



Case E 4-2458¹ A

345069

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 N¹-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

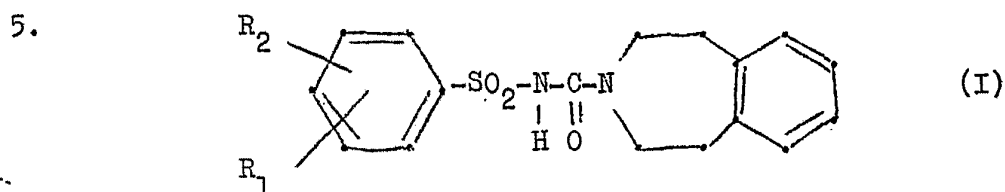


345069

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonilurcas N'-substituidas.

Los compuestos de la fórmula general I



10. donde

R_1 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcancilo o el grupo amino,

15. R_2 significa hidrógeno o bien

R_1 y R_2 significan el grupo trimetilénico o el grupo tetrametilénico,

asi como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas,

20. no se conocian antes. Según ahora se ha descubierto, los nuevos compuestos, así como sus sales aceptables farma-



345069

céuticamente, tienen valiosas propiedades farmacológicas. Sorprendentemente, manifiestan por administración peroral o parenteral acción hipoglicémica, que los caracteriza como aptos para el tratamiento de la diabetes.

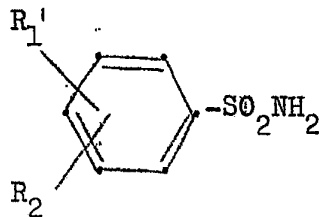
5. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 puede asumir la posición orto, meta o para y tener por ejemplo, los significado siguientes:
- como grupo alquílico inferior, el grupo metílico etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario, pentílico, isopentílico o 2,2-dimetil-propílico;
 - como grupo alcofílico inferior, el grupo metoxílico, etoxílico, propoxílico, isopropoxílico, butoxílico, isobutoxílico, butoxílico secundario butoxílico terciario, pentoxílico, isopentoxílico y asimismo 2,2-dimetil-propoxílico;
 - como grupo alquiltio inferior, el grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, butiltio secundario, butiltio terciario, pentiltio, isopentiltio y asimismo 2,2-dimetil-propiltio;
 - y como grupo alcanofílico inferior, el grupo acetílico, propionílico, 2-metil-propionílico, butirílico, 2-metil-butirílico y asimismo 3-metil-butirílico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

345069



Los compuestos de la fórmula general I se preparan haciendo reaccionar un derivado funcional reactivo del ácido tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxílico con una sulfonamida de la fórmula general II

5.



(II)

donde

10.

R_1' , R_2 y $R_1 R_2$ tienen el significado que se les ha atribuido en la fórmula I,

o con un derivado alcalinometálico de un compuesto de esta índole, hidrolizando o reduciendo, si es preciso, el producto de reacción obtenido, para convertir el grupo R_1' es el grupo am

15.

nico libre, y transformando si se quiere el producto de reacción resultante, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.

En calidad de derivados funcionales reactivos del ácido tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxílico entran en cuenta los haluros, en particular los cloruros. Derivados alcalinometálicos apropiados de las sulfonamidas de la fórmula general II son, por ejemplo, los derivados sódicos, potásicos o líticos.

20.

La reacción de los haluros conforme a este invento se efectúa de preferencia en un disolvente inerte y en presencia de un agente aceptor de ácido. Disolventes orgánicos inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos (como el benceno, el tolueno o el xileno); los líquidos etéreos (como el

25.

345069



- éter dietílico, el dioxano o el tetrahydrofurano); los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno); y las cetonas inferiores (como la acetona o la metilacetona). En calidad de agentes aceptores de ácido se emplean bases o sales inorgánicas,
5. como por ejemplo un hidróxido, un acetato, un hidrocarbonato, un carbonato o un fosfato alcalinos, como el hidróxido sódico, el acetato sódico, el hidrocarbonato sódico, el carbonato sódico y el fosfato sódico o los correspondientes compuestos potásicos. Asimismo pueden utilizarse el
10. óxido cálcico, el carbonato cálcico, el fosfato cálcico y el carbonato magnésico. En lugar de bases o sales inorgánicas son también aptas las bases orgánicas, como por ejemplo la piridina, la trimetil- o trietil-amina, la N,N-diisopropilamina, la trietilamina o la colidina. Estas añadidas en exceso,
15. pueden servir también de disolvente.

La conversión consecutiva de un grupo R_1' el producto de la reacción en el grupo amínico libre, que transforma éste en un compuesto de la fórmula general I, se efectúa, según la naturaleza del grupo R_1' , por medio

20. de hidrólisis, reducción o disociación reductiva.

Un derivado funcional reactivo del ácido tetrahydro-3H-3-benzacepina-3-carboxílico utilizable como materia de partida es, por ejemplo, el cloruro de tetrahydro-3H-3-benzacepin-3-carbonilo. Este compuesto se obtiene,

25. por ejemplo, si se hace reaccionar la tetrahydro-3H-3-benzacepina con fosgeno, en benceno.



345069

- Las nuevas materias activas, o las sales farmacéuticamente aceptables de ellas, se administran preferentemente por vía peroral. Para la formación de sales pueden emplearse bases inorgánicas u orgánicas, como por ejemplo hidróxidos alcalinos
5. o alcalinotérreos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, trietanolamina, colina, N¹-dimetil-biguanida o N¹-(beta-feniletíl)-biguanida. Las dosis diarias oscilan entre 50 y 1000 mg para los pacientes adultos. Las formas de dosificación unitaria apropiada, como grageas, pastillas, etc., contienen preferentemente de 25 a 500 mg de una materia activa según este invento, y
 10. más precisamente 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación, 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 maiz o la amilopectina, el polvo de laminaria o el polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o
 15. gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como el estearato de magnesio o de calcio, o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos
 20. últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio; o con un esmalte disuelto en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o mezclas de dichos disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por
 25. ejemplo para caracterizar distintas dosis de materia activa.

Las recetas que siguen tienen por fin explicar más de-



345069

talladamente la preparación de pastillas y grageas.

- a) Se mezclan 1000 g de N-(p-tolilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución acuosa de 8,0 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se mezcla con 600 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato de magnesio y 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la mezcla en 10 000 pastillas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que si se quiere pueden provocarse de entallas de fraccionamiento para afinar más la dosificación.
- b) A partir de 1000 g de N-(p-cloro-fenil-sulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, 379 g de lactosa y la solución acuosa de 6,0 g de gelatina, se prepara un granulado que, después de secarlo, se mezcla con 10,0 g de dióxido de silicio coloidal, 40,0 g de talco, 60 g de almidón de patata y 5,0 g de estearato de magnesio y se comprime en 10 000 núcleos de gragea. A continuación se recubren éstos con un jarabe concentrado a base 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 dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se secan. Las grageas resultantes pesan 240 mg de cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.



345069

- Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora; pero no constituyen en absoluto la única modalidad de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 5.

EJEMPLO 1

- a) Se disuelven 17,1 g de p-toluensulfonamida en 600 cc de dioxano y se trata esta solución con 5,6 g de hidróxido potásico pulverizado. En la solución caliente, limpia, se instilan 21 g de cloruro de tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carbonilo y se calienta 10 horas en reflujo. Luego se concentra en vacío la mezcla reaccional y se la trata con 150 cc de ácido clorhídrico 2-n. Los cristales resultantes se disuelven en amoníaco diluido, se exime la solución de un poco de materia insoluble y se vuelve a acidificar con ácido clorhídrico diluido. Se lavan con agua los cristales segregados y, después de secar a 60° en vacío, se obtiene N-(p-tolilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxámina pura, que funde a 158,5-160°.
- 10.
- 15.
- 20.

La materia de partida, o sea el cloruro de tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carbonilo, se obtiene de la manera siguiente:

345069



- b) Se disuelve en 76,2 g (0,5 moles) de tetra-
hidro-3H-3-benzacepina en 200 cc de benceno absoluto
y a continuación se introduce fosgeno a la temperatura ambien-
te y agitando. La temperatura sube hasta 60° y cristaliza el
5. clorhidrato de tetrahidro-3H-3-benzacepina. Se expulsa el
fosgeno sobrante por medio de una corriente de nitrógeno
y a continuación se separa por filtración el clorhidrato
de tetrahidro-3H-3-benzacepina y se concentra el residuo.
Este, que es el cloruro de tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-
10. carbonilo, pasa directamente a la elaboración ulterior.

EJEMPLO 2

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se ob-
tienen partiendo de 21 g de cloruro de tetrahidro-3H-3-
benzacepin-3-carbonilo, los productos finales siguientes:

15. a) con 19,4 g de p-cloro-bencensulfonamida,
la N-(p-bromo-fenilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-
benzacepin-3-carboxamida, de punto de fusión
166,5-168°;
- b) con 23,6 g de p-bromo-bencensulfonamida,
20. la N-(p-bromo-fenilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-
benzacepin-3-carboxamida;
- c) con 20,1 g de p-etoxi-bencensulfonamida,
la N-(p-etoxi-fenilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-



345069

- benzacepin-3-carboxamida, de punto de fusión
171-172º;
- d) con 18,7 g de p-metoxi-bencensulfonamida,
la N-(p-metoxi-fenilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-
5. benzacepin-3-carboxamida, de punto de fusión
150-152º;
- e) con 19,7 g de 5-indansulfonamida,
la N-(indan-5-ilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-
- benzacepin-3-carboxamida; y
10. f) con 17,5 g de p-fluoro-bencensulfonamida,
la N-(p-fluoro-fenilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-
- benzacepin-3-carboxamida, de punto de fusión
101-103º.

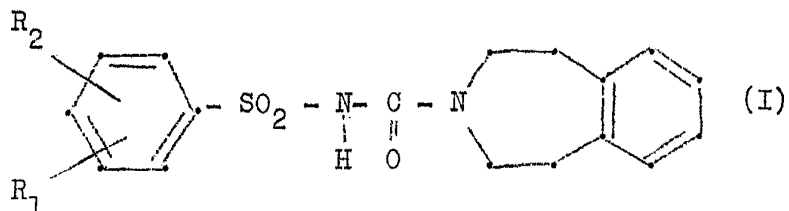


345069

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13.357/66 del 15.9.66.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas
5. N-arilsulfonilureas N'-substituidas, de la fórmula general I



10. en la que

R₁ significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcanoilto o el grupo amino,

R₂ significa hidrógeno o

15. R₁ y R₂ significan el grupo trimetilónico o tetrametilónico,

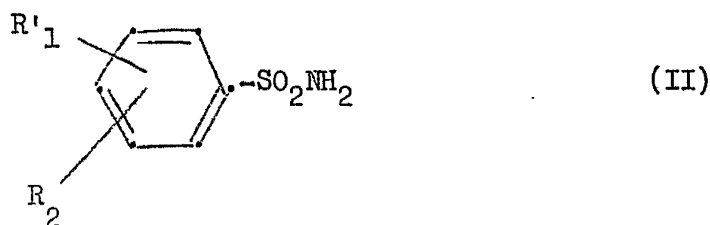
y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracte-



345069

y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado por hacerse reaccionar un derivado funcional reaccionable del ácido tetrahidro-3H-3-benzacopin-3-carboxílico con una sulfonamida de la fórmula general II

5.



on la que

10.

R_1' significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcanoilto o un radical que por hidrólisis, reducción o disociación reductiva puede ser convertido en el grupo

15.

amino,

R_2 significa hidrógeno o

$R_1'R_2$ significan el grupo trimetilónico o tetrametilónico,

o con un derivado alcalinometálico de un compuesto de

20.

esta índole; hidrolizarse o reducirse el producto de reacción obtenido, si es preciso, para convertir el grupo R_1' en el grupo amino libre; y, si se quiere, transformarse

345069



el producto de reacción obtenido, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.

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

5. 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 14 de Septiembre de 1967

p.a.

JOSE RODRIGUEZ

Firmado: JOSE RODRIGUEZ