



427972

Int. Cl. CO7D/A61K

PATENTE DE INVENCION

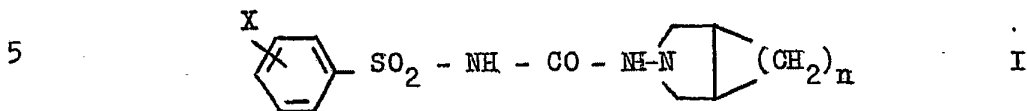
que por veinte años se solicita, a favor de la firma SCIENCE
UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de
nacionalidad francesa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or,
5 SURESNES (Francia) y que ha de recaer sobre "PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION DE N-ARILSULFONIL N'-(AZA-3 BICICLOALQUIL) UREAS".

=====
Memoria Descriptiva

10 El registro de patente de invención que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo
el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento
de preparación de N-arilsulfonil N'-(aza-3 bicicloalquil)
ureas, conforme se describe a continuación.



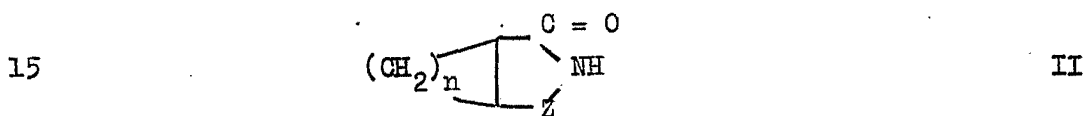
La presente invención tiene por objeto el procedimiento de preparación de N-arilsulfonil N'-(aza-3 bicicloalquil) ureas de fórmula general I:



en la que X representa un átomo de halógeno o un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y n es un número entero de 1 a 3, y de sus sales de adición con

10 ácidos o bases compatibles.

Los derivados de fórmula general I se han preparado reduciendo, por hidrogenación catalítica o mediante diborano, un derivado de fórmula general II:



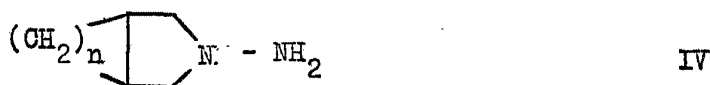
en la que n tiene el significado antes definido y Z representa un radical $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,

20 - nitrosando el aza-3 bicicloalcano así formado de fórmula general III:



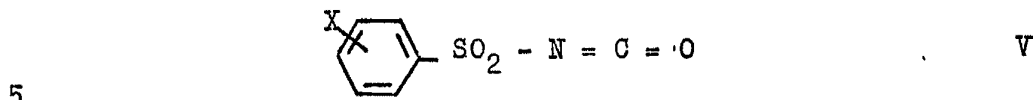
- reduciendo el N-nitroso aza-3 bicicloalcano obtenido, por

25 hidrogenación catalítica o mediante una mezcla de sodio, etanol y amoníaco, a N-amino aza-3 bicicloalcano de fórmula general IV:

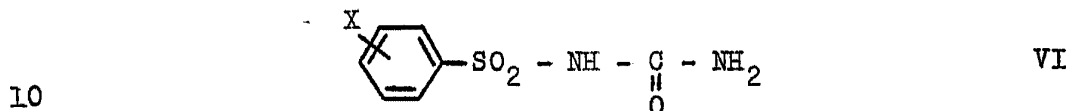




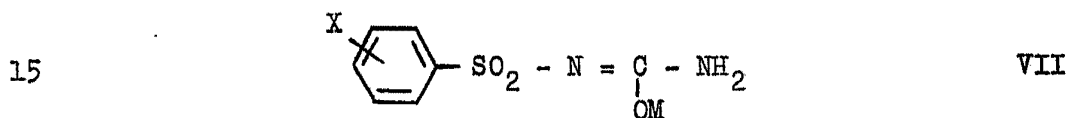
- que seguidamente se condensa, ya sea en forma de base,
con un isocianato de fórmula general V:



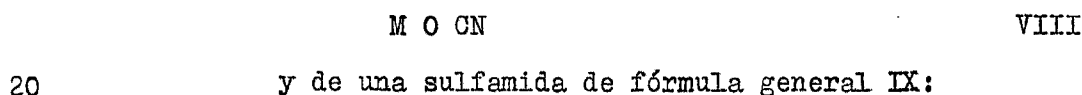
o bien en forma de base o de clorhidrato, con una urea de
fórmula general VI:



o bien en forma de clorhidrato, con una sal alcalina de una
urea de fórmula general VII:



que se prepara in situ a partir de un cianato alcali-
no de fórmula general VIII:

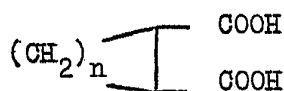


25

teniendo n y X en todas estas fórmulas el mismo signi-
ficado que en la fórmula I y representando M un átomo de me-
tal alcalino tal como sodio o potasio.

La materia prima de la fórmula general II, en la que
Z representa CO, se ha preparado a partir del correspondien-
te ácido cicloalcano dicarboxílico-1,2, de fórmula:

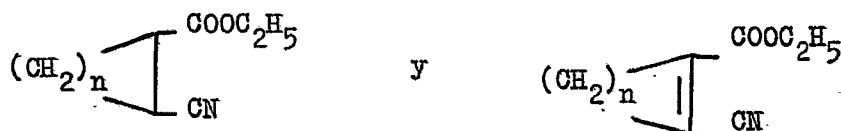
4 JUL.



en la que n tiene el significado antes indicado.

5 La materia prima de fórmula general II, en la que Z representa CH₂, se ha preparado por reducción electrolítica del derivado II, en el que Z representa CO, ó bien por hidrogenación de los ciano-2 cicloalcanos carboxilatos de etilo o de los ciano-2 cicloalcenos-1 carboxilatos de etilo de las

10 respectivas fórmulas generales:



15 en las que n tiene el significado antes indicado, efectuándose la hidrogenación en un disolvente tal como isopropanol, en presencia de amoníaco, con níquel de Raney, bajo una presión de hidrógeno de 17 a 20 kg/cm², a una temperatura comprendida entre 60 y 100°C.

20 Una realización particularmente adecuada de tal procedimiento consiste en efectuar la hidrogenación catalítica del derivado II en un disolvente tal como dioxano, con cromito de cobre al bario, a una temperatura comprendida entre 250 y 300°C, bajo una presión de hidrógeno de 100 a 180 kg/cm², o en efectuar la reducción del derivado II mediante el

25 diborano en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a reflujo. La nitrosación del derivado III se efectúa mediante el nitrito de sodio en fase acuosa.

30 La hidrogenación catalítica de los N-nitroso aza-3 bicicloalcanos se efectúa en fase acuosa con carbón paladiado.



4 JUL 1977

de un 5% de paladio, en presencia de sulfato ferroso y de urea, a una temperatura próxima a 30°C, bajo una presión de hidrógeno de 7 a 10 kg/cm².

5 Conviene precisar que los métodos de hidrogenación catalítica presentan un interés industrial importante, en el sentido de que permiten obtener un producto limpio y efectuar las operaciones ulteriores directamente sobre los jugos de hidrogenación filtrados sin que sea necesario aislar el producto.

10 La condensación de los derivados IV y V se efectúa ventajosamente en un disolvente tal como el benceno, la de los derivados IV y VI se efectúa convenientemente en ácido acético cristalizabile o, cuando el derivado IV se utiliza en forma de clorhidrato, su condensación con VI puede efectuarse ventajosamente también ^{en/} dimetilformamida o en una mezcla
15 de acetonitrilo y dimetilformamida, además de en el ácido acético cristalizabile. Finalmente, la condensación de los derivados IV y VII es particularmente interesante por el hecho de que el derivado VII se prepara fácilmente "in situ"
20 a partir de VIII y IX en un disolvente tal como dimetilformamida.

 Los derivados de fórmula general I pueden transformarse en sal de adición con ácidos tales como, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfónico, acético, malónico,
25 maleico, fumárico, tártrico y málico, o con hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalino-térreos o bicarbonatos alcalinos.

 Los derivados de fórmula general I y sus sales fisiológicamente tolerables poseen propiedades farmacológicas y
30 terapéuticas interesantes, en particular una acción hipoglic-



5 cemiante notable. Por otra parte, disminuyen la adhesividad
plaquetaria y la permeabilidad capilar, aumentan el poten-
10 cial fibrinolítico y la resistencia de los capilares y
poseen además muy escasa toxicidad.

5 Por consiguiente, los derivados de fórmula general
I y sus sales fisiológicamente tolerables pueden utilizarse
como medicamento, especialmente en el tratamiento de la
diabetes y de la angiopatía diabética.

10 Los siguientes ejemplos, ofrecidos a título no limi-
tativo, ilustran la invención. Los puntos de fusión han sido
determinados por el método de Kofler.

EJEMPLO 1

N-nitroso aza-3 biciclo (3,3,0) octano



15 a) Se hidrogenan 83,4 g de ciclopentano dicarboxi-
mida-1,2 en solución en 278 ml de dioxano anhidro con 24 g
de cromito de cobre al bario, a 276°C, bajo una presión de
20 hidrógeno de 110 a 100 kg/cm², hasta que resulta nula la
absorción de hidrógeno, lo cual exige de 5 a 6 horas. Se
filtra el catalizador y se recoge el filtrado en 57,6 g de
ácido acético. Se separa el disolvente bajo vacío y se re-
coge el residuo en 390 ml de agua. Se extracta la solución
25 obtenida mediante cloroformo para eliminar los productos no
básicos y luego se nitrosa a 70°C por adición rápida de 41,4
g de nitrito sódico en 131 ml de agua, manteniéndose el ca-
lentamiento a 70°C durante 1 hora. Después de su enfriamien-
to, se extracta con éter y se lavan los extractos con una
30 solución de bicarbonato sódico y luego con agua. Se secan



estos extractos, se elimina el disolvente por destilación y se destila el producto. Se obtienen de 56,7 a 59,7 g de N-nitroso aza-3 biciclo (3,3,0) octano, en forma de aceite amarillo; Eb/0,1 mm : 90-95°C; $n_D^{20} = 1,5153$.

5 El ciclopentano dicarboximida-1,2 inicial se ha preparado a partir del ácido ciclopentano dicarboxílico-1,2.

b) Se prepara igualmente el N-nitroso aza-3 biciclo (3,3,0) octano como sigue:

Se hidrogenan 25 g de aza-3 biciclo (3,3,0) octano-10 na-2, en solución en 250 ml de dioxano anhidro, con 7,2 g de cromito de cobre al bario, a 300°C y bajo una presión de hidrógeno de 140 a 130 kg/cm², hasta el cese de la absorción de hidrógeno. La mezcla reactiva tratada como en el ejemplo precedente permite obtener 19,2 g de N-nitroso aza-15 3 biciclo (3,3,0) octano, Eb/0,1 mm : 90-95°C; $n_D^{24} = 1,513$.

El aza-3 biciclo (3,3,0) octanona-2 inicial puede prepararse por reducción electrolítica de la ciclopentano dicarboximida-1,2 según el método de K.N. Menon y J.L. Simonsen, J. Chem. Soc. (1929), pág. 302-305, o bien por hidrogenación de ciano-2 ciclopentano carboxilato de etilo o 20 de ciano-2 ciclopenteno-1 carboxilato de etilo, operando como sigue.

∞) Se hidrogenan 33,4 g de ciano-2 ciclopentano 25 carboxilato de etilo, en solución en 334 ml de isopropanol con 4 g de amoníaco, en presencia de níquel de Raney, a 100°C, bajo una presión de hidrógeno de 17 a 20 kg/cm², hasta el final de la absorción del hidrógeno. Seguidamente se filtra el catalizador y luego se elimina el disolvente por destilación. El residuo, recristalizado en 130 ml de éter isopropílico, permite obtener 18,2 g de aza-3 biciclo-(3,3,0) 30



octanona-2, p.f. 88-90°C.

5 β) Se hidrogenan 49,5 g de ciano-2 ciclopenteno-1
carboxilato de etilo, en solución en 495 ml de isopropanol
con 5,1 g de amoníaco, en presencia de níquel de Raney, a
60°C, bajo una presión de hidrógeno de 17 a 20 kg/cm², hasta
el final de la absorción de hidrógeno. El residuo, obtenido
después de la filtración del catalizador y eliminación del
disolvente, se recristaliza en 300 ml de ciclohexano. Se ob-
tienen 20,5 g de aza-3 biciclo (3,3,0) octanona-2, p.f. 89-
10 90°C.

 c) Otra variante particularmente interesante para
preparar el N-nitroso aza-3 biciclo (3,3,0) octano consiste
en introducir a 0°C, durante 5 horas, el diborano preparado
por adición de 40,8 g de BH₄Na, 1 litro de diglimo con 228
15 g de (C₂H₅)₂OBF₃ y 400 ml de diglimo, en una solución de
27,8 g de ciclopentano dicarboximida-1,2 en 500 ml de tetra-
hidrofurano anhidro. Se agita la mezcla durante 2 horas a
0°C, se deja en reposo durante 24 horas, se calienta a reflu-
jo durante 8 horas, se hidroliza con precaución por adición
20 de 150 ml de ClH 6N y se pone de nuevo en reflujo durante 5
horas. La solución obtenida por enfriamiento y filtración
de un material insoluble se alcaliniza mediante 200 ml de
sosa 10N y luego se somete a un arrastre al vapor de agua,
recibiéndose el producto destilado en 100 ml de ClH 12N. Se
25 pone en seco el medio ácido recogién dose con 100 ml de eta-
nol y luego 100 ml de acetona para eliminar los últimos ves-
tigios de agua. El residuo, puesto en suspensión en 100 ml
de acetona anhidra, proporciona, después de su filtración,
12,8 g de clorhidrato de aza-3 biciclo (3,3,0) octano, p.f.
30 136-137°C, que nitrosado como en los ejemplos precedentes,

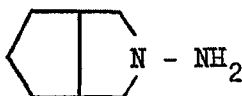


con nitrito sódico, da el N-nitroso-aza-3 biciclo (3,3,0) octano, Eb/0,1 mm = 90-95°C.

EJEMPLO 2

N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano

5



10

15

a) Se hidrogenan 1050 g de N-nitroso aza-3 biciclo (3,3,0) octano, en suspensión en 3500 ml de agua, en presencia de 6 g de sulfato ferroso heptahidratado y 17,5 g de urea, con 2l g de carbón paladiado con 5% de Pd, bajo una presión de hidrógeno de 10 a 7 kg/cm², a una temperatura de 30°C, hasta que se anula la absorción de hidrógeno. Después de la filtración del catalizador, se añaden 1000 ml de benceno, se disuelven 2400 g de carbonato potásico, se decanta, se extrae ta mediante benceno y se seca sobre carbonato potásico. La solución así obtenida permite aislar 690 g de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano, Eb/18 mm: 86°C.

20

b) El N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano se prepara igualmente como sigue:

25

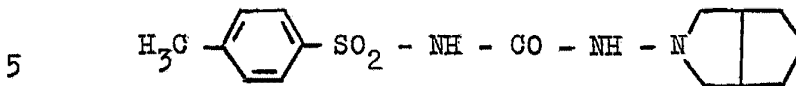
A 28 g de N-nitroso aza-3 biciclo (3,3,0) octano y 36,8 g de etanol absoluto en 500 ml de amoníaco líquido se añaden, en 1 1/2 horas y manteniendo constante el nivel, 18,4 g de sodio. Seguidamente se agita el medio durante 1 hora y luego se separa lentamente el amoníaco mediante adición simultánea de 300 ml de agua y 200 ml de éter. Después de la saturación de la fase acuosa mediante 100 g de sosa en pastillas, se decanta, se extracta con éter, se seca y se separa el disolvente, obteniéndose 13 g de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano, Eb/18 mm : 86°C.

30



EJEMPLO 3

N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-[aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3]
urea



A 6,3 g de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano, en solución en 80 g de benceno anhidro, se añaden en 15 minutos, bajo agitación, 9,85 g de isocianato de para-tolueno sulfonilo en 20 g de benceno anhidro. Se eleva la temperatura interna de 25 a 40°C. Después de volver a la temperatura ambiente, se orea el precipitado formado y se cristaliza en 100 ml de etanol. Se obtienen 8,8 g de N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-[aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 178°C.

15 Este producto se prepara igualmente utilizando las siguientes variantes.

a) A una solución tibia (40-50°C) de 10,7 g de para-tolueno, sulfonil urea en 100 ml de una mezcla acetoni-
20 triilo/dimetil formamida (4/1), se añaden 8,1 g de clorhidrato de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano y luego se calienta a reflujo. Se observa una ligera turbulencia que se intensifica con la formación de un precipitado de cloruro amónico. Después de 45 minutos de reflujo, se diluye la mezcla reactiva con 90 ml de agua. Se orea el precipitado formado y
25 se recristaliza en 100 ml de etanol. Se obtienen 12 g de N-(metil-4 benceno-sulfonil) N'-[aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 178°C.

Se realiza igualmente tal síntesis operando en dimetil formamida a 80°C durante 45 minutos; se obtienen entonces 10 g de N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-[aza-3 biciclo
30



(3,3,0) octil-3] urea, p.f. 178°C, u operando en ácido acético cristalizabile, del siguiente modo.

5 Se calientan a 80°C, durante 30 minutos, 10,7 g de para-tolueno sulfonilurea, 8,1 g de clorhidrato de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano y 50 g de ácido acético cristalizabile. Al cabo de 10 minutos se homogeneiza la mezcla y luego se observa una ligera precipitación. Después de su dilución con 50 ml de agua, se orea el precipitado formado y se cristaliza en 90 ml de etanol a reflujo. Se obtienen 11,5
10 g de N-(metil-4 bencenosulfonil) N' [aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 178°C.

En este último ejemplo, pueden sustituirse los 8,1 g de clorhidrato de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano por
15 6,3 g de la base correspondiente y se obtienen entonces 11,7 g de N-(metil-4 bencenosulfonil) N' [aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 178°C.

b) A una solución de 8,5 g de para-tolueno sulfamida en 50 g de dimetil formamida se añaden con agitación 4,46 g de cianato potásico y se calienta al baño maría la suspensión
20 obtenida, hirviendo durante 2 horas. Después de su acidificación con 10 g de ácido acético glacial, se añaden 8,1 g de clorhidrato de N-amino aza-3 biciclo (3,3,0) octano. Se observa una solubilización casi total. Se calienta al baño maría la mezcla reactiva, hirviendo durante 2 horas, y luego se
25 diluye con 60 g de agua. Después de su enfriamiento, se orea el precipitado formado y se cristaliza en 70 ml de etanol. Se obtienen 7 g de N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-[aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 178°C.

EJEMPLOS 4-10

30 Se preparan los siguientes derivados según el proce-



4 JUL 1974

dimiento descrito en los ejemplos 1 a 3:

4. N-(etil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 149°C (alcohol etílico).

5. N-(cloro-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 207-208°C (alcohol etílico).

6. N-(bromo-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,3,0) octil-3] urea, p.f. 213°C (tolueno).

10. N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,2,0) heptil-3] urea, p.f. 228-230°C (dimetilformamida/ agua).

8. N-(etil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,2,0) heptil-3] urea, p.f. 200-201°C (alcohol etílico).

15. N-(cloro-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,2,0) heptil-3] urea, p.f. 234-236°C (dimetilformamida/ agua).

10. N-(metil-4 bencenosulfonil) N'-(aza-3 biciclo (3,1,0) hexil-3] urea, p.f. 206-207°C (dimetilformamida/ agua).

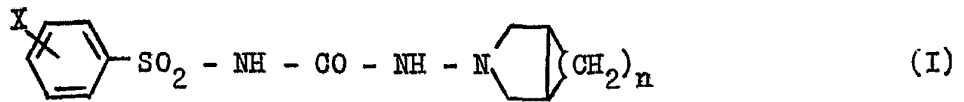
20. Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

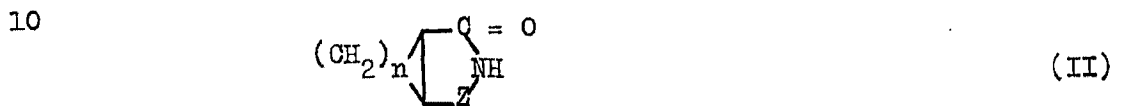
25. Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento de preparación de N-arilsulfonil N'-(aza-3 bicicloalquil) ureas de fórmula general:

Rg



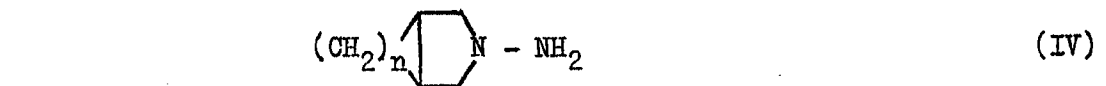
5 en la que X representa un átomo de halógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y n es un número entero de 1 a 3, y de sus sales de adición con ácidos o bases compatibles, caracterizado porque se reduce, por hidrogenación catalítica o mediante diborano, un derivado de fórmula general II:



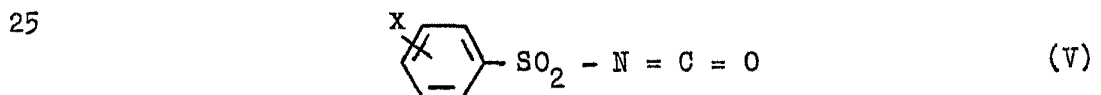
en la que n tiene el significado antes señalado y Z representa un radical $\text{-CH}_2\text{-}$ ó -C- , se nitrosa el aza-3 bicycloalcano así formado de fórmula general III:



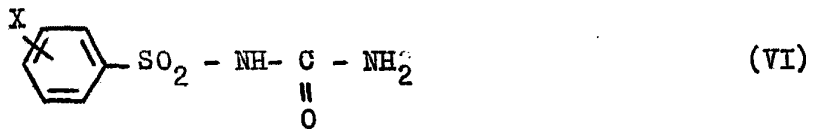
se reduce el N-nitroso aza-3 bicycloalcano obtenido, por hidrogenación catalítica o por una mezcla de sodio, etanol y amoníaco, a N-amino aza-3 bicycloalcano de fórmula general IV:



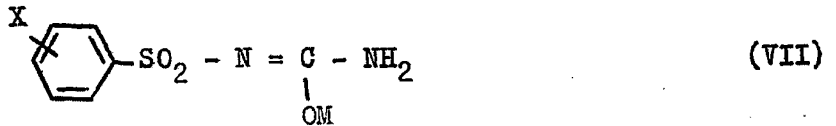
y se condensa éste último, en forma de base, con un isocianato de fórmula general V:



o en forma de base o de clorhidrato con una urea de fórmula general VI:



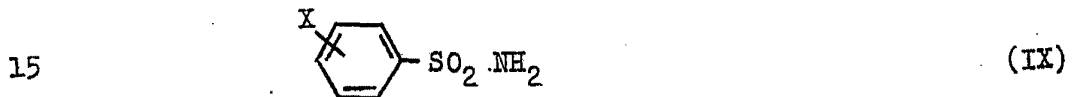
o en forma de clorhidrato con una sal alcalina de una urea
 5 de fórmula general VII:



10 que se prepara in situ a partir de un cianato alcalino de
 fórmula general VIII:



y de una sulfamida de fórmula general IX:



15 teniendo n y X en estas fórmulas el mismo significado que en
 la fórmula I y representando M un átomo de metal alcalino, y
 si se desea las N-arilsulfonil N'-(aza-3 bicicloalquil) ureas
 20 así obtenidas se tratan con ácidos o bases compatibles para
 dar las correspondientes sales de adición.

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-ARILSULFONIL
 N'-(AZA-3 BICICLOALQUIL) UREAS".

25 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente,
 que consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por
 una sola de sus caras.

Madrid, 4 de julio de 1.974.

P.A. de Science Union et Cie., Société

Française de Recherche Médicale

Victor Gil Vega
 P.P.