

Cas 973A



383043

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>A 61</u>	<u>607</u>
SUBCLASE <u>K</u>	<u>C</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BEN-
ZENSULFONIL UREA", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD.,
residente en LUCERNA (Suiza).

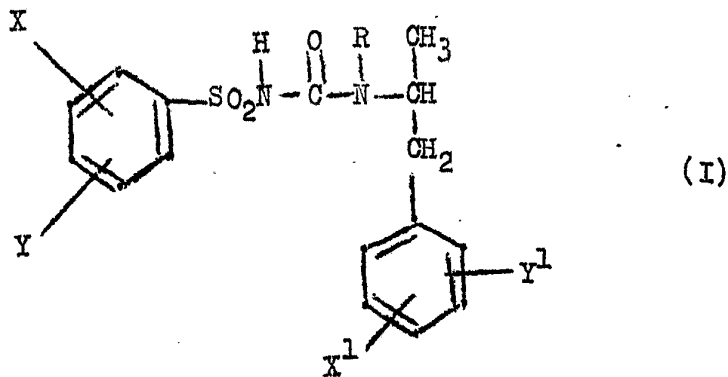
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con un procedimien-
to para preparar nuevos compuestos químicos y en particular
con un procedimiento para preparar N-aralquil-N'-bencen-sulfo-
nil ureas y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen
5. valiosas propiedades farmacéuticas, por ejemplo actividad an-
tiarrítmica y actividad antiangina.

Los nuevos compuestos químicos obtenidos mediante el
procedimiento de la presente invención son los compuestos quí-
micos que tienen la fórmula estructural:

383043



5.

y sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de amonio, en que X y X¹ son hidrógeno, metilo, metoxilo o halógeno, Y e Y¹ son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o halógeno, y R es hidrógeno o metilo, con la previsión que cuando una de X e Y representa p-cloro y la otra es hidrógeno, o cuando ambas X e Y representan hidrógeno, entonces por lo menos una de R, X¹ y X² es diferente de hidrógeno.

15.

Tal como se le utiliza aquí, el término "halógeno" incluye todos los halógenos, aunque se prefiere el cloro y el bromo, y la expresión "alquilo inferior" incluye los radicales hidrocarbilo de cadena tanto recta como ciclizada y ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono, prefiriéndose el metilo.

20.

En aquellos compuestos en los cuales un anillo fenilo está sustituido con cualquiera de los radicales alquilo, halógeno, alcoxilo o hidroxilo, dichos sustituyentes pueden estar situados en las posiciones orto o meta, pero se prefiere especialmente que haya un solo sustituyente en la posición para del anillo

25.

fenilo. En un grupo preferido de compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, X¹ es hidrógeno,

383043



Y^1 es alquilo inferior, halógeno, hidroxilo o hidrógeno, X es metilo o halógeno, e Y es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno.

En los compuestos particularmente preferidos obtenidos

5. mediante el procedimiento de la presente invención, X es metilo, R es hidrógeno o metilo, y X^1 , Y e Y^1 son todos hidrógeno. Un compuesto especialmente preferido, teniendo en cuenta sus propiedades farmacéuticas muy favorables, es 1-(α -metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea; se ha comprobado que el
10. isómero que tiene la agrupación (d- α -metil-fenetilo) es más eficaz que el isómero que tiene la agrupación (l- α -metil-fenetilo).

La presente invención provee el siguiente procedimiento para la preparación de los compuestos de la precedente fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables; en las siguientes fórmulas X, X^1 , Y, Y^1 y R están de acuerdo con lo

15. definido para la fórmula I.

- El procedimiento de esta invención para la preparación de los compuestos de la fórmula I comprende hacer reaccionar un derivado reactivo de un ácido carbámico:
- 20.

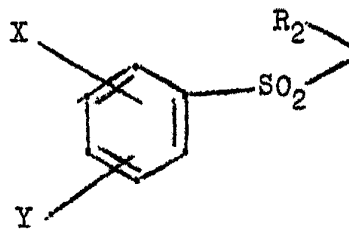


con un compuesto amino:

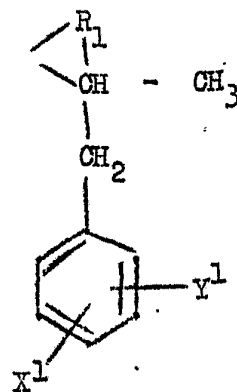


- o un derivado reactivo del mismo, en que una de E^1 y E^2 representa:
- 25.

383043



5. y la otra representa:

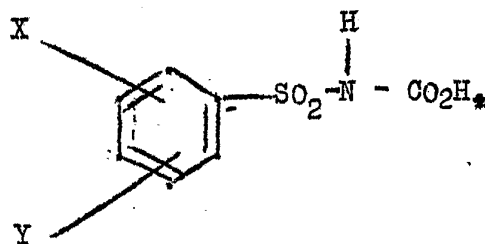


10.

y donde R_1 representa hidrógeno, metilo o un grupo separable por hidrogenólisis y R_2 representa hidrógeno o un grupo separable por hidrogenólisis.

15.

Una de las formas de llevar a la práctica este procedimiento comprende la reacción de un derivado reactivo de un ácido carbanico de la fórmula:

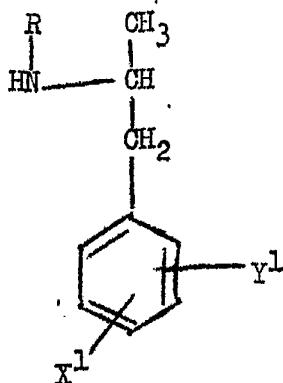


(II)

20.

con una amina de la fórmula:

383043

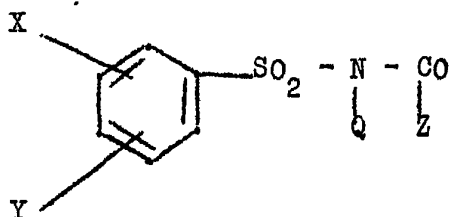


(III)

5.

El derivado reactivo del ácido carbámico de la fórmula II es de preferencia una amida N-no sustituida del mismo, un éster del mismo, o el correspondiente isocianato, por ejemplo

10. un compuesto de la fórmula:



(IIA)

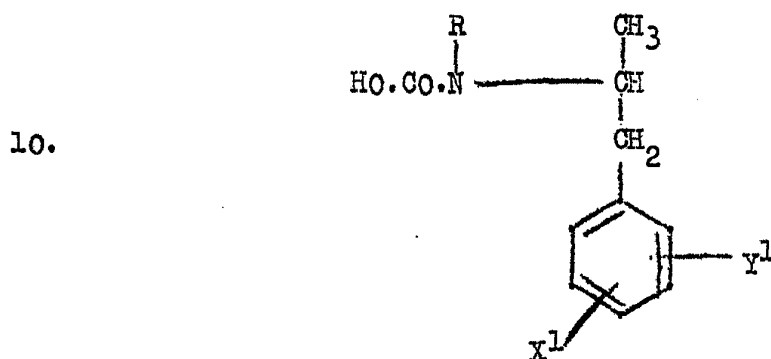
15. donde ya sea Q es hidrógeno y Z es alcoxilo o $-\text{NH}_2$, o bien Q y Z representan conjuntamente otro enlace N-C. Corresponde observar sin embargo, que cuando el derivado reactivo es un isocianato (es decir cuando Q y Z representan conjuntamente otro enlace N-C), y se requiere un compuesto en el cual Y e Y^1 es
20. un grupo hidroxilo, se deberá proteger el grupo hidroxilo durante la reacción y subsiguientemente liberarlo. El grupo protector es de preferencia un grupo al cual se puede separar bajo condiciones suaves, y especialmente mediante hidrogenación suave, por ejemplo un grupo benciloxicarbonilo o un grupo bencilo.
25. Resulta ventajoso hacer reaccionar el derivado reacti-

383043

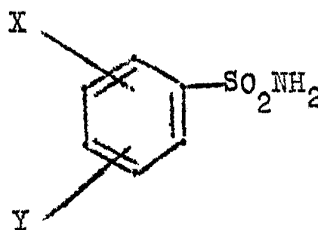


vo del éster de ácido carbámico con cantidades equivalentes y levemente en exceso de la amina de acuerdo con técnicas análogas a las de la técnica anterior, por ejemplo J. Org. Chem., 23, p. 927 (1958).

5. Una segunda forma de poner en práctica este procedimiento comprende la reacción de un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula:



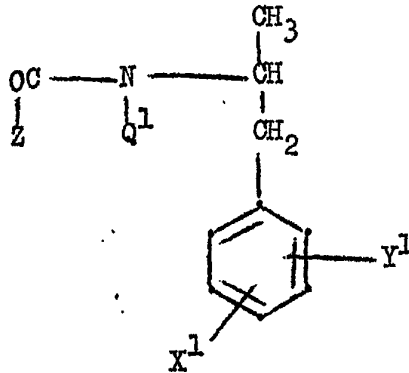
15. con una sulfonamida de la fórmula:



o con un derivado reactivo de la misma.

20. El derivado reactivo del ácido carbámico es de preferencia una amida N-no sustituida del mismo, un éster del mismo, o el correspondiente isocianato, por ejemplo un compuesto de la fórmula:

383043



5.

- donde ya sea Q^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y Z es alcoxilo o $-\text{NH}_2$, o bien Q^1 y Z representan conjuntamente otro enlace N-C. Sin embargo, corresponde observar que, cuando el derivado reactivo es un isocianato (es decir cuando Q^1 y Z representan conjuntamente otro enlace N-C), y se requiere un compuesto en el cual Y ó Y^1 es un grupo hidroxilo, se deberá proteger el grupo hidroxilo durante la reacción, por ejemplo de acuerdo con lo descripto más arriba para la primera forma de llevar a la práctica el procedimiento, y al cual subsiguientemente se libera.

15. Cuando se utiliza un derivado reactivo de la sulfonamida, dicho derivado reactivo es de preferencia una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio.
20. De preferencia se lleva a cabo la precedente reacción de un derivado reactivo de un ácido carbámico con un compuesto amino (o un derivado reactivo del mismo) calentando conjuntamente los reactivos, por ejemplo fundiéndolos, o calentándolos en presencia de un solvente orgánico inerte, por ejemplo benceno, o tolueno, xileno, dimetil formamida o acetonitrilo.
25. De preferencia se lleva a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 80 a 180° C. y más preferiblemente de apróxi-

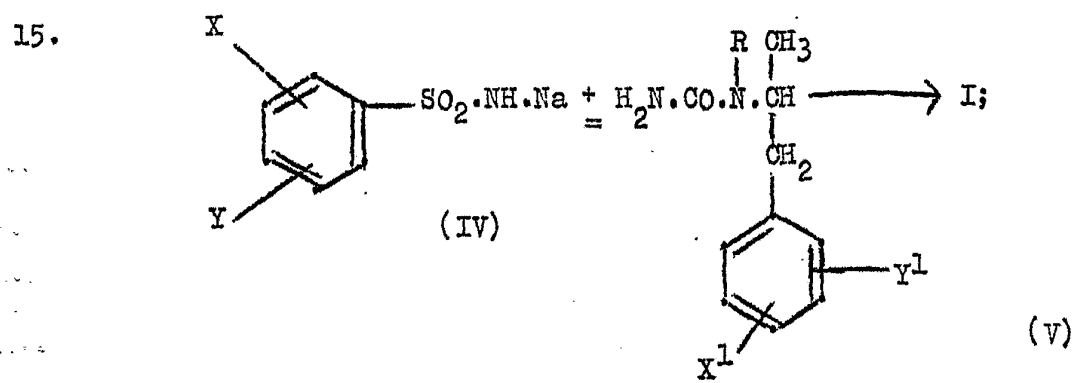


383043

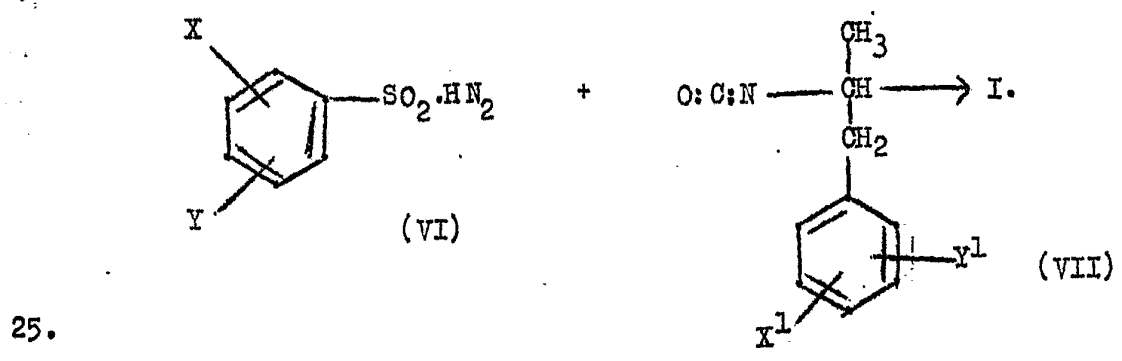
madamente 80 a 155° C., y convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente (cuando se le usa).

Después de la condensación, se puede separar el solvente (si estuviera presente) mediante destilación o filtración, y se disuelve el producto en un solvente apropiado, por ejemplo alcohol caliente o éter. Se efectúa entonces la purificación mediante técnicas comunes y, si así fuera conveniente, se convierte el producto a su sal de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio, mediante técnicas comunes de salificación.

A la segunda forma de poner en práctica este procedimiento se lleva a cabo en una forma particularmente conveniente ya sea condensando la sal de sodio de una sulfonamida con un derivado de urea:



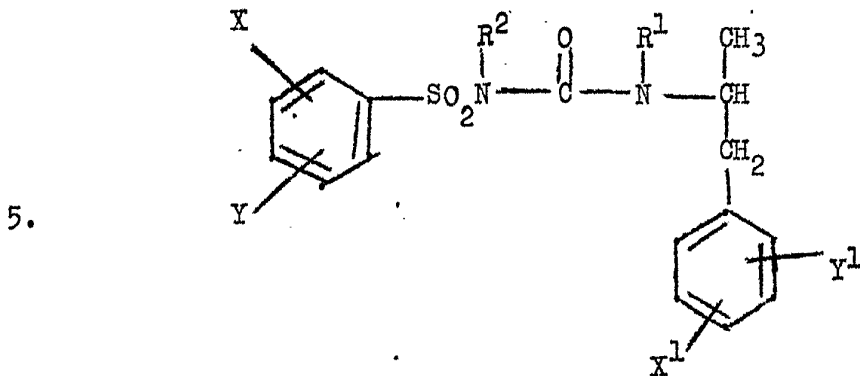
20. o bien condensando la sulfonamida misma con un isocianato:



383043



Cuando el producto de condensación es un compuesto de la fórmula:



donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o un grupo que separable mediante hidrogenólisis, y R² repre-

10. senta un átomo de hidrógeno o un grupo separable mediante hidrogenólisis, representando por lo menos una de R¹ y R² un grupo separable mediante hidrogenólisis, este compuesto puede ser transformado en un compuesto de la fórmula I por hidrogenación catalítica, de preferencia mediante paladio sobre carbón. Los grupos hidrogenolizables preferidos son bencilo, benciloxilo o benciloxicarbonilo.
- 15.

Luego se puede convertir un compuesto de la fórmula I, preparado mediante el precedente procedimiento, a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, mediante métodos comunes, por ejemplo por reacción con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

20.

De preferencia se utiliza los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables en medicina en su forma levorrotatoria, aunque se puede utilizar ya sea la forma dextrorrotatoria o un racemato. En la práctica se prefiere preparar los compuestos ópticamente activos mediante el

25.

383043



uso de un reactivo ópticamente activo (por ejemplo d-anfetamina). Sin embargo, cuando se obtiene una mezcla racémica, se resuelve fácilmente la mezcla mediante técnicas comunes.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 1

1-(d-~~l~~-metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

10. Lentamente y con agitación se agrega 5 g. de d-anfetamina en 35 ml de tolueno a 7,5 g. de N-p-toluensulfonil-carbamato de etilo en 75 ml de tolueno. Se somete la mezcla a reflujo durante 3 hr, se separa el solvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en alcohol caliente. Con buena agitación se vierte la solución caliente de alcohol
15. en 10 ml de ácido clorhídrico al 5% y se separa el producto por filtración, se le lava con agua y se le recristaliza en acetona de modo de obtener 1-(d-~~l~~-metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea, punto de fusión 180-181^o C., [α]_D²⁶ -33^o (C=2%, dioxano).

EJEMPLO 2

1-(d-~~l~~-metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

20. A una solución de 7 g. de d-anfetamina en 200 ml. de tolueno se agrega gota a gota y con agitación una solución de 9,8 g, de isocianato de p-metilfenilsulfonilo en 75 ml de
25. tolueno. Se calienta sobre baño de vapor durante 30 min., se enfría y se separa por filtración el residuo, se le lava con agua y se le recristaliza en acetona de modo de obtener 1-(d-

383043



α -metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea, punto de fusión 180-181° C., $[\alpha]_D^{26}$ -33° (C = 2%, dioxano).

EJEMPLO 3

d-1-Metil-1-(α -metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

5. Se enfria a 10° C, una solución de 80 g de d-desoxiefedrina en 1 lt de benceno seco y con buena agitación y a través de 15 min. se agrega 56 g de isocianato de p-toluensulfonilo en 200 ml de benceno seco. La temperatura de la mezcla aumenta hasta aproximadamente 30° C. y se continúa la
10. agitación sin enfriamiento hasta que disminuye a la temperatura ambiente. Durante 2 hr. se calienta la mezcla entre 65 y 70° C., después de lo cual se la enfria a 10° C, y se la extrae sucesivamente en 350 ml de ácido clorhídrico frío al 5%, 50 ml de la misma solución, 50 ml de agua y 20 ml de bicarbonato de sodio al 5 %. Se evapora el benceno bajo presión
15. reducida y al residuo levemente gomoso se le recrystaliza en 100 ml de acetonitrilo. El rendimiento de producto cristallino blanco de este ejemplo es 70 g., punto de fusión 145-149° C., $[\alpha]_D^{26}$ +13,2° (C=2%, etanol).
20. Se puede preparar los siguientes compuestos sustituyendo los reactivos anfetamina o desoxiefedrina y carbonato o isocianato, de los precedentes Ejemplos 1 a 4, por los reactivos apropiados y siguiendo sustancialmente los procedimientos delineados en dichos ejemplos:
25. 1-(α -metil-fenetil)-3-(m-tolilsulfonil)-urea, punto de fusión 147-149° C., $[\alpha]_D^{26}$ 3,9° (C=2%, dioxano);
1-(α -metil-fenetil)-3-(3,4-dimetil-bencenosulfonil)-urea, punto de fusión 177-178° C., $[\alpha]_D^{26}$ -4,2° (C=1%, dime-



383043

til formamida);

1-(α -metil-fenetil)-3-(p-metoxibencensulfonil)-urea,
punto de fusión 139-141° C., $[\alpha]_D^{26}$ -5,6° (C=1%, acetona);

5. 1-(α -metil-fenetil)-3-(p-etilbencenosulfonil)-urea,
punto de fusión 162-163° C., $[\alpha]_D^{26}$ -6,5° (C=1%, dimetil formamida); y

1-(α -metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea, punto de fusión 158-159,5° C. (racemato).

EJEMPLO 4

10. 1-(α -metil-p-bromofeniletal)-3-(toluen-p-sulfonil)-urea.

A una solución de 2,2 g. de α -metil-p-bromofenil-etil-
amina en 50 ml de dioxano se agrega 2,4 g de toluen-p-sulfo
nil-urea. Se somete la mezcla a reflujo durante 2 hrs., y
se agrega entonces lentamente, con agitación, 150 ml de agua
15. para precipitar 1-(α -metil-p-bromofeniletal)-3-(toluen-p-
-sulfonil)-urea.

Se separa este compuesto por filtración, se le lava
con agua y se le recristaliza en acetona.

EJEMPLO 5

20. 1-(α -metil-3,4-diclorofeniletal)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

Durante 3 hrs. se calienta sobre baño de vapor una
mezcla de 2,3 g. de isocianato de α -metil-3,4-diclorofenile-
tilo y 1,7 g. de toluen-p-sulfonamida en 30 ml. de tolueno.
Se trabajo la mezcla de acuerdo con lo descrito en el Ejem-
25. plo 1 de modo de obtener 1-(α -metil-3,4-diclorofeniletal)-
-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

383043



EJEMPLO 6

1-(d- α -metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

5. A 70° C. y bajo presión (3 atmósferas) se hidrogena una solución de 4,2 g. de 1-(d- α -metil-fenetil)-1-bencil-3-(p-tolilsulfonil)-urea en alcohol en presencia de 0,5 g. de paladio al 10% sobre carbón. Cuando ya no se absorbe más hidrógeno, se filtra la mezcla, se lava con alcohol caliente el paladio sobre carbón, se concentra la solución alcohólica caliente y se la vierte en 10 ml. de ácido clorhídrico al 5%. De acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1 se purifica el precipitado, 1-(d- α -metil-fenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

15. Se pone en práctica el método de tratar un mamífero viviente, por arritmia cardíaca, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una 1-(α -metilfenetil)-3-bencensulfonil-urea de la precedente fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Se puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto mediante técnicas comunes que ya son conocidas. Una de estas técnicas de laboratorio es el ensayo de arritmia inducida por digital en el perro, en que se anestesia perros de razas indefinidas, de uno u otro sexo, con 35 μ g/kg. de pentobarbital sodio, endovenoso. Se canula una vena y arteria femorales para infusiones de drogas y para el registro de la presión sistémica, respectivamente. Se prepara también al perro para registrar electrocardiogramas del conductor II de la pata.

Después de un período de estabilización durante el cual se sigue la presión sanguínea sistémica y el electrocardiograma, se administra una dosis de 35 μ g/kg de digital, por



vía endovenosa. Si no se produce anomalía de conducción en la forma de las arritmias nodales o ventriculares, se administra una segunda dosis de 35 μ /kg de digital. Se administra esta dosis de digital cada 15 min hasta que se desarrolla una

5. arritmia y que perdura por lo menos 30 min. Se administra entonces la droga experimental por vía endovenosa para tratar de normalizar el electrocardiograma anormal. Como patrones de referencia se utiliza quinidina o propranolol.

10. De acuerdo con este ensayo, como así también otras técnicas de ensayo (por ejemplo fibrilación eléctricamente inducida), se determina que los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención provocan un efecto antiarrítmico en pequeños mamíferos a una dosis de 2 a 50 mg/kg, de peso del cuerpo. Se comprueba también que los com-
15. puestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención resultan especialmente útiles para la prevención e inversión de arritmias ventriculares.

20. Como agente antiarrítmico resulta particularmente útil el compuesto 1-(α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea, que se comprueba que es especialmente útil en el tratamiento de arritmia supraventricular. Según se puede ver de acuerdo con los resultados ilustrados en la Tabla I, este compuesto resulta particularmente eficaz a un nivel de dosis de 5 mg/kg. de peso del cuerpo. Otro compuesto particularmente
25. eficaz es 1-metil-1-(α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea. Ambos compuestos son más eficaces en la forma (d- α -metilfenetilo) que, para la 1-(d- α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea, es la forma levorrotatoria, y para la l-me-

383043



til-1-(d- α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea es la forma dextrorrotatoria.

TABLA I

RESUMEN DE LA ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DE 1-(α -METILFENETIL)-3-

5. (p-TOLILSULFONIL)-UREA Y PROPRANOLOL EN LA TOXICIDAD DEL DIGITAL.

	<u>Tratamiento endovenoso (1)</u>	<u>% pulsaciones anormales</u>	<u>Duración de la respuesta</u>
	Testigo	80-95	30 min.
	Droga experimental		
10.	1 mg/kg	Sin cambios	-
	2 mg/kg.	50	60 min.
	5 mg/kg.	10	120 min.
	10 mg/kg.	70	60 min.
	Propranolol		
15.	1 mg/kg.	50	30 min.
	2 mg/kg.	50	30 min.

(1)

Cada dosis es ensayada por lo menos tres veces. Se utiliza siete perros para el estudio.

El método para la prevención de los síntomas de angina pectoris (es decir intenso dolor subesternal, disnea y cambios hipóxicos en el electrocardiograma del conductor de la pata, por ejemplo depresión del segmento S-T, como así también otros factores conocidos asociados con angina pectoris) se pone en práctica administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una 1-(α -metilfenetil)-3-bencensulfonil-urea de la precedente fórmula I, o una sal farmacéuticamente acep-

383043



table de la misma. La dosis terapéuticamente eficaz para el tratamiento de angina pectoris se determina mediante procedimientos modificados de Rona y Stanton para producir necrosis cardíaca en ratas, en la siguiente manera.

5. Se utiliza exclusivamente ratas Charles River machos, de no menos de 200 g. Se acondiciona los animales por lo menos una semana antes de administrar cualquier droga. Se separa animales de edades y pesos de cuerpo comparables, en grupos testigo y experimental y se les proporciona alimentos y agua comunes de laboratorio ad libitum. La droga provocadora es 80 mg/kg. de di-isoproterenol (a la cual en lo que sigue se denominará ISU) inyectados subcutáneamente una vez por día durante 2 días. El grupo testigo recibe una inyección del mismo volumen de solución salina fisiológica por la misma vía.
10. El grupo experimental recibe una dosis apropiada del compuesto de ensayo intraperitonealmente u otralmente 2 días antes del comienzo de la inyección de ISU. Se inicia el ISU al tercer día del régimen de la droga, y se administra ambos agentes a sus respectivos grupos durante los dos días siguientes. Se administra la droga experimental bajo la forma de dos dosis igualmente divididas cada día; en los días tercero y cuarto se le administra 30 min. antes y 30 min. después del ISU. Un cuarto grupo de ratas recibe ISU, subcutáneamente, además de 250 μ g/kg. de nitroglicerina bajo la forma de una gota de solución sobre las membranas mucosas orales a los 5, 30, 60 y 90 min. después de la provocación con el ISU. El grupo con nitroglicerina determina la sensibilidad de cualquier camada determinada de ratas a este agente anti-angina patrón. Se

383043



registra los pesos del cuerpo inicial y final de todos los animales, y se los sacrifica entonces 24 hrs. después de la segunda inyección de ISU. Se quita el corazón de cada animal, se le seca, se le pesa y se le clasifica con respecto al grado de necrosis. Se examina cuatro áreas del corazón con respecto a lesiones, la cúspide, el septum interventricular, el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho. Se utiliza un sistema de clasificación de 0 a 4 en la siguiente manera:

10. 0 = sin lesiones
- 1 = moteado de la cúspide y del ventrículo izquierdo distante
- 2 = Areas necróticas bien demarcadas en la cúspide
- 3 = gran necrosis similar a infarto en el ventrículo izquierdo que se extiende hasta el septum intraventricular
- 4 = gran necrosis similar a infarto que involucra ambos ventrículos y el septum intraventricular.

15. Se puede también usar clasificaciones a 0,5, 1,5, 2,5 y 3,5 grados de severidad. Se determina una clasificación de necrosis término medio para cada grupo y se calcula una protección porcentual.

 Después de recoger estos datos, se completa una evaluación mediante el uso de técnicas modernas de análisis estadístico. Utilizando estas técnicas se ha proyectado un programa que computa el porcentaje de peso del corazón con respecto al peso del cuerpo, y la media, variante, desviación con respecto al patrón y error común de estos porcentos. Se lleva a cabo análisis unilateral de variación en clasificaciones entre grupos de la necrosis para evaluación estadística.



383043

De acuerdo con este ensayo, como así también por comparación con otros compuestos de la técnica anterior que son útiles en el tratamiento de angina pectoris, se ha comprobado que los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la

5. presente invención ejercen su efecto antiangina (en pequeños mamíferos) dentro de la gama de dosis de aproximadamente 10 a 50 mg/kg. de peso del cuerpo, siendo 20 mg/kg. la dosis oral preferida.

- En una manera similar, mediante técnicas y procedimientos de ensayo ya conocidos, se mide la gama de dosis para la prevención de la pérdida de la actividad de enzima oxalotransaminasa glutámica en tejido cardíaco. De acuerdo con estos procedimientos se determina que los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención son eficaces (en pequeños mamíferos) en la gama de aproximadamente 10 a 40 mg/kg. de peso del cuerpo (oralmente), prefiriéndose 20 mg/kg.
10. tos de ensayo ya conocidos, se mide la gama de dosis para la prevención de la pérdida de la actividad de enzima oxalotransaminasa glutámica en tejido cardíaco. De acuerdo con estos procedimientos se determina que los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención son eficaces (en pequeños mamíferos) en la gama de aproximadamente 10 a 40 mg/kg. de peso del cuerpo (oralmente), prefiriéndose 20 mg/kg.

- Naturalmente, la dosis final de los compuestos de la presente invención dependerá de la severidad, del estado y de las características individuales de cada caso y finalmente la determinará el diagnosticador mediante el uso de parámetros normalizados y reconocidos para esta finalidad.
20. Naturalmente, la dosis final de los compuestos de la presente invención dependerá de la severidad, del estado y de las características individuales de cada caso y finalmente la determinará el diagnosticador mediante el uso de parámetros normalizados y reconocidos para esta finalidad.

- De acuerdo con el resultado de las técnicas de ensayo para la determinación de (a) actividad antiaritmica, (b) actividad antiangina y (c) prevención de la pérdida de actividad de enzima oxalotransaminasa glutámica en tejido cardíaco, resulta evidente que la 1-(α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea es un compuesto particularmente eficaz y deseable para
25. De acuerdo con el resultado de las técnicas de ensayo para la determinación de (a) actividad antiaritmica, (b) actividad antiangina y (c) prevención de la pérdida de actividad de enzima oxalotransaminasa glutámica en tejido cardíaco, resulta evidente que la 1-(α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea es un compuesto particularmente eficaz y deseable para

383043



- el tratamiento de mamíferos para estas condiciones. En efecto, este compuesto demuestra un índice terapéutico tan significativamente superior y características de uso tan superiores, con relación a la mayoría de los otros miembros de los
5. compuestos de la precedente fórmula I, que existe una razón adecuada para su clasificación separada. Además, cuando se mide sus características de uso aplicado con respecto a los compuestos de la técnica anterior ya conocidos como útiles para indicaciones aquí fijadas, resulta bastante evidente que
10. la 1-(α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea es en efecto un agente terapéutico de utilidad única. Corresponde también observar que la forma levorrotatoria de este compuesto es superior tanto a la forma dextrorrotatoria como a la mezcla racémica de este compuesto. Por consiguiente, de los compuestos
15. obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, la 1-(d- α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea (es decir el compuesto producido de acuerdo con el Ejemplo 1), resulta especialmente deseable para las indicaciones terapéuticas aquí indicadas. Otro compuesto que se comprueba que es particularmente útil para los efectos terapéuticos mencionados más
20. arriba es la 1-metil-1-(α -metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

En su función como compuestos terapéuticamente útiles, los compuestos son ventajosamente administrados al animal

25. huésped como composiciones farmacéuticas, es decir en mezcla con un vehículo o excipiente farmacéutico aceptable que es apropiado para administración enteral o parenteral, constituyendo normalmente dicho vehículo una proporción principal

383043



de la mezcla. Estas preparaciones pueden afectar formas de unidad de dosis sólidas tales como por ejemplo tabletas, cápsulas y supositorios, o formas líquidas como por ejemplo elixires, emulsiones y preparaciones inyectables en ampollas.

- 5. En la formulación de preparaciones farmacéuticas se puede utilizar sustancias tales que no reaccionen con la sustancia activa, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, carbonato de calcio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, glicoles polialquílicos, jalca de petróleo y similares. Las preparaciones farmacéuticas contienen de preferencia entre 0,1 y 50% en peso de ingrediente activo.

- 15. En los siguientes ejemplos de formulaciones de acuerdo con la presente invención, el ingrediente activo es 1-(d-~~α~~-metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea, aunque se comprenderá que se la puede sustituir, si así fuera conveniente, por otros ingredientes activos de acuerdo con la presente invención.

Formulación para tabletas

- 20. La siguiente formulación permite la producción de 1000 tabletas.

	<u>Gramos</u>
(1) 1-(d- α -metoxifenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea	25
(2) Lactosa, U.S.P.	181
25. (3) Almidón de maíz, U.S.P.	92,5
(4) Estearato de magnesio	1,5

Se granula cuidadosamente una mezcla de 72,5 g. de almidón de maíz y la lactosa con una pasta que se prepara disol-

383043



viendo 20 g. de almidón de maíz en 100 ml de agua destilada caliente. Se seca la granulación resultante entre 40 y 45° C. y se la hace pasar a través de un tamiz de malla N° 16. A la granulación secada y tamizada se agrega una mezcla del

5. ingrediente activo (1) y el estearato de magnesio. Se mezcla íntimamente y se prensa entonces en tabletas de 500 mg. cada una.

Formulación para cápsulas

La siguiente formulación permite la producción de

10. 1000 cápsulas.

	<u>Gramos</u>
(1) 1-(d- α -metilfenetil)-3-(p-tolil-sulfonil)-urea	25
(2) Lactosa	273,5
(3) Estearato de magnesio	1,5

15. Se mezcla el ingrediente activo (1) con la lactosa y se introduce mezclando en el estearato de magnesio. Se llena cápsulas de gelatina dura con 300 mg cada una de la mezcla de modo de producir cápsulas que contienen 25 mg. de 1-(d-~~α~~-metilfenetil)-3-(p-tolilsulfonil)-urea.

20. Formulación parenteral

La siguiente formulación permite la producción de 1000 frascos cada uno de los cuales contiene 10 mg. de ingrediente activo.

(1) 1-(d- α -metilfenetil)-3-(p-tolil-sulfonil)-urea	10,0 g
25. (2) Fosfato de potasio monobásico	6,0 g
(3) Agua para inyección, U.S.P. c.s.p.	1,0 lt.

Se disuelve los ingredientes (1) y (2) en aproximada-

383043



mente 80% del volumen del agua y se filtra la solución resultante.

Al filtrado se agrega suficiente agua para lograr un volumen de 1000 ml.

- 5. Se filtra la solución en forma estéril y se introduce asépticamente porciones de 1 ml., de la solución así preparada, en frascos de 2 ml. y luego se liofiliza.

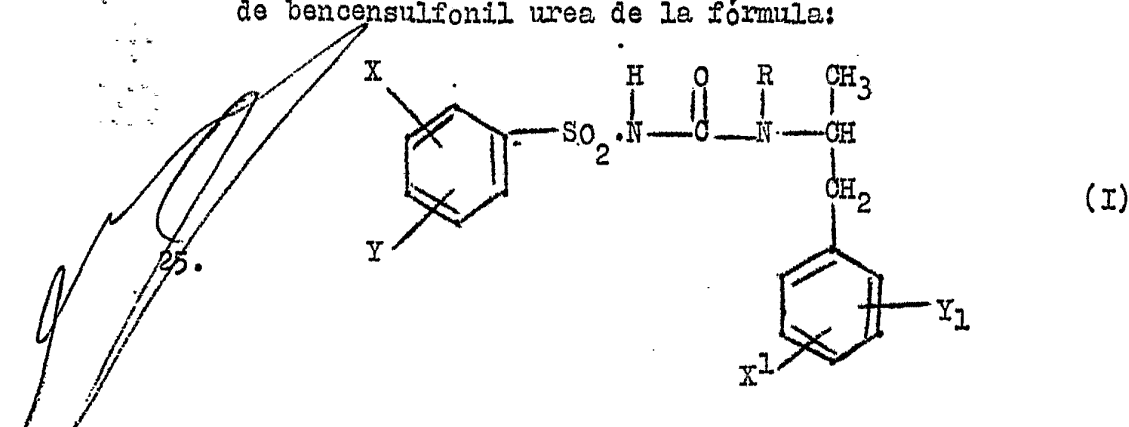
- 10. Después de haberse secado la torta liofilizada, se tapona asépticamente los frascos con tapones de goma y se los sella.

Las formas unitarias de dosis contienen de preferencia 2 a 100 mg., y más preferiblemente 5 a 50 mg., del ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

- 15. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales 853.504 del 27.8.69 y 877.000 del 14.11.69 y brasileña nº 215.393 del 19.12.69.

- 20. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos de bencensulfonil urea de la fórmula:

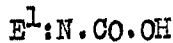


383043



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en que X y X¹ son un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, metilo, metoxilo y halógeno, Y e Y¹ son un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior y halógeno, y R es un

- 5. miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno y metilo; con la previsión que cuando una de X e Y representa p-cloro y la otra es hidrógeno, o cuando ambas X e Y representan hidrógeno, entonces por lo menos una de R, X¹ y X² es diferente de hidrógeno, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula

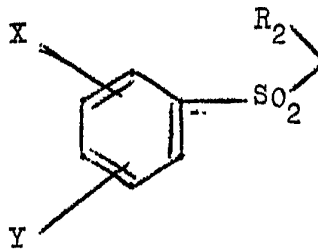


- 15. con un miembro seleccionado de la serie que consiste en un compuesto amino de la fórmula



y un derivado reactivo del mismo, en que una de E¹ y E² representa:

20.

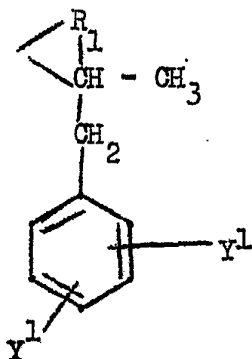


y la otra representa:

383043



5.



en que X, Y, X¹ e Y¹ estén de acuerdo con lo definido más arriba; R₁ es un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno, metilo y un grupo separable por hidrogenólisis y R₂ es un miembro seleccionado de la serie que consiste en hidrógeno y un grupo separable por hidrogenólisis someter a una reacción de hidrogenólisis un compuesto así obtenido, en el que por lo menos uno de los radicales R₁ y R₂ es un grupo hidrogenolizable; y aislar el compuesto resultante de la fórmula I como tal.

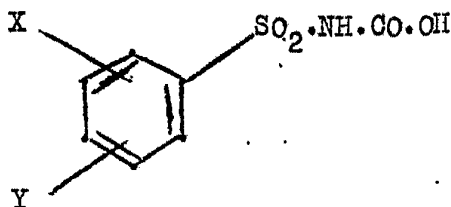
10.

15.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende aislar el compuesto resultante de la fórmula I en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula:



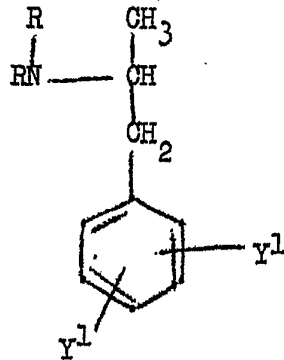
25.

con una amina de la fórmula



383043

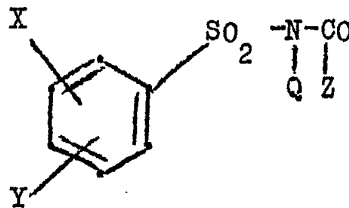
5.



donde X, X¹, Y, Y¹ y R están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido carbámico es un miembro seleccionado de la serie que consiste en un éster del mismo, una amida N-no sustituida del mismo, y el correspondiente isocianato, bajo la condición de que, cuando se utiliza un isocianato, y se requiere un compuesto en el cual Y o Y¹ es un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo queda protegido durante la reacción y subsiguientemente se le libera.
- 15.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido carbámico tiene la fórmula:
- 20.



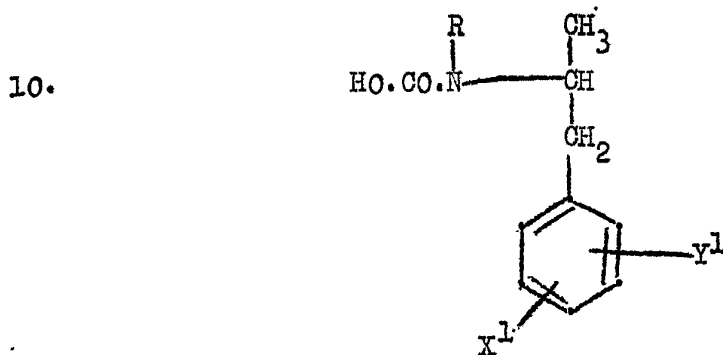
25. donde X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, y ya sea Q es hidrógeno y Z es alcóxido ó -NH₂,

383043

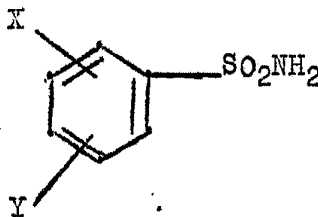


o bien Q y Z representan conjuntamente otro enlace N-C, bajo la condición de que, cuando Q y Z representan conjuntamente otro enlace N-C, y se requiere un compuesto en el cual Y ó Y¹ es un grupo hidroxilo, se protege el grupo hidroxilo durante la reacción y subsiguientemente se le libera.

5. 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula:



15. con un miembro seleccionado de la serie que consiste en una sulfonamida de la fórmula:



20. y un derivado reactivo de la misma, en que X, X¹, Y, Y¹ y R están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido carbámico es un miembro seleccionado de la serie que consiste en

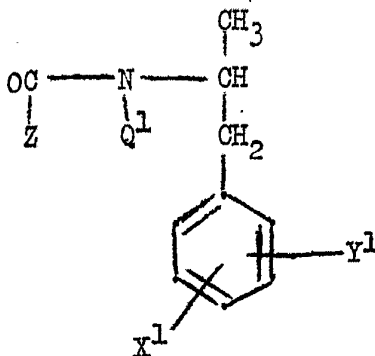


un éster del mismo, una amida N-no sustituida del mismo, y el correspondiente isocianato, bajo la condición de que, cuando se usa un isocianato y se requiere un compuesto en el cual Y ó Y¹ es un grupo hidroxilo, se protege el grupo hidro-

5. xilo durante la reacción y subsiguientemente se le libera.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido carbámico tiene la fórmula:

10.



15. donde X¹ e Y¹ están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, y ya sea Q¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Z es alcoxilo o -NH₂, o bien Z y Q¹ representan conjuntamente otro enlace C-N, bajo la condición de que, cuando Z y Q¹ representan conjuntamente otro enlace C-N, y se requiere un compuesto en el cual Y ó Y¹ es un grupo hidroxilo, se protege el grupo hidroxilo durante la reacción y subsiguientemente se le libera.

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque el derivado reactivo de la sulfonamida es una sal de metal alcalino.

25.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la sal es una sal de sodio.

383043



11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, caracterizado porque se calienta conjuntamente los reactivos.

5. 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque se funde conjuntamente los reactivos.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se calienta conjuntamente los reactivos en presencia de un solvente orgánico inerte.

10. 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque el solvente es un miembro seleccionado de la serie que consiste en benceno, tolueno, xileno, dimetil formamida y acetonitrilo.

15. 15. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizado porque se efectúa el calentamiento a la temperatura de reflujo del solvente.

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque se efectúa el calentamiento a una temperatura de aproximadamente 80 a 155° C.

20. 17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque por lo menos una de R¹ y R² representan un miembro seleccionado de la serie que consiste en un grupo bencilo, benciloxilo y benciloxicarbonilo, que es separable por hidrogenólisis.

25. 18. Procedimiento para la preparación de compuestos de benzensulfonil urea.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 29 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

- 29 -

383043



Madrid, a 26 de Agosto 1970

p.a.

JAIMESERRA

P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA