

368539

Case 4-2851+A



| |
|---------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASSIFICATION I.C. |
| CLASE C 07 / A 61 |
| SUBCLASE C / K |

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

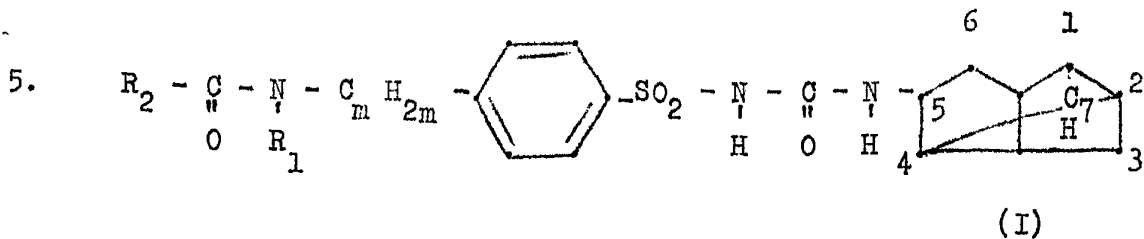
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE P-AMINOALQUIL-BENCENSULFONAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la p-aminoalquil-bencensulfonamida.

Los compuestos de la fórmula general I,



en la que

POOR QUALITY



m dignifica 2-3,

R₁ significa hidrógeno o un grupo metílico,

R₂ significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo fenílico substituido de una a dos veces eventualmente mediante halógeno, grupos alquílicos o alcoxi inferiores, o un grupo trifluormetilfenílico,

5.

y sus sales de adición con bases inorgánicas u orgánicas, no se conocían hasta el presente.

10.

Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades farmacológicas interesantes y un índice terapéutico elevado. En la administración peroral o parentérica muestran acción hipoglicámica, que los caracteriza como apropiados para el tratamiento de diabetes. La acción hipoglicámica se demuestra en ensayos standard en animales de sangre caliente.

15.

En los compuestos de la fórmula general I, R₂ puede tener en calidad de grupo alquílico, por ejemplo las siguientes significaciones: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, isobutílico, pentílico, isopentílico, 2,2-dimetilpropílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico o hexílico.

20.

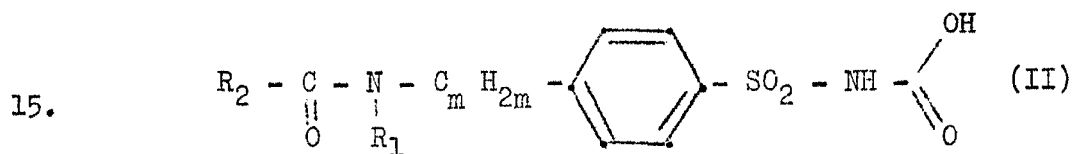
El substituyente o los substituyentes de R₂, en caso de que R₂ contenga un radical fenílico, pueden tomar

25.



la posición orto, meta o para. Este sustituyente o estos sustituyentes pueden ser de los grupos siguientes: como halógeno; cloro, fluor o bromo, como grupos alquílicos inferiores: el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario o terciobutílico y como grupos alcoxi: el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario o terciobutoxi.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan compuestos de la fórmula general I al hacer reaccionar un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbámico de la fórmula general II,



en la que

m, R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con la octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il-amina y el producto reaccional se transforma eventualmente con una base



inorgánica u orgánica en una sal.

Como derivado funcional pauto para reacción de los ácidos carbónicos de la fórmula general II, pueden entrar en consideración por ejemplo sus haluros, en especial

5. los cloruros y sus ésteres alquílicos inferiores, en especial el éster metílico o etílico, además el éster fenílico. Además son apropiadas las amidas, nitroamidas, alquilamidas inferiores, dialquilamidas, difenilamidas, en especial las N-metilamidas y las N,N-dimetilamidas, además N-acilamidas, como por ejemplo las acetilamidas y las benzoilamidas, así como el isocianato sulfonílico correspondiente, que es de considerar como anhídrido intrínseco del ácido carbámico.

15. La reacción se efectúa por ejemplo a temperatura ambiente o mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte. Disolventes orgánicos inertes apropiados son por ejemplo los hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno, líquidos etereos, como éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico, y cetonas inferiores, como acetona o metiletilcetona.

25. La preparación de la octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il-amina citada como materia de partida se efectúa partiendo de (éster octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-ilico) de ácido isocianico. Ambas sustancias no se



conocían hasta el presente.

El (éster octahidro-1,2,4,-metenopentalen-5-ílico) de ácido isociánico se obtiene al sintetizar según Curtius u Hofmann derivados funcionales aptos para reacción del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico. Como derivados funcionales, aptos para reacción, pueden entrar en consideración por ejemplo la azida o bien la amida.

Para la preparación del éster del ácido isociánico se utiliza de preferencia la síntesis de la azida según Curtius. Para ello se transforma o el ácido carboxílico en el cloruro de ácido carboxílico, que luego se hace reaccionar con una azida de metal alcalino, por ejemplo con la azida sódica, para formar la azida de ácido carboxílico deseada; o un éster, como el éster metílico o etílico, se transforma con hidrato de hidracina y ácido nitroso sobre la azida en presencia de un disolvente o diluyente en la azida de ácido carboxílico. La transformación de la azida en el isocianato se efectúa mediante descomposición térmica en un disolvente inerte, frente a los participantes reaccionales, como por ejemplo hidrocarburos, como benceno, tolueno, xilenos, ciclohexano o éteres de alto punto de ebullición, como dioxano. La temperatura de descomposición está situada a 20-180°.



- Este éster de ácido isociánico se hace reaccionar 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
5. se transforma mediante saponificación alcalina en la amina libre. En el caso (b) se obtiene los ésteres de ácido carbámico correspondientes de los alcoholes utilizados, que pueden hidrolizarse no solo en forma ácida sino también en forma básica para formar la amina citada.
 10. Para la hidrólisis ácida pueden entrar en consideración por ejemplo los hidrácidos, el ácido acético glacial, los ácidos acéticos halogenados o mezclas de tales ácidos entre sí; para la hidrólisis básica son apropiados por ejemplo los hidróxidos de metales alcalinos o de
 15. metales alcalinoterreos. La hidrólisis puede realizarse no solo en agua sino también en un alcohol, como metanol o etanol, o en dietilenglicol.

La amina arriba citada puede obtenerse además mediante la síntesis de amida de ácido según Hofmann.

20. 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 hidróxido de metal alcalinoterreo. Como disolventes es apropiado no solamente el agua sino también un alcohol, para lo



cual en los casos en que la síntesis se realiza en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, se utiliza en lugar de los hidróxidos citados, los alcoholatos correspondientes.

- Las nuevas materias activas o las sales tolerables farmacéuticamente de las mismas se administran de preferencia en forma peroral. Para la formación de sal pueden utilizarse bases inorgánicas u orgánicas, como por ejemplo hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, trietanolamina, colina, N¹-dimetil- o N¹-(beta-feniletíl)-biguanida. Las dosis diarias se encuentran entre 10 y 200 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, contienen de preferencia 10-200 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 sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de pesos moleculares apropiados para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.
- 5.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de las tabletas y grageas:

- a) 100 gramos de 1-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea se mezclan con 436 gramos de lactosa y 380 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 4,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado, se mezclan 30,0 gramos de almidón de patata, 30,0 gramos de talco, 10,0 gramos de estearato magnésico y 10,0 gramos de anhídrico silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 10 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con ranuras de partición para afinar la dosificación,
- 10.
- 15.
- 20.

- b) Se prepara un granulado a partir de 100 gramos de 1-[p-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenilsulfonil]-3-(3-octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea, 200 gramos de lactosa, 130 gramos de almidón de patata y la solución acuosa de 20 gramos de gelatina y 10 gramos de gli-
- 25.



- cerina, que tras el secado se mezcla con 35 gramos de talco y 5,0 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 150 gramos de sacarosa cristalizada, 10,0 gramos de goma laca, 7,0 gramos de goma arábica, 25 gramos de talco, 5 gramos de anhídrido silícico coloidal y 3,0 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 70 mg cada una y contienen 10 mg de materia activa cada una.
- 5.
10. Los ejemplos siguientes aclaran en detalle 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 forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 15.



EJEMPLO 1

- 28,5 gramos de 1-[p-(2-acetamidoetil)-fenilsulfonil]-urea y 13,5 gramos de octahidro-1,2,4-metenopentalea-5-amina se calientan a reflujo bajo fuerte agitación en
5. 800 cc de dioxano absoluto hasta que finaliza la generación de amoníaco. Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío. El residuo recristaliza en acetato etílico y de la 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-3-(octahidro-1,2,4-meteneopentalen-5-il)-urea-(hemidrato) pura, que
10. se descompone a 105-120°.

EJEMPLO 2

- Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene partiendo de 13,5 gramos de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina,
15. los productos finales siguientes:
- a) con 37,6 gramos de 1-[p-[2-(2-metoxibenzamido)-etil]-fenilsulfonil]-urea, la 1-[p-[2-(2-metoxibenzamido)-etil]fenilsulfonil]-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)urea de punto de fusión 199-200°;
20. b) con 36,0 gramos de 1-[p-[2-(2-metilbenzamido)-etil]-fenilsulfonil]-urea, la 1-[p-[2-(2-metilbenzamido)-etil]-fenil-sulfonil]-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 154-157°;



c) con 29,9 gramos de 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-urea, la 1-[p-(2-propionamido-etil)-fenilsulfonil]-3-octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea de punto de fusión 163-165°.

5. EJEMPLO 3

30,0 gramos de N-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil-metiluretano y 13,5 gramos de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina se calientan hasta ebullición bajo fuerte agitación en 800 cc de dioxano, con lo cual se destila el alcohol metílico formado. Después de una hora, se destila en dioxano en vacío. La 1-[p-(2-acetamido-etil)-fenilsulfonil]-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-urea bruta, que permanece, recristaliza en acetato etílico y funde a 105-120° (hemidrato).

15. EJEMPLO 4

Análogamente al Ejemplo 3 se obtiene partiendo de 13,5 gramos de octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-amina, los productos finales siguientes:

a) con 34,2 gramos de N-[p-(2-valeramido-etil)-fenilsulfonil]-metiluretano, la 1-[p-(2-valeramido-etil)-fenil



sulfonil]-3-(octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-il)-
urea de punto de fusión 199-200^o;

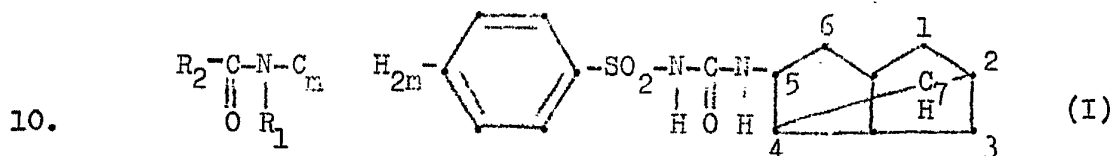
- b) con 39,6 gramos de N-[p-[2-(2-clorobenzamido)-etil]-
fenilsulfonil]-metiluretano, la 1-[p-[2-(2-clorobenza-
mido)-5-il)-urea de punto de fusión 187-189^o.
- 5.



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 9215/68 del 20.6.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de p-aminoalquil-bencensulfonamida de la fórmula general I



en la que

m significa 2-3,

R_1 significa hidrógeno o un grupo metílico

R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico

15.

inferior o un grupo fenílico sustituido

de una o dos veces, eventualmente, mediante

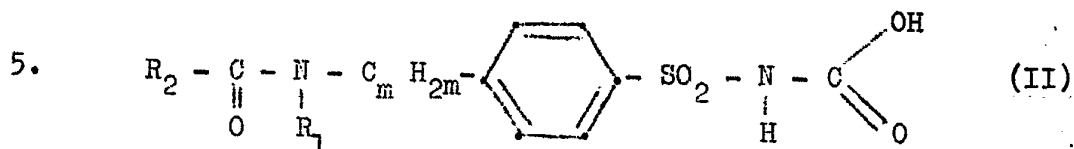
halógeno, grupos alquílicos o alcoxi infe-

riores o un grupo trifluorometilfenílico.

y sus sales de adición con bases inorgánicas u orgánicas,



caracterizado porque se hace reaccionar un derivado funcional apto para reacción, de un ácido carbámico de la fórmula general II,



en la que

10. m , R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con un octahidro-1,2,4-meteno-pentalen-5-amino y el producto reaccional se transforma eventualmente con una base inorgánica u orgánica en una sal.

15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de p-aminoalquil-bencensulfonamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 de Junio de 1969

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Enmenda: LUIS RAY PADILLA