

360951



30 NOV. 1968

RAN 4371/16-004

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

X 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 un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilurea, y más particularmente de 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-hidroxi-3-bornil)-ureas y sus sales con bases aceptables farmacéuticamente.

5. El procedimiento de este invento comprende reducir el grupo ceto, situado en el anillo, de una 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-canforil)-urea, para formar un grupo hidroxílico, y, si se desea, convertir el producto de la reacción en una sal de una base farmacéuticamente aceptable,
10. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen



de preferencia las bases de metal alcalino, como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico.

El procedimiento de reducción de acuerdo con este invento puede llevarse a cabo de manera ya de si conocida;

5. por ejemplo, mediante tratamiento de la cetona de partida con un hidruro metálico complejo (como el borohidruro sódico) o mediante hidrogenación catalítica.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con este invento pueden hallarse en diversas configuraciones; por

10. ejemplo, en forma de racemato o en la forma ópticamente activa, según la estereoquímica del compuesto de partida. Compuestos de partida preferidos son los que se derivan configurativamente del Dl- o D-alcanfor.

Los compuestos de partida pueden prepararse haciendo reaccionar p-toluensulfonamina con 3-aminoalcanfor en analogía con los métodos que se describen en los Ejemplos que siguen.

20. Los derivados de sulfonilurea obtenidos de acuerdo con este invento se distinguen por actividad depresora del azúcar en la sangre, administrados por via oral. Asi, son útiles como agentes hipoglucémicos o como agentes antidiabéticos y pueden utilizarse como medicamentos en forma de pastillas, cápsulas o grageas. Los preparados farmacéuticos administrables por via oral pueden contener, en mezcla
25. con los ingredientes activos, materiales de vehículo orgá-



nicos o inorgánicos, como, por ejemplo, lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio, etc. Asimismo pueden contener otros ingredientes activos, incluso otros agentes hipoglucémicos.

5. Los ejemplos no limitativos que siguen contribuyen a ilustrar este invento. Todas las partes se entienden en peso y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, a menos que se indique otra cosa.

EJEMPLO 1

10. Se disuelven 10 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea en 120 cc de lejía diluida de sosa caústica (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,
15. 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 producto aislado se lava con agua helada y se recristaliza en alcohol/agua. Después de secar hasta constancia de peso,
20. 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



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).

El material de partida se prepara así:

5. En una solución de 20,3 g de clorhidrato de 3-endo-amino-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 40°. Después de enfriar hasta 20°. se instilan en el curso
10. 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 diluído. Se filtra el precipitado, se le lava con agua helada, se le exprime bien y se le recristaliza en metanol/agua (unos 300 cc de meta-
20. nol y 50 cc de agua). Después de secar en vacío y a 100° hasta constancia de peso, se obtienen 24,4 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3'-endo-D-canforil)-urea (67 % de la teoría), de punto de descomposición 190°.



EJEMPLO 2

De manera análoga a la del Ejemplo 1, 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)-

5. -urea, con punto de descomposición de 189° (después de recristalización en acetona/éter de petróleo).

EJEMPLO 3

De manera análoga a la del Ejemplo 1, por reducción de 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-L-canforil)-urea,

10. 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).

EJEMPLO 4

Se preparan, utilizando procedimientos convencio-

15. nales, pastillas de la composición siguiente:

1-(p-toluensulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-urea	50 mg
Avicel	90 mg
Almidon de maiz	9,9 mg
20. Estearato de magnesio	<u>0,1 mg</u>
Total	150,0 mg



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente española nº 346.521, depositada el 27 de Octubre de 1967, con prioridad de la demanda de patente suiza nº 15.651/66 del 28 de Octubre de 1966.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilurea, en especial 1-(p-toluensulfonil)-3-(2-hidroxi-3-bornil)-ureas y sus sales con bases farmacéuticamente aceptables, caracterizado por reducirse el grupo ceto, situado en el anillo, de una 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-canforil)-urea, para formar un grupo hidroxílico, y, si se desea, convertirse el producto de la reacción en una sal de una base farmacéuticamente aceptable.
10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por reducirse 1-(p-toluensulfonil)-3-(3-endo-D-canforil)-urea.
15. 3. Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonilureas,



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara:

Madrid, a 30 NOV. 1968

p.a.

JAIMÉ ISEBÉN

P. P.

REPRODUCCIÓN DE ESTE DOCUMENTO