



PATENTE DE INVENCION

Le A 122 SEP 1911

C07C 133/02//A61K 31/175 344342

## Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de  
arilsulfonilsemicarbazidas"

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

*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana,  
residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

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

Es sabido que los derivados de arilsulfonilúrea tienen un efecto reductor del azúcar de la sangre. Especialmente la N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-n-butilúrea (tolbutamida) ha alcanzado una gran importancia como medicamento debido a sus propiedades reductoras del azúcar

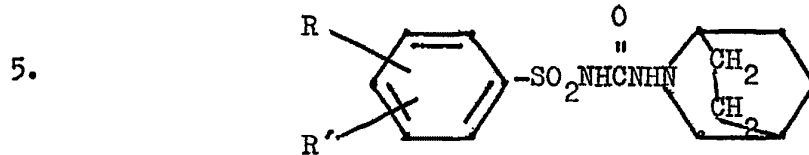
5.

- 2 -  
344342



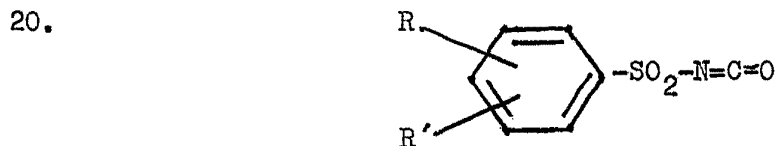
de la sangre, a la vez que excelente compatibilidad.

Se ha descubierto ahora que las arilsulfonil-semicarbazidas de fórmula general:



10. en la que R y R' significan hidrógeno, halógeno, radicales alquilo, alcoxi, amino, acilamino o trifluormetilo, saturados o insaturados en caso dado sustituidos por halógeno, hidróxi, alcoxi, amino ó acilamino, tienen un fuerte efecto reductor del azúcar de la sangre que supera considerablemente el de la tolbutamida.

15. La obtención de estos nuevos derivados de arilsulfonilúrea se efectúa según la presente invención de acuerdo con un método en si ya conocido, haciendo reaccionar el 2-amino-2-azabicyclo-[2,2,2]-octano en caso dado también en forma de una sal, con arilsulfonilisocianatos de fórmula general:



en la que R y R' tienen el significado arriba señalado.

25. La reacción según la presente invención se efectúa sin o con un disolvente o diluyente adecuados, desarrollándose según la capacidad de reacción de los componentes la reacción en si, en forma exotérmica o forzándose o fomentándose su desarrollo mediante el empleo de temperaturas más elevadas. El aislamiento de los productos

30. finales se realiza según métodos usuales. Los productos

344342



de reacción se puede transformar además en sales de aplicación terapéutica.

Los nuevos compuestos se han de emplear como antidiuréticos de aplicación peroral.

5. Los nuevos compuestos, por ejemplo la 4-(p-toluenosulfonil)-1,1- $\left[ \begin{array}{l} (1',4' \text{-etanol}) \end{array} \right]$ -pentametilén]-semicarbazida producen en el perro, mantenido en ayunas durante 16 horas, bajo una dosificación de 2,5; 5 y 10 mg/kg per os una disminución del azúcar de la sangre que se determina a distintos periodos después de la aplicación (véase la tabla). En comparación, el producto comercial conocido, 4-(p-toluenosulfonil)-1,1-hexametil)-semicarbazida reduce el azúcar de la sangre solo después de más del doble de la dosis en forma similarmente fuerte y duradera (véase la tabla):
- 10.
- 15.

T A B L A

Azúcar de la sangre en porcentajes del valor inicial

Horas después de la aplicación	4-(p-toluenosulfonil)-1,1- $\left[ \begin{array}{l} (1',4' \text{-etanol}) \end{array} \right]$ -pentametilén]-semicarbazida			4-(p-toluenosulfonil)-1,1-hexametil)-semicarbazida (Tolazamida)		
	2,5 mg	5 mg	10 mg	2,5 mg	5 mg	10 mg/kg per os
1 1/2	69	60	57	70	57	55
3	75+	64	57	86	70	62
25. 4 1/2	70+	59++	48++	85	75	69
6	80	61++	52+	89	78	69

+ y ++ = Probabilidades estáticas del 95 % o bien 99 % con las cuales están asegurados los valores correspondientes.

30. El  $ID_{50}$  se encuentra, al igual que en las tolazamida

- 4 -  
344342



20 SEP. 1957

midas, por encima de 5 g/kg rata per os. En las personas de ensayo sanas, en ayunas, se reduce el contenido en azucar de la sangre una hora después de 50 mg/persona per os en un 20 % por debajo del valor inicial.

5. Ejemplo 1

a) N-nitroso-isoquinuclidina

111 g (1 mol) de isoquinuclidina se disuelven en 100 cc de ácido clorhídrico (= 1,2 moles HCl) + 300 cc de agua y goteando se agregan bajo agitación, 76 g (1,1 moles) de nitrito sódico disueltos en 200 cc de agua. La mezcla se agita durante 1/2 hora a 20°, durante 2 horas a 75°, después de dejar reposar durante la noche se aspira el cristalizado, se lava con agua y se seca en el secador de vacío. Se obtienen 84 g de cristales amarillo-marrón. P.f. 140° (Banco de calentamiento seg. Kofler)

Extrayendo con éter la lejía madre se pueden obtener otros 5 g del producto. Rendimiento total 89 g = 64 % de la teoría (140 g).

20. b) Hidrato de N-aminoisoquinuclidina

A una suspensión de 36,5 g (0,96 moles) de alanato de litio en 960 cc de éter absoluto se gotean bajo introducción de nitrógeno y calentamiento 89,0 g (0,64 moles) de N-nitrosoisoquinuclidina en 800 cc de éter absoluto de manera que, después de retirar la fuente de calentamiento, la mezcla hierva continuamente. Se sigue agitando aún durante 4 horas bajo reflujo, se gotean después consecutivamente 64 cc de acetato, 40 cc de agua, 60 cc de sosa caustica al 34 % y 160 cc de agua, el precipitado formado se aspira y se lava con éter. El

- 5 -  
344342



23 363. 1967

éter se separa por destilación, se agregan 200 cc de benceno y nuevamente se separa por destilación. El residuo hierve a  $90^{\circ}/5$  mm. La masa cristalina incolora, blanda, funde a unos  $50^{\circ}$ ; 52,9 g = 58 % de la teoría (91,6 g) calculado como monohidrato.

5. c) 4-(p-toluenosulfonil)-1,1-(1',4'-etano)-pentametilén-7-semicarbazida

A una solución de 7,2 g (0,05 moles) de hidrato de N-aminoisoquinuclidina en 25 cc de benceno se agregan goteando 9,9 g (0,05 moles) de isocianato de p-toluenosulfonilo, disueltos en 25 cc de benceno, con lo cual se presenta un calentamiento espontáneo. Después se agita durante 10 minutos bajo reflujo, se enfría, el cristalizado se aspira, se lava con benceno y se recristaliza en acétato. Se obtienen cristales incoloros, p.f.  $212^{\circ}$  (descomposición y sublimación) (Banco de calentamiento según Kofler), 6,7 g = 41 % de la teoría (16,2 g).

15. Ejemplo 2

20. 4-bencenosulfonil-1,1-(1',4'-etano)-pentametilén-7-semicarbazida

Mediante reacción de hidrato de N-aminoisoquinuclidina con isocianato de bencenosulfonilo en forma análoga al ejemplo 1. Cristales incoloros, p.f.  $208^{\circ}$ .

Ejemplo 3

25. 4-(p-fluorbencenosulfonil)-1,1-(1',4'-etano)-pentametilén-7-semicarbazida

En forma análoga al ejemplo 1 c) de isocianato de 4-fluorbencenosulfonilo e hidrato de N-aminoisoquinuclidina. Cristales incoloros, p.f.  $214^{\circ}$  (descomposición).

30. Ejemplo 4



344342

4-(p-clorobencenosulfonil)-1,1-/(1',4'-etano)-  
pentametilen/7-semicarbazida

5. En forma análoga al ejemplo 1 c) de isocianato de 4-clorobencenosulfonilo e hidrato de N-aminoisouquinidina. Cristales incoloros, p.f. 178°C (descomposición).

N O T A

10. 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 Alemania con el nº  
15. F 50 003 IVd/12 p de 22 de Agosto de 1966, acogiendo 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 Invencion por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ARILSULFONILSEMICARBAZIDAS", caracterizándose por lo siguiente:  
20.

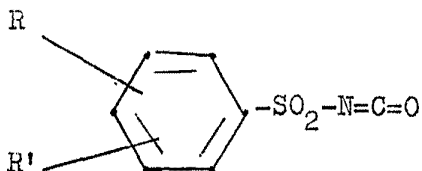
1.- Procedimiento para la obtención de arilsulfonilsemicarbazidas de fórmula general:



30. en la que R y R' significan hidrógeno, halógeno, radicales alquilo, alcoxi, acilo, amino, acilamino o trifluorometilo, saturados e insaturados, en caso dado sustituidos.



por radicales halógeno, hidroxí, alcoxi, amino o acilamino, caracterizado porque el 2-amino-2-azabicyclo- $\left[2,2,2\right]$ -octano, en caso dado también en forma de una sal, se hace reaccionar con arilsulfonilacianatos de fórmula general:



10. en la que R y R' tienen los significados arriba indicados, efectuándose la reacción, en caso dado, en presencia de un disolvente, a elevada temperatura.

2.- Procedimiento para la obtención de arilsulfonilsemicarbazidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

22 AGO 1967

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ P. Y MODESTO  
p. p. Firmado: GARCIA BRAYO