

(Case E 4-2451⁺B



344396

344.396

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

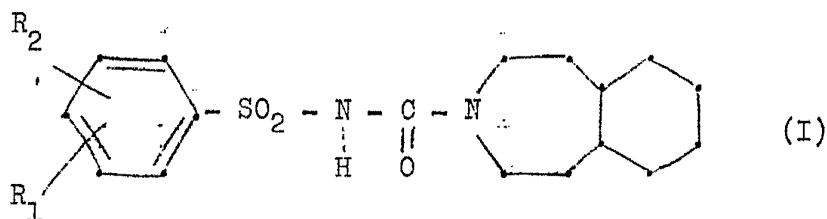
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-ARIL-SULFONILUREAS N'-SUSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparacion de nuevas N-arilsulfonilureas N'-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 alcancilo inferior o el grupo amino,

**POOR
QUALITY**



344396

R_2 significa hidrógeno, o

R_1 y R_2 significan el grupo trimetilónico 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 hipoglucémica, 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:

15. 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 alcanoilico inferior, el grupo acetílico, propionílico, 2-metil-butirílico, así como el grupo 3-metil-butirílico.
- 20.
- 25.



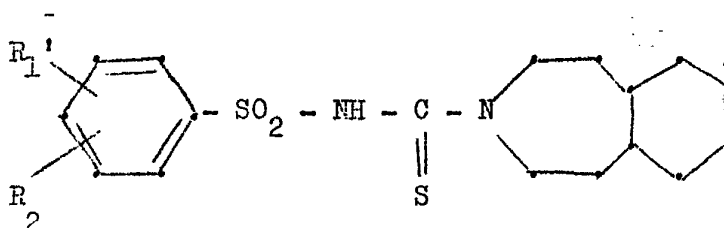
344396

Los compuestos de la fórmula general I se preparan al desulfurar un derivado de tiourea de la fórmula general.

II

5.

(II)



on la que

10.

R₁' , R₂ o R₁'R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

en caso necesario el producto reaccional obtenido se hidroliza o reduce para la transformación del grupo R₁' en el grupo amino libre y en caso deseado el producto reaccional

15.

obtenido se transforma con una base inorgánico u orgánica en una sal.

La desulfuración se puede realizar, por ejemplo, con ayuda de un agente de oxidación en medio ácido, alcali-



344396

no o neutro. Como agente de oxidación son apropiados, por ejemplo, el ferricianuro potásico, el tricloruro férrico, el permanganato potásico, el clorato potásico el hipoclorito potásico o la solución de hipoyodito potásico.

5. Agentes de oxidación en especial convenientes son el peróxido de hidrógeno o el peróxido sódico en solución alcalina, por ejemplo, en solución de hidróxido sódico. Además puede efectuarse la desulfuración con compuestos de metales pesados, como óxido de mercurio o protóxido de plomo.
10. Estos óxidos metálicos se utilizan convenientemente en un disolvente orgánico conteniendo agua. Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, alcoholes inferiores, como metanol, alcanpoliols, como glicol o glicerina, líquidos etéreos, como tetrahidrofurano o dioxano, cetonas, como acetona o metilacetona, amidas de ácido carboxílico, como N,N-dimetilformamida, y además derivados de urea, como 1,1,3,3-tetrametilurea.

La transformación subsiguiente de un grupo R_1' del producto reaccional en el grupo amino libre,

20. que transforma ese en un compuesto de la fórmula general I, puede realizarse como se describe a continuación.

La hidrólisis citada del grupo R_1' para formar



344396

el grupo amino, también puede efectuarse simultáneamente con la desulfuración.

- 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.
- 5.

- 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 etoxycarbonilamino o fenoxycarbonilamino. Otros ejemplos son los radicales metilenamino 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_1' esté materializado por un radical alcóxicarbonilamino o fenoxycarbonilamino, también bajo condiciones alcalinas suaves, por ejemplo mediante lejía de sosa de 1n a 2n, a temperatura ambiente.
- 10.
- 15.
- 20.

Un ejemplo de un radical R_1' transformable median-



344396

te 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 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 de ácido acético o ácido clorhídrico.

Los materiales de partida de la fórmula general II son, por ejemplo, aquellos compuestos, cuyos sustituyentes R_1' y R_2 coinciden con los grupos, que se enumeran a continuación en la fórmula I para los radicales R_1 , R_2 o R_1R_2 . Uno de tales materiales de partida es, por ejemplo, la N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-tiocarboxamida, que se puede preparar a partir, por ejemplo, de isotiocianato p-tolilsulfonílico y decahidro-1H-3-benzazepina en tolueno. Otras materias de partida de este tipo se pueden obtener analogamente.



= 7 =
344396

- 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-feniletíl)-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.



goma arábiga, 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.

- 5.

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

- a) 1000 g de N-(p-tólilsulfonil)-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.
- 10.
- 15.
- 20.
- 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
- 25.



= 9 =

344396

- 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. El ejemplo que sigue explica 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 constituye en absoluto la única modalidad de realización. Las
15. temperaturas están indicadas en grados Centígrados.



344396

EJEMPLO

5. a) 36,7 g de N-(p-tolilsulfonil)-3-decahidro-1H-3-benzazepin-3-tiocarboxamida se disuelven en 100 cc de lejía de sosa 2n y se adiciona a gotas bajo agitación 50 cc de hidróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 3 horas. Luego se acidula, tras el enfriado, con ácido clorhídrico 2n. El producto bruto precipita; se filtra y recristaliza en éster etílico del ácido acético, con lo cual se obtiene la N-(p-tolilsulfonil)-10. decahidro-1H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 167,5-169°.

15. b) El material de partida, la N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepin-3-tiocarboxamida, se prepara como sigue:

20. 15,3 g de decahidro-1H-3-benzazepina se tratan en 50 cc de tolueno absoluto con 21,3 g de isotiocianato p-tolilsulfonílico. Tras la extinción de la fuerte reacción exotérmica se trata el producto reaccional con éter de petróleo hasta inicio de la turbidez, con lo cual cristaliza la sustancia. La N-(p-tolilsulfonil)-decahidro-1H-3-benzazepina-3-tiocarboxamida pura funde a 131-132°.



344396

- 11 -

REIVINDICACIONES

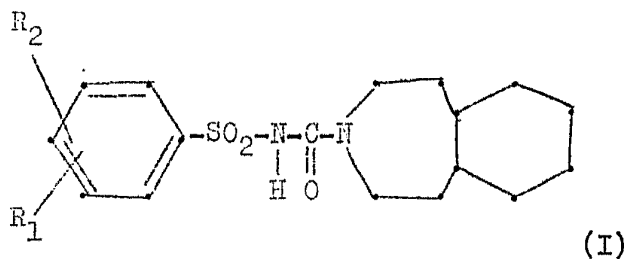
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza número 833/57 del 20 de Enero de 1.967.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonilureas N1-sustituidas, de la fórmula general

I

10.



(I)

en la que

15.

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

• R₂ significa hidrógeno o

R₁ R₂ significan el grupo dimetilénico o tetrametilénico,

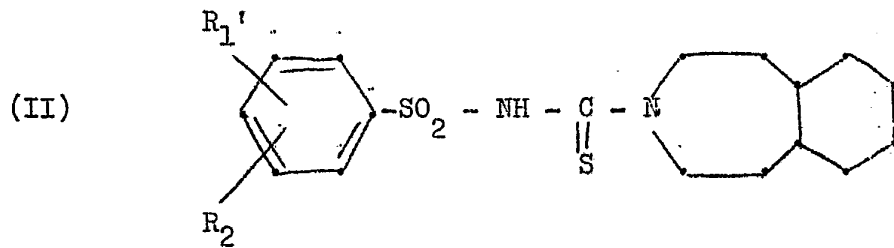
20.

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas caracteri-



344396

rizado porque un derivado de tiourea de la fórmula general II,



en la que

R_1' , R_2 o R_1R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. se sulfura, en caso necesario el producto de reacción obtenido se hidroliza o reduce para la transformación del grupo R_1' en el grupo amino libre y en caso necesario 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.

= 13 =



344396

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Agosto de 1967

p.a.

ESTADO DE MADRID

firmado: JOSÉ RODRIGUEZ