

30



228872

228872

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 C.F. BOEHRINGER & SOHNE G.m.b.H., de na-
 cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
 HEIM-WALDHOF, (Alemania); por: "PROCEDI-
 MIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ANTIDIA-
 BETICO ORAL".-

... ..

La diabetes humana se trata hoy ordinariamente con pres-
 cripciones dietéticas rigurosas y con inyecciones de insulina.
 Pero en los últimos decenios no han faltado ensayos para
 sustituir la insulina por un antidiabético activo peroral-
 5 mente. Los preparados hasta hoy conocidos, por ejemplo las
 bisguanidinas con un radical alquilénico de peso molecular
 elevado, no han satisfecho mucho por su toxicidad. Otras
 sustancias análogas (glucoquininas) se ha demostrado que
 son de una acción imperfecta. Otras combinaciones se han
 10 comprobado eficaces en experimentos animales, pero a causa
 de sus efectos secundarios, por ejemplo su toxicidad, no se
 han ensayado clínicamente. Al último grupo pertenecen ciertos
 derivados heterocíclicos de la sulfanilamida, a saber los
 sulfanililtiodiazoles con un radical etilo, isopropilo o
 15 butilo. Pero de un antidiabético se debe exigir no solo una



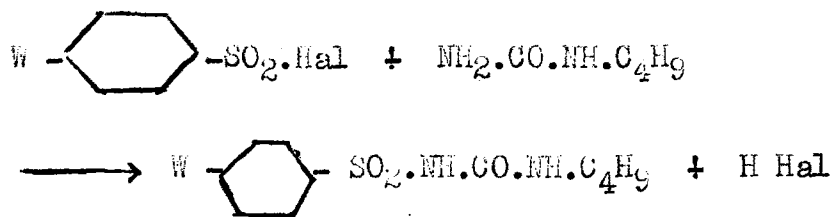
pequeña toxicidad (de modo especial en el hígado y en las cápsu-
 las suprarrenales y en el ZNS), sino también un efecto o acti-
 vidad perfecta. Además es necesario que la sustancia correspon-
 diente no actúe a modo de golpe sino de modo continuo para
 20 evitar hipoglicemias inminentes.

Ahora bien, se ha descubierto que la N₁-sulfanilil-N₂-
 (n-butil)-urea no descrita hasta ahora en sus propiedades fí-
 sicas y químicas responde ampliamente a estos requisitos. Mien-
 tras que los sulfanililtiodiazoles solo se han podido introdu-
 25 cir en experiencias de animales y entre las numerosas sulfanil-
 amidas restantes no se han dado a conocer efectos reductores
 del azúcar en la sangre, la nueva sulfonamida investigada
 profundamente por nosotros posee una acción perfecta y uniforme
 sobre la economía de los hidratos de carbono del hombre sin
 30 fenómenos secundarios tóxicos importantes.

Este descubrimiento es tanto más digno de atención cuan-
 to que los otros N₂-alquilderivados de la sulfanililurea exa-
 minados por nosotros han resultado ineficaces por lo que toca
 a una suficiente actividad antidiabética o a la necesaria
 35 tolerancia o en ambos sentidos.

La preparación de la N₁-sulfanilil-N₂-(n-butil)-urea pue-
 de realizarse por los metodos usuales para la obtención de
 ureas sustituidas.

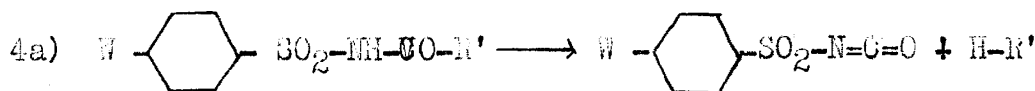
1) La reacción directa de un halogenuro sustituido de
 40 ácido sulfanílico con n-butil-urea



(W = NO₂- o Acil.NH-)

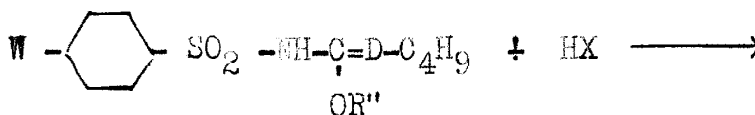
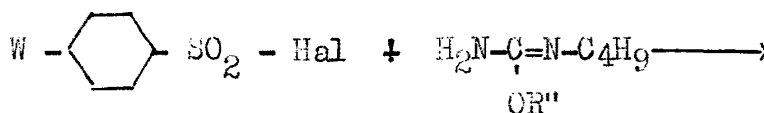


65 El isocianato de sulfonilo puede por ejemplo obtenerse por des-
composición térmica de un derivado sulfonílico adecuado del
ácido carbanílico:



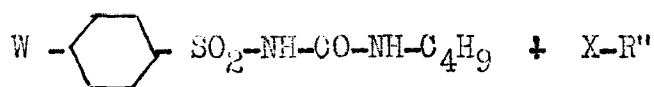
Aquí puede por ejemplo el radical R' ser entre otros un radi-
70 cal sustituido o no sustituido alcoxi, fenoxi, alquilamino o
fenilamino, dialquilamino, difenilamino, mercaptilo, o final-
mente sulfonilamino. (A causa de la elevada energía reaccionan-
te de estos isocianatos de sulfonilo debe realizarse la diso-
ciación térmica preferentemente ya en presencia de n-butilamina,
75 que se condensa con el isocianato de sulfonilo que se origina
a medida que este queda libre. Por este motivo el radical R'
debe elegirse de manera que el producto H-R' de él originado
que puede ser por ejemplo un alcohol o una amina o sulfonamida,
permita separarse fácilmente de la sulfonil-urea originada
80 y no concorra con el radical -NH.C₄H₉ que se quiere introdu-
cir).

5) También se puede hacer reaccionar un éter alquílico
de n-butilisourea con halogenuro sustituido del ácido sulfa-
nílico y disociar la isourea producida de ácido sulfanílico
85 por tratamiento con un ácido halogenhídrico para obtener
un halogenuro alquílico y la sulfanilil-urea según la siguien-
te ecuación:



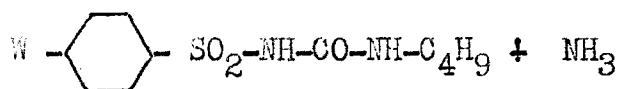
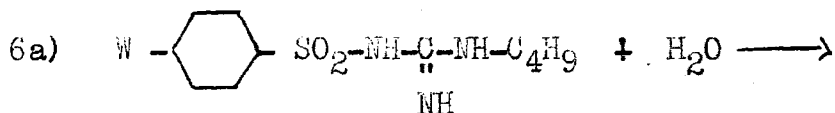


90

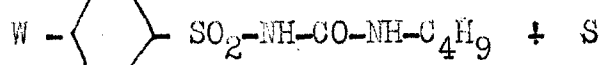
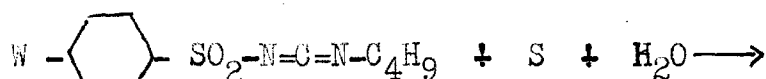
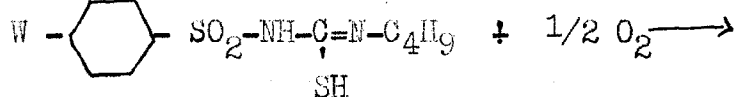
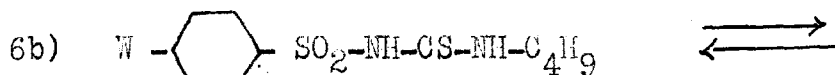


95

6) Se puede partir también de otros derivados del ácido carboxílico y sustituir hidrolíticamente un radical inconveniente existente en él, por oxígeno o convertirlo en oxígeno por otra medida, por ejemplo oxidativa. A continuación se reproduce un ejemplo de reacción para la transformación de una guanidina por ejemplo mediante hidrólisis alcalina y para la transformación oxidativa de una tiourea en sulfanil-urea:



100



105

La explicación antes dada de los métodos que preferentemente se han de emplear para la obtención de los productos del presente procedimiento, en ningún caso se ha de considerar como limitativa.



Ejemplos .-

- 1) n-butil-sulfanililurea partiendo de la sal-n-butilamin-di-
110 (acetilsulfanilil)-urea:
- a) 227 g (=0,5 mol) de di-(acetilsulfanilil)-urea se mez-
clan con 800 cm³ de agua de 80° y agitando se tratan
con 36,6 g (=0,5 mol) de n-butilamina. Después de agre-
gar la amina la mezcla de reacción se torna completamen-
115 te clara; siguiendo la agitación cristaliza ya en ca-
liente la sal butilamínica de la di-(acetilsulfanilil)-
urea. Se agita durante otras tres horas, se separan lue-
go los cristales por aspiración y se los lava con unos
75 ccm de agua. La sal se seca a 100°.
- 120 Rendimiento 231 g (=0,44 mol), esto es 88 % del teórico.
De las aguas madres de la sal amínica se recuperan por
acidificación 22,1 g de di-(acetilsulfanilil)-urea
(9,8 % del teórico).
- b) 231 g de la sal n-butilamina (0,44 mol) se calientan du-
125 rante 3 horas a 142° en la estufa o armario secador.
Luego el producto duro de la reacción se calienta con
200 ccm de agua y se pulveriza finamente. Se diluye
con 400 ccm de agua y 55 ccm de NaOH-10n y se agita
durante media hora; después se separa por aspiración
130 de la acetilsulfanilamida no disuelta. Introduciendo
CO₂ en el filtrado alcalino hasta el punto de inversión
(de la fenolftaleina se precipita la acetyl sulfanilami-
da restante originada en la descomposición térmica. Se
separa por aspiración, se calientan a 50° las aguas ma-
135 dres y con disolución de HCl-6n se ajusta a una acidez
débil al congo. La butil-acetyl-sulfanilil-urea se se-
para cristalizada como una masa blanca. Rendimiento 113 g

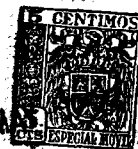


(=0,36 mol); 81,9 % del teórico; F. 186-189°.

140 c) 113 g (= 0,36 mol) de butilacetilsulfanililurea se
calientan a 89° con 220 ccm de KOH-5n. Se forma
una papilla cristalina dura. Siguiendo calentando
al baño maría de 92° y agitando, se inicia una diso-
lución clara. Después de agitar durante unas 2 horas
145 a 92° precipita la butilsulfanililurea en forma de
sal potásica difícilmente soluble. Se calienta la
mezcla a unos 80° con 300 ccm de agua y se obtiene
una disolución amarillenta que se trata con carbón
activo. El filtrado claro se acidifica débilmente
150 al congo con HCl-6n agitando a 55°. Se separa cris-
talina la butilsulfanililurea. Por aspiración se
separa y lava con agua.
Rendimiento, 92,5 g, esto es 95 % del teórico;
F. 140-142°.

155 2) Butilsulfanililurea partiendo de esencia de mostaza butí-
lica y de acetilsulfanilamida-sódio:

160 a) 233 g de acetilsulfanilamida-sódio se agitan hasta
homogeneidad con 233 ccm de triglicol y luego se
tratan con 118 g de esencia de mostaza butílica; la
mezcla de reacción da un jarabe que se calienta du-
rante 4 horas a 85°. Luego la mezcla se agita con
un litro de cloroformo y un litro de agua. La mezcla
clorofórmica se agita luego otras dos veces cada una
con 250 ccm de agua. Los extractos acuosos se alcali-
165 nizan débilmente a la fenolftaleína con ácido clor-
hídrico. Precipita la acetilsulfanilamida no trans-
formada y se separa por aspiración. El filtrado se
acidifica con ácido clorhídrico hasta pH 6,5, y se
separa un precipitado seboso de la disolución de la



170 reacción; se separa éste. De las aguas madres se precipita la butiladetiurea por acidificación hasta el punto de inversión del papel congo.

Rendimiento 210 g.

175 b) 210 g de butilacetilurea se disuelven calentando en 1400 ccm de acetona, se mezclan con 500 ccm de agua y agitando y enfriando a 15-20° se tratan en un espacio de 45 minutos con una disolución de 63 g de NaNO_2 en 120 ccm de agua. Se forma una suspensión cristalina a la que en 30 minutos se agregan 240 ccm de ácido acético cristalizante al 25 %. Se agita durante 180 6 horas y luego se separa por aspiración la butilacetilsulfanilurea que se mezcla con azufre. El producto impuro de la reacción se suspende en un litro de agua y se alcaliniza débilmente a la fenolftaleína. Por aspiración se separa del azufre no disuelto. Del 185 filtrado se obtiene por acidificación 150 g de butilacetilsulfanilurea de F 136-139°.

190 c) 150 g de butilacetilsulfanilurea se calientan agitando a 92° durante 2 horas con 500 ccm de KOH-5n. El producto sólido de la reacción se disuelve calentando con 750 ccm de agua y se purifica con carbón activo. De la disolución calentada a 60° se obtienen por acidificación 117 g de butilsulfanilurea con F. 139-141°.

3) n-butilsulfanilurea partiendo de p-nitrobenzolsulfonamido de sodio y de éster del ácido n-butilisocianico:

200 135 partes de p-nitrobenzolsulfonamido de sodio seco y finamente pulverizado se suspenden en 300 volúmenes de nitrobenzol y agitando se tratan con 30,6 partes de éster del ácido n-butilisocianico. La mezcla de



205

reacción se mantiene durante 15 horas a 50-60°, luego se trata con agua, se ajusta con ácido acético a reacción neutra con fenolftaleína, pero alcalina al papel de tornasol, y se filtra. Se separa la disolución acuosa, se precipita con éter y se acidifica. El producto precipitado de la condensación se lava con agua y se recristaliza en alcohol. Por reducción con hidrógeno y catalizador de níquel se obtiene la N-(p-aminobenzolsulfon)-N'-mono-n-butilurea. F. 140-142°.

210

. - . N O T A . - .

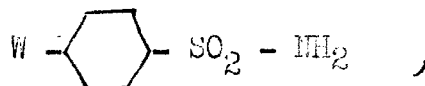
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

215

1.- Procedimiento para la preparación de un antidiabético oral, caracterizado porque:

a) una benzolsulfonilamida p-sustituida de la fórmula

X



en que W representa un radical convertible en un grupo amino,

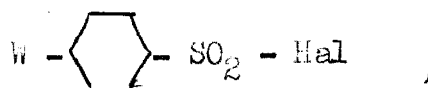
220

o sus sales alcalinas se hacen reaccionar con halogenuro del ácido n-butil-carbámico,

o porque

b) un halogenuro benzolsulfonílico p-sustituido de la fórmula

X 225



en que W tiene el mismo significado anterior, se hace reaccionar con n-butilurea o con un éter alquílico de n-butilisourea, tratándose en el último caso la

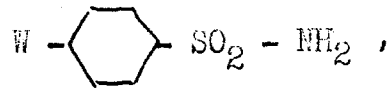


sulfonilisourea producida con ácido halogenhídrico,

230 o porque

c) una benzolsulfonilamida p-sustituida de la fórmula

X



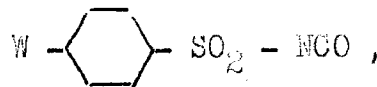
235

en que W tiene el mismo significado anterior, o sus sales alcalinas se hacen reaccionar con éster n-butílico del ácido isociánico o con las combinaciones que en las condiciones de la reacción pueden convertirse por ejemplo por disociación o cambio de lugar en éster n-butílico del ácido isociánico,

240 o porque

d) un benzol sulfonil-isocianato p-sustituido de la fórmula

✓



245

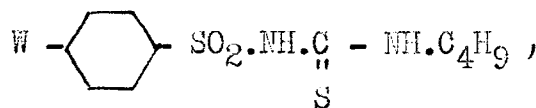
en que W tiene el mismo significado anterior, o una combinación benzolsulfonilica que en las condiciones de la reacción puede convertirse, por ejemplo por disociación o cambio de lugar, en un sulfonilisocianato de la fórmula anterior, se hace reaccionar con n-butilamina, pudiendo la butilamina representar ya antes de la reacción un elemento, por ejemplo de naturaleza al modo de sal, de la molecula reaccionante,

250

o porque

e) se prepara primero una N₁-benzolsulfonil-N₂-(n-butil)-tiourea p-sustituida de la fórmula

✓



255

en que W tiene el significado anterior



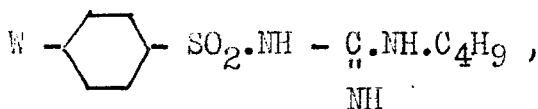
y esta por disociación de ácido sulfhídrico y nueva unión de agua, por ejemplo por tratamiento con oxidantes o agentes separadores de ácido sulfhídrico, se convierte en la correspondencia sulfonil-n-butilurea,

260

o porque

f) se prepara primero una N₁-benzolsulfonil-N₂-(n-butil)-guanidina p-sustituída de la fórmula

X



265

en que W tiene el mismo significado anterior, y después con separación de amoníaco y nueva unión de agua, por ejemplo mediante agentes hidrolizadores (como hidróxidos alcalinos), se prepara la correspondiente sulfonil-n-butilurea,

270 o porque

g) al realizar las anteriores reacciones a-f en vez de las combinaciones benzolsulfonílicas p-sustituídas se introducen las correspondientes combinaciones benzolsulfonílicas p-sustituídas o las combinaciones benzolsulfenílicas p-sustituídas, se realiza luego su transformación en la sulfinil, o sulfenil-n-butilurea y después se oxida el grupo sulfino o sulfeno en el grupo sulfono y finalmente el sustituyente W se convierte de modo conocido en el grupo amino.

275

280

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ANTIDIABETICO ORAL.

228872

30 MAY



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 de Mayo de 1.956

ANTONIO FERNANDEZ PASCUA
P. F.