

(Case E 4-2451⁺)



344394 344.394

PATENTE
DE
INVENCION

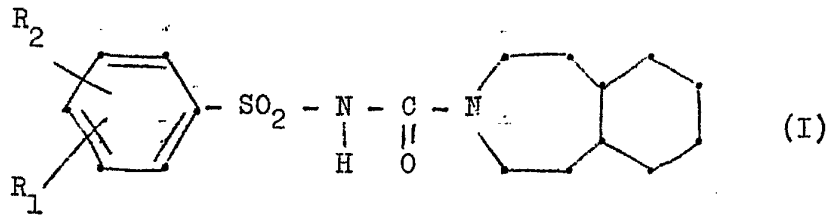
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-ARIL-SULFONILUREAS N¹-SUSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparacion de nuevas N-arilsulfonilureas N¹-sustituidas,

5. Los compuestos de la fórmula general I



10. en la que

R₁ hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico, alcoxi, alquiltio o alcanilo inferior o el grupo amino,

POOR
QUALITY



344394

R_2 significa hidrógeno, o

R_1 y R_2 significan el grupo dimetilénico o tetrametilénico, así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, no se conocían antes.

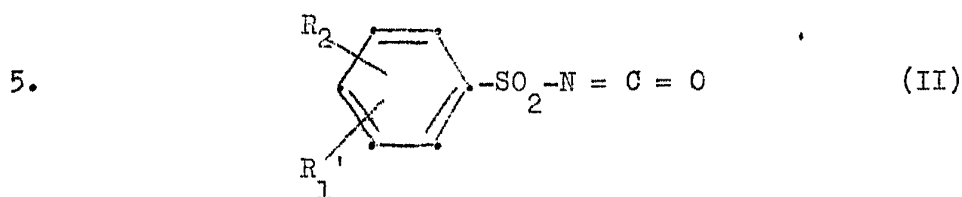
5. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos así como sus sales tolerables farmacéuticamente poseen interesantes propiedades farmacológicas. Sorprendentemente, manifiestan, en administración peroral, acción hipoglicémica, que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de la diabetes.

10. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede asumir la posición orto, meta o para y por ejemplo tiene las significaciones siguientes: como grupo alquílico inferior, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, isopentílico o 2,2-dimetil-propílico; como grupo alcoxi inferior, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, tercibutoxi, pentoxi, isopentoxi, así como el grupo 2,2-dimetil-propoxi; como grupo alquiltio inferior, el grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, pentiltio, isopentiltio así como el grupo 2,2-dimetil-propiltio y como grupo alcanoil inferior, el grupo acetílico, propionílico, 2-metil-butirílico, así como el grupo 3-metil-butirílico.



344394

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



en la que

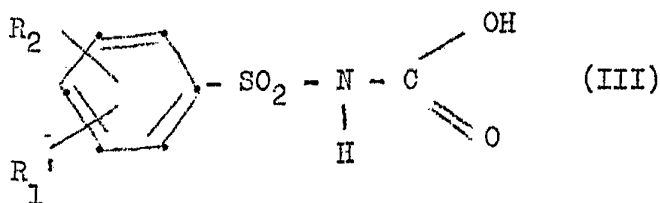
10. R_1 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo amino o un grupo alquílico, alcoxi, alquiltio o alcanilo inferior o un radical, que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción o desdoblamiento reductivo en un grupo amino,
15. R significa hidrógeno, o
- $R_1'R_2$ significa el grupo trimetilénico o tetrametilénico,
- o un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbámico de la fórmula general III
- 20.



= 4 =

344394

5.



en la que

R_1' , R_2 o $R_1'R_2$ tienen la significación indicada bajo la fórmula I o II.

10. con la decahidro-1H-3-benzazepina (véase Ciba, patente británica nº 910.427), 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 y reduce el compuesto reaccional obtenido para la transformación del grupo R_1' en el grupo amino libre y en caso deseado se transforma el producto reaccional obtenido con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- 15.
20. Como derivado funcional apto para reacción de los ácidos carbámicos de la fórmula general III pueden



344394

entrar en consideración por ejemplo sus haluros, en especial los cloruros y sus ésteres alquílicos inferiores, en especial el éter metílico o etílico, además los ésteres fenílicos.

5. También son apropiados amidas, nitroamidas, alquilamidas inferiores, dialquilamidas, difenilamidas, en especial N-metilamidas, N,N-dimetilamidas, además N-acilamidas, como por ejemplo benzoilamidas y derivados 2-oxo de las pirrolididas, piperididas o de las hexametilimididas.
- 10.

- Como ejemplos de tales derivados funcionales de la fórmula general III se citan: el cloruro del ácido N-fenilsulfonilcarbámico, el éster metílico del ácido N-fenilsulfonil-carbámico, el éster etílico del ácido N-fenilsulfonil-carbámico y el éster fenílico del ácido N-fenilsulfonilcarbámico, la N-fenilsulfonilurea, la N-nitro-N'-fenilsulfonil-urea, la N-metil-N'-fenilsulfonil-urea, la N,N-dimetil-N'-fenilsulfonil-urea, la N,N-difenil-N'-fenilsulfonil-urea, la N-benzoil-N'-fenilsulfonil-urea, la N-fenilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxamida, la N-fenilsulfonil-2-oxo-piperidin-1-carboxamida, así como la N-fenilsulfonil-2-oxo-hexahidro-1H-azepin-1-carboxamida o derivados de tales compuestos, cuyo radical R_1' o $R_1'R_2$ corresponden con los grupos explícitamente enumerados a
- 15.
- 20.
- 25.



344394

continuación en la fórmula I para el radical R_1 o R_1R_2 .

La reacción se efectúa, por ejemplo en frío o mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte.

5. 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 hidrocarburos clorados, como el cloruro de metileno; y las cetonas inferiores, como la acetona o la metiletilcetona.
- 10.

La reacción de un isocianato, éster de ácido carbámico o urea también en ausencia de disolventes o diluentes. Por lo general, tampoco necesita ningún agente de condensación; pero si se quiere puede emplearse

15. 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 aminas terciarias; pero el isocianato puede introducirse también en forma de un producto de adición con una
20. amina terciaria,

Un haluro de ácido carbónico se hace reaccionar de acuerdo con la invención con la decahidro-1H-3-benzazepina, de preferencia en presencia de un agente ligador de ácido. Como tales se utilizan bases o sales

25. inorgánicas, como por ejemplo un hidróxido, acetato, bi-



344394

- carbonato, 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 apropiadas asimismo las bases orgánicas, como por ejemplo piridina, trimetilamina o trietilamina, N,N-diisopropilamina, trietilamina o colidina. Estas, adionadas en exceso, también pueden utilizarse como disolventes. En lugar de decahidro-1H-3-benzazepina 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.

- La transformación de un grupo R_1 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_1' mediante una hidrólisis, reducción o escisión reductiva.

- Los radicales R_1' transformables mediante hidrólisis en el grupo amino libre son, por ejemplo, el radical acilamino, como por ejemplo el grupo acetamido o los radicales alcoxi, carbonilamino o fenoxycarbonilamino, como por ejemplo, el grupo etoxicar-



344394

bonilamino o fenoxicarbonilamino. Otros ejemplos son los radicales metilnamino sustituidos, como por ejemplo el grupo bencilidenamino o el grupo p-dimetilamino-bencilidenamino. La hidrólisis para la liberación del

5. grupo amino puede efectuarse, por ejemplo en medio ácido, como mediante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluido, o en caso de que R_1' esté materializado por un radical alcoxicarbonilamino o fenoxicarbonilamino, también bajo condiciones alcalinas suaves, por ejemplo mediante lejía de sosa de 1n a 2n, a temperatura ambiente.

Un ejemplo de un radical R_1' transformable mediante reducción en el grupo amino es el grupo nitro y ejemplos de tales, que conducen mediante escisión

15. 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 disolvente inerte, como 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.
- 20.
- 25.



344394

- Las nuevas materias activas y sus sales admisibles farmacéuticamente se administran preferentemente por vía peroral. Para la formación de las sales puede recurrirse a base inorgánicas o bicarbonatos alcalinos, como por ejemplo hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinoterreos, trietanolamina, colina, N¹-dimetil- y N¹-(beta-fenilotil)-biguanidina. Las dosis diarias oscilan entre 500 y 1000 mg para los adultos. Las formas unitarias de dosificación apropiadas, como grageas, pastillas, etc., contienen preferentemente de 25 a 500 mg de una materia activa de este invento o, lo que es lo mismo, 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general 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 polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente con adición de deslizantes, como el estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, para formar pastillas o núcleos para grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, que además pueden contener, por ejemplo,
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



344394

goma arábica, talco y/o bióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos 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 precipitaciones aclaran más de cerca la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 g de N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-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 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 tabletas de 200 mg de peso, cada una y 100 mg de contenido de materia activa, las sales pueden estar provistas, en caso deseado con entallas de partición para acomodarse a la dosificación.
- b) Se prepara un granulado a partir de 1000 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-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



344394

- g de talco, 60,0 g de almidón de patata y 5,0 g de estearato magnésico y se prensa para formar 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 grageas obtenidas pesan cada una 240 mg y contienen 100 mg de materia activa, cada una.
- 5.
10. Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedios que no se habían descrito hasta ahora; pero no constituyen en absoluto la única modalidad de realización. Las
15. temperaturas están indicadas en grados Centígrados.



344394

EJEMPLO 1

5. Se adicionan 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina (véase Ciba patente británica nº 910.427) a 18,2 g de isocianato fenilsulfonílico en 100 cc de tolueno absoluto.

10. Tras la extinción de la reacción exotérmica que se presenta, se separa por succión los cristales precipitados, se lava con éter de petróleo y recristaliza en éster etílico del ácido acético. La N-fenil-sulfonil-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida obtenida funde a 185-187°.

EJEMPLO 2

15. Se adicionan 20 g de isocianato p-tolilsulfonílico a 15,3 g de decahidro-1H-2-benzazepina en 70 cc de tolueno absoluto. El producto reaccional precipita en forma cristalina de la solución. Los cristales se filtran por succión y se lavan con éter de petróleo. La N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida obtenida funde a 167,5-169°.



344394

EJEMPLO 3

Análogamente al ejemplo 2 se obtienen a partir de 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina los productos finales siguientes:

5. a) Con 22 g de isocianato-p-cloro-fenilsulfónico, la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida de punto de fusión 167,5-170°, y
- g) Con 20,1 g de isocianato p-fluor-fenilsulfonílico, la N-(p-fluor-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida de punto de fusión 154-156°.
- 10.

EJEMPLO 4

- 24,3 g de éster etílico del ácido N-(p-tolilsulfonil)-carbámico se calientan hasta ebullición durante 3,5 horas con 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina
15. en 400 cc de dioxano absoluto. A continuación la solución se concentra bajo vacío y el residuo recristaliza en éster etílico del ácido acético. La N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida obtenida funde a 167,5-169° y según el punto de fusión
20. y el punto de fusión mixto es idéntico con el compuesto obtenido según el ejemplo 2.



344394

EJEMPLO 5

Análogamente al ejemplo 4 se obtiene, partiendo de 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:

5. a) Con 25,9 g de éster etílico del ácido N-(p-metoxifenilsulfonil)-carbámico, la N-(p-metoxifenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida de punto de fusión 141-142° y
10. b) Con 27,3 g de éster etílico del ácido N-(p-etoxifenilsulfonil)-carbámico, la N-(p-etoxifenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida de punto de fusión 140-141°

EJEMPLO 6

15. 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina se hierven a reflujo con 21,5 g de sulfaniril-urea en 1000 cc de dioxano, con lo cual se desprende amoníaco. Tras una hora, se filtra por succión la N-(p-amino-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida pura y se lava con un poco de dioxano. Funde a 216-
20. 218°.



344394

EJEMPLO 7

- 23 g de (p-metoxi-fenilsulfonil)-urea se hierven bajo enérgica agitación y a reflujo durante una hora con 5,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina en 1000 cc de dioxano absoluto, con lo cual se desprende amoniacó. Tras el concentrado de la mezcla reaccional bajo vacío, recristaliza el residuo en éster etílico del ácido acético. La N-(p-metoxi-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida obtenida funde a 141-142° y según el punto de fusión y punto de fusión mixto es idéntica con el compuesto obtenido según el ejemplo 5 a).

EJEMPLO 8

- Análogamente al ejemplo 7 se obtiene partiendo de 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:
- a) Con 24,4 g de (p-metoxi-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-metoxi-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepina de punto de fusión 140-141°, que según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica con el compuesto obtenido según el ejemplo 5 b);
- b) con 24,2 g de (p-acetil-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-acetil-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-



- 3-carboxamida; punto de fusión 75-90° + 1/4 H₂O.
- c) con 21,8 g de (p-fluor-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-fluor-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamina, que según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica con el compuesto obtenido según el ejemplo 3b).
5. d) con 23,7 g de (o-cloro-fenilsulfonil)-urea, la N-(o-cloro-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida de punto de fusión 160-161°;
10. e) con 24,6 g de (p-metiltio-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-metiltio-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida; punto de fusión 75-90°;
- f) con 24 g de (indan-5-ilsulfonil)-urea, la N-(indan-5-ilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida, punto de fusión 75-80° + 1/2 H₂O, y
15. g) con 27,9 g de p-bromo-fenilsulfonil-urea, la N-(p-bromo-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida de punto de fusión 152-154°.

EJEMPLO 9

20. 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina se hierven a reflujo bajo enérgica agitación durante una hora con 25,6 g de 1-acetil-3-(p-tolilsulfonil)-urea en 1000 cc de dioxano absoluto. A continuación la mezcla reaccional se concentra, se trata con agua, el



= 17 =
344394

5. producto bruto cristalino se filtra por succión y se lava con agua. El producto bruto recrystaliza en éster etílico del ácido acético, con lo cual se obtiene la N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida pura, que según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntico que el compuesto obtenido según el ejemplo 2.

EJEMPLO 10

10. Análogamente al ejemplo 9, se obtienen partiendo de 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:
- a) Con 28,2 g de N-(p-tolilsulfonil)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxamida (punto de fusión 145-147°) ó con 29,6 g de N-(p-tolilsulfonil)-2-oxopiperidin-1-carboxamida (punto de fusión 106-107°), la N-(p-tolilsulfonil)-deca-
15. hidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida, que según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntico con el compuesto obtenido según el ejemplo 2;
- b) con 31,7 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxo-
20. piperidin-1-carboxamida (punto de fusión 138-140°) o con 35,9 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxo-octahidro-1H-azonin-1-carboxamida, la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida,

= 18 =

344394



que según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntico con el compuesto obtenido según el ejemplo 3 a), y

c) con 31,7 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxo-hexahidro-1H-azepin-1-carboxamida (punto de fusión 120-121,5°), la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida, que es idéntica con el compuesto obtenido según el ejemplo 10 b).



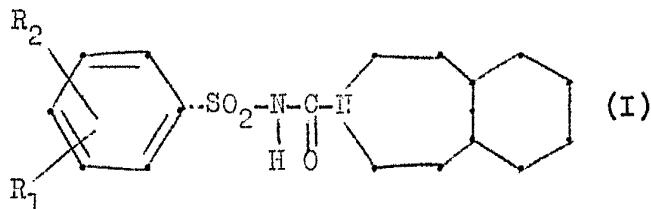
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 12.360/65 del 25 de Agosto de 1.966.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonilureas R₁sustituidas, de la fórmula general I

10.



en la que

15.

R₁ significa hidrógeno hasta el número atómico 35, un grupo inferior alquílico, alcoxi, alquiltio o alcanilo o el grupo amino

R₂ significa hidrógeno o

R₁ R₂ significan el grupo dimetilónico o tetrametilónico,

20.

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas caracteri

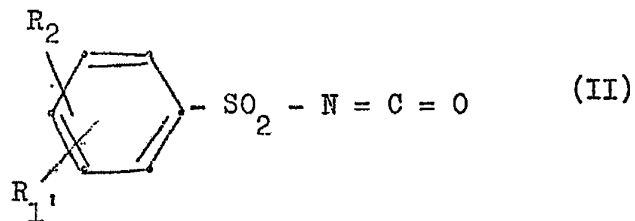
= 20 =

344394



zado porque un derivado de isocianato de la fórmula general II,

5.



en la que

10.

R_1' significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo amino o un grupo amino inferior alquílico, alcoxi, alquiltio o alcanilo, o un radical que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción o desdoblamiento reductivo en un grupo amino,

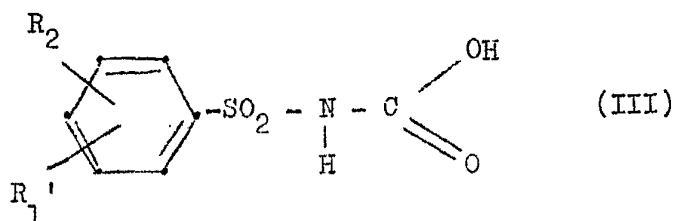
15.

R_2 significan hidrógeno

$R_1'R_2$ significa el grupo trimetilénico o tetrametilénico,

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

20.



5. en la que

R_1' , R_2 o $R_1'R_2$ tienen la significación indicada bajo la fórmula I o bien II

10. se hace reaccionar con la decahidro-1H-3-benzacepina o con un derivado alcalinométálico de este compuesto, en caso deseado en presencia de un agente de condensación y de preferencia en un disolvente inerte, en caso necesario el producto reaccional obtenido se hidroliza o reduce para la transformación del grupo R_1' en el grupo amino libre y en caso deseado el producto reaccional obtenido se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- 15.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonilureas N'-sustituidas"

= 22 =

344394



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Agosto de 1967

p.a.

J. R.
D. D. JAIME ISERNA
J. R.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ