

389358



RAN 4371/24

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>07</u>	<u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>H</u>

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(2-ENDO-HIDROXI-3-ENDO-BORNIL)-3-(ALQUILO INFERIOR-FENILSULFONIL)-UREAS" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar 1-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-3-(alquilo inferior-fenilsulfonil)-ureas por reacción de 3-endo-amino-bornil con la respectiva alquilo inferior-fenilsulfonilurea en presencia de un disolvente.

5.

En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo" denota preferentemente un grupo alquílico inferior de cadena lineal o ramificada, el cual contiene de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.

10.

Ejemplos de las alquilfenilsulfonilureas utiliza-

POOR
QUALITY

3893581



das como reactivos son: la para-tolilsulfonilurea, la orto-tolilsulfonilurea, la meta-tolilsulfonilurea, la para-etilfenilsulfonilurea y la para-propilfenilsulfonilurea.

5. En el procedimiento de este invento, para la mezcla de los reactivos puede emplearse el orden de sucesión que sea conveniente. De preferencia, la alquilfenilsulfonilurea debe hallarse en la mezcla reaccional en cantidad a lo menos equimolar con el 3-endo-amino-borneol, aunque pueden utilizarse cantidades mayores o menores de la alquilfenilsulfonilurea.

10. La reacción se efectua en condiciones apropiadas, las cuales incluyen la utilización de un disolvente tal como se describe más adelante. Por lo general, después de haber introducido en la mezcla reaccional el 3-endo-amino-borneol y la alquilo inferior-fenilsulfonilurea, se procede a la reacción a temperatura en el intervalo desde la del ambiente más o menos hasta unos 100°C. La reacción puede efectuarse convenientemente a temperatura del orden de unos 50°C a unos 100°C. No obstante, de preferencia la reacción se efectúa a temperatura en el intervalo desde unos 75°C hasta unos 85°C. Aunque el tiempo necesario para completar la reacción varia según la cantidad de los reactivos y la temperatura de reacción, por lo general se precisan de unas 2 a 25 horas. De preferencia, se deja proseguir la reacción hasta que la mezcla reaccional cesa prácticamente de desprender amoníaco, producto secundario. De conveniencia, una corriente de nitrógeno facilita la eliminación del amoníaco formado en el curso de la reacción, con lo que se abrevia el tiempo de reacción.



5. El procedimiento de este invento se realiza en presencia de un disolvente tomado del grupo constituido por el isopropanol, el acetonitrilo, el dioxano, la piridina, el acetato de etilo y el 1,2-dimetoxietano. De éstos se prefieren el isopropanol, el acetonitrilo y el acetato de etilo y se da la máxima preferencia al acetonitrilo y el acetato de etilo. La cantidad de disolvente que ha de utilizarse no es crítica. No obstante, por lo general se utiliza disolvente suficiente para permitir la agitación eficaz de la mezcla.

10.

15. Terminada la reacción, el producto deseado del procedimiento de este invento, o sea la 1-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-3-(alquilfenilsulfonil)-urea, puede aislarse de la mezcla reaccional por cualquier método corriente; por ejemplo, mediante concentración, extracción, cristalización, etc. Las 1-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-3-(alquilfenilsulfonil)-ureas pueden, en alternativa, designarse, por ejemplo, como 1-(alquilfenilsulfonil)-3-(2-endo-hidroxi-3-endo-D-bornil)-ureas.

20.

En una modalidad preferida del invento, se hace reaccionar (D)-3-endo-amino-borneol con para-tolilsulfonil-urea, a fin de obtener 1-[(1R)-2-endo-hidroxi-3-endo-bornil]-3-(para-tolilsulfonil)-urea.

25.

Las 1-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-3-(alquilfenilsulfonil)-ureas se distinguen por su actividad depresora del azúcar en la sangre en la administración oral. De consiguiente, son útiles como agentes hipoglicémicos o agentes antidiabéticos.



Los ejemplos que siguen ilustran con más detalle el invento. Todas las partes se entienden en peso y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. Se sometió a reflujo y agitación por 19 horas una mezcla que contenía 200 g de (D)-3-endo-amino-borneol, 252 g de para-tolilsulfonilurea y 4 litros de acetonitrilo. La solución resultante, ligeramente turbia, se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente, se sembró, se agitó por una hora y se filtró. Los cristales que se formaron se lavaron con unos 200 a 250 cc de acetonitrilo y, después de secados en vacío, presentaron un peso de 236,1 g y un punto de fusión de 202-203°C.

10. El filtrado de acetonitrilo se concentró hasta sequedad con presión reducida, lo que dio 187,8 g de un polvo blancuzco. Se agitó este material por 24 horas a la temperatura del ambiente con 1100 cc de acetona/agua 1:1, se filtró, se lavó con dos porciones de 150 cc de acetona/agua 1:1 fría (5°C) y se secó en vacío. El rendimiento fue de 120,2 g de cristales blancos y pulverulentos, con punto de fusión de 201,5-202,0°C, para un rendimiento combinado de 356,3 g (82,3% de la teoría) de 1-[(1R)-2-endo-hidroxi-3-endo-bornil]-3-(para-tolilsulfonil)-urea, pura al 99,6% en el análisis de solubilidad de fases; $[\alpha]_D^{25} = +65,4^\circ$ (c = 1 en metanol).

EJEMPLO 2

Cuando de manera análoga a la del Ejemplo 1 se hacen



reaccionar 6,32 g de para-tolilsulfonilurea con 5,00 g de (D)-3-endo-aminoborneol en 100 cc de acetato de etilo, se obtienen 8,2 g de 1-[(1R)-2-endo-hidroxi-3-endo-bornil]-3-(para-tolilsulfonil)-urea (rendimiento, 76%).

5. EJEMPLO 3

Cuando de manera análoga a la del Ejemplo 1 se hacen reaccionar 8,43 g de para-tolilsulfonilurea con 6,68 g de (D)-3-endo-aminoborneol en 84 cc de isopropanol, se obtienen 8,4 g de 1-[(1R)-2-endo-hidroxi-3-endo-bornil]-3-(para-tolilsulfonil)-urea (rendimiento, 58,3%).

EJEMPLO 4

Se calentó en reflujo y con agitación por 8 horas una mezcla que contenía 84,5 g de (D)-3-endo-amino-borneol, 107,5 g de para-toluensulfonil-urea (de punto de fusión 196°C) y 845 cc de acetato de etilo. Se hizo pasar N₂ por el recipiente de reacción con el fin de eliminar el amoníaco desprendido y luego se dejó enfriar la mezcla reaccional hasta unos 40°C y se le añadieron 3,4 litros de éter de petróleo (de punto de ebullición 40-45°C). Se filtró el precipitado, se le lavó con éter de petróleo y se le secó. Se obtuvieron 165,5 g de 1-[(1R)-2-endo-hidroxi-3-endo-bornil]-3-(para-tolilsulfonil)-urea (rendimiento, 90,5%). Después de recristalización en acetona/agua, se obtuvieron 158,8 g (86,7%) de un producto con $[\alpha]_D^{25} = + 65,5^\circ$ (c = 1 en metanol).

389358



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente U.S.A., serial nº 21.181 del 19.3.70.

5.

1. Un procedimiento para preparar 1-(2-endo-hidroxi-3-endo-bornil)-3-(alquilo inferior-fenilsulfonil)-ureas, caracterizado por hacerse reaccionar 3-endo-amino-borneol con una alquilo inferior-fenilsulfonil-urea en presencia de un disolvente tomado del grupo constituido por el isopropanol, el acetonitrilo, el dioxano, la piridina, el acetato de etilo y el 1,2-dimetoxietano.

10.

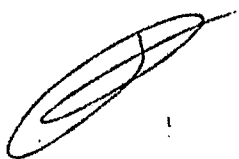
15.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el disolvente es el acetonitrilo o el acetato de etilo.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por efectuarse la reacción a temperatura en el intervalo desde unos 50° hasta unos 100°C.

20.

4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que la alquilo inferior-fenilsulfonil-urea es la para-tolilsulfonilurea y el 3-endo-amino-borneol es el (D)-3-endo-amino-borneol.



= 7 =

389358



5. Un procedimiento para preparar 1-(endo-hidroxi-3-endo-bornil)-3-(alquilo inferior-fenilsulfonil)-ureas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de Marzo de 1971

p.a.

JAIWE ISERIA
p. p.
Firmado: JOSE RODRIGUEZ