

346.521



RAN 4371/16-000

346521

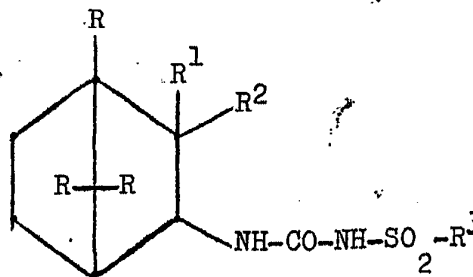
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE SULFONILUREA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas sulfonamidas y a un procedimiento para su preparación. En un aspecto, se refiere a derivados de sulfonilurea de la fórmula general I

5.



10. en la que R es hidrógeno o metilo; R¹ es hidrógeno;

POOR
QUALITY

346521



- R² es hidróxilo, o bien R¹ y R², tomados juntos, son el átomo de oxígeno de un grupo ceto (que también puede hallarse presente en forma de un cetal); R³ es fenilo, fenilo substituido por halógeno, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, amino, acetilo, acilamino o diacilamino; benzamido-etilfenilo substituido por alcoxilo inferior y/o halógeno; o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y ligado por N,
- 5.
10. y a sus sales con bases aceptables farmacéuticamente, así como a un procedimiento para la preparación de tales compuestos.

El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I de este invento comprende:

- a) hacer reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula
- 15.



o un isocianato de sulfonilo de la fórmula



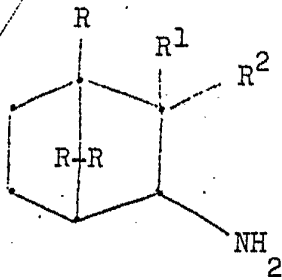
- donde R³ tiene el significado que se le ha atribuido antes,
- 20.



346521

con una amina bicíclica de la fórmula

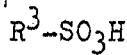
5.



IV

o bien

10. b) hacer reaccionar una sal de la amida de un compuesto de la fórmula

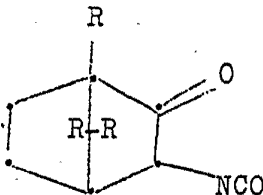


V

donde R^3 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

con un isocianato bicíclico de la fórmula

15.



20.

donde R tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

o con el cetal correspondiente,

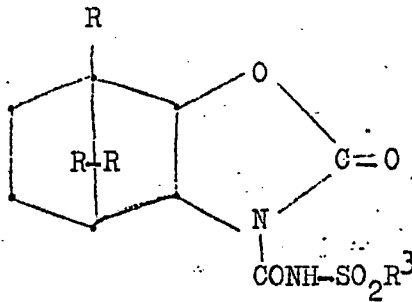


346521

o bien

c) tratar un compuesto de la fórmula

5.



VII

10.

donde R y R³ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

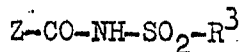
15.

con un compuesto de metal alcalino, como el hidróxido sódico o el hidróxido potásico, y, si se desea; reducir el grupo ceto situado en el anillo, si está presente en el producto de reacción obtenido de acuerdo con los procedimientos a) o b), y separar los isómeros así obtenidos; o, si se desea, oxidar un grupo hidroxílico en el producto de la reacción; o, si se desea, saponificar un cetal obtenido.

20.

Como derivado reactivo de ácido sulfonilcarbámico se usa preferentemente en la variante a) del procedimiento un compuesto caracterizado por la fórmula

25.



IIa



346521

donde R^3 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes, mientras que Z es alcoxilo inferior, ariloxilo, alquiltio inferior, ariltio, imidazolilo-(1) o 3,5-di-alquilo inferior-pirazolilo-(1).

5.

En la forma en que aquí se usa, la expresión

"alquilo inferior" denota un grupo alquílico de cadena recta o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, bencilo, hexilo y análogos. La expresión "alcoxilo inferior" denota grupos de éter alquílico inferior en los que la fracción molecular alquílica inferior tiene la misma definición que se le ha atribuido antes. La expresión "halógeno" denota bromo, yodo o cloro; se prefiere el cloro. La expresión "acilamino" denota un radical acílico alifático o aromático, como acetamino, benzoilamino, etc. La expresión "diacilimido" denota, por ejemplo, ftalimido. Un benzamido-etilfenilo substituido que se prefiere es el alcoxihalobenzamidoetilfenilo; y el más preferido es el radical beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etilfenílico. La expresión "arilo" denota, tal como aquí se usa, un grupo como fenilo o toliilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que contienen nitrógeno y están ligados por N son piperidilo y pirrolidilo. Un radical 3,5-di-(alquilo inferior)-pirazolílico-(1) preferido es el radical 3,5-dimetil-pirazolílico-(1).

10.

15.

20.

25.



346521

Los compuestos de la fórmula I forman sales con bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales se hallan también dentro del ámbito de este invento. Así, los compuestos de la fórmula I forman sales con bases farmacéuticamente aceptables que incluyen, de preferencia, bases de metal alcalino como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc.

5.

Ejemplos de cetales de la variante (b) son los cetales dialquílicos, como el dimetilcetal o el dietilcetal, y los cetales alquilénicos, como el etilencetal. La saponificación de estos cetales puede efectuarse con agentes ácidos; por ejemplo, ácidos minerales como el ácido clorhídrico, y de preferencia en presencia de un disolvente orgánico, como la acetona.

10.

15. En una modalidad de la variante (a) del procedimiento, se utiliza un compuesto de la fórmula IIa en el que Z es imidazolilo-(1). De conveniencia, se hace reaccionar la correspondiente sulfonamida (preferentemente en forma de sal de metal alcalino) con carbonildiimidazol, en un disolvente orgánico anhídrico apropiado que sea inerte respecto a los compuestos de carbonilo y que no contenga grupos hidroxílicos; y la imidazolida de ácido sulfonilcarbámico que se forma se hace reaccionar luego in situ con un compuesto de la fórmula II. Disolventes orgánicos aptos para esta reacción son, por ejemplo, la dimetilformamida, los hidrocarburos (como el benceno) y los hidrocarburos halogenados (como el cloroformo).

20.

25.



346521

Si en el producto de reacción obtenido se halla presente un grupo ceto situado en el anillo, este grupo puede ser reducido a continuación a grupos hidroxílico: Esto puede efectuarse de manera conocida; por ejemplo, por tratamiento

5. con un hidruro metálico complejo, como el borohidruro sódico, o por hidrogenación catalítica. Los isómeros cis-trans que se obtienen en la reducción pueden luego, si se desea, separarse según métodos conocidos; por ejemplo, por cristalización o por cromatografía. Por otra parte, un grupo hidroxílico

10. lico que se halle presente en el producto de la reacción puede ser oxidado a grupo ceto de manera conocida; por ejemplo, por medio de ácido crómico.

Según la variante (b) del procedimiento de este invento, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI,

15. en el que R tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes, con una sal de la amida de un ácido sulfónico de la fórmula V. Se emplea de conveniencia una sal de una base fuerte; por ejemplo, una sal de metal alcalino, como la sal sódica. Pueden emplearse apropiadamente disolventes orgánicos

20. del tipo mencionado antes que sean inertes respecto a los reactivos.

Los compuestos de la fórmula I obtenidos de acuerdo con este invento pueden hallarse en diversas configuraciones; por ejemplo, en forma de un racemato o en forma ópticamente

25. activa, según la estereoquímica de los materiales de partida



346521

de las fórmulas IV o VI. Compuestos de partida de las fórmulas IV y VI preferidos son aquellos en los cuales R representa un grupo metílico. Se prefieren en especial los que se derivan configurativamente de DL- o D-alcanfor o de borneol o isoborneol.

- 5.
- Los materiales de partida para los procedimientos de este invento pueden, en tanto no sean conocidos, fabricarse según métodos conocidos. Así, los materiales de partida de la fórmula IV pueden, por ejemplo, obtenerse convirtiendo la correspondiente cetona en la isonitrosocetona, por ejemplo mediante tratamiento con nitrito de amilo, y reduciendo el producto de la reacción a la aminocetona, por ejemplo mediante zinc en sosa cáustica. La aminocetona así obtenida puede, si se desea, catalizarse o reducirse al alcohol amínico. La catalización puede llevarse a cabo de manera conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con el correspondiente alcohol en presencia de ácido anhidro, como el ácido p-tolucensulfónico. La reducción de una aminocetona al alcohol amínico puede efectuarse, por ejemplo, con borohidruro sódico o por hidrogenación catalítica. Los isocianatos de la fórmula VI pueden obtenerse de las correspondientes aminocetonas o los correspondientes aminocetales por reacción con fosgeno.
- 10.
- 15.
- 20.

En invento se refiere además a un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula VII que comprende

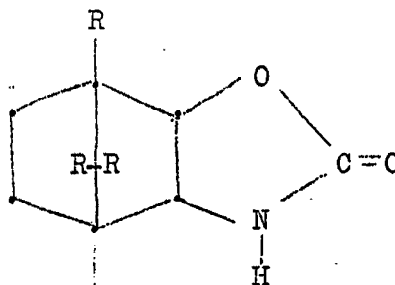
25.

346521



hacer reaccionar un compuesto caracterizado por la fórmula

5.



VIII

10.

con un derivado reactivo de ácido sulfonilcarbámico de la fórmula II o con un isocianato de sulfonilo de la fórmula III. Esta reacción puede llevarse a cabo de la manera que se ha descrito antes en la variante (a) para la reacción de un derivado de ácido sulfonilcarbámico o de un isocianato de sulfonilo con un compuesto de la fórmula IV.

15.

El compuesto de la fórmula VIII puede prepararse a partir del correspondiente alcohol amínico (por ejemplo, a partir de aminoborneol o aminonorborneol) y fosgeno en presencia de un agente aceptor de ácido.

20.

Los compuestos de las fórmulas I y VII se distinguen por actividad depresora del azúcar en la sangre, en administración oral. Así, los compuestos de las fórmulas I y VII son útiles como agentes hipoglucémicos o agentes antidiabéticos y pueden utilizarse como medicamentos en forma de pastillas, cápsulas o grageas. Los preparados farmacéuticos admi-

25.



346521

- nistrables por vía oral pueden contener, en mezcla con los compuestos de las fórmulas I y VII, materiales de vehículo orgánicos o inorgánicos, como, por ejemplo, lactosa, almidón talco, estearato de magnesio, etc. Asimismo pueden contener
5. otros ingredientes activos, incluso otros agentes hipoglucémicos.

- Los ejemplos no limitativos que siguen contribuyen a ilustrar el invento. En ellos, todas las partes se entienden partes en peso y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, a menos que se indique otra cosa.
- 10.

EJEMPLO 1

- Se trituran bien y se mezclan 13,6 g de 3-endoamino-
15. D-borneol y 19,6 g de tosiletiluretano. Se calienta la mezcla con 4 cc de piridina en baño de maría y con agitación de cuando en cuando, durante 5 horas. Después del enfriamiento, se obtiene una resina amarilla, que es disuelta a la temperatura ambiente en 250 cc de NaOH l-n. Se sacude tres veces esta solución
20. con 50 cc de éter y se acidifica la fase acuoso-alcalina con ácido clorhídrico semiconcentrado, hasta lograr reacción fuertemente ácida, en cuyo momento se deposita en el fondo un aceite. Se deja reposar a 0° durante una hora aproximadamente, hasta que las aguas madres sólo están ligeramente turbias, se decanta,
25. se lava el residuo, que entretanto se ha solidificado, con unos 10 cc de H₂O y se reocrystaliza por último la l-(p-toluensulfonil)-



346521

3-(2'-endo-hidroxi-3'-endo-D-bornil)-urea en alcohol/agua.
Rendimiento, 11,5 g (46 % de la teoría). Punto de descomposición, 192-195°; $(\alpha)_D = 63,8^\circ$ (en etanol).

5. EJEMPLO 2

En una solución de 20,3 g de clorhidrato de 3-endoamino-D-alcanfor en 150 cc de dimetilformamida absoluta se instilan, agitando, 26 cg de isocianato de p-tosilo, lo que hace que el contenido del matraz se caliente hasta unos 10. 40°. Después de enfriar hasta 20°, se instilan en el curso de media hora 28 cc de trietilamina absoluta, con lo cual la mezcla reaccional vuelve a calentarse hasta unos 40°. Se agita todavía 15 horas a 20°, se extraen en vacío la dimetilformamida y el exceso de trietilamina, se trata el residuo semisólido con 500 cc de NaOH 0,5-n y se sacude hasta que todo se ha 15. disuelto. Se sacude esta solución dos veces más con 100 cc de éter cada vez y luego se filtra para separar la parte insoluble y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se filtra el precipitado, se le lava con agua helada, se le exprime bien 20. y se le recristaliza en metanol/agua (unos 300 cc de metanol y 50 cc de agua). Después de secar en vacío y a 100° hasta constancia de peso, se obtienen 24,4 g de l-(p-toluensulfonil)-3-(3'-endo-D-canforil)-urea (67 % de la teoría), de punto de 25. descomposición 190°.

346521



EJEMPLO 3

5. Se disuelven 10 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea en 120 cc de lejía diluida de sosa cáustica (1,4 de NaOH en 120 cc de H₂O), se trata la solución con 3 g de NaBH₄ (alrededor del 71 %) y se la agita durante 15 horas a 20°. La solución, fuertemente alcalina, se acidifica cuidadosamente con ácido acético diluido, lo que hace que se produzca primeramente intenso desprendimiento de hidrógeno y luego se precipite el producto. El

10. producto aislado se lava con agua helada y se recristaliza en alcohol/agua. Después de secar hasta constancia de peso, resultan 6,5 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-urea, que puede purificarse todavía por recristalización. Después de dos recristalizaciones en acetona/éter

15. de petróleo, se obtiene 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-urea, de punto de descomposición 193°; $[\alpha]_D^{19} = 63,8^\circ$ (en etanol).

EJEMPLO 4

20. Se suspenden en 30 cc de dimetilformamida absoluta, 1,06 g de p-toluensulfonamida sódica y se trata la suspensión, agitando y a 20°, con 0,97 g de (3)-isocianato de D-canforilo, lo que hace que todo se disuelva. Se agita

25. a 20° durante 15 horas todavía, se evapora el disolvente, se disuelve el residuo oleoso en 20 cc de lejía de sosa



346521

- cáusitca 0,5-n y se acidifica con ácido clorhídrico diluido la solución alcalina, lo que hace que se precipite el producto. Se aísla el precipitado, se le lava con agua y se recristaliza en metanol/agua. Se obtienen 1,6 g (88% de la teoría) de 1-
5. (p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea, de punto de descomposición 190°. El espectro infrarrojo de éste producto es idéntico al del producto obtenido según el Ejemplo 2.

EJEMPLO 5

10. Se disuelve en 10 cc de acetona absoluta 1 g de una mezcla de isómeros de 3-endo-tosilureido-D-borneol-isoborneol (según la rotación específica, 58 % de cis y 42 % de trans) y, a gotas y agitando, se trata la solución a la temperatura ambiente con solución normal de ácido crómico
15. (26,7 g de trióxido crómico disueltos en 23 cc de H₂SO₄ concentrado y agua suficiente para completar 100 cc de solución) hasta colorear de pardo anaranjado la solución sobrenadante. A continuación se diluye la mezcla reaccional con 80
20. cc de agua, para disolver las sales de cromo verdes que se hallan presentes. Se separa por filtración el producto cristalino de la oxidación, se le lava bien con agua y se le recristaliza en metanol/agua. Se obtienen 0,83 g (83% de la teoría) de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea. El
25. espectro infrarrojo es idéntico al del producto obtenido según el Ejemplo 2.



346521

EJEMPLO 6

- Se disuelven en 150 cc de dimetilformamida
- 20,3 g de clorhidrato de 3-endoamino-D-alcanfor y se trata la solución con 26 cc de isocianato de p-clorobencensulfonilo. A medida que se desarrolla la reacción, la temperatura sube hasta 42°. Se deja luego enfriar hasta 20° y, agitando, se instilan 28 cc de trietilamina. La temperatura sube otra vez hasta 40°. Se enfría y se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas y luego se evapora el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo en lejía de sosa cáustica 0,5-n, se sacude la solución con éter por dos veces y se acidifica con ácido clorhídrico. Se aislan por filtración los cristales, se lavan éstos con agua y se secan en vacío a 50°. Se obtiene 1-(p-clorobencensulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea, con punto de fusión de 187-189° (en acetonitrilo); $[\alpha]_D^{25} = -29,4^\circ$ (c = 3, en cloroformo).

EJEMPLO 7

- 45 g de p-metiltio-bencensulfonamida sódica en 200 cc de dimetilformamida se agitan a -10° con 39,2 g de carbonildiimidazol y 49,7 g de clorhidrato de 3-endoamino-D-alcanfor. Terminada la reacción, se destila el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en lejía de sosa cáustica 1-n, se extrae la solución con éter y se le ajusta con áci-



346521

do clorhídrico a acidez congo. Se obtiene 1-p-metiltiobencen-sulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea, que, después de recristalizada en acetato de butilo, funde a 183-185°; $[\alpha]_D^{25} = -42,6^\circ$ (c = 3, en cloroformo).

5.

EJEMPLO 8

En baño de agua hirviente se calientan durante 7 horas, con agitación de cuando en cuando, 1 g de endoamino-D-isobornol y 1,3 g de tosiletiluretano con 12 gotas de piridina absoluta. Luego se disuelve la mezcla reaccional en 30 cc de NaOH 0,5-n. Se extrae la solución dos veces con 20 cc de éter cada vez y luego se acidifica con ácido clorhídrico semiconcentrado la fase acuosa y se recoge en éter el producto segregado. El residuo de la concentración de la solución etérea, reprecipitado en acetona/éter de petróleo, da 0,75 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-oxo-hidroxi-3-endo-bornil)-urea, de punto de fusión 158°; $[\alpha]_D^{20} = 34,4^\circ$ (c = 3, en metanol).

10.

15.

20.

EJEMPLO 9

A una solución de 1,1 g de clorhidrato de 3-endoamino-D,L-nor-alcanfor en 5 cc de dimetilformamida se añaden 1,4 g de isocianato de p-tosilo disueltos en 3 cc de dimetilformamida. Se deja reposar a 20° durante 3 horas,

25.



346521

- se vierte en hielo, se agregan 20 cc de lejía normal de sosa cáustica y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con ácido acético diluido y entonces cristaliza la l-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D,L-nor-canforil)-urea, de punto de fusión, 202° (en etanol/agua).
- 5.

EJEMPLO 10

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, puede hacerse reaccionar 3-endoamino-D,L-norborneol con p-tosiletiluretano, para formar l-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-D,L-nor-bornil)-urea, de punto de fusión 196-198° (en acetona).
- 10.

- El 3-endoamino-D,L-nor-alcanfor utilizado en el Ejemplo 9 y el 3-endoamino-D,L-nor-borneol utilizado en el Ejemplo 10 pueden prepararse así:
- 15.

- A una solución de 17,5 g de D,L-nor-alcanfor y 32,5 g de nitrito de amilo en 150 cc de benceno y 50 cc de éter absoluto se incorpora a -10° butilato sódico terciario, que se ha preparado a partir de 24 g de hidruro sódico al 50% y 150 cc de butanol terciario. La temperatura de la mezcla reaccional no debe subir a más de -8°. A continuación se agita a -10° durante una hora todavía y se deja reposar durante la noche a -5°. Luego se vierte la mezcla reaccional en 500 cc de agua helada, se lava dos veces la fase acuosa con 300 cc de éter cada vez y se la acidifica con ácido clorhídrico
- 20.
- 25.



346521

diluido, frío. Se extrae con éter el isonitroso-nor-D,L-alcanfor olcoso, se seca sobre sulfato sódico la solución etérea y se concentra ésta.

5. Una solución de 27,5 g del isonitroso-nor-D,L-alcanfor así obtenido en 100 cc de éter absoluto se instila en una suspensión de 15 g de hidruro de litio-aluminio en 400 cc de éter. Se hierve la mezcla durante 4 horas, se la descompone por adición de agua y a continuación se la trata con lejía diluida de potasa. Se decanta la solución etérea y se la precipita con ácido clorhídrico etéreo. Se filtra el precipitado y se lo recristaliza en alcohol/acetona. Se obtiene clorhidrato de 3-endoamino-D,L-nor-borneol, de punto de fusión 255-260° (con descomposición).
- 10.
15. 5,05 g de isonitroso-D,L-nor-alcanfor se disuelven en una solución de 10 g de NaOH en 60 cc de agua. Se incorporan a esta solución, en el curso de 5 minutos, 15 g de zinc en polvo y, al cabo de 15 minutos más, se añaden 150 cc de éter y se agita durante 10 minutos todavía. Se decanta la solución etérea y se la precipita con ácido clorhídrico etéreo. Recristalizando el precipitado en alcohol/acetona y en alcohol/éter, se obtiene clorhidrato de 3-endoamino-D,L-nor-alcanfor, de punto de fusión 171-174°.
- 20.



346521

EJEMPLO 11

5. Se disuelven en 80 cc de benceno absoluto 8 g de 3-isocianato de D-canforilo. Se trata la solución con 7,5 g de 1-sulfamilpiperidina y 6 cc de trietilamina y se la calienta en reflujo durante 3 horas. Se deja reposar la mezcla reaccional a 20° durante 20 horas todavía y luego se evapora el benceno. Se disuelve el residuo en 150 cc de lojía 0,5-n de sosa cáustica, se extrae con éter la solución alcalina y luego se la acidifica con ácido clorhídrico hasta reacción fuertemente ácida. Recriсталizando el precipitado en etanol/agua, se obtienen 7 g de 1-(1-piperidilsulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea, de punto de descomposición 190°; $[\alpha]_D^{19} = -5,2^\circ$ (c = 1,5, en cloroformo).

10.

EJEMPLO 12

15. Se suspenden en 100 cc de dimetilformamida 4,8 g de hidruro sódico (al 50%), y agitando, se trata la suspensión con 36,8 g de 4-[beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil]-benzoesulfonamida. Al cabo de una hora de agitación a la temperatura ambiente, se enfría la solución hasta -10°, se la trata en porciones con 20,3 g de carbonyldiimidazol y se la agita a -10° durante 3 horas. A continuación se añaden 20,3 g de clorhidrato de 3-endo-amino-25. -D-alcanfor, se deja que la temperatura suba despacio hasta la del ambiente y se agita durante la noche. Luego se destila



346521

- el disolvente en vacío a 65° de temperatura del baño, se disuelve el residuo en 2000 cc de lejía 0,1-n de sosa cáustica, se extrae la solución con 500 cc de éter y se acidifica la solución alcalina con ácido clorhídrico 3-n hasta reacción de acidez congo. Se extrae con acetato de etilo el aceite segregado, se lava con agua la solución de acetato de etilo, se la seca sobre sulfato sódico y, después de filtrar, se la concentra en vacío. El residuo cristaliza en acetato de butilo y da 34 g de 1 { 4-[beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-bencensulfonamido } -3-(3-endo-D-canforil)-urea.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 13

- Se suspende en 10 cc de lejía normal de sosa cáustica 1 g de N-(p-toluensulfonilcarbamoil)-endo-D-bornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona y se calienta la suspensión en reflujo durante 3 horas. La solución enfriada se diluye con 20 cc de agua, lo que hace que se disuelva el aceite segregado. Se acidifica la solución intensamente con ácido clorhídrico 2-n, se separa el precipitado por filtración, se le lava con agua y se le recrystaliza en alcohol/agua. Se obtiene 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-D-bornil)-urea, idéntica al preparado obtenido según el Ejemplo 1.
- 15.
- 20.



346521

EJEMPLO 14

5. Se calientan en baño de María durante 3 horas 3,5 g de N-(p-toluensulfonilcarbamoil)-endo-D,L-norbornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona en 70 cc de lejía de sosa cáustica l-n. Después del enfriamiento, se acidifica con ácido acético diluido y se cristaliza en acetato de etilo el precipitado. Se obtiene 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endohidroxi-3-endo-D,L-norbornil)-urea, que es idéntica al preparado obtenido según el Ejemplo 10.

10.

EJEMPLO 15

15. De manera análoga a la del Ejemplo 5, se oxida con ácido crómico 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endohidroxi-3-endo-nor-bornil)-urea. Se obtiene 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-nor-canforil)-urea, que es idéntica al preparado obtenido según el Ejemplo 9.

EJEMPLO 16

20. Se calienta en reflujo durante 3 horas una suspensión de 20 g de endo-D-bornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona en 100 cc de xileno absoluto con 24 cc de isocianato de p-toluensulfónico. A continuación se evapora el xileno, se extrae el residuo varias veces con un total de 200 cc de éter

25. y luego se le recrystaliza. Se obtiene N-(p-toluensulfonilcarbamoil)-endo-D,L-norbornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona.

346521



moil)-endo-D-bornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona, de punto de descomposición 155°, $[\alpha]_D = 155^\circ$ (c = 3, cloroformo), en acetona/éter de petróleo.

5. El material de partida puede prepararse así:

En una suspensión de 70 g de 3-endoamino-D-bor-neol y 140 g de carbonato de plomo en 200 cc de tolueno se instilan, despacio y agitando, 280 cc de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno. Cuando remite la reacción, se agita todavía durante una hora y luego se filtra y se lava el residuo con tolueno caliente. Concentrando el filtrado y recristalizando el residuo en acetona/éter de petróleo, se obtiene endo-D-bornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona, que se descompone a 168°; $[\alpha]_D = 87^\circ$ (c = 3, en alcohol).

15. EJEMPLO 17

Se hierven durante 3 horas 3 g de endo-D,L-nor-bornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona con 4,3 g de isocianato de p-toluensulfonilo en 30 cc de tolueno. Se concentra la mezcla reaccional y se cristaliza el residuo en éter/éter de petróleo. Se obtiene N-(p-toluensulfonilcarbamoil)-endo-D,L-norbornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona, de punto de fusión 140-142° (en acetona/éter de petróleo).

25. El material de partida puede prepararse así:
Se alcaliniza con lejía de sosa cáustica una



346521

- solución de 6 g de clorhidrato de 3-amino-D,L-nor-borneol en 20 cc de agua. La base liberada se recoge en benceno y, después de evaporar éste, se disuelve en 40 cc de tolueno. Se trata la solución con 19 g de carbonato de plomo y luego,
5. en el curso de 45 minutos, con 30 cc de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno. Se agita la mezcla reaccional durante 2 horas todavía, a 20°, y se la filtra. El precipitado se hierve dos veces con 70 cc de acetato de etilo y los filtrados reunidos se concentran y se cristalizan. Se
10. obtiene endo-D,L-nor-bornano-[3',2':4,5]-oxazolidin-2-ona, de punto de fusión 137-139° (en acetona/éter de petróleo).

EJEMPLO 18

15. Se hacen reaccionar 13,5 g de clorhidrato de 3-endo-amino-D,L-alcanfor con 15 cc de isocianato de p-tosilo según el procedimiento del Ejemplo 2, para obtener 15,3 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D,L-canforil)-urea, con punto de descomposición de 164°.

20. El clorhidrato de 3-endo-amino-D,L-alcanfor puede prepararse por el procedimiento siguiente:

25. Se disuelven 15 g de isonitroso-D,L-alcanfor en 120 cc de solución de hidróxido sódico (15 g de hidróxido sódico). Se carga la solución con 18 g de zinc en polvo,



346521

- se disuelve en éter el 3-endo-amino-D,L-alcanfor oleoso que resulta y se seca la solución etérea con carbonato potásico. Luego se trata la solución en reacción fuertemente acética con éter saturado de ácido clorhídrico. Se separa el precipitado resultante y se lo lava con porciones divididas de éter, lo que da 13,5 g de clorhidrato de 3-endo-amino-D,L-alcanfor, con punto de descomposición de 227°.
- 5.

EJEMPLO 19

10. De manera análoga a la del Ejemplo 3, por reducción de 1-(p-toluensulfonil)-3-endo-D,L-canforil-urea, se obtiene 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-D,L-bornil)-urea, con punto de descomposición de 189° (después de recristalización en acetona/éter de petróleo).
- 15.

EJEMPLO 20

20. De manera análoga a la del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 15 g de 10-sulfonato de 3-endo-amino-L-alcanfor-D-alcanfor con 15 cc de isocianato de p-tosilo, para obtener 10,4 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-L-canforil)-urea, con punto de descomposición de 190°; $[\alpha]_D^{19} = 17,5^\circ$ (en cloroformo, c = 3).

25. El 10-sulfonato de 3-endo-amino-L-alcanfor-D-alcanfor puede prepararse por el procedimiento siguiente:



346521

- De manera análoga a la expuesta en J. Org. Chem. 28, 304 (1963), se prepara 3-isonitroso-L-alcanfor a partir de L-alcanfor. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, segundo párrafo, se obtiene de aquel 3-endo-amino-L-alcanfor en forma de un producto bruto en solución etérea. Se hace reaccionar esta solución etérea con una solución metanólica de D-alcanfor-10-ácido sulfónico, lo que hace que se precipite la sal. El 10-sulfonato de 3-endo-amino-L-alcanfor-D-alcanfor resultante tiene un punto de descomposición de 199°; $[\alpha]_D^{19} = 14,8^{\circ}$ (en metanol, c = 6).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 21

- De manera análoga a la del Ejemplo 3, por reducción de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-L-canforil)-urea, se obtiene 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-hidroxi-3-endo-L-bornil)-urea, con punto de descomposición de 193°; $[\alpha]_D^{18} = -62,5^{\circ}$ (etanol, c = 4).
- 15.

EJEMPLO 22

- Se preparan, utilizando procedimientos convencionales, pastillas de la composición siguiente:
- 20.

- 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-urea 50 mg
- 25.



346521

Avicel	90 mg
Almidón de maiz	9,9 mg
Estearato de magnesio	0,1 mg
	<hr/>
Total	150 mg



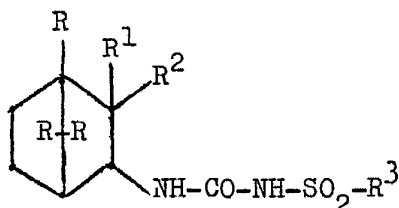
346521

REIVINDICACIONES

5: Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 15651/66 del 28.10.66, 5822/67 del 24.4.67 y 10187/67 del 17.7.67, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilurea, de la fórmula general I

10.



I

15.

en la que R es hidrógeno o metilo; R¹ es hidrógeno; R² es hidroxilo, o bien R¹ y R², tomados juntos, son el átomo de oxígeno de un grupo ceto (que también puede hallarse en forma de cetal); R³ es fenilo, fenilo substituido por halógeno por alcoxilo inferior, por alquiltio infe-



346521

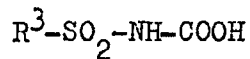
rior, por amino, por acetilo, por acilamino o por diacilimido; benzamidoetilfenilo substituido por alcoxilo inferior y/o halógeno; o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y está ligado por N,

5.

y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables, caracterizado:

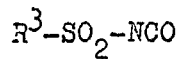
a) por hacerse reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula

10.



II

o un isocianato de sulfonilo de la fórmula



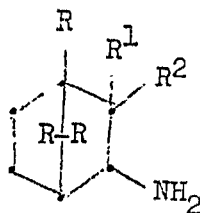
III

15.

donde R^3 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

con una amina bicíclica de la fórmula

20.



IV



346521

donde R, R¹ y R² tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes;

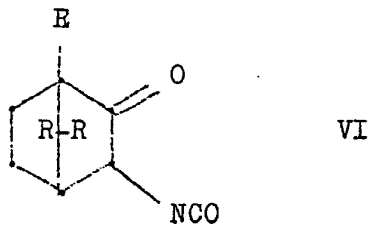
o bien

- b) por hacerse reaccionar una sal de la amida de un compuesto
5. de la fórmula



donde R³ tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,
con un isocianato bicíclico de la fórmula

10.



15. donde R tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes

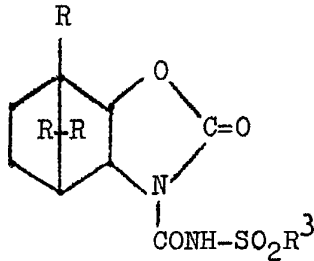
o con el cetal correspondiente;

o bien

- c) por tratarse un compuesto de la fórmula



346521



VII

5.

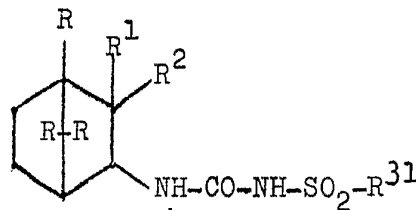
donde R y R³ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

con un compuesto de metal alcalino, como el hidróxido sódico o el hidróxido potásico; y, si se desea, reducirse el grupo ceto situado en el anillo, si está presente en el producto de reacción obtenido según las variantes a) o b), y separarse los isómeros así obtenidos; o, si se desea, oxidarse un grupo hidroxílico en el producto de la reacción, si se desea, saponificarse un cetal obtenido.

10.

15.

2. Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilurea de la fórmula general I



I

20.

en la que R es hidrógeno o metilo; R¹ es hidrógeno y R² es hidroxilo, o bien R¹ y R², tomados



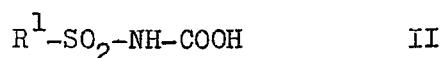
346521

juntos, son el átomo de oxígeno de un grupo ceto (que puede hallarse también en forma de cetal); mientras que R^{31} es fenilo, fenilo sustituido por halógeno, por alcoxilo inferior,

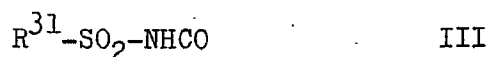
5. por alquiltio inferior, por amino, por acetilo, por acilamino o por diacilimido; benzamidoetil-fenilo sustituido por alcoxilo inferior y/o por halógeno; o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno y está ligado por N,

10. y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables, caracterizado por:

a) hacerse reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula

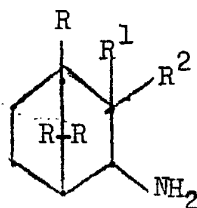


15. o un isocianato de sulfonilo de la fórmula



donde R^{31} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

20. con una amina bicíclica de la fórmula



IV

= 31 =



346521

donde R, R¹ y R² tienen el mismo significado que antes;

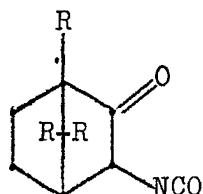
o bien

- b) hacerse reaccionar una sal de la amida de un compuesto
5. de la fórmula



donde R³¹ tiene el mismo significado que antes,

10. con un isocianato bicíclico de la fórmula



VI

15.

donde R tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

o el cetal respectivo;

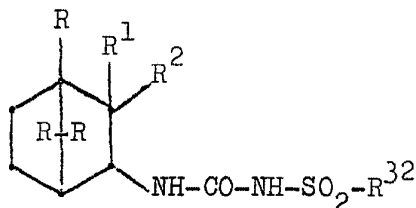
- y, si se desea, reducirse el grupo ceto situado en el anillo,
20. si está presente en el producto de la reacción, y separarse los isómeros así obtenidos; o bien, si se desea, oxidarse un grupo hidroxílico en el producto de la reacción o, si se desea, saponificarse un cetal obtenido.



346521

3. Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilurea de la fórmula general I

5.



10.

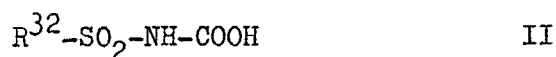
en la que R es hidrógeno o metilo; R¹ es hidrógeno y R² es hidroxilo, o bien R¹ y R², tomados juntos, son el átomo de oxígeno de un grupo ceto (que puede hallarse también en forma de cetal); mientras que R³² es fenilo o fenilo substituido por halógeno, por alcoxilo inferior, por alquiltio inferior, por amino, por acetilo, por acilamino o por diacilimido,

15.

y sus sales con bases aceptables farmacéuticamente, caracterizado por:

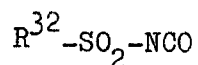
a) hacerse reaccionar un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula

20.



o un isocianato de sulfonilo de la fórmula

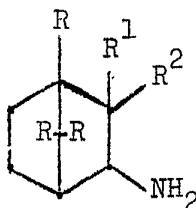
346521



III

donde R^{32} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,
con una amina tricíclica de la fórmula

5.



IV

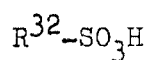
10.

donde R , R^1 y R^2 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes;

o bien

b) hacerse reaccionar una sal de la amida de un compuesto de la fórmula

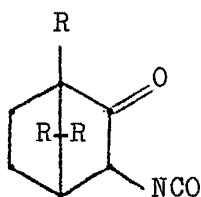
15.



V

en la que R^{32} tiene el mismo significado que antes,
con un isocianato bicíclico de la fórmula

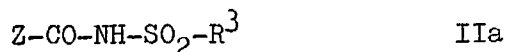
346521



VI

5. donde R tiene el mismo significado que antes,
o un cetal respectivo;
y, si se desea, reducirse el grupo ceto situado en el anillo, si está presente en el producto de la reacción, y separarse los isómeros así obtenidos; o bien, si se desea, oxidarse un grupo hidroxílico en el producto de la reacción, o si se desea, saponificarse un cetal obtenido.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por utilizarse como derivado reactivo del ácido sulfonilcarbámico, en la variante a) del procedimiento, un compuesto de la fórmula



20. donde R^3 tiene el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1, mientras que Z es alcoxilo inferior, ariloxilo, alquiltio inferior, ariltio, imidazolilo-(1) o 3,5-di-alquilo inferior-pirazolilo-(1).



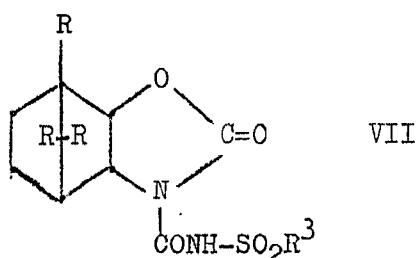
346521

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por hacerse reaccionar una amina bicíclica de la fórmula IV con una imidazolida de ácido sulfonilcarbámico de la fórmula IIa, que también puede formarse in situ.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado por hacerse reaccionar un derivado de ácido sulfonilcarbámico de la fórmula IIa, o un isocianato de sulfonilo de la fórmula III, con 3-endoamino-DL- o -D-alcanfor o con 3-endoaminoborneol o 3-endoaminoisoborneol.

7. Un procedimiento según las reivindicaciones precedentes para la preparación de compuestos de la fórmula general VII

15.



20.

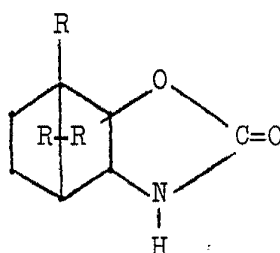
en la que R es hidrógeno o metilo y R³ es fenilo, fenilo substituido por halógeno, por alquilo inferior, por alcoxilo inferior, por alquiltio inferior, por amino, por acetilo, por acilamino



346521

o por diacilimido, benzamidoetilfenilo substituido por alcoxilo inferior y/o por halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno y ligado por N,

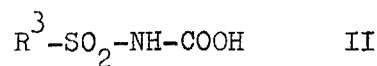
5. caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general VIII



VIII

10.

con un derivado reactivo de un ácido sulfonilcarbámico de la fórmula general II



15. o con un isocinato de sulfonilo de la fórmula general III



8. Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilurea.

20. Según se describe y reivindica en la presente

= 37 = 346521



memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 de Octubre de 1967

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ