



Case E 4-2458⁺B

345.070

345070

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

= . =

**POOR
QUALITY**



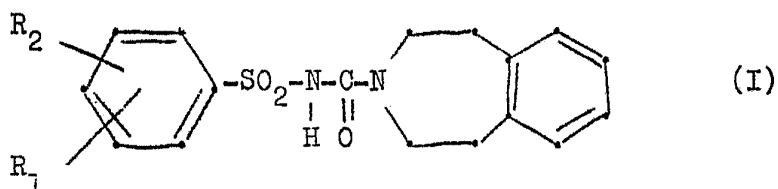
345070

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los compuestos de la fórmula general I

5.



10. donde

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

15. R_2 significa hidrógeno o bien

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

20. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, los nuevos compuestos, así como sus sales aceptables farma-

345070

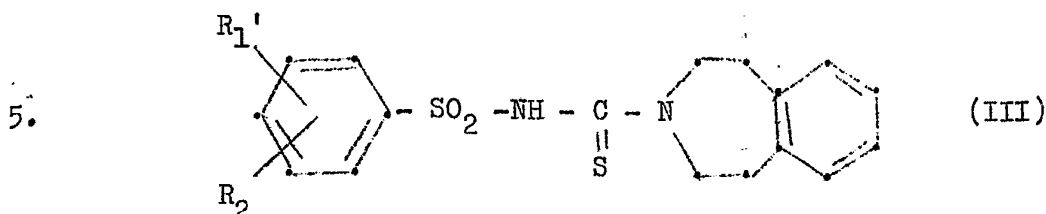


céuticamente, tienen valiosas propiedades farmacológicas. Sorprendentemente, manifiestan por administración peroral o parenteral acción hipoglicémica, que los caracteriza como aptos para el tratamiento de la diabetes.

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 alcoxílico 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, etiltiol, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, butiltio secundario, butiltio terciario, pentiltio, isopentiltio y asimismo 2,2-dimetil-propiltio;
 - y como grupo alcanofílico inferior, el grupo acético, propionílico, 2-metil-propionílico, butirílico, 2-metil-butirílico y asimismo 3-metil-butirílico.



Los compuestos de la fórmula general I se preparan desulfurando un derivado de tiourea de la fórmula general II



en la que

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

10. hidrolizando o reduciendo, si es preciso, el producto de reacción obtenido, para convertir el grupo R_1' en el grupo amínico libre, y transformando el producto de reacción obtenido, si se quiere, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.

15. La desulfuración puede efectuarse, por ejemplo, con ayuda de un agente de oxidación en medio ácido, alcalino o neutro. En calidad de agentes de oxidación son aptos, por ejemplo, el ferricianuro potásico, el cloruro de hierro III, el permanganato potásico, el clorato potásico, el hipoclorito potásico o la solución de hipoyodito potásico. Agentes de oxidación muy convenientes son el peróxido de hidrógeno o el peróxido sódico en solución alcalina, por ejemplo en solución de hidróxido sódico. La desulfuración puede efectuarse también con compuestos de metales pesados, como el óxido de mercurio o el óxido de plomo. Estos óxidos metálicos se utilizan convenientemente
- 20.

345070



5. en un disolvente orgánico acuoso, Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, los alcanoles inferiores (como el metanol), los alcanpolioles (como el glicol o la glicerina), los líquidos atéreos (como el tetrahidrofurano o el dioxano), las cetonas (como la acetona o la metiletilcetona), las amidas de ácido carboxílico (como la N,N-dimetilformamida) y los derivados de urea (como la 1,1,3,3-tetrametilurea).

10. La transformación consecutiva de un grupo R_1' del producto de la reacción en el grupo amínico libre, que convierte este producto en un compuesto de la fórmula general I, puede efectuarse por hidrólisis, reducción o disociación reductiva. Dicha hidrólisis del grupo R_1' para convertirlo en grupo amínico puede, sin embargo, efectuarse también al mismo tiempo que la desulfuración.

15. Materias de partida de la fórmula general II son, por ejemplo, los compuestos cuyos substituyentes R_1' y R_2 coinciden con los grupos que se han enumerado a continuación de las fórmulas I o II para los radicales R_1 , R_2 o R_1R_2 y respectivamente R_1' , R_2 o $R_1'R_2$.

20. Una materia de partida de esta índole es, por ejemplo, la N-(p-tolilsulfonil)-tetrahydro-3H-3-benzacepin-3-tiocarboxamida, que puede prepararse, por ejemplo, a partir de isotiocianato de p-tolilsulfonilo y tetrahydro-3H-3-benzacepina en tolueno. Otras materias de partida de este tipo pueden obtenerse de manera análoga.

25.



345070

- Las nuevas materias activas, o las sales farmacéutica-
mente 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 alcalino
térreos, 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 unita-
ria apropiada, como grageas, pastillas, etc., contienen preferen-
10. temente de 25 a 500 mg de una materia activa según este invento, y
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 lac-
tosa, la sacarosa, la sorbita, la manita, almidones como el almi-
15. dón de patata, el almidón de maiz o la amilopectina, el polvo de
laminaria o el polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o
gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como el estoa-
rato de magnesio o de calcio, o polietilenglicoles de peso molecu-
lar 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 ara-
biga, talco y/o dióxido de titanio; o con un esmalte disuelto en
disolventes orgánicos de fácil volátilidad o mezclas de dichos di-
solventes. 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-



talladamente la preparación de pastillas y grageas.

5. 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 gomatina 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 proveerse de entallas de fraccionamiento para afinar más la dosificación.
10. 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 arábica, 250 g de talco, 20 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se secan.
15. Las grageas resultantes pesan 240 mg de cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.
- 20.



345070

- El ejemplo que sigue explica con mayor 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 constituye en absoluto la única modalidad de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 5.

EJEMPLO

- a) Se disuelven 36,1 g de N-(p-tolilsulfonil)-3-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-tiocarboxamida en 100 cc de lejía 2-n de sosa cáustica y, agitando, se instilan en la solución 50 cc de peróxido de hidrógeno. Se hierve la mezcla reaccional 3 horas en reflujo y, después del enfriamiento, se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El producto bruto se precipita y es separado por filtración y recristalización en éster etílico de ácido acético, con lo que se obtiene la N-(p-tolilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 158,5-160°.
- 10.
- 15.
- b) El material de partida, o sea la N-(p-tolilsulfonil)-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-tiocarboxamida, se prepara del modo siguiente:
- 20.

14,7 g de tetrahidro-3H-3-benzazepina se tratan en 50 cc de tolueno absoluto con 21,3 g de isotiocianato de p-tolilsulfonilo. Cuando ha remitido la reacción fuertemente exotérmica, se trata el producto de la reacción

= 9 =

345070



con éter de petróleo, hasta enturbiamiento incipiente,
lo que hace que cristalice la substancia. La N-(p-tolil-
sulfonil)-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-tiocarboxamida fun-
de a 129-130°, se solidifica alrededor de los 160° y vuelve
5. a fundir a 210°.

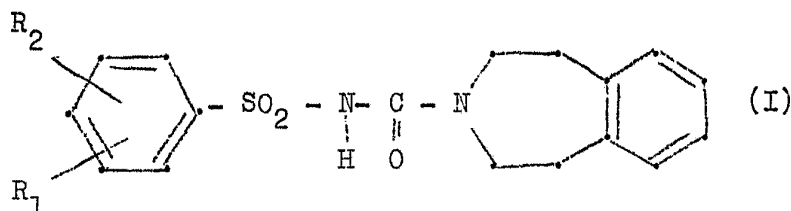
= . =



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

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

R_2 significa hidrógeno o

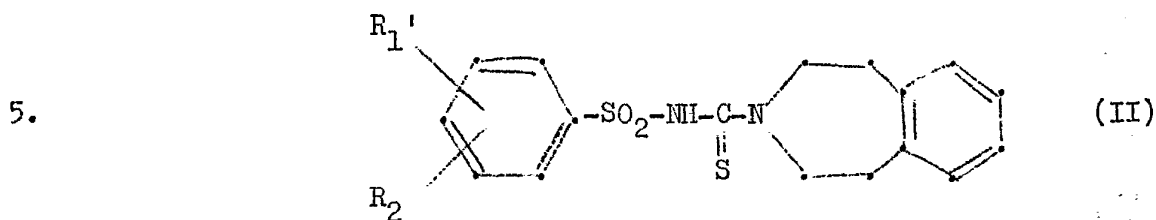
15. R_1 y R_2 significan el grupo trimetilénico o tetrametilénico,

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

345070



rizado por desulfurarse un derivado de tiourea de la fórmula general II



en la que

10. R_1' , R_2 o $R_1'R_2$ tienen el significado ya expuesto, 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 el producto de reacción obtenido, con una base inorgánica u orgánica,
15. en una sal.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 14 de Septiembre de 1967
p.a.

JAI ME ISERN

P. R. 

Firmado: JOSE RODRIGUEZ