



PATENTE DE INVENCION

Le A 10 349-Sp.

347 225

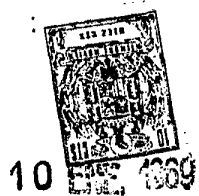
Memoria Descriptiva

sobre:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ARILSULFONILUREAS
Y ARILSULFONILTIOUREAS "

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

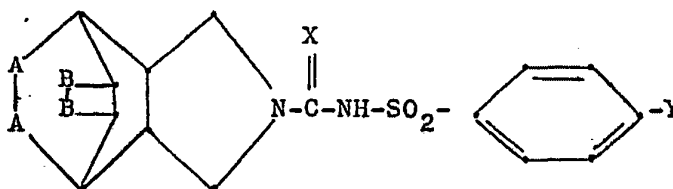
Es conocido que los derivados de arilsulfo-
nilúrea poseen propiedades reductoras del azúcar san-
guíneo. Especialmente la N-(4-metil-bencenosulfonil)-
N'-butilúrea (tolbutamida) ha alcanzado, debido a sus
5. propiedades reductoras del azúcar sanguíneo, con simul-



taneamente buena compatibilidad, una gran importancia como medicamento.

Se ha descubierto ahora que las arilsulfonilúreas y las -tioúreas de fórmula general:

5.



10.

en la que A-A y B-B individualmente, ó ambos, significan dos radicales CH unidos por un doble enlace ó dos radicales CH₂ unidos por un enlace sencillo, así como B-B además un radical CH₂ individual, X significa oxígeno o azufre e Y hidrógeno, un radical metilo, un radical acetilo, un radical amino o halógeno, poseen un fuerte

15.

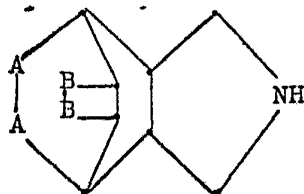
efecto reductor del azúcar sanguíneo que supera considerablemente al de la tolbutamida. Por lo tanto se han de emplear como medicamentos de aplicación peroral para el tratamiento de la diabetes. Aquí se precisan unos 2 hasta unos 500, preferentemente unos 25 hasta unos 200 mg.

20.

por día por persona. Los nuevos compuestos tienen una toxicidad muy reducida que se encuentra en más de 1,5 g / kg de ratón.

25.

La preparación de estos nuevos derivados de arilsulfonilúrea se efectúa haciendo reaccionar una amina tetracíclica de fórmula general:



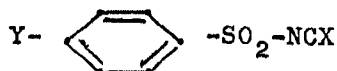
30.

con arilsulfonilisocianatos o arilsulfoisotiocianatos de



1969

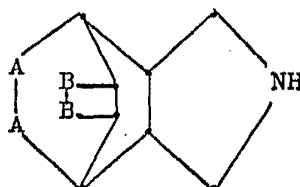
fórmula general:



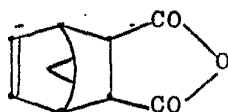
en las que A, B, X e Y tienen el significado de arriba.

5. La reacción según la presente invención se efectúa sin o en disolventes o diluyentes inertes adecuados, desarrollándose, según la capacidad de reacción de los componentes, la reacción misma en forma exotérmica o debiendo fomentarse su desarrollo mediante aplicación de temperaturas más elevadas. El aislamiento de los productos finales se efectúa según los métodos usuales. La limpieza se puede realizar mediante disolución y precipitación o mediante recristalización.
- 10.

15. Las aminas tetracíclicas empleadas como producto de partida de fórmula general:



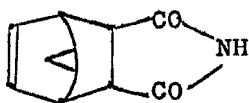
20. en la que A-A tiene el significado arriba indicado y B-B representa un radical CH_2 , se obtienen por ejemplo de la manera siguiente: cicloheptatrieno se hace reaccionar con anhídrido maleico en forma conocida por la literatura (K.Adler y G. Jacobs, Chem. Ber. 86, pág. 1528 (1953))
25. al anhídrido tetracíclico de fórmula:



que con amoniaco suministra la imida:



10 ENE 1969



Mediante reducción se obtiene de éste la amina

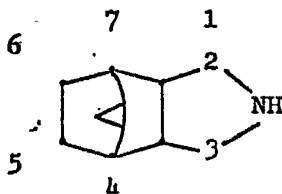
5.



La hidrogenación del doble enlace C=C en estos compuestos suministra como producto final el compuesto de fórmula:

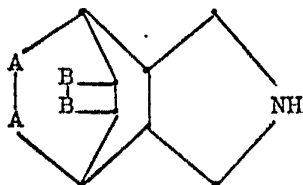
10.

mula:



La obtención de las aminas tetracíclicas empleadas como producto de partida, de fórmula general:

15.

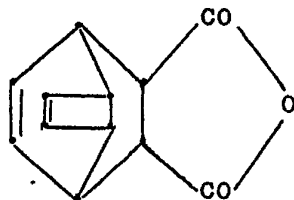


20.

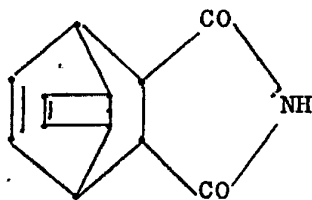
en la que A-A y B-B individualmente o ambas representan dos radicales CH₂ enlazados por un enlace sencillo ó dos radicales CH enlazados por un enlace doble, se explica en el ejemplo siguiente:

25.

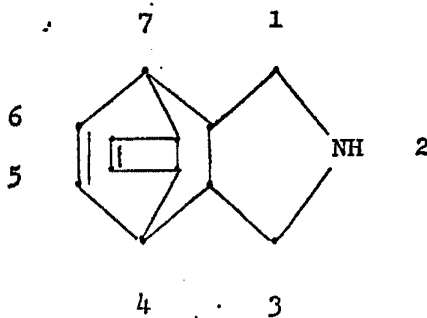
Ciclooctatetraeno se hace reaccionar con anhídrido maleico en forma en si conocida (W. Reppe y Colab. Ann. 560, página 1 (1948)) al anhídrido tetracíclico de fórmula:



5. que con amoniaco suministra la imida de fórmula:

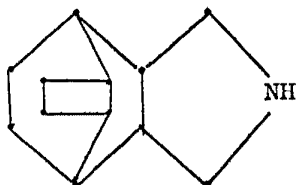


10. Mediante reducción se obtiene de esta la amina de fórmula:



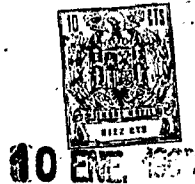
15.

20. La hidrogenación de los dobles enlaces C=C en este compuesto suministra como producto final el compuesto de fórmula:



25. Ejemplo 1

30. 9,25 g de 4,7-endo(ciclopropileno)- Δ -5-hexahidroisocindol se agitan en 20 cc de benceno y se mezcla, en el plazo de 6 minutos, con 9,85 g de p-tolilsulfoisocianato en 20 cc de benceno. Mediante enfriamiento se mantiene la temperatura por debajo de los 50°C. Después de re



posar durante 20 horas a temperatura ambiente se extrae la solución con solución de bicarbonato sódico. La parte orgánica se mezcla con ácido acético y se concentra por evaporación con lo que se obtienen 13 g (65%) de

5. N-(tosilaminocarbonil)-4,7-endociclopropilen- Δ -5-hexahidroisoindol en cristales incoloros del punto de fusión 90°C.

Este compuesto reduce en una dosis de 1 mg/kg en la rata el azúcar sanguíneo a través de un período

10. de 6 horas en un 30 hasta un 40%.

Ejemplo 2

Una solución de 6,4 g de esencia de mostaza p-tolueno-sulfonílica en 20 cc de benceno se gotea en el plazo de 2 minutos a una solución de 4,8 g de 4,7-endociclo-propilen- Δ 5-hexahidroisoindol en 20 cc de benceno. Des

15. pués de reposar varios días a temperatura ambiente se obtienen 8,2 g (73%) de N-(tosilaminotiocarbonil)-4,7-endociclopropilen- Δ 5-hexahidroisoindol de p.f. 163 hasta 164°C.

20. Este compuesto reduce en una dosis de 3 - 10 mg/kg en la rata el azúcar sanguíneo en un 12 hasta 35% a través de varias horas.

Ejemplo 3

Una solución de 3,2 g de 4,7-endociclopropilen- Δ 5-hexahidroisoindol en 10 cc de benceno se mezcla con una

25. solución de 3,7 g de bencenosulfoisocianato en 10 cc de benceno, con lo cual la temperatura sube a 65°C. Después de 24 horas se agita la solución con 20 cc de ácido acético diluido, con lo que precipitan 3,8 g (55%) de N-

30. (fenilsulfonilaminocarbonil)-4,7-endociclopropilen- Δ



10 ENE 1959

5-hexahidroisoindol. P.f. 178 hasta 180°C.

Este compuesto reduce en una dosis de 2,5 mg/kg en la rata el azúcar sanguíneo en un 20 - 30% a través de 6 horas.

5. Ejemplo 4

Una solución de 5,3 g de 4,7-endociclopropilen-octahidroisoindol en 20 cc de benceno se mezcla y agita en 5 minutos con una solución de 6,4 g de p-tolilisocianato en 20 cc de benceno. Después de 24 horas se agita la solución cloro con 100 cc de ácido acético al 5%, después de lo cual precipitan 10 g (86%) de N-(tosilaminocarbonil)-4,7-endociclopropilen-octahidroisoindol. P.f. 124 hasta 126°C.

10. Este compuesto reduce en una dosis de 2,5 mg/kg en la rata el azúcar sanguíneo en un 20 - 30% a través de 6 horas.

Ejemplo 5

8,7 g de 4,7-endociclobutenilen- Δ 5-hexahidroisoindol se agitaron en 100 cc de benceno y se mezcló agitando con una solución de 9,8 g de p-tosilisocianato en 100 cc de benceno manteniéndose la temperatura por debajo de 50°C. Después de 4 horas se aspiraron 15 g (81%) de N-(tosilaminocarbonil)-4,7-endociclobutenilen- Δ 5-hexahidroisoindol.

20. Cristales incóloros. P.f. 147-148°C.

Este compuesto reduce en una dosis de 0,25 - 0,5 mg/kg el azúcar sanguíneo en la rata en un 10 - 20%.

Ejemplo 6

30. Una solución de 6,8 g de fenilsulfoisocianato en 30 cc de benceno se mezcla en 3 minutos con una solución de



- 6,4 g de 4,7-endociclobutenilen- Δ 5-hexahidroisoindol en 30 cc de benceno, manteniéndose la temperatura mediante enfriamiento a 50°C. Después de dejar reposar durante dos días a temperatura ambiente se han precipitado 9,9 g (75%) de N-(fenilsulfonilamino-carbonil)-4,7-endociclobutenilen- Δ 5-hexahidroisoindol.

Cristales incoloros, p.f. 171 hasta 174°C.

Este compuesto reduce en una dosis de el azúcar sanguíneo en la rata en un

10. Ejemplo 7

- De 8,8 g de 4,7-endociclobutilenooctahidroisoindol y 9,85 g de p-tosilisocianato en 100 cc de benceno se obtienen en forma análoga a los dos primeros ejemplos 17,6 g (94%) de N-(tosilaminocarbonil)-4,7-endociclobutilenooctahidroisoindol.

Cristales incoloros, p.f. 172 - 174 °C (en cloruro metilénico/éter de petróleo).

Este compuesto reduce en una dosis de 0,25 - 0,5 mg el azúcar sanguínea en la rata en un 10 - 20%.

20. Ejemplo 8

- De 5,7 de p-fluorbencenosulfoisocianato y 4,9 g de 4,7-endociclobutilenooctahidroisoindol en 25 cc de benceno se obtienen después de 24 horas de reacción a temperatura ambiente 10 g (94%) de N-(p-fluorbencenosulfonilaminocarbonil)-4,7-endociclobutilenooctahidroisoindol.

Cristales incoloros, p.f. 84 hasta 87°C.

Este compuesto reduce en una dosis de el azúcar sanguínea en la rata en un

Ejemplo 9

30. De 21 g de p-clorobencenosulfoisocianato y 17 g de 4,7-



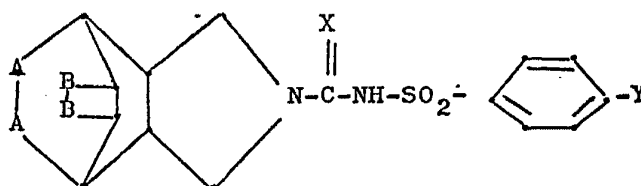
endociclobutilenooctahidroisoindol en 60 cc de benceno se obtienen 34 g (89%) de N-(p-clorobencenosulfonilaminocarbonil)-4,7-endociclobutilenooctahidroisoindol.

Cristales incoloros, p.f. 83 hasta 85°C.

5. Este compuesto reduce en una dosis de el azúcar sanguínea en la rata en un

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patente presentadas en Alemania núms:
10. F 50 688 IVd/12p de fecha 16 de noviembre de 1966, F 52 051 IVd/12p de fecha 6 de abril de 1.967, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ARILSULFONILUREAS Y ARILSULFONILTIOUREAS ", caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento para la preparación de aril
20. sulfonilúreas y arilsulfoniltioúreas, de fórmula general:



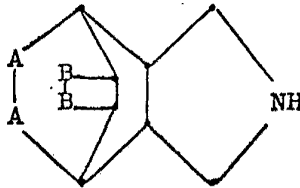
25. en la que A-A y B-B, individualmente o ambos, significan
- 30.

10 ENE.



dos radicales CH unidos por un doble enlace o dos radicales CH₂ unidos por un enlace sencillo, así como B-B además un radical CH₂ individual, X significa oxígeno o azufre e Y hidrógeno, un radical metilo, un radical acetilo, un radical amino o halógeno, caracterizado porque una amina tetracíclica de fórmula general:

10.



en la que A-A y B-B se definen como anteriormente, se hace reaccionar con arilsulfonilisocianatos o arilsulfonilisotiocianatos de fórmula general:

15.



en la que X e Y se definen como anteriormente.

2^a.- "Procedimiento para la preparación de arilsulfonilúreas y arilsulfoniltioúreas", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20.

Esta memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 ENE 1960

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

MEZ ACEBO Y MODEY
Firmados: F. Hernández Ruiz