

1 ABR. 1978

ES

11	NUMERO	462248	10	AI
21	FECHA DE PRESENTACION			
22				



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C, C07D / A61K		---

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE (BICICLO [2,2,1] -HEPT-5-EN-2-ACILAMINO-2-ETIL)-4-BENCENO SULFONIL UREAS".	

71	SOLICITANTE (S)
La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVER-SALES, S.A. (ELMU, S.A.)	

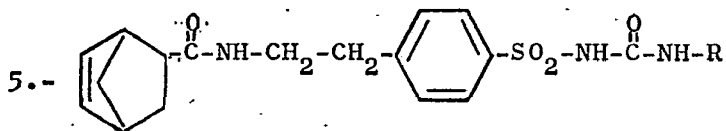
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
MADRID C/Emilio Vargas, nº 2

72	INVENTOR (ES)
Don Fernando MONTORO Don José CALATAYUD Don Angel VILAR	

73	TITULAR (ES)
ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)	

74	REPRESENTANTE

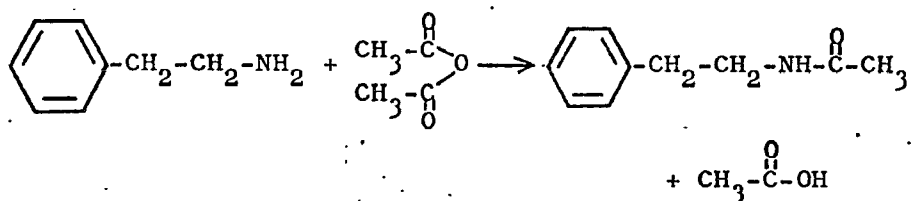
Esta invención tiene por objeto la obtención de (Biciclo-[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonil ureas, que responden a la estructura general siguiente:



Para la síntesis de estos compuestos orgánicos se han seguido seis fases, que a continuación se exponen:

1ª fase: Obtención de N-fenetilacetamida.

La fenetilamina es tratada en solución toluénica . . .
 10.- con anhídrido acético, a reflujo. Una vez completada la reacción, se elimina el solvente y se destila a presión reducida, según el esquema siguiente:

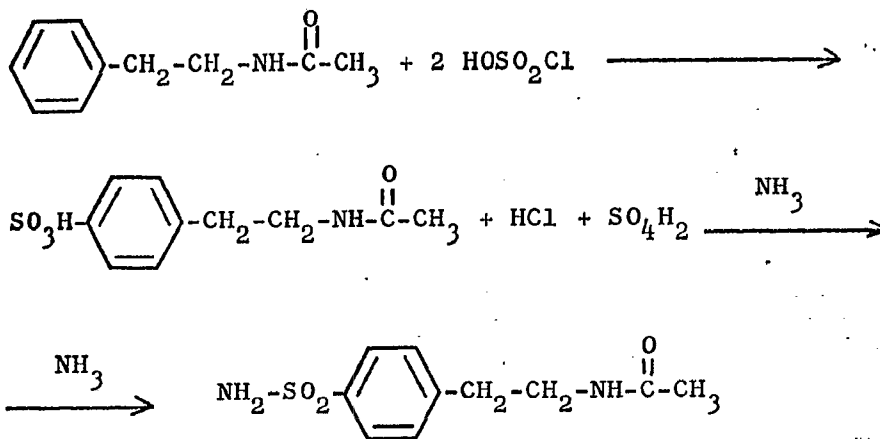


2ª fase:

15.- En la segunda fase se hace reaccionar la fenetilacetamida, obtenida en el proceso anterior, con ácido clorosulfónico. El sulfocloruro obtenido, por tratamiento con hidróxido amónico, da lugar a la [β-acetilaminoetil]-4-benceno-sulfonamida.

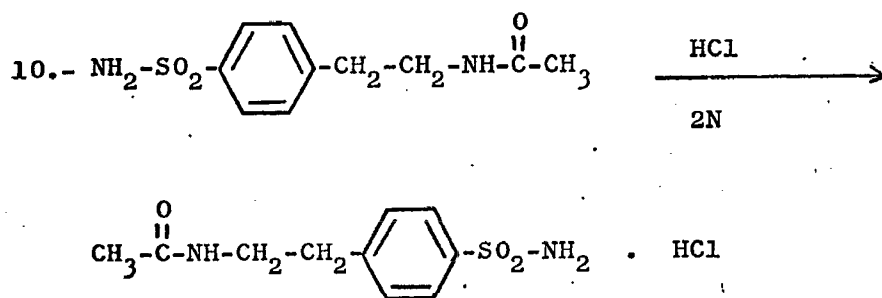
..//...

Las reacciones que tienen lugar son las siguientes:



5.- 3ª fase:

Mediante reflujo del derivado acetilado, procedente de la fase anterior con HCl 2N, se obtiene el clorhidrato de $[\beta\text{-acetil-aminoetil}]\text{-4-benceno-sulfonamida}$, según la ecuación siguiente:

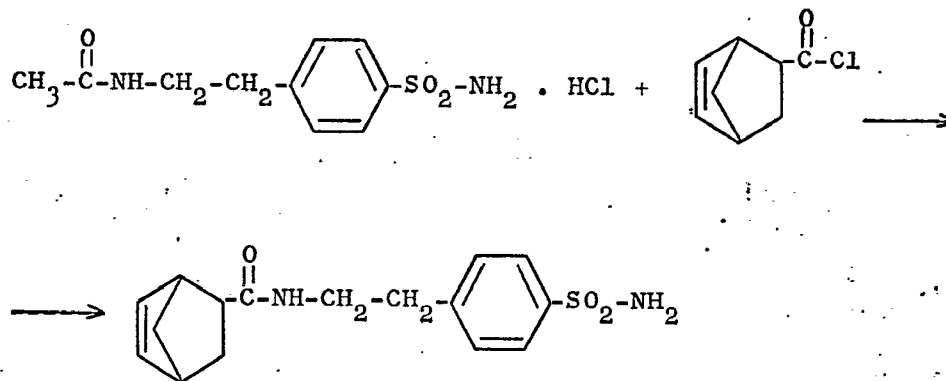


4ª fase:

El clorhidrato de $(\beta\text{-acetil-aminoetil})\text{-4-benceno-sulfonamida}$, procedente de la fase anterior, se hace reaccionar a temperaturas inferiores a 0°C, en acetona, benceno, piridina o dimetil formamida, con 5-norboneno-2-carbonil cloruro. Se extrae finalmente la amida formada con cloroformo y se purifica por cristalización en cloroformo/éter, obteniéndose el (Biciclo-[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonamida.

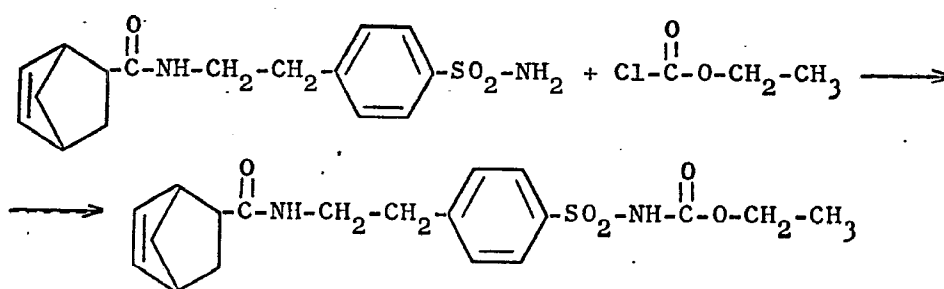
.../...

La reacción que tiene lugar se representa en el esquema siguiente:



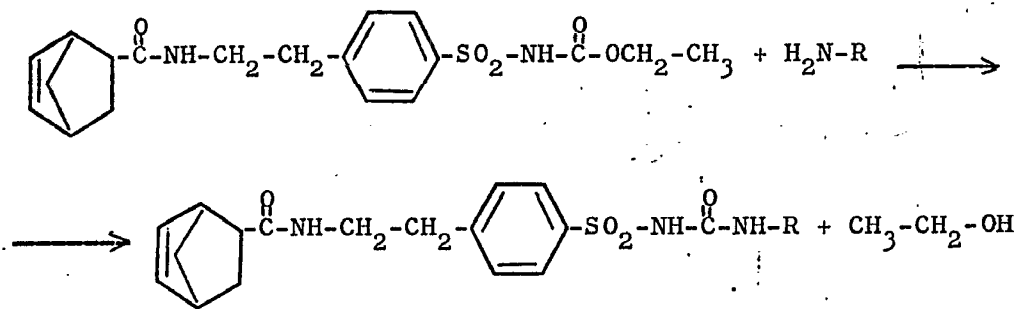
5ª fase:

- 5.- El derivado formado en la 4ª fase se hace reaccionar con cloroformiato de etilo, manteniéndolo a reflujo de 10 a 15 horas, se filtra y se disuelve en agua caliente, precipitándolo finalmente con HCl concentrado, obteniéndose [(Biciclo-[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonamida]-N-formiato de etilo, según el siguiente esquema:



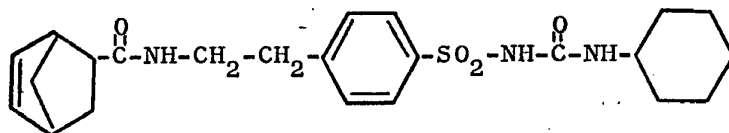
6ª fase:

- En esta última fase el éster formado en la etapa anterior se hace reaccionar con distintas aminas, en dioxano, T H F, benceno o tolueno, produciendo las (Biciclo-[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonil ureas, según el esquema siguiente:

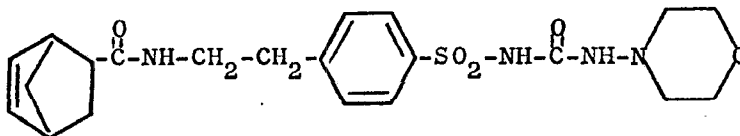


Por este procedimiento, anteriormente descrito, se han sintetizado los compuestos que a continuación se citan, con su respectiva referencia:

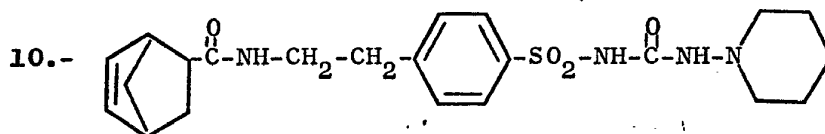
5.- Rf.: EL-587



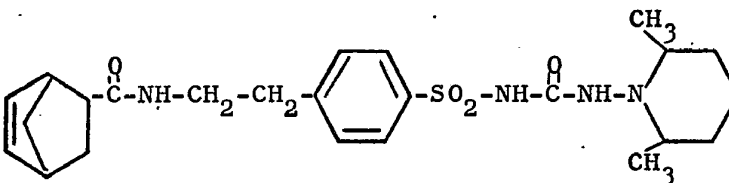
Rf.: EL-583



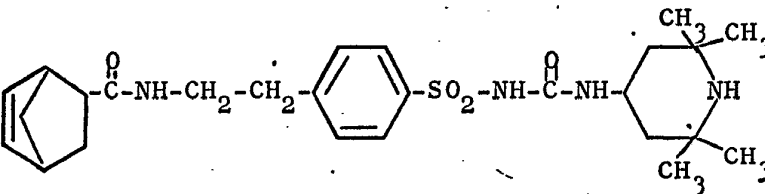
Rf.: EL-584



Rf.: EL-585

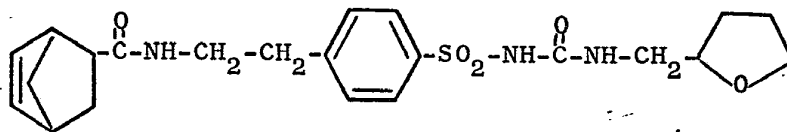


Rf.: EL-588

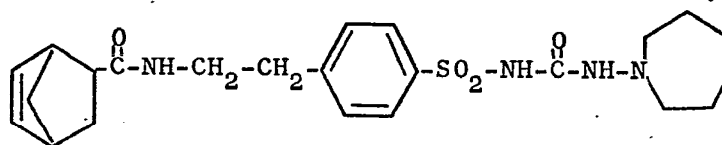


.../...

Rf.: EL-665



Rf.: EL-666



5.- Los puntos de fusión de estos compuestos, así como sus análisis elementales cuantitativos, están reflejados en la tabla I. Sus espectros infrarrojos en la tabla II y R.M.N. en la tabla III.

Los resultados de las pruebas farmacológicas realizadas con esta serie de nuevos compuestos han mostrado una fuerte acción normoglucemiante, así como un tiempo de duración de su efecto, que varía entre las 11 h para el EL-587 y las 3 h para los EL-583 y EL-584, presentando los restantes un tiempo de acción intermedio. Las pruebas de toxicidad para esta serie de compuestos es muy baja, por lo que tienen un amplio margen de manejabilidad terapéutica.

La invención será descrita en los ejemplos que siguen, sin que los mismos deban ser considerados como una limitación del objeto de la invención.

EJEMPLO I.- SINTESIS DEL EL-587

1ª fase: Formación de N-fenetilacetamida

En un reactor de 5 litros, provisto de refrigerante, agitador mecánico y ampolla de adición, se introducen 2.400 ml de tolueno, se agregan 444 gr (3,66mol) de fenetilamina con agitación, una vez disuelta, se va

agregando, gota a gota, lentamente 378 gr (3,7 mol) de anhídrido acético. Terminada la adición se mantiene a reflujo, con agitación durante 2 horas. Una vez frío se concentra hasta eliminar el tolueno. Destilándose 5.- a presión reducida, $P_e = 130^\circ \text{C}$ a 0,5 Torr. Rendimiento 90%.

2ª fase: Síntesis del $[\beta\text{-acetil-amino-etil}]\text{-4-benceno-sulfonamida}$.

En un matraz de 5 litros de tres bocas, provisto 10.- de termómetro, agitador mecánico y refrigerante, se introducen 2396,36 gr (20,58 mol) de ácido clorosulfónico, que se enfría a 10°C en baño de hielo y sal, se agregan lentamente, con agitación vigorosa 675 gr (4,14 mol) de fenetilacetamida, sin que la temperatura 15.- de la mezcla sobrepase los 20°C . Acabada la adición, se mantiene a temperatura ambiente, con agitación durante unos minutos y durante dos horas se calienta con agitación a $50\text{-}60^\circ \text{C}$, hasta que no haya desprendimiento de burbujas.

20.- La mezcla, una vez fría, se vierte muy lentamente sobre hielo troceado, en pequeñas porciones, con agitación; el precipitado formado se filtra rápidamente. El sulfocloruro húmedo se agrega con agitación a 1,5 litros de amoníaco 28°Be , después de 30 minutos de 25.- agitación se filtra y disuelve en agua caliente, con una pequeña cantidad de carbón animal. Se filtra en caliente, obteniendo cristalizado el $[\beta\text{-acetil-amino-etil}]\text{-4-benceno-sulfonamida}$. Punto de fusión 168°C . Rendimiento 59%.

3ª fase: Formación del clorhidrato de (β -acetil-aminoetil)-4-benceno-sulfonamida.

Se calienta a reflujo durante 8 horas 16,0 gr (0,060 mol) del derivado acetilado, procedente del proceso anterior, con 200 ml de HCl 2N, evaporándose seguidamente a sequedad. El residuo se lava con etanol frío y finalmente es secado. Se obtienen 13,5 gr de clorhidrato de (β -acetilaminoetil)-4-benceno-sulfonamida, que es recrystalizado en etanol/éter. Punto de fusión 238-239°C.

4ª fase: Síntesis del (Biciclo [2.2.1]hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonamida.

En un matraz de 500 ml de tres bocas, provisto de agitador, termómetro y tubo de llave, se disuelven 16,56 gr (0,07 mol) de clorhidrato de p-(β -acetil-aminoetil)-benceno-sulfonamida y 15,71 gr de acetato sódico cristalizado en una mezcla de 86 ml de acetona y 14 ml de agua. Se enfría en baño de hielo y sal, cuando la solución está a -5°C, con agitación se añade, gota a gota, lentamente, sin que sobrepase los 0°C, una solución de 15 gr (0,096 mol) de 5-norboneno-2-carbonil-cloruro y 30 ml de acetona. Al final de la adición se mantiene a temperatura ambiente, con agitación, durante 3 horas, se deja reposar finalmente durante 1 hora. A continuación se vierte la mezcla de reacción, contenida en el matraz, sobre agua, se introduce la mezcla en una ampolla de decantación, separando la fase inferior, que tratada con éter, deja un sólido, que se recrystaliza en cloroformo/éter. Se obtienen 13,9 gr de (Biciclo [2.2.1]hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-bence-

no-sulfonamida. Punto de fusión 149°C

5ª fase:

- En un metraz de 500 ml, provisto de agitador mecánico, termómetro, tubo de llave y refrigerante, se introducen
- 5.- 225 ml de acetona, 15 gr (0.047 mol) de (Biciclo [2.2.1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonamida y 16,9 gr de carbonato potásico, con agitación vigorosa y por el tubo de llave se va agregando muy lentamente 10,17 gr (0,0937 mol) de cloroformiato de etilo. Una vez
- 10.- añadido todo el cloroformiato de etilo, se mantiene durante 7 horas a reflujo. Finalmente se filtra el precipitado obtenido, se disuelve en agua caliente y se precipita con HCl concentrado, se filtra y lava con agua, obteniéndose 14,5 gr de [(Biciclo [2.2.1] hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonamida]-N-formiato de etilo.
- 15.-

6ª fase: Síntesis de Urea, N⁴[(Biciclo [2.2.1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonil]-N-cicloexil.

- En un matraz de destilación de 250 ml se disuelven
- 20.- 7,22 gr (0,0184 mol) de [(Biciclo 2.2.1 -hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonamida]-N-formiato de etilo en 150 ml de dioxano y se agregan, con agitación, 2,42 gr (0,024 mol) de cicloexilamina. La mezcla se destila, recogiendo unos 50-60 ml de destilado, se deja enfriar y
- 25.- se filtra, lavándose con un poco de éter. Se purifica recristalizando en alcohol etílico, obteniéndose 6 gr de Urea-N'-[(Biciclo [2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonil]-N-cicloexil.

Punto de fusión: 167°C

Cromatografía en capa fina:

Solvente = Cloroformo/metanol 100 : 20

Rf = 0,60

5.-

ANALISIS ELEMENTAL

ENCONTRADO				CALCULADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
62,04	7,07	8,91	7,16	61,97	7,02	9,44	7,20

Fórmula empírica: $C_{23}H_{31}N_3O_4S$

ABSORCION ULTRAVIOLETA

10.- $m_1 = 227 \pm 2nm$ $E_{1cc}^{1\%} = 226/220$

ESPECTRO INFRARROJO

Fig. nº 4

R.M.N.

Fig. nº 4a

15.- EJEMPLO II.- SINTESIS DEL EL-588

1ª, 2ª, 3ª, 4ª y 5ª fases comunes con el ejemplo I.

6ª fase:

En un matraz de 250 ml se añaden 100 ml de metanol y 7,8 gr (0,0199 mol) del derivado obtenido en la 5ª

fase, una vez disueltos, se agregan lentamente, con agitación 3,3 gr (0,0211 mol) de 4-Amino,2,2,6,6-tetrametil-piperidina; una vez adicionada toda la amina, se mantiene en agitación durante una hora. Se filtra finalmente el 5.-precipitado formado, lavando con éter. Se obtienen 5,8gr de Urea-N'[(Biciclo[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonil]-N-(2,2,6,6,tetrametil)-4-piperidil.

Punto de fusión: 255°C

10.- Cromatografía en capa fina:

Solvente= Butanol/metanol/cloroformo/amoniaco

8:3:3:3

Rf = 0,50

ANALISIS ELEMENTAL

15.-

ENCONTRADO				CALCULADO			
%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
62,3	7,9	10,9	6,1	62,10	7,62	11,15	6,38

Fórmula empírica: $C_{26}H_{38}N_4O_4S$

ABSORCION ULTRAVIOLETA

$$m_1 = 227^{+2}nm \quad E_{1cc}^{1\%} = 257/252$$

ESPECTRO INFRARROJO

20.-

Fig. nº 5

R.M.N

Fig. nº 5a

.../...

En las hojas de los planos que acompañan a la presente memoria, se han representado los espectros infrarrojos de estos compuestos, así como sus espectros RMN, según la relación de figuras y compuestos que a conti-

5.- nuación se detallan:

- Figura 1.- Espectro I.R. de EL-583
- Figura 1a- Espectro RMN de EL-583
- Figura 2.- Espectro I.R. de EL-584
- Figura 2a- Espectro RMN de EL-584
- 10.- Figura 3.- Espectro I.R. de EL-585
- Figura 3a- Espectro RMN de EL-585
- Figura 4.- Espectro I.R. de EL-587
- Figura 4a- Espectro RMN de EL-587
- Figura 5.- Espectro I.R. de EL-588
- 15.- Figura 5a- Espectro RMN de EL-588
- Figura 6.- Espectro I.R. de EL-665
- Figura 6a- Espectro RMN de EL-665
- Figura 7.- Espectro I.R. de EL-666
- Figura 7a- Espectro RMN de EL-666

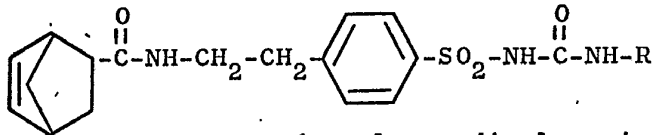
20.- NOTA

La patente de invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre:

- 25.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE (BICICLO [2,2,1]-HEPT-5-EN-2-ACILAMINO-2-ETIL)-4-BENCENO SULFONIL UREAS, según las características de las siguientes

REIVINDICACIONES

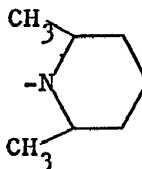
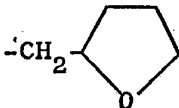
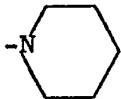
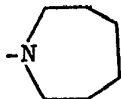
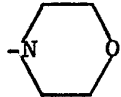
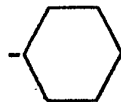
- 1a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE (BICICLO [2,2,1]-HEPT-5-EN-2-ACILAMINO-2-ETIL)-4-BENCENO SULFONIL UREAS, que responden a la fórmula general
- 30.-



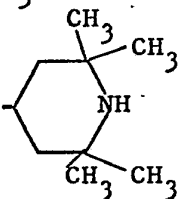
en que R corresponde a los radicales siguientes:

R

5.-



10.-



cuyo procedimiento está caracterizado, porque la reacción se verifica en seis fases.

15.- En la primera fase se hace reaccionar la fenetilamina en solución toluénica, con anhídrido acético, manteniéndose dos horas a reflujo, se elimina el solvente y se destila a presión reducida para obtener la N-fenetilamida.

.../...

En la segunda fase la fenetilacetamida obtenida en el proceso anterior, se hace reaccionar con ácido clorosulfónico, sin que la temperatura sobrepase los 20°C. El sulfocloruro húmedo obtenido por el tratamiento de agua-hielo de la mezcla de reacción, es tratado con hidróxido amónico, para obtener (β -acetil-aminoetil)-4-benceno-sulfonamida.

En la tercera fase, mediante el reflujo del derivado acetilado del proceso anterior con HCl 2N durante ocho horas, se obtiene el clorhidrato de (β -acetil-aminoetil)-4-benceno sulfonamida.

En la cuarta fase, el clorhidrato de (β -acetil-aminoetil)-4-benceno sulfonamida se hace reaccionar a temperatura que oscila entre -5°C a 0°C; en acetona, benceno o tolueno con 5-Norboneno-2-carbonil-cloruro. Extrayéndose finalmente la amida formada con cloroformo y siendo purificado el (Biciclo[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonamida, por recristalización en cloroformo/éter.

En una quinta fase el (Biciclo[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonamida reacciona con cloroformiato de etilo en solución acetónica, manteniéndolo durante 6 horas a reflujo y disolviendo el precipitado formado en agua caliente y precipitándolo con HCl concentrado, obteniéndose [(Biciclo[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno sulfonamida]-N-formiato de etilo.

En la sexta fase, el éster formado en la fase anterior se hace reaccionar con distintas aminas en dioxano, THF, benceno, tolueno o metanol, con posterior

destilación, produciendo las (Biciclo[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonil-ureas.

2ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE (BICICLO[2,2,1]-HEPT-5-EN-2-ACILAMINO-2-ETIL)-4-BENCENO-SULFONIL

5.- UREAS, según reivindicación anterior, caracterizado en porque el sexto proceso las aminas que se hacen reaccionar con [(Biciclo[2,2,1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonamida]-N-formiato de etilo son:

- 10.- N-amino morfolina
- N-amino piperidina
- 1-amino-2,6-dimetilpiperidina
- Cicloexilamina
- 4-amino,2,2,6,6-tetrametil piperidina
- 15.- N-amino-homopiperidina
- Tetrahidro-furfurilamina

3ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE (BICICLO[2,2,1]-HEPT-5-EN-2-ACILAMINO-2-ETIL)-4-BENCENO SULFONIL

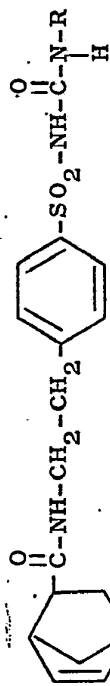
UREAS, según queda sustancialmente descrito en la 20.- presente memoria, que consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara, tablas y dibujos.

Madrid, 9 SET. 1977

Especialidades Lelinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

Consejero-Delegado

TABLA I



(Biciclo [2, 2, 1]-hept-5-en-2-acilamino-2-etil)-4-benceno-sulfonil-ureas

PRODUCTO	PUNTO DE FUSION °C	ANALISIS ELEMENTAL TEORICO			ANALISIS ELEMENTAL ENCONTRADO			FORMULA EMPIRICA	
		%C	%H	%N	%C	%H	%N		%S
EL-583	196	56,21	6,29	12,50	56,3	6,1	12,50	-7,4	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₅ S
EL-584	173	59,15	6,77	12,55	60,0	6,6	12,6	-7,3	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₄ S
EL-585	196	60,71	7,22	11,81	61,1	7,0	11,0	-6,5	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ S
EL-587	167	61,97	7,02	9,44	62,04	7,07	9,9	-7,2	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₄ S
EL-588	255	62,10	7,62	11,15	62,3	7,9	11,0	-6,1	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₄ S
EL-665	127	59,01	6,53	9,4	58,8	6,6	9,6	-6,9	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₅ S
EL-666	164	59,95	7,0	12,17	59,1	6,9	11,7	-7,0	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₄ S

Fig. 1

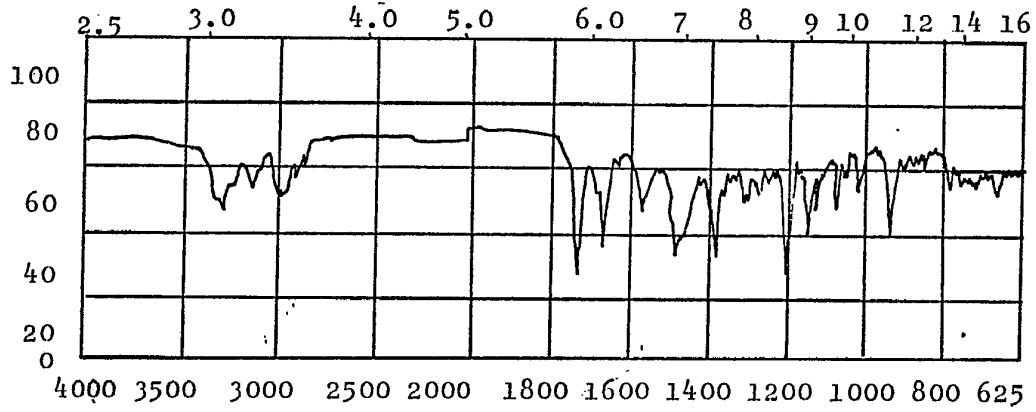


Fig. 2

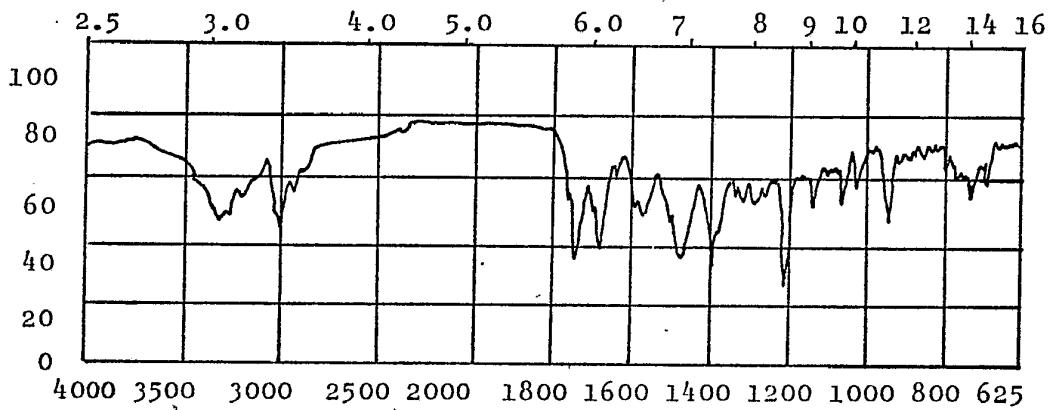
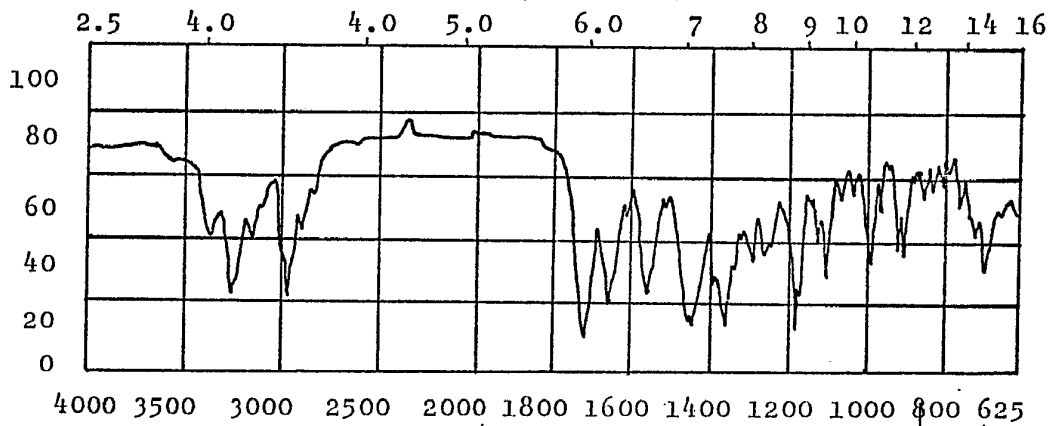


Fig. 3



Especialidades Latinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

9 SET. 1977

Casajero-Delega

Fig. 4

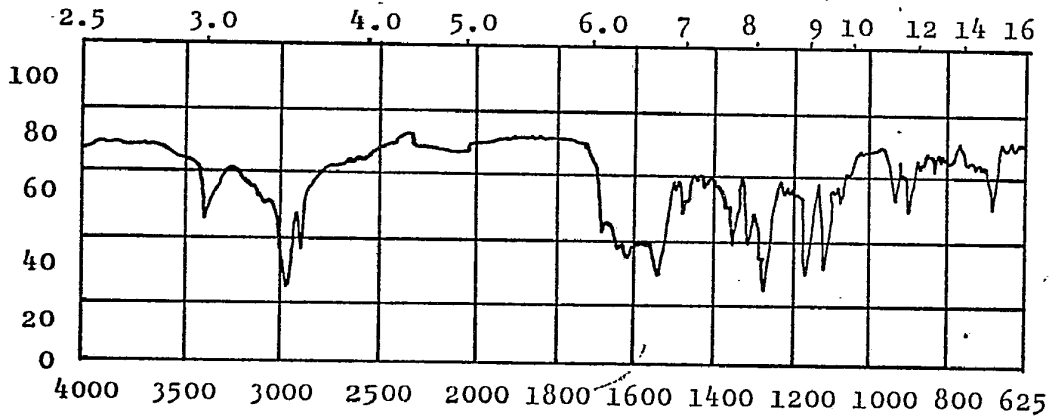


Fig. 5

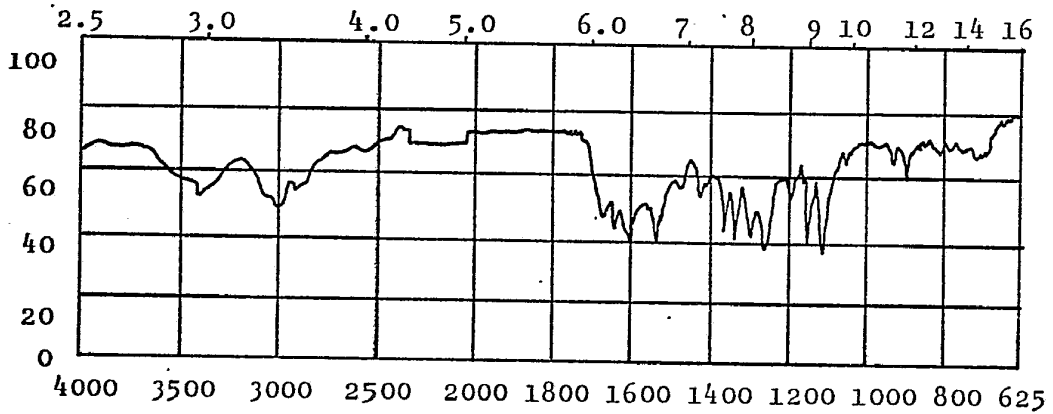
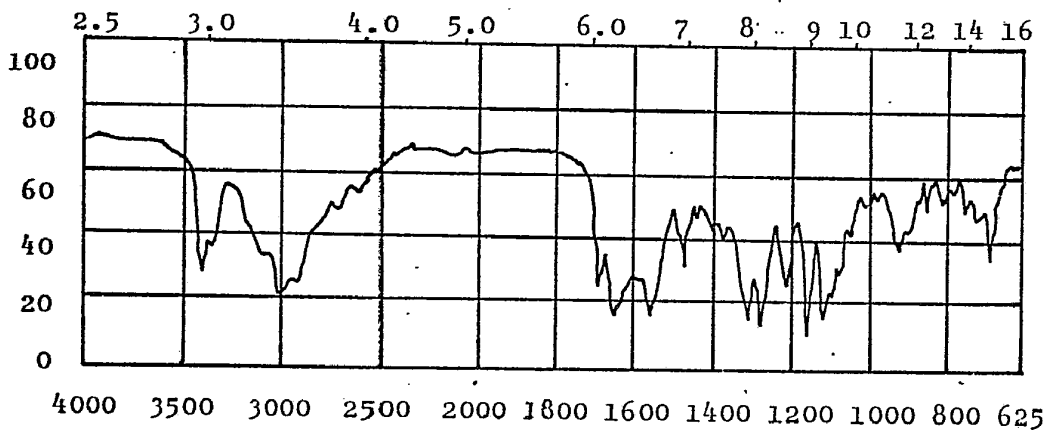


Fig. 6

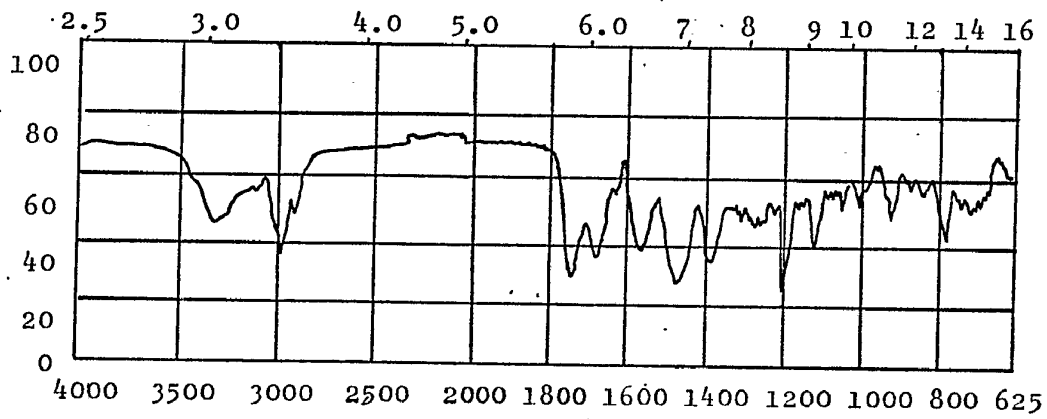


Especialidades Latinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

9 SET. 1977

[Signature]
Cecilia Udegado

Fig. 7



Especialidades Latinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

9 SEP 1977

Consejero-Delegado

Fig. 1 a

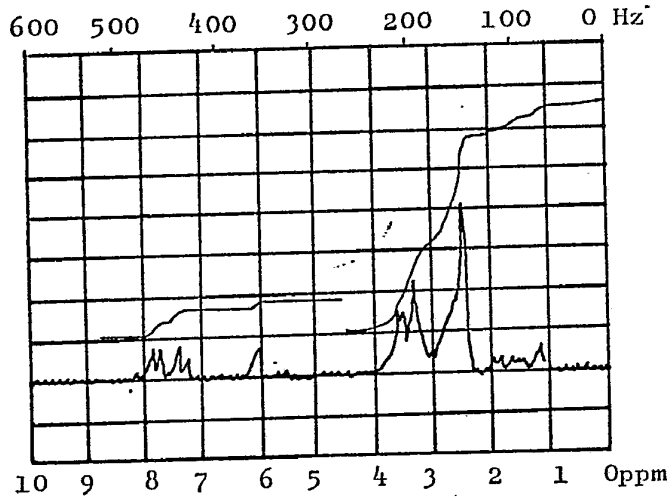
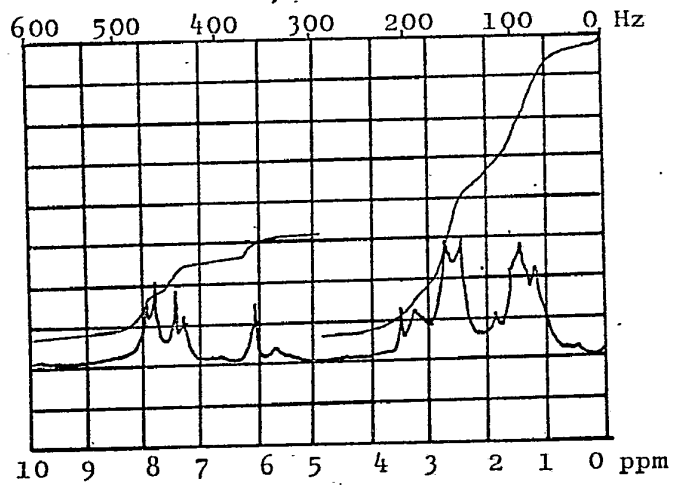


Fig. 2 a



Especialidades Latinas - Medicamentos Universales
"ELMU", S.A.

9 SET. 1977

Consejero-Delegado

Fig. 3 a

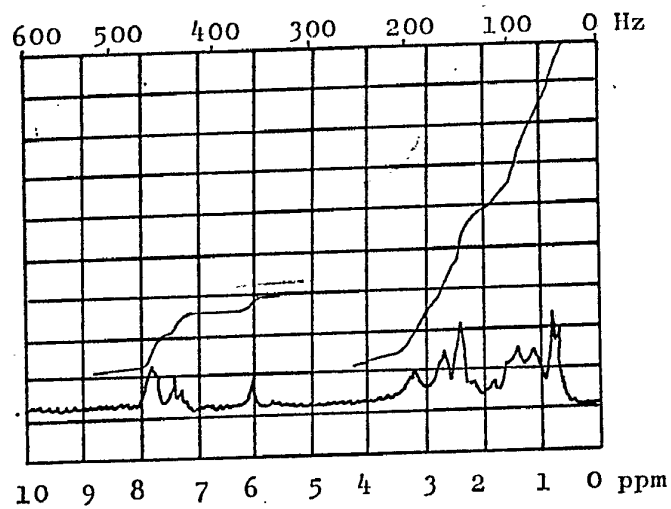
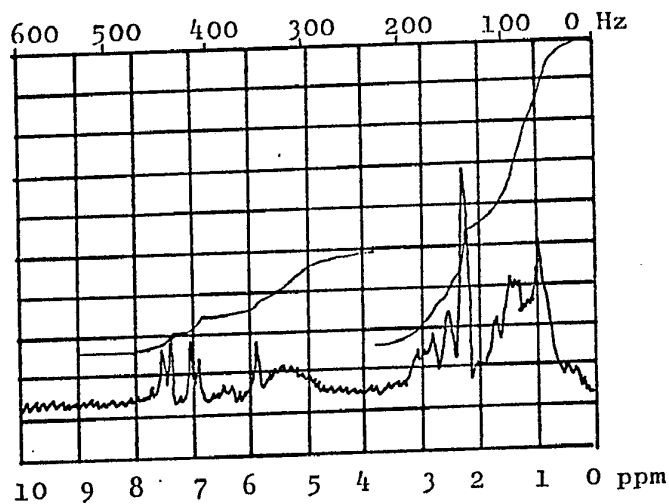


Fig. 4 a



Especialidades Latinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

9 SET. 1977

Consejero-Delegado

Fig. 5 a

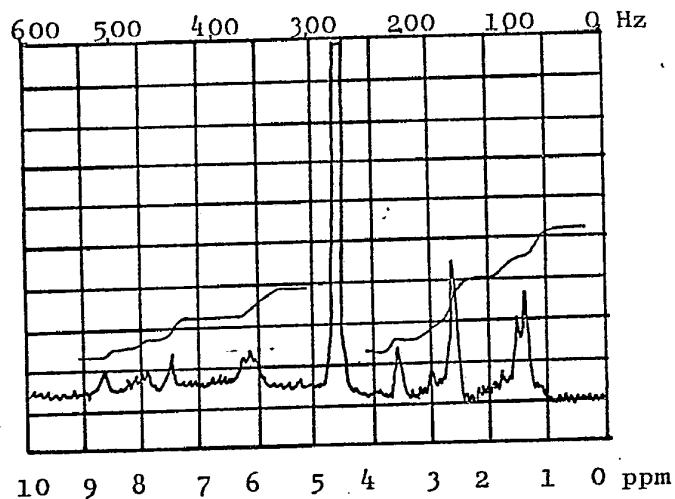
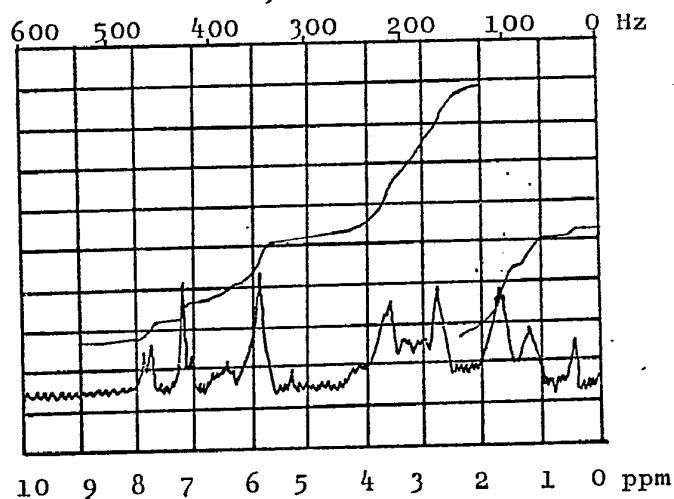


Fig. 6 a

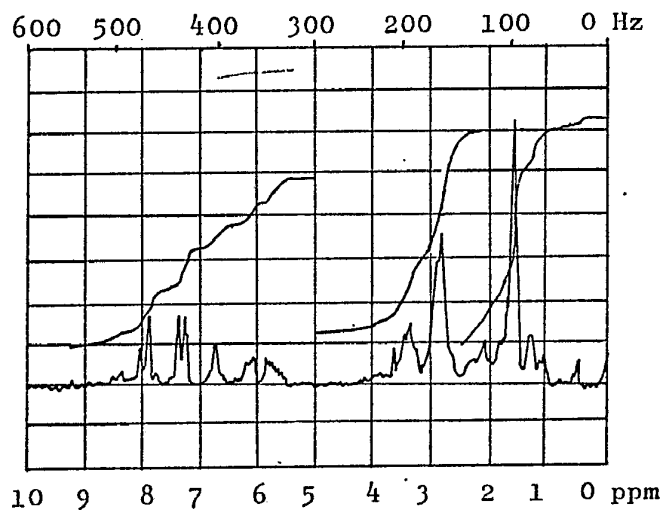


Especialidades Latinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

9 SET. 1977

Consejero-Delegado

Fig. 7,a



MADRID 9 SET. 1977

Especialidades Latinas-Medicamentos Universales
"ELMU", S. A.

[Handwritten signature]
Consejero-Delegado