

229752



229752

229752

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
HEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE SUSTANCIAS
REDUCTORAS DE LA DIABETES Y ACTIVAS POR
VIA ORAL".-

... ..

La diabetes humana se trata hoy ordinariamente con pres-
cripciones dietéticas rigurosas y por inyecciones de insulina.
Sin embargo en las últimas décadas no han faltado ensayos para
sustituir la insulina por un antidiabético activo por vía oral.

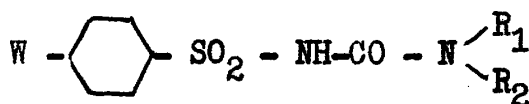
5 Los preparados hasta hoy presentados, por ejemplo las bisguani-
dinas con un radical alquilénico de peso molecular algo elevado,
no han resultado constantemente satisfactorios por su toxicidad.
Otras sustancias (glucoquinina) se ha comprobado que no son de
acción aceptable. Otras combinaciones se ha comprobado cierta-
10 mente que son activas en experimentos con animales, pero por sus
efectos secundarios, por ejemplo por su toxicidad, no han lle-
gado a ensayarse clínicamente. Al último grupo pertenecen deri-



vados heterocíclicos de la sulfanilamida, a saber los sulfanililtiodiazoles con un radical etílico, isopropílico o butílico. Por consiguiente de un antidiabético se debe exigir
 15 pequeña toxicidad, especialmente en el hígado, capsulas suprarrenales y el sistema nervioso central y una acción perfecta. Además es necesario que la correspondiente sustancia no actue de golpe, sino de modo continuado para que se eviten las peli-
 20 grosas hipoclicemias.

El objeto del presente invento es la obtención de un nuevo grupo de sulfanilamidas que responden ampliamente a estos requisitos. Mientras que los sulfanililtiodiazoles solo han podido introducirse en experiencias con animales y entre las
 25 restantes numerosas sulfanilamidas no se han dado a conocer efectos antidiabéticos, las nuevas sulfonamidas poseen una acción perfecta y uniforme sobre la economía de los hidratos de carbono del hombre sin manifestaciones secundarias tóxicas importantes.

30 En las nuevas combinaciones se trata de sulfanil-ureas de la fórmula



en que

W representa un grupo amino o un grupo transformable en
 35 éste, y R₁ y R₂ radicales saturados o no saturados, de cadena abierta o en anillo, que contienen una o más veces los heteroátomos S, O y/o N, pudiendo también ser R₁ hidrógeno y pudiendo R₁ y R₂ formar también un anillo común juntamente con el átomo de nitrógeno N₃ de la
 40 sulfanil-urea.

229752

10



- 3 -

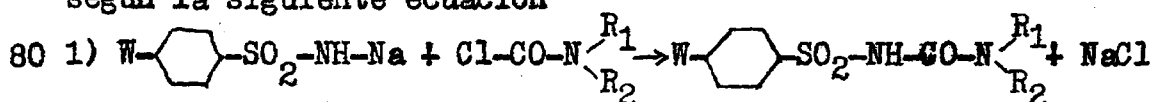
De por sí la acción reductora del azúcar de la sangre de las sulfanililureas N_1 -sustituidas no se limita a las combinaciones que forman el objeto del presente invento con los radicales arriba señalados, como se ha comprobado por detenidos
45 ensayos de las propiedades farmacológicas de este grupo de las sulfonamidas. Sin embargo la intensidad y carácter de los efectos secundarios parece que van muy ligadas a la clase de los N_1 -sustituyentes. En efecto, mientras que los derivados alquílicos más elevados son relativamente tóxicos, la presencia
50 de heteroátomos en los N_1 -sustituyentes produce una reducción sorprendentemente intensa de la toxicidad sin correspondiente perjuicio de la acción antidiabética; así la dosis letal es por ejemplo con la n-hexil-sulfanililurea diez veces inferior a la obtenida con el derivado n-propoxipropílico. El conoci-
55 miento que sirve de base a la presente solicitud de que gracias a la presencia de los heteroátomos S, O y/o N se produce una fuerte reducción de la toxicidad, se confirma por la comparación también de las restantes sulfanililureas y parece tener validez general.

60 La obtención de las sulfanililureas de la fórmula anterior se realiza por los métodos ordinarios para la obtención de ureas sustituidas. Por lo demás en general falla la preparación más sencilla, a saber, la reacción de un cloruro de ácido acilsulfanílico con una urea sustituida, pues entonces se
65 presentan rendimientos relativamente pequeños junto con otras sustancias. Esto se debe a que el radical sulfonilo no solo se presenta en el átomo de nitrógeno, sino que preferentemente se combina con el oxígeno del isoformo, para disociar después ácido sulfónico formando una cianamida sustituida.
70 Pero por lo demás se emplearán también aquí los métodos prin-

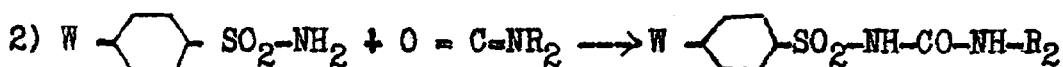


cipales conocidos para la preparación de ureas sustituidas tratándose de sulfonamida como una amina. Para aumentar su basicidad no se empleará generalmente la sulfonamida libre, sino que se partirá de una sal alcalina adecuada.

75 Por ejemplo (en cambio de la reacción arriba considerada como inconveniente de un cloruro de ácido sulfanílico con una urea sustituida) se puede hacer reaccionar un cloruro sustituido de ácido carbamínico y una sal de sulfanilamida según la siguiente ecuación

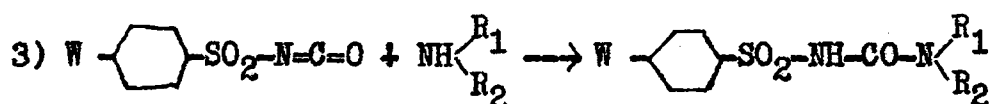


Además se puede hacer reaccionar por ejemplo una sulfanilamida con un éster del ácido isocianico

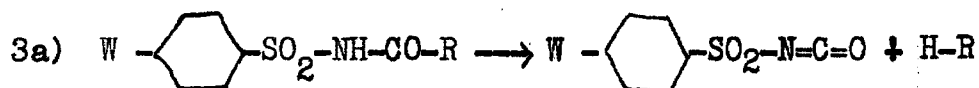


85 también aquí preferentemente en forma de la sal de sodio o potasio. En esta reacción se puede también partir de una combinación que se convierta en un éster del ácido isocianico en las condiciones de la misma reacción, por ejemplo gracias a la disociación o al cambio de lugar.

90 También de modo inverso se puede de un derivado adecuado de una sulfanilamida obtener el isocianato de sulfanililo y hacer reaccionar éste con una amina adecuada según la fórmula



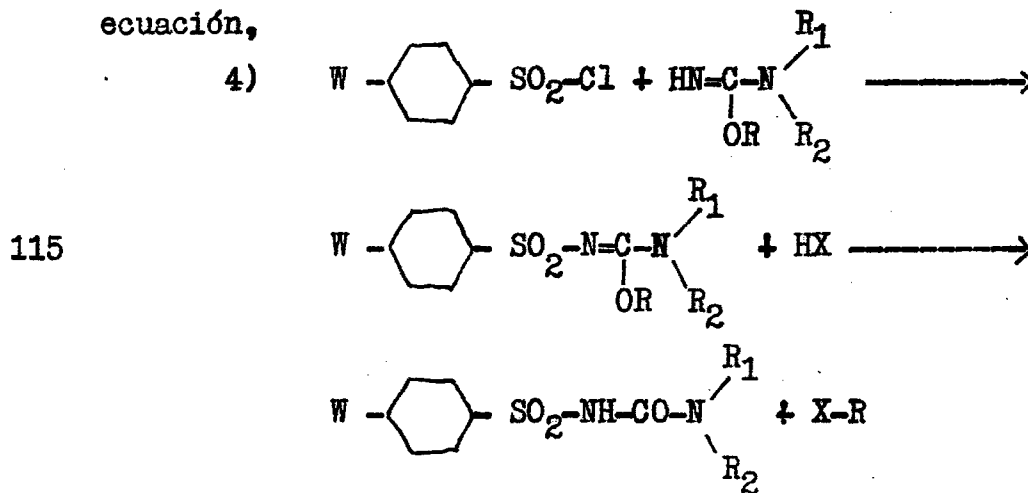
Estos isocianatos de sulfanililo se originan por ejemplo 95 gracias a descomposición térmica de un derivado adecuado de sulfanililo del ácido carbamínico:



Aquí puede por ejemplo el radical R ser entre otras cosas un radical sustituido o no sustituido alcoxi, fenoxi, alquilamino o fenilamino, dialquilamino, difenilamino o finalmente un radical sustituido por W, del ácido benzolsulfónico.

Con preferencia la descomposición térmica de una combinación de esta clase en el isocianato se realiza ya en presencia de la amina prevista para formar la sulfanililurea, pudiendo aquella presentarse también como su sal amínica.

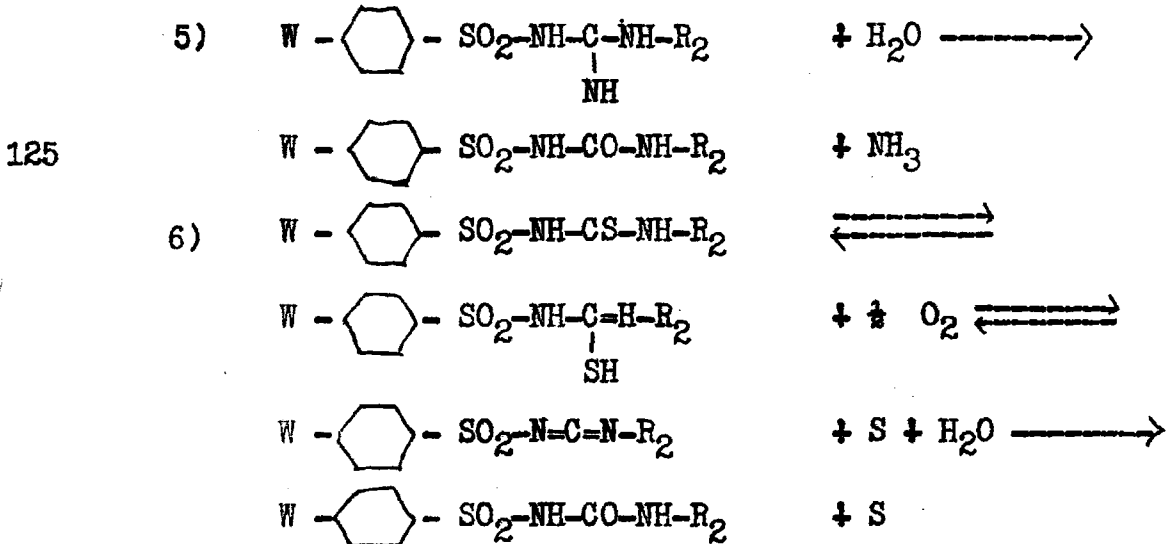
Los métodos antes indicados no son sin embargo los únicos que pueden conducir a las combinaciones perseguidas. Así por ejemplo se puede también hacer reaccionar un éter alquílico sustituido de isourea con un cloruro sustituido por W del ácido benzolsulfónico y disociar la sulfanililurea producida por tratamiento con un ácido HX halogenhídrico en un halogenuro alcalino en la sulfanililurea perseguida, según la siguiente ecuación,



También se puede partir de otros derivados del ácido carbónico y sustituir un radical inconveniente en él existente por oxígeno mediante hidrolisis o convertirlo en oxígeno por otra medida por ejemplo oxidativa. A continuación se señala un ejemplo de



reacción para la transformación de una guanidina, por ejemplo mediante hidrólisis alcalina, y otro ejemplo de la transformación oxidativa de una tiourea en la sulfanililamina perseguida:



130 (La ecuación 6 reproduce la marcha probable de la reacción).

Además de la sorprendente acción antidiabética, los productos del nuevo procedimiento ofrecen buenas propiedades bacteriostáticas acompañadas de una excelente tolerancia.

135 La explicación anteriormente dada de los métodos que preferentemente pueden emplearse para la obtención de los productos de este procedimiento no deben mirarse en forma alguna como limitativos.

Ejemplos:

1.) 3-metoxipropil-sulfanilil-urea

140 a) 227 g (= 0,5 mol) de di-(acetilsulfanilil)-urea se mezclan con 400 ccm de agua de 80° y agitando se tratan con 45,0 g (= 0,5 mol) de 3-metoxipropilamina, Después de agregar la amina la disolución de la reacción se torna completamente clara; siguiendo agitando y enfriando se separa cristalizada



- 145 la sal 3-metoxipropilamínica de la di-(acetilsulfanilil)-urea.
P.F. 161-163° C.
- b.) 92 g de la sal metoxipropilamínica de la di-(acetilsulfanilil)-urea se calientan en el termostato durante una hora a 100° y luego otras 3 horas a 142°. Se pulveriza la torta de reacción
- 150 y se suspende en 250 ccm de agua. Agregando 10 n-NaOH se pone la mezcla a un pH de 8,8 después de lo cual y de agitar enérgicamente se separa por aspiración de la acetilsulfanil-amida insoluble. El filtrado se acidula al congo con ácido clorhídrico. Precipita la (3-metoxipropil)-acetilsulfanilil-urea.
- 155 Se separa esta por aspiración y se lava con agua. Rendimiento 47 g, P.F. 168° C.
- c.) 47 g de acetilsulfanilil-metoxipropil-urea se saponifican con 94 ccm de KOH 5n a 92°. La mezcla de reacción se diluye con agua y a 40° C se pone a un pH de 5,2 con HCl 6n. Se obtienen
- 160 así 39 g de N₁-(3-metoxipropil)-N₂-sulfanilil-urea cristalizada con P.F. 123-123,5° C.

2.) 3-etoxipropilsulfanilil-urea

- 84 g de p-nitrobenzolsulfonato sódico seco se agitan y homogenizan en 170 ccm de nitrobenzol y se mantienen durante 12
- 165 horas a 50° C con 44 g de éster del ácido 3-etoxipropil-isocianúrico. A continuación la mezcla de reacción se trata con agua y con ácido clorhídrico diluido se pone a un pH de 8,5. Se separa la capa acuosa, se precipita con éter y luego se
- 170 acidifica ligeramente al congo. El producto de condensación se precipita y se recristaliza en metanol. Se reduce con hidrógeno y catalizador de níquel y se obtiene la N₁-(3-etoxipropil)-N₂-sulfanilil-urea con punto de fusión 140-142° C.



175 3.) N₁-(3-propoxipropil)-N₂-sulfanilil-urea

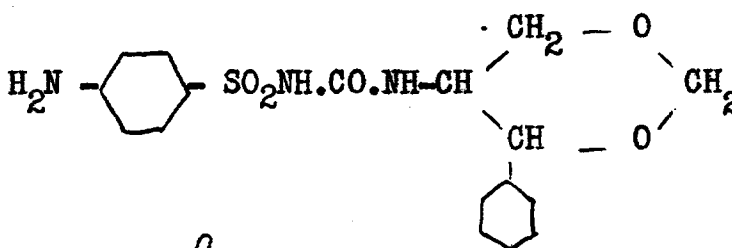
Una suspensión de 136 g de acetyl sulfanilil-metil-uretano en 750 ccm de monoclorobenzol se trata agitando con 65 g de 3-propoxipropil-amina. La mezcla de reacción se agita luego durante otras 6 horas a 100°. Se origina una papilla cristalina que después de enfriar se separa por aspiración y se lava con éter. El residuo se disuelve en 500 ccm de agua agregando NaOH 5n (hasta un pH de 8,8). La disolución se agita primeramente con éter, luego con carbón activo y después se filtra. El filtrado se pone a 40° a un pH de 5,2, precipitando la (3-propoxipropil)-acetilsulfanilil-urea. El producto acetílico de P.F. 173-175° se saponifica con 3,1 mol de KOH 5n agitando a 92°. Se disuelve en agua el producto de la saponificación, se trata con carbón activo y a 50° se trata con ácido clorhídrico hasta un pH de 4,8, después de lo cual precipita la N₁-(3-propoxipropil)-N₂-sulfanilil-urea. Rendimiento: 125 g con punto de fusión 112° C.

180

185

190

4.) N₂-sulfanilil-N₁-(4'-fenil-dioxanil)-urea



195

a) 84 g de treo- l -4-fenil-5-amino-1,3-dioxano se agitan con una suspensión de 193 g de di-(acetilsulfanilil)-urea en 880 ccm de agua. Después de agitar durante 6 horas se forma la sal como precipitado cristalino que se separa por aspiración y se lava con agua. Rendimiento: 246 g, P.F. 68-71° C.



200 b) 246 g de la sal se calientan en el termostato durante una hora a 100° y luego durante otras tres horas a 140°. Se pulveriza la torta de reacción y se agita con 600 ccm de agua y 50 ccm de NaOH 10n. La suspensión se pone a un pH de 8,8 introduciendo CO₂. Se separa por aspiración de la acetilsulfanililamida no disuelta. El filtrado se acidula con HCl después de lo cual se precipita el derivado acetílico de la N₂-sulfanilil-N₁-(4'-fenil-dioxanil)-urea. Rendimiento: 104 g con P.F. 194° C.

210 c) 104 g de este producto se saponifican calentando durante una hora con 150 ccm de KOH 5n. El producto cristalino de la reacción se disuelve en 400 ccm de agua y con ácido clorhídrico se precipita la combinación sulfanilica libre. Después de recristalizar en metanol al 70 % la N₂-sulfanilil-N₁-(4'-fenil-dioxanil)-urea funde a 109-111° C. Rendimiento: 81 g.

5.) N₁-(etoxietil)-N₂-sulfanilil-urea

215

De cantidades moleculares de D-(acetilsulfanilil)-urea y de β-etoxietilamina se forma en disolución acuosa la sal de di-(acetilsulfanilil)-urea de la β-etoxietilamina. F. 157-160.

220 200 g de esta sal se calientan durante 3 horas a 152° en el termóstato. Se pulveriza el producto de la reacción y se revuelve con 500 ccm de n-NaOH durante 45 minutos; con ácido clorhídrico diluido se alcaliniza la mezcla débilmente a la fenolftaleína y la acetilsulfanilamida insoluble se separa.

225 El filtrado se acidifica fuertemente al congo; así precipita la N₁-(etoxietil)-N₂-acetilsulfanilil-urea con F. 177-180°.

Para la saponificación se calienta esta combinación du-



230 rante 50 minutos a 92° con 3 mol de 5n-KOH; se origina una papilla cristalina dura. Esta se disuelve en 500 ccm de agua caliente se trata con carbón activo y se separa por aspiración. Después de acidificar se obtiene del filtrado 86 g de N₁-(etoxietil)-N₂-sulfanilil-urea con F. 113-116°.

235 6.) N₁-(3-etilmercaptopropil)-N₂-sulfanilil-urea

240 216 g de la sal de 3-etilmercaptopropil-amina y diacetil-sulfanilil-urea con P.F. 156-60° se calientan durante una hora en el termóstato a 145°. El producto de la reacción se calienta con 500 ccm de agua, se pulverizan y después se revuelve con 100 ccm de NaOH 10n durante 30 minutos. La disolución turbia se pone a un pH de 8,8 introduciendo CO₂; se precipita casi totalmente la acetilsulfanilamida formada con este pH. Las aguas madres se agitan con carbón y el precipitado se revuelve con 3 mol de KOH 5n (calculada por la sustancia seca) durante dos horas al baño maría de 245 92°. La mezcla de la reacción se disuelve en agua y se acidula. El precipitado ácido se recristaliza en metanol diluido. Rendimiento, 60 g. La N₁-(3-etil-mercaptopropil)-N₂-sulfanilil-urea tiene un punto de fusión de 151-154°.

250 7.) N₂-sulfanilil-N₁-piridil-urea

255 De p-acetilaminobenzol-sulfonil-metiluretano y de α-amino-piridina se prepara en disolución acuosa concentrada la sal relativamente poco soluble. 36,6 g de esta sal se calientan al vacío ascendiendo a 130-145°, procurando una buena agitación para que la sustancia no se conglomere. Después de ter-



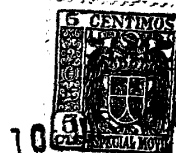
minar la disociación del metanol, lo que puede determinarse intercalando un cuentacorriente para el vapor originado de metanol, se enfría y con lejía de carbonato sódico se saponifica la combinación impura originada de acetilsulfanililo.
260 La N_2 -sulfanilil- N_1 -piridil-urea se obtiene con un rendimiento del 80 % y se purifica preferentemente sobre sal sódica por cristalización en alcohol al 80 %. El peso molar de la sal sódica por titulación con nitrito sódico es de 316 y el calculado, de 314.

265 De igual modo pueden hacerse reaccionar en las correspondientes combinaciones otras piridin- y pirimidinaminas, por ejemplo la 2-etoxi-5-aminopiridina, 2-amino-pirimidina y 6-amino-2,4-dimetilpirimidina. La reacción con 4 aminopiridina tiene también lugar, pero algo más difícilmente y con menores
270 rendimientos.

8.) N_1 -(3-metilmercaptopropil)- N_2 sulfanilil-urea

150 g de diacetilsulfanililurea se agitan con 450 ccm de agua de 50° y siguiendo la agitación, se tratan con 45 g de
275 3-metilmercaptopropilamina. Se forma la sal 3-metilmercaptopropilamínica de la biacetilsulfanilil-urea, que se separa por aspiración y se lava dos veces con 50 ccm de agua cada vez. Rendimiento: 190 g con P.F. 168° (con descomposición).

190 g de la sal metilmercaptopropilamínica se calientan
280 durante 40 minutos en baño calentador de 145°. La sal se concreciona después de unos 24 minutos para solidificarse nuevamente en una masa cristalina. Se agita la masa de la reacción con 500 ccm de agua y 40 ccm de disolución concentrada de amoniaco y se separa por aspiración la acetilsulfanilamida originada en la reacción. Las aguas madres se
285 neutralizan con HCl 6n. Luego se agita durante 10 minutos



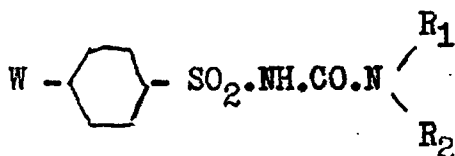
con 5 g de carbón activo y se separa por aspiración.

El filtrado transparente se pone a un pH de 5,2. La
 3-metilmercaptopropil-acetilsulfanilil-urea con punto de
 290 descomposición de 163° precipita en estado cristalino. Se
 separa la combinación por aspiración y se revuelve con 180
 ccm de KOH 5n durante 75 minutos al baño maría de 85°. Se
 forma una emulsión, que se trata con 50 ccm de agua. Precipita
 la sal potásica de la metilmercaptopropilsulfanilil-urea;
 295 se separa por aspiración y calentando se disuelve en 500 ccm
 de agua. Acidulando la disolución se obtienen 78 g de N₁-
 (3-metilmercaptopropil)-N₂-sulfanilil-urea con punto de des-
 composición de 158° (74 % del teórico referido a la sal introdu-
 cida de metilmercaptopropilamina).

. - . N O T A . - .

300 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de sustancias reduc-
 toras de la diabetes y activas por vía oral, de la fórmula gene-
 ral

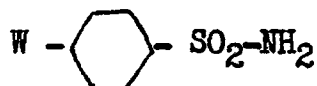


305 en la que

W representa un grupo amino o un grupo transformable en él, y
 R₁ y R₂ radicales saturados o no saturados, de cadena abierta
 o en anillo que contienen una o varias veces los heteroátomos
 S, O o/y N, pudiendo ser R₁ también hidrogeno, y R₁ y R₂ pu-
 310 diendo formar también un anillo común juntamente con el nitróge-
 no N₃ de la sulfanilil-urea,
 caracterizado porque



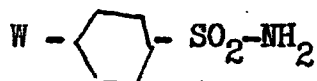
a) una benzolsulfonilamida p-sustituida



315 o su sal alcalina se hace reaccionar con un halogenuro del ácido carbámico, $\text{Hal-OC-NR}_1\text{R}_2$,

o porque

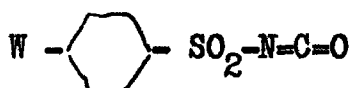
b) una benzolsulfonilamida p-sustituida



320 o su sal alcalina se hace reaccionar con un éster del ácido disociánico O=C=N, R_2 o con las combinaciones que en las condiciones de la reacción pueden convertirse en un éster del ácido isociánico, por ejemplo por disociación o transposición,

325 o porque

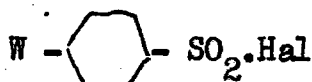
c) un benzolsulfonilisocianato p-sustituido



330 o una combinación benzolsulfonílica que en condiciones de reacción adecuadas puede convertirse en dicho isocianato de benzolsulfonilo, por ejemplo por disociación o por transposición, se hace reaccionar con una amina $\text{HN.R}_1\text{R}_2$, pudiendo esta amina ser ya antes de la reacción un elemento, por ejemplo de naturaleza salina, de la combinación benzolsulfonílica introducida,

335 o porque

d) un halogenuro benzolsulfonílico p-sustituido

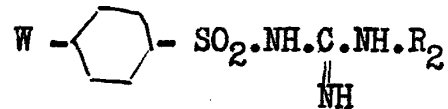


340 se hace reaccionar con un éter alquílico de isourea, $\text{HN=C.(O.alquil).NR}_1\text{R}_2$ y la sulfanililisourea sustitui-



da producida se trata con ácido halogenhídrico,
o porque

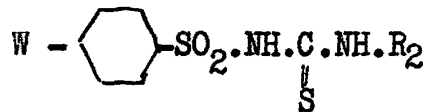
e) una benzolsulfonilguanidina p-sustituida de la fórmula



345 se transforma en la correspondiente benzolsulfonilurea
p-sustituida por disociación de amoniaco y nueva fija-
ción de agua, por ejemplo mediante agentes hidroliza-
dores (como hidróxidos alcalinos),

o porque

350 f) una benzolsulfoniltiourea p-sustituida de la fórmula



se convierte en la correspondiente benzolsulfonilurea
p-sustituida por disociación de ácido sulfhídrico y
nueva adición de agua, por ejemplo por tratamiento con
355 oxidantes, o agentes separadores de azufre.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUSTANCIAS REDUC- TORAS DE LA DIABETES Y ACTIVAS POR VIA ORAL.

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

Madrid, 10 de Julio de 1.956.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
P. P.