



Case 4-2507<sup>+</sup>

348509

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

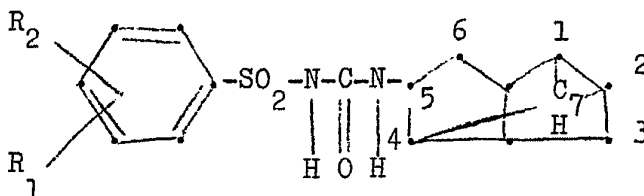
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-ARILSULFONIUREAS N'-SUSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas N-arilsulfonilureas N'-sustituidas, procedimiento para su preparación, preparados farmacéuticos, que contienen los nuevos compuestos y su utilización como medicamento.

5. Los compuestos de la fórmula general I,



10. en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo amino o un grupo alquílico, alcoxi, o alquiltio o alkanoilo inferior,



$R_2$  significa hidrógeno o  
 $R_1, R_2$  significa el grupo trimetilénico o tetrametilénico,  
así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no  
eran conocidos hasta el presente.

5. Como ahora se ha hallado, los nuevos compuestos de la fórmula general I así como sus sales tolerables farmacéuticamente poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Muestran en forma sorprendente en la administración peroral o parentérica una acción hipoglucémica característica en mamíferos, que los caracterizan como apropiados para el tratamiento de la diabetes.

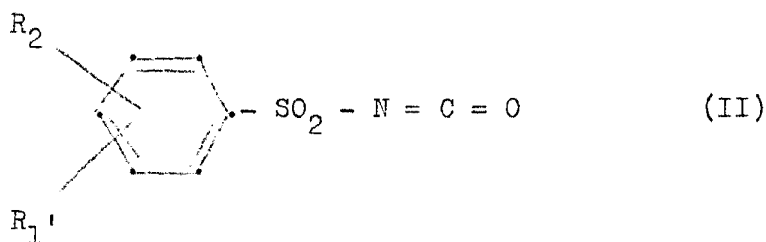
10. En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  puede ocupar la posición orto, meta o para y significa por ejemplo los grupos siguientes:
15. el grupo metílico, etílico, propílico, isobutírico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi secundario, tercibutoxi, pentoxi, isopentoxi, 2,2-dimetilpropoxi,
20. metiltío, etiltío, propiltío, isopropiltío, butiltio, isobutiltío, butiltío secundario, tercibutiltio, pentiltio, isopentiltío, 2,2-dimetilpropiltio, acetílico, propionílico, 2-metil-propiónilico, butirílico, 2-metil-butirílico,
25. así como el grupo 3-metil-butirílico.



= 3 =

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, según la invención, se hace reaccionar un derivado de isocianato de la fórmula general

5.



10. en la que

$R_1'$  significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, o un grupo alquílico, alcoxi, alquiltio o alcanilo inferior o un radical, que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción

15.

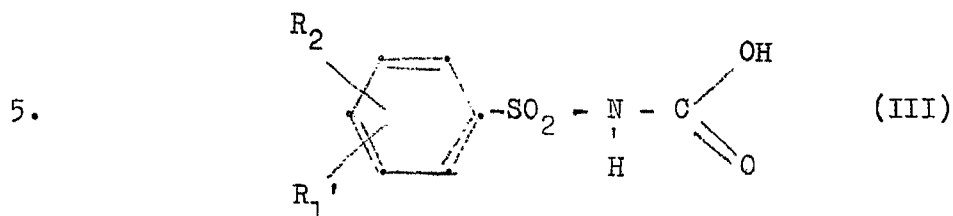
o escisión reductiva en un grupo amino,

$R_2$  significa hidrógeno o

$R_1'R_2$  significa el grupo trimetilénico o tetrametilénico,



o un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbámico de la fórmula general III



10. en la que

$R_1'$ ,  $R_2$  o  $R_1'$  o  $R_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I o bien II,

15. con la octahidr-1,2,4-metenopentalen-5-amina o con un derivado alcalinometálico de este compuesto, en caso necesario se hidroliza o reduce el producto reaccional obtenido para la transformación del

grupo  $R_1'$  en el grupo amino libre y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con una base orgánica o inorgánica en una sal.

Como derivados funcionales aptos para reacción



= 5 =

- de los ácidos carbámicos de la fórmula general III pueden entrar en consideración, por ejemplo, sus haluros, en especial los cloruros, y sus ésteres alquílicos inferiores, en especial los ésteres metílicos o etílicos, además los ésteres fenílicos.
5. Además son apropiados las amidas, nitroamidas, alquilaminas inferiores, dialquilamidas, difenilamidas, en especial N-metilamida, N,N-dimetilamidas, además N-acilamidas, como por ejemplo acetilamidas, benzoilamidas, y 2-oxoderivados de polimetilenimidas, como por ejemplo los 2-oxoderivados de las pirrolidinidas, piperididas, hexametilenimidas o de las octametilenimidas.
10. Como ejemplos de tales derivados funcionales de ácidos carbámicos de la fórmula general III se citan: el cloruro del ácido N-fenilsulfonilcarbámico, el éster metílico del ácido N-fenilsulfonilcarbámico, el éster etílico del ácido N-fenilsulfonilcarbámico y el éster fenílico del ácido N-fenilsulfonilcarbámico,
15. la N-fenilsulfonil-urea, la N-nitro-N'-fenilsulfonil-ureas, la N-metil-N'-fenilsulfonil-ureas, la N,N-dimetil-N'-fenilsulfonilurea, la N,N-difenil-N'-fenilsulfonil-urea, la N-benzoil-N'-fenilsulfonil-urea, la N,N'-bis-fenilsulfonil-urea, la N-fenilsulfonil-2-oxopirro-
20. 25.



- lidin-1-carboxamida, la N-fenilsulfonil-2-oxo-piperidin-1-carboxamida, la N-fenilsulfonil-2-oxo-hexahidro-1H-azepin-1-carboxamida, así como la N-fenilsulfonil-2-oxo-octahidro-1H-azonin-1-carboxamida o compuestos análogos, cuyo radical fenilsulfónico o bien radicales fenilsulfonílicos llevan un sustituyente  $R_1$  o  $R_1'R_2$ , que esta de acuerdo con los grupos, que a continuación se enumeran en la fórmula I para el radical  $R_1$  o bien  $R_1, R_2$ .
5. La reacción se efectúa por ejemplo en frío o mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte. Disolventes orgánicos inertes apropiados son por ejemplo los hidrocarburos, como el benceno, el tolueno o el xileno, líquidos etéreos, como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano, los hidrocarburos clorados, como el cloruro metilénico, y las cetonas inferiores, como la acetona o la metiletilcetona.
10. La reacción de un isocianato, de un éster de ácido carbámico o de úrea puede realizarse asimismo en ausencia de disolventes o diluentes. En general tampoco se precisa agentes de condensación; sin embargo en caso deseado puede utilizarse como tales agentes, por ejemplo un alcoholato alcalino. Otros agentes de condensación pueden hallar uti-
- 15.
- 20.
- 25.



= 7 =

lización en la reacción de un isocianato de una base orgánica terciaria; sin embargo los isocianatos pueden también utilizarse en forma de un producto de adición, por ejemplo con una base orgánica terciaria.

- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
- Un haluro de ácido carbámico se hace reaccionar según la invención, con la octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, de preferencia en presencia de un agente ligador de ácido. Como tales se utilizan bases inorgánicas o sales, como por ejemplo un hidróxido, acetato, bicarbonato, carbonato y fosfato alcalino, como hidróxido, acetato, bicarbonato, carbonato y fosfato sódico o los compuestos potásicos correspondientes. Además, pueden utilizarse asimismo óxido, carbonato, así como fosfato cálcico y carbonato magnésico. En lugar de bases o sales inorgánicas son asimismo apropiadas las bases orgánicas, como por ejemplo piridina, trimetilamina o trietilamina, N,N-diisopropilamina, trietilamina o colidina. Estas también pueden utilizarse como disolventes, adicionadas en exceso. En lugar de octahidro-1,2,4-meteno-pentalen-5-amina puede utilizarse para la reacción según la invención con un cloruro de ácido carbámico, un derivado alcalinometálico de esta base, como por ejemplo un derivado sódico, potásico o



lítico.

La transformación de un grupo  $R_1'$  del producto reaccional en el grupo amino libre, que transforma el producto reaccional en compuesto de la fórmula general I, se realiza según la fase del grupo  $R_1'$  mediante una hidrólisis, reducción o escisión reductiva.

Los radicales  $R_1'$  transformables en el grupo amino libre mediante hidrólisis son por ejemplo, los radicales acilamino, como por ejemplo el grupo acetamido, o radicales alcoxi carnilamino o fenoxicarbonilamino, como por ejemplo los grupos etoxicarbonilamino o fenoxicarbonilamino.

Otros ejemplos son radicales metilamino sustituidos, como por ejemplo, los grupos bencilidenamino o p-dimetilaminobutilidenamino. La hidrólisis para la puesta en libertad del grupo amino puede efectuarse por ejemplo, en medio ácido, como diante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluido, o, en caso de que  $R_1'$  signifique un radical alcoxicarbonilamino o fenoxicarbonilamino, asimismo bajo condiciones alcalinas suaves, por ejemplo mediante lejía de sosa de 1-n a 2-n, a temperatura ambiente.

Un ejemplo para un radical  $R_1'$  transformable



= 9 =

en el grupo amino mediante reducción es el grupo nitro y ejemplo para tales radicales, que conducen mediante escisión reductiva al grupo amino, son los grupos fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo.

5. La reducción de estos radicales puede efectuarse en general, catalíticamente, por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de níquel rancy, paladio-carbono o platino-carbono, en un disolvente inerte, como por ejemplo etanol.
10. Junto a estos también pueden entrar en consideración otros procedimientos de reducción usuales, por ejemplo la reducción de grupos nitro o la escisión reductiva de grupos azo con ayuda de hierro en ácido acético o ácido clorhídrico.
15. La octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina utilizada como materia de partida puede prepararse a partir del éster octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-ílico del ácido isocianico. Ambos compuestos no eran conocidos hasta el presente. Se obtienen al descomponer derivados funcionales aptos para reacción del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico según Curtius o Hofmann. Como derivados funcionales aptos para reacción pueden entrar en consideración, por ejemplo, la acida o bien la amida.
25. Para la preparación del éster de ácido



- isocianico se utiliza ventajosamente la descomposición de la acida según curtius. Para ello se transforma el ácido carboxílico en el cloruro de ácido carboxílico, que luego se hace reaccionar con una
5. acida alcalinometálica, por ejemplo con acida sódica, para formar la acida de ácido carboxílico deseada; o uno de los ésteres alquílicos, como el éster metílico o etílico, se transforma con hidrato de hidracina y ácido nitroso, de preferencia en presencia de un disolvente o diluyente, directamente
10. en la acida de ácido carboxílico. La transformación de la acida en el isocianato se efectúa mediante descomposición térmica en un disolvente inerte frente a los participantes en la reacción, como
15. por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, como benceno o tolueno, xilenos o éteres de alto punto de ebullición, como dioxano. La temperatura de descomposición se encuentra a 20-180°.

- Para la transformación en la octahidro-1,2,4-
20. metenopentalen-5-amino se hace reaccionar el éster de ácido isocianico primero a) con ácido acético glacial y anhídrido de ácido acético o b) un alcohol. En el primer caso (a) se obtiene como producto reaccional la acetamida, que se transforma en la amina
25. libre mediante saponificación alcalina. En el caso



= 11 =

- (b) se obtienen los ésteres de ácido carbámico correspondientes a los alcoholes utilizados, que pueden utilizarse no solamente en forma ácida sino también básica para formar la amina citada. Para la hidrólisis ácida pueden entrar en consideración, por ejemplo, los hidrácidos, el ácido acético glacial, los ácidos acéticos halogenados o mezclas de tales entre sí, para la hidrólisis básica son apropiados, por ejemplo los hidróxidos alcalinometálicos o alcalinotérreos. La hidrólisis puede realizarse no solo en agua sino también en un alcohol, como metanol o etanol, o en dietilenglicol.
- 5.
- 10.

- La amina arriba citada puede obtenerse además mediante la descomposición de amida ácida según Hofmann. Para ello se calienta la amida de ácido por ejemplo en presencia de un agente cesor de bromo o cloro en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de un ácido. Como disolvente es apropiado no solo el agua sino también un alcohol, por lo que en los casos en los que se realiza la descomposición en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, se utiliza en lugar de los hidróxidos citados, los alcoholatos correspondientes.
- 15.
- 20.



- c) 93 g de acida sódica se disuelven en 860 cc de acetona y en igual dosis de agua. Luego se adiciona en el término de 5 a 10 minutos 90 g de cloruro octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico. Con esto se regula
5. la temperatura en el recipiente reaccional a 0-2° mediante refrigeración exterior. Tras finalizar la adición del cloruro se agita la mezcla reaccional durante otros 50 minutos, después de lo cual esta se extrae primero con un litro y luego con 300 cc de benceno enfriado con hielo. Los extractos de benceno reunidos se secan a 0-5° con cloruro cálcico finamente pulverizado y la solución filtrada
10. del cloruro cálcico se calienta durante 2,5 horas en el baño de vapor. Con ello se genera nitrógeno y la solución se espuma. A continuación se evapora el disolvente de la mezcla reaccional y se destila el residuo. El éster octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-ílico de ácido isocianico
15. obtenido tiene el punto de ebullición de 70-75°/3 torr.
- d) 16,1 g de éster del ácido isocianico preparado según el ejemplo 1 c) se calientan en una mezcla de
20. 25 cc de ácido acético y 15 cc de anhídrido de ácido acético durante 100 minutos hasta ebullición. Tras finalizar la generación de anhídrido carbónico se destila 35 cc del disolvente de la mezcla reaccional, el residuo se vierte en 100 cc de agua y se agita a continuación durante 3 horas. El producto bruto cristalino precipitado se fija en 175 cc
25. de éter, la solución etérea se lava con 15 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el éter.



= 13 =

- Las nuevas materias activas o sus sales tolerables farmacéuticamente se administran de preferencia peroralmente. Para la formación de sal pueden utilizarse bases inorgánicas u orgánicas, como por
5. ejemplo hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o bicarbonatos, trietanolamina, colina, N<sup>1</sup>-dimetil-biguanida o N<sup>1</sup>-(beta-fenilétil)-biguanida. La dosis diarias se encuentran entre 100 y 2000 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis
  10. apropiadas, como grageas, tabletas, contienen de preferencia de 100 a 500 mg de una materia activa según la invención, es decir de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos
  15. sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o aminopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, en especial bajo adición de des-
  20. lizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o núcleos de gragea. Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavía
  25. goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico,

**POOR  
QUALITY**



= 14 =

o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A este recubrimiento se puede añadir colorantes, por ejemplo para indicar diferentes dosis de materia activa.

5. Las prescripciones siguientes aclaran más de cerca la preparación de las tabletas y grageas:
- a) 1000 g de 1-(p-tolilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea 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 mezcla 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 de estearato magnésico y 20,0 g de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas en caso deseado con hendiduras de partición. para afinar la dosificación.
- b) A partir de 1000 g de 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea, 379 g de lactosa y la solución acuosa de 6,0 g de gelatina se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 10,0 g de anhídrido silícico coloidal, 40,0 g de talco, 60 g de almidón de patata y 5,0 g
- 10.
- 15.
- 20.



= 15 =

- de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estas 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 arábica, 250 g de talco, 20 g de anhídrido silícico coloidal y 1,5 g de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 240 mg cada una y contienen 10 mg de materia activa cada una.
- 5.

- Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo, no representan en ninguna forma la única manera de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.



EJEMPLO 1

- a) 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, disuelta en 120 cc de tolueno absoluto, se trataron 18,3 g de isocianato fenilsulfonílico. El producto bruto se separa por cristalización. Tras disminución de la reacción exotérmica, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y la 1-fenilsulfonil-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea se filtra por succión. Recristaliza en metanol, después de lo cual el compuesto puro funde a 200<sup>o</sup>.

La sustancia de partida, la octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, se obtiene como sigue:

- b) 164 g de ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico [véase H.K. Hall, J. Org. Chem. 25, 42 1960], 1 litro de benceno y 4 cc de piridina se calientan debilmente en el baño de vapor. Luego se adiciona a gotas en el término de 15 minutos 250 g de cloruro de tionilo, de forma que la reacción avanza bajo generación de anhídrido sulfuroso. Tras finalizar la adición de cloruro de tionilo, la mezcla reaccional se calienta durante 15 minutos al baño maria, a continuación se concentra en vacío, se adiciona al residuo 200 cc de éter de petróleo, la mezcla reaccional se deja reposar durante 30 minutos



y se filtra del precipitado preparado. El cloruro octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carbonílico obtenido se destila; hierve a 63-65° bajo 2 torr.

El producto bruto que permanece se destila,

5. despues de lo cual se obtiene la N-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-acetamida de punto de ebullición 120-125°/0,05 torr y punto de fusión 77-80°.
- e) 26,5 g de la amida obtenida según el ejemplo 1 d) se calienta hasta ebullición en una solución de 200
10. cc de éter monometílico de dietilenglicol y 42 g de hidroxido potásico en 50 cc de agua. De esta mezcla reaccional se destila 35 cc de agua y el residuo se calienta a reflujo durante 8 horas con una temperatura interior de 120°. Luego el producto bruto
15. se vierte en 600 cc de agua y la solución se extrae 5 veces con 80 cc de éter cada vez. Los extractos de éter reunidos se lavan dos veces con 20 cc de solución saturada de cloruro sódico cada vez, se seca el extracto sobre sulfato sódico y la solución
20. se concentra. La amina bruta que permanece se destila; hierve a 82-84° bajo una presión de 12 torr. Se purifica el destilado obtenido, que todavía contiene éter monometílico de dietilenglicol, como sigue sobre el clorhidrato: la base bruta
25. obtenida se disuelve en 1,5 litros de éter seco;



- en esta solución se hace pasar a 0° ácido clorhídrico hasta que no precipita más clorhidrato; el clorhidrato se filtra; se lava con éter y se seca en vacío; 117 g del clorhidrato obtenido se disuelven en 100 cc de agua y se sacude con 200 cc de lejía de sosa 4-n; se extrae la amida liberada 4 veces con 150 cc de éter cada vez, la solución etérica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el éter y se destila el residuo; la octahidro-1,2,4-
5. metenopentalen-5-amina obtenida es un líquido incoloro de punto de ebullición 81-83°/12 torr;  $n_D^{20}$ : 1,5160.
10. El nuevo compuesto puede además prepararse según el ejemplo 1 f-g) y h-k).
- f) Una solución de 48,3 g de éster octahidro-1,2,4-
15. metenopentalen-5-ilico del ácido isocianato en 200 cc de metanol se calienta a reflujo durante 10 horas. El disolvente se evapora en vacío; el residuo cristalino funde a 81-83°. Tras recristalizar en éter de petróleo, el éster metílico del ácido (octahidro-1,2,
20. 4-metenopentalen-5-il)-carbámico obtenido tiene el punto de succión 84-86°.
- g) 29 g del éster de ácido carbámico obtenido según el ejemplo 1f) se calienta hasta ebullición con 42 g de hidróxido potásico en una solución de 50 cc de agua y 80 cc de éter monometílico de dietilenglicol.
25. Con ello se destila poco a poco 35 cc de agua y el



- punto de ebullición del disolvente se eleva a 125°.  
La mezcla se calienta luego durante 8 horas hasta ebullición, se vierte sobre 600 cc de agua y la solución se extrae 5 veces con 80 cc de éter cada vez. Los
5. extractos de éter reunidos se lavan dos veces con 20 cc de solución de cloruro sódico saturada cada vez y luego se seca sobre sulfato sódico. La destilación del éter produce la octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina bruta, que se purifica como en el ejemplo
10. l e) sobre el clorhidrato.
- h) 10 g de éster etílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico, 40 cc de una solución amoniacal acuosa al 26% y 5 cc de metanol se calientan a 140° durante 10 horas en el autoclave.
15. El producto reaccional se libera bajo vacío de trompa de agua de las partículas volátiles y el residuo se trata con 25 cc de acetona. El residuo recristaliza en agua. La octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxalida tiene el punto de fusión de 160-169°.
20. i) 16,3 g de la amida preparada según el ejemplo l h) se disuelven en 500 cc de metanol. Luego se adiciona 11 g de metilato sódico a la mezcla reaccional y la solución se enfría a 5°. Se adiciona 16 g de bromo, se deja reposar durante 30 minutos, la
25. mezcla reaccional se calienta a continuación durante



- 45 minutos sobre el baño de vapor, se trata con ácido acético hasta reacción neutra y se eliminan todos los productos volátiles bajo vacío. El residuo se sacude con 100 cc de agua. El agua se decanta, el residuo no disuelto se trata con 250 cc de éter de petróleo, se deja reposar durante algunas horas y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo oleoso destila a 97-101°/0,02 torr. El éster metílico del ácido (octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-carbámico
5. cristaliza y tiene tras la recristalización en éter de petróleo el punto de fusión 84-86°.
10. k) 29 g del éster de ácido carbámico preparado según el ejemplo 1 l) se calientan hasta ebullición en 42 g de hidróxido potásico en una solución de 50 cc de agua y 200 cc de éter monometílico de dietilenglicol. Con ello se destila poco a poco 35 cc de agua, después de lo cual el punto de ebullición de la solución se eleva a 125°. Luego la mezcla reaccional se calienta durante 8 horas hasta ebullición, se vierte sobre 600 cc de agua y la mezcla se extrae dos veces con 80 cc de éter cada vez. Se lavan los extractos de éter reunidos dos veces con 20 cc de solución de cloruro sódico saturada cada vez y seca luego sobre sulfato sódico. Tras evaporar el éter
15. la destilación a 82-84°/12 torr produce la octahidro-
- 20.
- 25.



1,2,4-metenopentalen-5-amina bruta, que se purifica como en el ejemplo 1 c) sobre el clorhidrato.

EJEMPLO 2

- Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene, partiendo de 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, los productos finales siguientes:
5. a) con 19,7 g de isocianato p-tolilsulfónico, la 1-(p-tolilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 207-209° (en etanol) y
  10. b) Con 22 g de isocianato p-cloro-fenilsulfónico, la 1-(p-clorofenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 222-223° (en etanol).

15. EJEMPLO 3

- 24, 3 g de éster etílico del ácido (p-tolilsulfonil)-carbámico se calienta hasta ebullición durante 4 horas con 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina en 400 cc de dioxano absoluto. La solución se concentra bajo vacío y el residuo recristaliza en metanol. La 1-(p-tolilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea obtenida funde
- 20.



a 207-209° y según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica con el compuesto obtenido según el ejemplo 2 a).

EJEMPLO 4

5. Análogamente al ejemplo 3 se obtiene partiendo de 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, los productos finales siguientes:
- a) Con 25,9 g de éster etílico del ácido (p-metoxifenilsulfonil)-carbámico, la 1-(p-metoxifenilsulfonil)-3-octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 184-186° y
10. b) con 27,3 g de éster etílico del ácido (p-etoxifenilsulfonil)-carbámico, la 1-(p-etoxifenilsulfonil)-3-urea de punto de fusión 121-123° (en metanol diluido).

15. EJEMPLO 5

23 g de (p-metoxifenilsulfonil)-urea se hierven a reflujo durante una hora bajo enérgica agitación <sup>con</sup> 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen amina en 800 cc de dioxano absoluto, con lo cual se desprende amoníaco. Tras el concentrado de la mezcla reaccional bajo vacío recristaliza el residuo en metanol diluido.



La 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea funde a 184-186° y es según el punto de fusión y el punto de fusión mixto idéntica con el compuesto obtenido según el ejemplo 4a).

5. EJEMPLO 6

Análogamente al ejemplo 5 se obtiene partiendo de 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, los productos finales siguientes:

10. a) Con 24,4 g de (p-etoxi-fenilsulfonil)-urea, la 1-(p-etoxi-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 121-123°, que es idéntica según el punto de fusión y el punto de fusión mixto con el compuesto obtenido según el ejemplo 4b);
15. b) Con 24,2 g de (p-acetil-fenilsulfonil)-urea, la 1-(p-acetil-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 163-165°;
20. c) Con 21,5 g de p-(sulfanilil)-urea, la 1-(p-sulfanilil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 199-201°;
- d) Con 24,6 g de (p-metiltio-fenilsulfonil)-urea, la 1-(p-metiltio-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 160-162°;



5. e) Con 23,7 g de p-cloro-fenilsulfonil-urea, la 1-(p-cloro-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 222-223°, que según el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica con el compuesto descrito en el ejemplo 2 b);
- f) Con 21,8 g de (p-fluorfenilsulfonil)-urea, la 1-(p-fluor-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea y
10. g) Con 24 g de (5-indanilsulfonil)-urea, la 1-(5-indanilsulfonil)-3-octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 150-152°.

EJEMPLO 7

15. 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina se hierven a reflujo bajo enérgica agitación con 1-acetil-3-(p-metoxi-fenilsulfonil)-urea durante una hora en 500cc de dioxano absoluto. La mezcla reaccional se concentra a continuación bajo vacío y se trata con agua. Los cristales precipitados se
20. filtran por succión, se lavan con agua y recristalizan en metanol diluido. La 1-(p-metoxi-fenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea para funde a 184-186°.



EJEMPLO 8

- 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina se calientan a reflujo durante 30 minutos con 28,2 g de N-(p-tolilsulfonil)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxamida (punto de fusión 145-147°) en 500 cc de dioxano absoluto. Luego la mezcla se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se trata con agua. Los cristales se filtran por succión y se lavan con agua. La
5. 1-(p-tolilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea pura funde, tras recristalizar en etanol, a 207-209°.
- 10.

EJEMPLO 9

- Análogamente al ejemplo 8 se obtiene, partiendo de 13,5 g de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina,
15. los productos finales siguientes:
- a) Con 33,1 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxo-hexahidro-1H-accpín-1-carboxamida (punto de fusión 121-121,5°), la 1-(p-clorofenilsulfonil)-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de
20. fusión 222-223°; y

= 26 =



b) Con 29,6 g de N-fenilsulfonil-2-oxo-hexahidro-1H-  
acepin-1-carboxamida (punto de fusión 107-108,5°)  
la 1-fenilsulfonil-3-(octahidro-1,2,4-metenopen-  
talen-5-il)-urea de punto de fusión 200°

= . . =



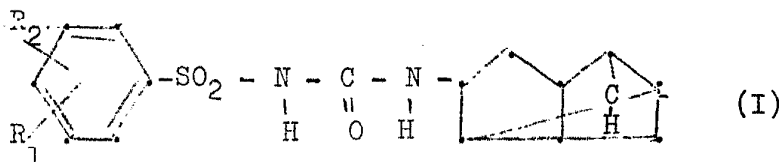
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 18 374/66 del 22.12.66.

5.

1. Procedimiento para la preparación de N-arilsulfonilureas N'-sustituidas, de la fórmula general I

10.



en la que

15.

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo amino o un grupo alquílico, alcoxi, alquiltío, o alcanoilico inferior

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o

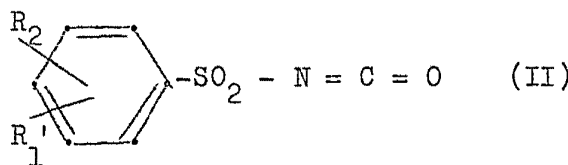
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan el grupo trimetilénico o tetrametilénico,

asi como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas,



caracterizado porque un derivado de isocianato de la fórmula general II

5.



en la que

10.

$R_1'$  significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, o un grupo alquílico, alcoxi, alquiltio o alcanilo inferior o un radical que puede transformarse mediante hidrólisis, reducción o desdoblamiento

15.

reductivo en un grupo amino,

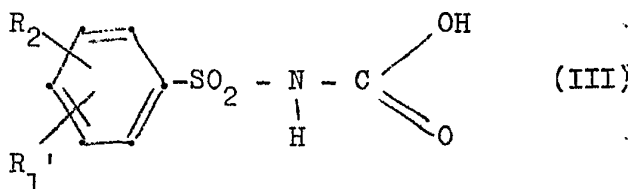
$R_2$  significa hidrógeno o

$R_1'$ ,  $R_2$  significan el grupo trimetilénico o tetrametilénico,



o un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbámico de la fórmula general III

5.



en la que

$R_1'$ ,  $R_2$  o  $R_1'$  o  $R_2$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I o bien II,

10. se hace reaccionar con la octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina o con un derivado alcalinometálico de este compuesto, en caso necesario el producto reaccional, obtenido se hidroliza o reduce para la transformación del grupo  $R_1'$  en el grupo amino libre y en caso necesario el compuesto obtenido de la fórmula general
15. I se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.

2. Procedimiento para la preparación de N-arilsulfonilureas N'-sustituidas.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Diciembre de 1967

p.a.

GRANDES REPEROS  
S. D. O. W.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ