilo de la fórmula general



en la que R^3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

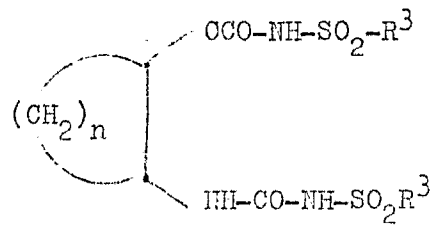
con 2-aminociclohexanol, 2-aminociclopentanol, 2-aminociclohexanona o 2-aminociclopentanona; o bien

20. b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



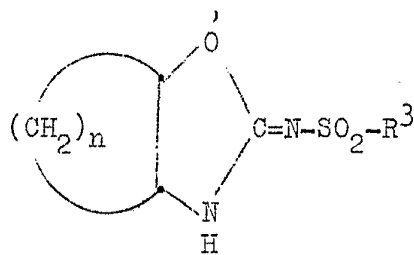
= 3 =

343910



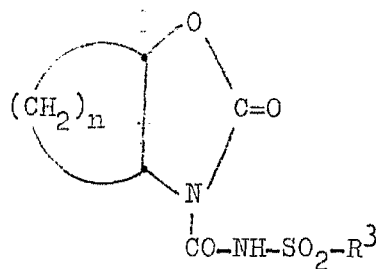
IV

5. con 2-aminociclohexanol o 2-aminociclopentanol, de preferen-
cia con un equivalente molar de éstos; o bien
c) tratar un compuesto de la fórmula general



V

o de la fórmula general



VI

15.

con un álcali;

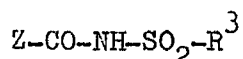


= 4 =

343910

y, si se desea, reducir en un producto de reacción obtenido según el procedimiento a) o b) un grupo ceto situado en el anillo y separar los isómeros así obtenidos; o, si se desea, oxidar en un producto de la reacción un grupo hidroxílico.

5. El derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general II anterior es de preferencia un compuesto de la fórmula general



IIa

10. en la que Z representa alcoxilo inferior, alquiltio inferior, ariloxilo, ariltio, 1-imidazolilo o 1-(3,5-di-alquilo inferior)-pirazolilo.

- La expresión "alquilo inferior" que aquí se usa se entiende que designa un grupo alquílico de cadena lineal o ramificada provisto de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquílicos inferiores son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, así como sus isómeros. Un grupo fenílico substituido por halógeno que se prefiere es el grupo clorofenílico, mientras que los grupos acilaminofenílicos pueden contener fracciones moleculares acílicas alifáticas o aromáticas, por ejemplo acetilo o benzilo. Un ejemplo de un grupo diacilamidofenílico apropiado es el grupo ftalimidofenílico. Un grupo benzamidoetilfenílico substituido por alcoxilo y/o por halógeno que resulta apropiado es, por ejemplo, el grupo beta-(2-metoxi-5-clorobenza-
- 15.
- 20.
- 25.



343910

mido)-etilfonílico. Un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene hidrógeno y que resulta apropiado es, por ejemplo, la piperidina o la pirrolidina.

5. Las 2-aminociclohexanona y la 2-aminociclopentanona se hacen reaccionar ventajosamente con un isocianato de sulfonilo de la fórmula III anterior. Disolventes apropiados para esta reacción son los disolventes anhidros que no contienen grupos hidroxílicos; por ejemplo, los hidrocarburos como el benceno, los hidrocarburos halogenados como el cloroformo, o bien la dimetilformamida.

10. En una modalidad preferida de la variante de procedimiento a), se utiliza un compuesto de la fórmula IIIa en el que Z representa el radical 1-imidazolílico. De conveniencia, se hace reaccionar una sulfonamida (preferentemente en forma de sal alcalina) con carbonildiimidazol, en un disolvente orgánico anhidro apropiado, de la clase mencionada antes. La imidazolida de ácido sulfonilcarbámico que se forma se deja reaccionar in situ con 2-aminociclohexanol o 2-aminociclopentanol.

15. Cuando se usa una aminocetona cíclica, el grupo ceto situado en el anillo del producto de reacción obtenido puede reducirse luego a grupo hidroxílico. Esto puede efectuarse de manera ya de sí conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con un hidruro metálico complejo, como el borohidruro sódico. Los isómeros 6-trans obtenidos en la

20.
25.



343910

reducción pueden luego, si se desea, separarse según métodos ya conocidos (por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía). Por otra parte, un grupo hidroxílico que esté contenido en el producto de la reacción puede oxidarse a grupo ceto de manera ya conocida (por ejemplo, por medio de ácido crómico).

5.

Los compuestos de partida de la fórmula IV anterior pueden obtenerse haciendo reaccionar un derivado de ácido sulfonilcarbámico o un isocianato de sulfonilo con un 2-aminociclohexanol o 2-aminociclopentanol.

10.

En el procedimiento c), se trata con álcali (como la sosa cáustica) un compuesto de la fórmula general V o VI de preferencia a temperatura elevada (por ejemplo, la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional).

15.

Los compuestos de partida de la fórmula general V pueden obtenerse por reacción de 1-yodo-2-isocianociclohexano o 1-yodo-2-isocianociclopentano con una sulfonamida correspondiente.

20.

El grupo hidroxílico en el anillo ciclohexánico o ciclopentánico de los compuestos de la fórmula general I puede presentar, según la vía de síntesis que se elija, configuración cis o trans. Las mezclas de isómeros obtenidas, lo mismo que el isómero trans puro, pueden convertirse en el isómero cis. Esta transformación puede llevarse a cabo por tratamiento de un compuesto de la fórmula gene

25.

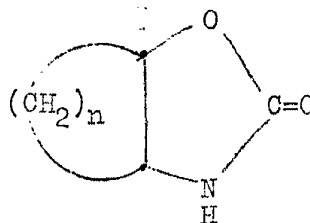


343910

5. ral I en el que el grupo hidroxílico presenta configuración trans con un agente deshidratante, como el cloruro de tionilo. El compuesto de la fórmula general V así obtenido se convierte luego, tal como se ha descrito en el procedimiento c) anterior, por tratamiento con un álcali, en un compuesto de la fórmula I en el que el grupo hidroxílico presenta configuración cis.

10. En otro aspecto, el invento se refiere a los compuestos de la fórmula general VI anterior y a un procedimiento para su preparación, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.



VII

20. con un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general II anterior o con un isocianato de sulfonilo de la fórmula general III anterior. Esta reacción puede llevarse a cabo según el procedimiento a) descrito antes para la reacción de un derivado de ácido sulfonilcarbámico o un isocianato de sulfonilo con uno de los derivados de ciclohexano o ciclopentano que se han indicado.

Los compuestos de las fórmulas generales I y VI



343910

se caracterizan por una actividad hipoglucemiante inusualmente marcada, en administración oral. La dosis que se requiere para un adulto abarca de unos 250 mg a unos 1000 mg por día. Además, los compuestos de las fórmulas I y VI

5. tienen breve duración en el organismo y se excretan predominantemente en forma inalterada. En consecuencia, se los puede usar con facilidad como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con un vehículo inerte y farmacéuticamente aceptable, orgánico o inorgánico, como por ejemplo lactosa, almidón, estearato

10. de magnesio o talco. Si se desea, los preparados farmacéuticos pueden componerse en forma de dosificación unitaria, como pastillas, gomas o cápsulas.

En los Ejemplos no limitativos que siguen, destinados a ilustrar el invento, las temperaturas se expresan

15. en grados centígrados.

EJEMPLO 1

A -10° , se mezcló con 8,5 g de carbonildiimidazol una suspensión de 9,65 g de sal sódica de p-toluen-

20. sulfonamida en 50 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla reaccional a -10° durante 20 minutos todavía y luego se la combinó con 7,5 g de clorhidrato de 2-aminociclohexanol cis. Se dejó calentar la mezcla reaccional hasta la



343910

- temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas más y se la concentró en vacío. Se recogió el residuo en 60 cc de lejía l-n de sosa cáustica, se lavó con éter la solución, se extrajo la solución etérea de lavado con 40 cc de lejía l-n de sosa cáustica y se ajustaron las soluciones acuosas, combinadas, a acidez congo con ácido clorhídrico 3-n. Luego se extrajo la solución con acetato de etilo. La elaboración del extracto de acetato de etilo dio 1-(p-tolilsulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea, de punto de fusión 156-160° (en etanol-agua).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, se obtuvo a partir de imidazolida de ácido p-clorobencensulfonilcarbámico (formada in situ a partir de p-clorobencensulfonamida y carbonildiimidazol) y 2-aminohexanol cis, la 1-(p-clorobencensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea, de punto de fusión 139-143°.
- 15.

EJEMPLO 3

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, se obtuvo a partir de p-metiltiobencensulfonamida y 2-aminohexanol cis, la 1-(p-metiltiobencensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea, de punto de fusión 142-144°.
- 20.



343910

EJEMPLO 4

5. Se calentó a 120° durante 3 horas una mezcla de 7,8 g de éster etílico de ácido p-toluensulfonilcarbámico, 3,7 g de 2-aminociclohexanol trans y 1,5 cc de piridina absoluta, con exclusión de la humedad. El producto oleoso de la reacción se disolvió en 100 cc de lejía l-n de sosa cáustica y, después de la extracción con éter, se saturó con CO₂ la fase acuosa y se la filtró. El filtrado se acidificó con ácido acético. La l-(p-toluensulfonil)-3-(trans-2-hidroxiciclohexil)-uroa que se precipitó 10. cristalizó con el reposo y fue recristalizada en acetato de etilo. El producto se descompuso a partir de 160°.

EJEMPLO 5

15. Se calentaron en reflujo durante unas 3 horas 8 g de 4,5-tetrametilen-2-(p-toluensulfonilimido)-oxazolidona en 150 cc de lejía 2-n de sosa cáustica. Después del enfriamiento, se acidificó la solución reaccional con ácido clorhídrico 2-n. El producto de reacción oleoso que se segregó cristalizó con el reposo y fué reprecipitado 20. por disolución en solución de sosa y acidificación de la solución con ácido clorhídrico 2-n. La l-(p-toluensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea fundió a 157-161°



343910

(en etanol).

El material de partida se preparó de la manera siguiente:

5. Refrigerando con hielo y agitando enérgicamente se añadió una solución de 10,75 g de 1-yodo-2-isocianociclohexano en 10 cc de acetona a una solución de 8,55 g de p-toluensulfonamida en 100 cc de NaOH/acetona (1:1) l-n. Se agitó la mezcla reaccional a 0° durante una hora y luego se la dejó cristalizar. Se obtuvo 4,5-tetrametilen-2-(p-toluensulfonilimido)-oxazolidina, de
10. punto de fusión 180-181° (en metanol).

EJEMPLO 6

15. Agitando, se mezclaron con 15,7 g de N-(p-clorobencensulfonil)-3,5-dimetil-1-pirazolcarboxamida 5,8 g de 2-aminociclohexanol cis en 100 cc de benceno absoluto. Se agitó la mezcla reaccional durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se la elaboró. Se obtuvo 1-(p-clorobencensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea, idéntica al producto obtenido según el Ejemplo 2.

20. La N-(p-clorobencensulfonil)-3,5-dimetil-1-pirazol carboxamida empleada como material de partida se preparó así:

A 10,1 g de 3,5-dimetilpirazol en 200 cc de benceno absoluto se añadieron 19,7 g de isocianato de p-cloro-

= 12 =



3439 10

5. bencensulfonilo. Se calentó la mezcla en reflujo durante 2 horas y después del enfriamiento se la trató con éter de petróleo, lo que hizo que cristalizaron la N-(p-clorobencensulfonil)-3,5-dimetil-1-pirazolcarboxamida. Punto de fusión, 125-135°.

EJEMPLO 7

10. De manera análoga a la del Ejemplo 6, a partir de N-(p-toluensulfonil)-3,5-dimetil-1-pirazolilcarboxamida y 2-aminociclopentanol trans se obtuvo la 1-(p-toluensulfonil)-3-(trans-2-hidroxiciclopentil)-urea, de punto de fusión 145-147°.

EJEMPLO 8

15. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de imidazolida de ácido p-toluensulfonilcarbámico (formada in situ a partir de p-toluensulfonamida y carbonil-diimidazol) y 2-aminociclopentanol cis se obtuvo la 1-(p-toluensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclopentil)-urea, de punto de fusión 153-155°.



343910

EJEMPLO 9

5. Se suspendieron en 50 cc de ácido acético glacial 6,25 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea (obtenida según los Ejemplos 1' ó 5). En la suspensión se instiló, agitando y a temperatura no superior a 15°, una solución de 2 g de trióxido crómico en 20 cc de agua y 0,9 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agitó durante 20 minutos todavía y luego se concentró en vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo/agua y se le lavó con agua, con solución de bicarbonato y con agua. Secando la solución y concentrándola, se obtuvo 10. 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-oxociclohexil)-urea, de punto de fusión 165-167° (en acetona/agua).

EJEMPLO 10

15. Una solución de 20,8 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(trans-2-hidroxiciclopentil)-urea en 400 cc de acetona se trató, hasta reacción positiva al yodo-almidón, con una solución acuosa de ácido crómico que contenía, en 20. 100 cc, 26,7 g de CrO_3 y 27 cc de H_2SO_4 . Se trató luego con unos 500 cc de agua la solución de las sales crómicas y se evaporó la acetona en vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con

= 14 =



343910

solución de sal común, se secó y se concentró. Se obtuvo 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-oxociclopentil)-urea, de punto de fusión 157-158° (en acetona/agua).

EJEMPLO 11

5. En una solución de 5,75 g de 2-aminociclohexanol trans en 50 cc dimetilformamida absoluta, después de adición de 7,5 cc de trietilamina se instilaron despacio, refrigerando con hielo y agitando, 17 cc de isocianato de p-toluensulfonilo. Al cabo de dos días de reposo a la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 50 cc de NaOH 2-n. Al saturar la solución con CO₂, se precipitó una resina parda, de la que se decantaron las aguas madres. Después de extracción a fondo con éter, se acidificó con ácido clorhídrico 2-n la solución acuosa. El O,N-bis-tosilcarbamoil-trans-2-aminociclohexanol que entonces se segregó cristalizó con el reposo. Punto de fusión después de reprecipitación en lejía diluida de sosa caustica y recristalización en alcohol: 200-205°.

10.
15.
20. Se calentaron a 120 durante 4 horas 2,55 g de O,N-bis-tosilcarbamoil-trans-2-aminociclohexanol y 0,8 g de 2-aminociclohexanol trans con 2 cc de piridina absoluta. Después del enfriamiento, se trató el producto de la reacción con 20 cc de NaOH 1-n. Se filtró, se saturó la solución con CO₂, se volvió a filtrar y se acidificó



343910

con ácido clorhídrico 2-n. La 1-(p-toluensulfonil)-3-trans-2-hidroxiciclohexil)-urea cristalizó con el reposo.

EJEMPLO 12

5. Se añadieron 2,4 g de hidruro sódico (en forma de suspensión al 50% en aceite) a 80 cc de dimetilformamida. Luego se agregaron con agitación 18,4 g de 4-(beta-[2-metoxi-5-clorobenzamido]etil)-benzensulfonamida y la temperatura de la mezcla reaccional se remontó hasta 45°. Se prosiguió la agitación a la temperatura ambiente hasta que se hubo disuelto toda la materia sólida. Después de enfriar la solución hasta -16°, se añadieron cuidadosamente, de modo que la temperatura no excediera de -10°, 11 g de carbonildiimidazol al 78%. Después de agitar durante 3 horas a -10°, solo quedó sin disolver un poco de aceite. Se añadieron 15. entonces 7,6 g de clorhidrato de cía-2-aminociclohexanol y se dejó que la mezcla reaccional se calentara hasta la temperatura ambiente. A continuación se destiló el disolvente en vacío, a 65° (temperatura del baño), y se disolvió el residuo en 1200 cc de hidróxido sódico 0,1-n. Se sacudió 20. la solución dos veces con éter, se la ajustó a pH de 5 con ácido clorhídrico 3-n y se la extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato sódico, se evaporó en vacío la solución de acetato de etilo y, cristalizando el residuo en acetonitrilo, se obtuvo 1-{4-[2-(2-metoxi-5-clorobenza-



343910

mido)etil]-fenilsulfonil}-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea,
de punto de fusión 176-177°.

EJEMPLO 13

5. Siguiendo un procedimiento semejante al que se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de piperidinsulfonamida sódica y cis-2-aminociclohexanol, el compuesto 1-(1-piperidinsulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea, de punto de fusión 159-161°.

EJEMPLO 14

10. Siguiendo un procedimiento semejante al que se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de pirrolidinsulfonamida sódica y cis-2-aminociclohexanol, el compuesto 1-(1-pirrolidinsulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea, de punto de fusión 140-142° (en acetato de etilo).

15. EJEMPLO 15

20. Se disolvieron 0,5 g de 4,5-tetrametilen-N-(N'-p-toluensulfonilcarboxamino)-oxazolidinona en 10 cc de hidróxido sódico 1-n y se calentó la solución en baño de agua hirviente durante una hora. Después del enfriamiento, se acidificó la solución con ácido clorhídrico 2-n y el pre-



343910

5. cipitado olcoso que así se obtuvo cristalizó con el reposo a la temperatura ambiente. Se separaron los cristales, se lavaron con agua y se secaron. El producto así obtenido resultó idéntico al preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 16

10. Se añadieron 6 cc de isocianato de p-toluensulfonilo a una solución de 4 g de 4,5-tetramotilenoxazolidinona en 75 cc de benceno absoluto. Se calentó la mezcla en reflujo durante 4 horas y luego se evaporó el disolvente en vacío y se recristalizó el residuo en metanol. Se obtuvo 4,5-tetrametilen-N-(N'-p-toluensulfonilcarboxamino)-oxazolidinona, de punto de fusión 135-138°.

EJEMPLO 17

15. Se mezclaron conjuntamente los ingredientes que siguen y luego se formaron con la mezcla pastillas que tenían la cantidad que se indica de cada ingrediente:

1-(p-toluensulfonil)-3-(cis-2-hidroxiciclohexil)-urea	500 mg
almidón de maíz	88 mg
20. gelatina	6 mg
talco	5 mg
estearato de magnesio	1 mg.



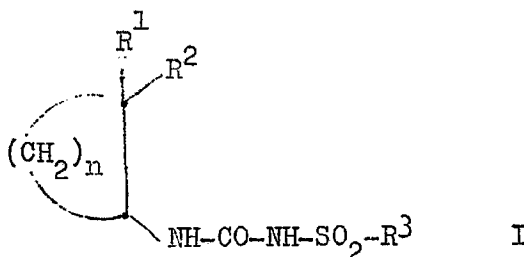
3439 10

REIVINDICACIONES

5. 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 11365/66 del 8 de Agosto de 1966.

1. Un procedimiento para preparar nuevas sulfonamidas de la fórmula general

10.



15.

20.

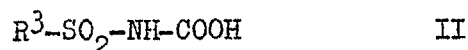
en la que R¹ representa hidrógeno; R² representa hidroxilo, o bien R¹ y R², tomados juntos, representan oxo; R³ representa fenilo o fenilo provisto de uno o más halógenos, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, acetilo, amino, acilamino, diacilimido o substituyentes de benzamidoetilo substituidos por alcoxilo inferior y/o por halógeno, o bien un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que constiene nitrógeno y está ligado por nitrógeno; y n es 3 o 4,



343910

caracterizado:

a) por hacerse reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general



5. o un isocianato de sulfonilo de la fórmula general

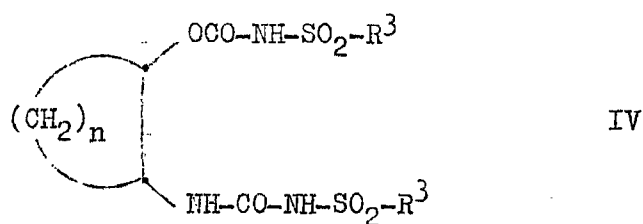


donde R^3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

10. con 2-aminociclohexanol, 2-aminociclopentanol, 2-aminociclohexanona o 2-aminociclopentanona; o bien

b) por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.



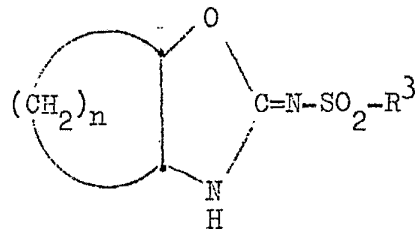
con 2-aminociclohexanol o 2-aminociclopentanol; o bien

20. c) por tratarse un compuesto de la fórmula general



343910

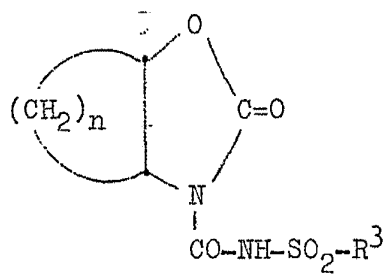
5.



V

o de la fórmula general

10.

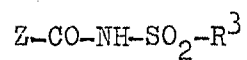


VI

con un alcali.

15.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse, en calidad de derivado reactivo de ácido sulfonilcarbámico, un compuesto de la fórmula general



IIa



343910

en la que R³ tiene el mismo significado que se ha expuesto antes y Z es alcoxilo inferior, alquiltio inferior, ariloxilo, ariltio, 1-imidazolilo o 1-(3,5-di-alquilo inferior)-pirazolilo.

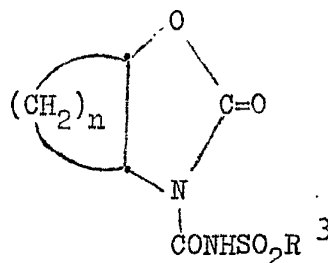
5. 3. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-aminociclohexanol o 2-aminociclopentanol con una imidazolida de ácido sulfonilcarbámico de la fórmula IIa, que puede también formarse in situ.

10. 4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por hacerse reaccionar un derivado de ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general IIa con cis-2-aminociclohexanol o cis-2-aminociclopentanol.

15. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 2-aminociclohexanona o 2-aminociclopentanona con un isocianato de sulfonilo de la fórmula general III.

6. Un procedimiento para la preparación de sulfonamida de la fórmula general

20.

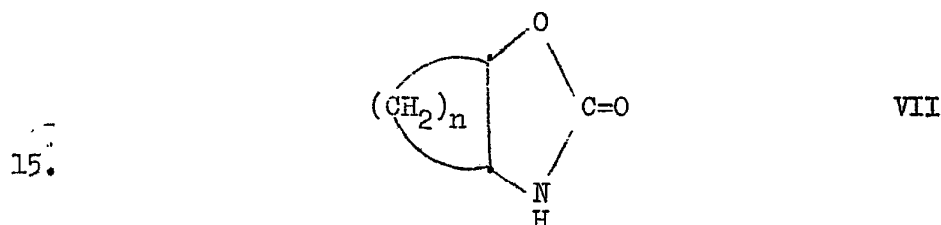




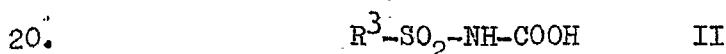
343910

5. en la que R^1 representa hidrógeno; R^2 representa hidroxilo, o bien R^1 y R^2 , tomados juntos, representan oxo; R^3 representa fenilo, fenilo provisto de uno o más halógenos, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, acetilo, amino, acilamino, diacilimido o substituyentes de benzamidoetilo substituidos por alcoxilo inferior y/o por halógeno, o bien un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y está ligado por nitrógeno; y n es 3 o 4,

10. caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula



con un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general



o con un isocianato de sulfonilo de la fórmula general



= 23 =
343910



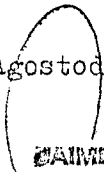
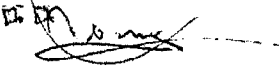
7. Un procedimiento para preparar nuevas sulfonamidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 7 de Agosto de 1967

p.a.


JAIIME ISERIO

Inventor