

230735

230735

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

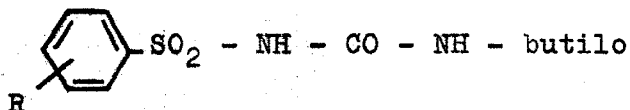
CERTIFICADO DE ADICION

en España

por: Perfeccionamientos introducidos en el objeto de la Patente principal num. 230.203 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZOLSULFONILUREAS", a favor de FARBWERKE HOECHST AG. vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst, República Federal Alemana.

-----

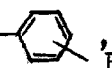
Constituye el objeto de la Patente Principal num. 230.203 un procedimiento para la obtención de nuevas benzolsulfonilureas de la fórmula general



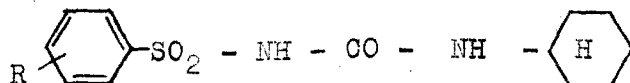
5. en la que R significa hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi, en particular de bajo peso molecular, siendo dicho procedimiento caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar con butilaminas benzolsulfonilisocianatos eventualmente alquilados o alcoxi-lados o de tratarse butilisocianato o compuestos que durante la reacción se transforman en el butilisocianato, con las sulfamidas

230735



10. correspondientes a la fórmula más arriba citada; o de hacerse reaccionar benzolsulfoniluretanos eventualmente alquilados o alcoxilados con butilaminas o de tratarse N-butiluretanos con benzolsulfamidas eventualmente alquiladas o alcoxiladas; o de hacerse reaccionar halogenuros de ácidos butilcarbámicos con benzolsulfamidas eventualmente alquiladas o alcoxiladas o de tratarse con butilaminas los correspondientes halogenuros de ácidos benzolsulfonilcarbámicos; o de transformarse en los correspondientes compuestos butílicos benzolsulfonilureas exentos de substituyentes en el grupo NH<sub>2</sub> o substituídas en éste por el grupo acilo o -SO<sub>2</sub>-, R y eventualmente alquiladas o alcoxiladas; o de hacerse reaccionar la butilurea con benzolsulfamidas eventualmente alquiladas o alcoxiladas; o de hacerse reaccionar éteres de la isourea, preferiblemente en forma de sus sales, con halogenuros de ácidos benzolsulfónicos eventualmente alquilados o alcoxilados, hidrolizándose después en un medio ácido los productos así obtenidos; o de desulfurar se las tioureas correspondientes; o de prepararse N-benzolsulfonil-N'-butilguanidinas eventualmente alquiladas o alcoxiladas y de hidrolizarse estas últimas.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Ahora, en la prosecución del procedimiento de la patente principal, se ha descubierto que compuestos de la fórmula general



en la que R representa hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi, en particular de bajo peso molecular, provocan igualmente un descenso considerable y prolongado de la cifra de glucemia.

35. En particular, pueden considerarse para R, además de hidrógeno, por ejemplo, los siguientes restos: metilo, especialmente p-metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Los substituyentes pueden ser en cadena recta o ramificada; además de en la posición p, el substituyente puede estar combinado también en
- 40.

230735



otros puntos, especialmente en la posición meta, del resto fenilo, eventualmente a través de un átomo de oxígeno. Pueden además considerarse para R radicales cicloalquílicos, como ciclo-pentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o ciclohexiletilo.

45.

Como procedimientos de obtención son de considerar aquellos que pueden ser utilizados en general para la obtención de sulfonilureas. A título de ejemplo se indican los métodos siguientes:

50.

Pueden hacerse reaccionar con la ciclohexilamina benzolsulfonilisocianatos eventualmente alquilados o alcoxilados. Se puede, no obstante, obtener los derivados de urea deseados, en reacción inversa, haciendo reaccionar el ciclohexilisocianato con benzolsulfamidas eventualmente alquiladas o alcoxiladas. En este caso, también pueden emplearse, en vez de isocianatos, compuestos que durante la reacción se transforman en éstos. Otra posibilidad para la obtención de los nuevos compuestos está en que se emplean uretanos en lugar de los isocianatos. Así, por ejemplo, pueden hacerse reaccionar con la ciclohexilamina benzolsulfoniluretanos o sus derivados alquilados o alcoxilados en el núcleo benzóico o, en sentido inverso, tratarse N-ciclohexiluretanos con benzolsulfamidas correspondientes. De esta manera, las nuevas sulfonilureas se forman por ejemplo a partir del cloruro del ácido ciclohexilcarbámico y benzolsulfamidas eventualmente alquiladas o alcoxiladas, o a partir del cloruro del ácido benzolsulfonilcarbámico y ciclohexilamina.

55.

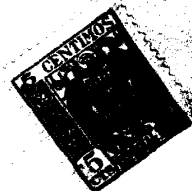
Según otra forma de ejecución del procedimiento de la presente invención se puede también partir de benzolsulfonilureas cuyo grupo amínico no lleva substituyentes y alcoholar éstas del modo usual o transformarlas en benzolsulfonilciclohexilureas haciéndolas reaccionar con ciclohexilamina. Además se puede partir de la ciclohexilurea y hacerla reaccionar con benzolsulfamidas. En vez de los derivados de urea también pueden emplearse éteres

60.

70.

En vez de los derivados de urea también pueden emplearse éteres

230735

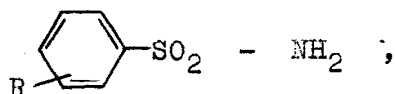


75. de la isourea, convenientemente en forma de sus sales respectivas, hacerlos reaccionar con cloruros de ácidos benzolsulfónicos y trans formar los productos así obtenidos mediante hidrólisis ácida en los compuestos deseados.

80. Otras posibilidades para la síntesis de los nuevos productos residen, por ejemplo, en el hecho de que primero se preparan según métodos conocidos las tioureas respectivas que se someten entonces a la desulfuración, o que se prepara de una manera conocida N-benzolsulfonil-N'-ciclohexilguanidinas, por ejemplo haciendo reaccionar benzolsulfonilcianamidas con ciclohexilamina e hidrolizando las guanidinas obtenidas. En todos estos casos también pueden emplearse compuestos alquil- o alcoxibenzolsulfonílicos en lugar de los compuestos benzolsulfonílicos.

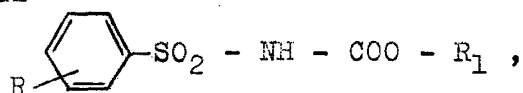
85. Los procedimientos indicados pueden ser variados dentro de amplios límites en sus condiciones de reacción y adaptados a las circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden ser efectuadas con empleo de disolventes a temperatura ambiente o a temperatura más elevada. Para la obtención de los productos deseados son especialmente adecuados los procedimientos siguientes:

90. 1).- La reacción de compuestos de la fórmula general



95. en la que R posee el significado ya mencionado, convenientemente en forma de correspondientes sales alcalinas, con la ciclohexilisocianato, trabajándose en presencia de un disolvente, por ejemplo de nitrobenzol o acetona, y a temperatura ambiente o más elevada.

100. 2).- La reacción de ésteres del ácido benzolsulfonilcarbámico de la fórmula general



230735

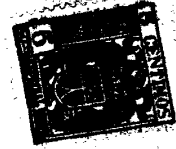


105. donde R tiene el significado ya mencionado y  $R_1$  significa un resto cualquiera de hidrocarburo, preferiblemente de bajo peso molecular, con ciclohexilamina en cantidad equivalente. En este caso, se realiza ventajosamente la reacción a temperaturas entre 100 y 140°.

110. Para obtener los productos del procedimiento en la forma más pura posible, se efectúa convenientemente una separación lo más completa posible de las benzolsulfamidas introducidas como materias primas o formadas en el transcurso de la reacción, separación que puede efectuarse ventajosamente añadiendo a los productos del procedimiento amoníaco diluido en la proporción de 1 parte en volumen de amoníaco cada 20 - 30 partes en volumen de agua, porque en general las sulfamidas son difícilmente solubles en este medio a temperatura ambiente.

115. Las materias primas utilizables según el procedimiento de la presente invención son en muchos casos compuestos conocidos por la literatura. Menciónense a título de ejemplo: benzolsulfamida, 4-metilbenzolsulfamida, 4-etilbenzolsulfamida, 4-n-propil-benzolsulfamida, 4-n-butil-benzolsulfamida, 4-isopropil-benzolsulfamida, 4-isobutilbenzolsulfamida, 4-metoxibenzolsulfamida, 4-etoxibenzolsulfamida. Asimismo pueden emplearse también los correspondientes isocianatos o ésteres del ácido carbámico, de los que se mencionarán a título de ejemplo: benzolsulfonil-isocianato, 4-metilbenzolsulfonil-isocianato, 4-etoxibenzolsulfonil-isocianato, etiléster del ácido 4-metilbenzolsulfonil-carbámico, metiléster del ácido 4-etoxibenzolsulfonilcarbámico y otros más. Además menciónense por ejemplo 4-ciclohexil-benzol-sulfonilisocianato, 4-ciclohexil-metilbenzolsulfamida y 3-ciclohexiletíl-benzolsulfamida. En lugar de tales compuestos sustituidos en la posición 4 en el núcleo del benzol, pueden también emplearse los correspondientes compuestos sustituidos en la posición 2 ó, más convenientemente, en la

230735



posición 3.

135. Para la reacción con amidas o halogenuros del ácido benzol-sulfónico substituídos de manera correspondiente, pueden emplear se según el procedimiento de la invención en lugar de la ciclohexilamina también los correspondientes isocianatos, uretanos, halogenuros del ácido carbámico, ureas y éteres de isourea que pueden obtenerse con la ciclohexilamina.

140. Si para la obtención de las sulfonilureas deseadas se parte de las correspondientes tioureas, por ejemplo de N-4-metil- o N-4-metoxibenzolsulfonil-N'-ciclohexil-tiourea, se puede emplear para la eliminación del azufre óxidos de metales pesados o sus sales, por ejemplo compuestos de plomo, de cobre, o de plata, en solución acuosa o alcohólica.

145. Las sulfonilureas deseadas pueden también obtenerse mediante hidrólisis de guanidinas de correspondiente composición con ácidos o lejías diluídos.

150. Los compuestos obtenibles según el procedimiento de la invención son medicamentos valiosos que se distinguen sobre todo por su excelente efecto hipoglucemiante. Son poco tóxicos y se toleran muy bien. Ensayos farmacológicos y clínicos han demostrado que los compuestos son capaces de bajar considerablemente la cifra de glucemia de individuos sanos como también de diabéticos.

155. Es de importancia particular que la cifra de glucemia puede mantenerse muy baja durante un período prolongado después de la aplicación de los productos obtenibles según el presente procedimiento y que no vuelve sino entonces muy lentamente al valor normal. Otra ventaja está en que los compuestos pueden ser empleados en forma de preparaciones que se administran por vía bucal.

160. Los compuestos pueden emplearse como tales o en forma de sus sales, por ejemplo en presencia de sustancias que producen sales. Para este fin entran, por ejemplo, en cuestión el amoníaco, medios alcalinos, como los hidróxidos alcalinos o alcalino-

230735



165. térreos, los carbonatos o bicarbonatos alcalinos, o bases orgánicas en tanto que sean tolerables del punto de vista fisiológico. Los compuestos deben emplearse por ejemplo para la obtención de preparaciones hipoglucemiantes aplicables por vía bucal para el tratamiento del diabetes mérito.

170. Ejemplo 1

N-(4-metilbenzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

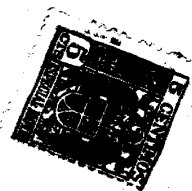
Se calientan durante 18 horas a 110°C, en 150 cm<sup>3</sup> de glicol metílico, 33 g de ciclohexilamina y 81 g de N-4-metilbenzol-sulfonil-etiluretano de punto de fusión 84 - 85°C (obtenidos por reacción de 4-metilbenzolsulfamida con etiléster del ácido clorofórmico en presencia de carbonato de potasio). La mezcla de reacción es introducida aún caliente en una solución de carbonato de sodio y luego enfriada. La parte sin disolver es separada por aspiración y el agua madre es acidificada con prudencia en frío. El precipitado obtenido es disuelto en amoníaco diluido, filtrado y vuelto a precipitar con ácido acético. La N-(4-metilbenzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea, obtenida así con buen rendimiento, es filtrada por aspiración, lavada bien con agua, disuelta en caliente en alcohol etílico y precipitada mediante adición de agua. Punto de fusión 170°C.

Ejemplo 2

N-(4-metilbenzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

17,1 g de p-toluolsulfamida, así como 30 g de carbonato de potasio finamente molido son suspendidos en 250 cm<sup>3</sup> de acetona seca y mezclados bien con reflujo durante una hora. A la mezcla de reacción se añaden lentamente a gotas, con remoción, 12,5 g de ciclohexilisocianato. Después de una cocción de 6 horas con reflujo se separa por destilación la acetona y se disuelve en agua el residuo. Se filtra por aspiración de la parte sin disolver y el producto de filtración es acidificado con cuidado con ácido clorhídrico. La N-4-metilbenzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea, precipita-

230735



da ya muy pura con buen rendimiento, es disuelta y precipitada nuevamente en amoníaco diluído de acuerdo con lo prescrito en el Ejemplo 1, y recristalizada por fin en una mezcla de alcohol etílico y agua. Punto de fusión 170°C.

200.

Ejemplo 3

N-(4-etil-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

40 g de 4-etil-benzolsulfamida de punto de fusión 110°C son suspendidos en 150 cm<sup>3</sup> de acetona y disueltos con 105 cm<sup>3</sup> de lejía 2n-sódica. Se añaden entonces a gotas, removiendo, 32 g de ciclohexilisocianato en 30 minutos a unos 10°C y se remueve aún después de añadir todo el isocianato, durante otras 2 1/2 horas.

205.

La mezcla de reacción es diluída con 2 litros de agua y acidificada con 2n-HCl. El precipitado obtenido es filtrado por aspiración y extraído dos veces cada vez con 2 1/2 litros de amoníaco diluído (1 : 75). Los extractos amoniacaes son reunidos, filtrados y acidificados con ácido 2n-clorhídrico. La sulfonilurea en

210.

bruto precipitada es introducida para su ulterior depuración en 3 litros de amoníaco diluído (1 : 75), separada por filtración

215.

de lo poco sin disolver, tratada con carbón animal, vuelta a filtrar y acidificada con ácido 2n-clorhídrico. El producto blanco de cristalización obtenido es recristalizado en 800 cm<sup>3</sup> de etanol al 50%, obteniéndose la N-(4-etil-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea con buen rendimiento. Punto de fusión 159 - 160,5°C.

220.

Ejemplo 4

N-(3-metoxibenzolsulfonil)-N'-ciclohexilurea

Se suspenden 11 g de m-metoxibenzolsulfamida en 20 cm<sup>3</sup> de acetona, y se añaden a la suspensión 45 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa cáustica conteniendo 2,3 g de NaOH, por lo que todo se disuelve.

225.

Se agregan luego a 10°C lentamente, gota por gota, 7,3 g de ciclohexilisocianato. Para completar la transformación, se sigue agitando por una hora. Se filtra y se acidifica el filtrado con

230 735  
230735



230. ácido clorhídrico diluido. La N-(3-metoxibenzolsulfonil)-N'-ciclohexilurea precipitada es filtrada por aspiración y, después de secada, recristalizada en éter diisopropílico. (Punto de fusión 140 - 142°).

Ejemplo 5

N-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea

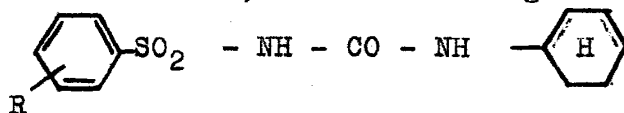
235. 39,2 g de benzolsulfamida son suspendidos en 84 cm<sup>3</sup> de acetona. A la suspensión se le agregan 168 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa cáustica conteniendo 10 g de NaOH. A la solución clara así obtenida se añaden lentamente gota por gota a unos 10°C 31 g de ciclohexilisocianato. Se sigue removiendo la solución durante 1 hora, se filtra y se precipita con ácido clorhídrico diluido la N-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea cruda. Después de dejado en reposo durante la noche la urea es filtrada por aspiración, lavada con agua y recristalizada en metanol. Se obtiene con buen rendimiento la N-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea pura del punto de fusión 190 - 192°.

240. De un modo análogo se obtiene con 42,7 g de m-toluolsulfamida y ciclohexilisocianato la N-(3-metilbenzolsulfonil)-N'-ciclohexilurea del punto de fusión 141 - 142°.

245.

REIVINDICACIONES

250. 1).- Perfeccionamientos introducidos en el objeto de la Patente Principal num. 230.203 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZOLSULFONILUREAS", de la fórmula general



en la que R significa hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi, cuyo grupo alquilo es preferiblemente de bajo peso molecular, y de sus sales, caracterizado por el hecho de prepararse dichos

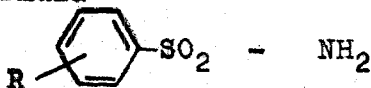
230735



255. compuestos según métodos generalmente empleados para la obtención de sulfonilureas.

2).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar con ciclohexilisocianatos compuestos de la fórmula

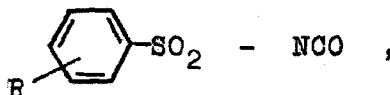
260.



en la que R tiene los significados indicados, convenientemente en la forma de sus sales alcalinas.

3).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar con ciclohexilamina compuestos de la fórmula

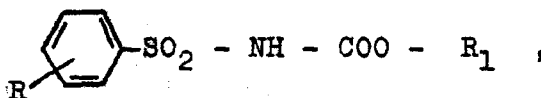
265.



en la que R tiene los significados indicados.

4).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar con ciclohexilamina compuestos de la fórmula

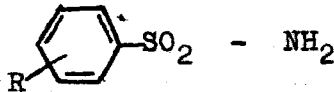
270.



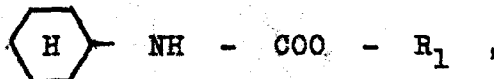
en la que R tiene los significados indicados y  $\text{R}_1$  representa un radical de hidrocarburo cualquiera, preferiblemente de bajo peso molecular.

275.

5).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar compuestos de la fórmula



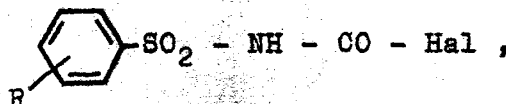
con compuestos de la fórmula



280.

teniendo R y  $\text{R}_1$  los significados indicados.

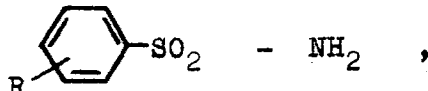
6).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar con ciclohexilamina compuestos de la fórmula



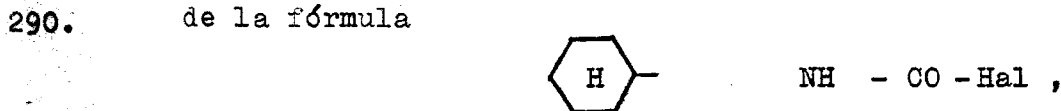


285. en la que R tiene los significados indicados.

7).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar compuestos de la fórmula

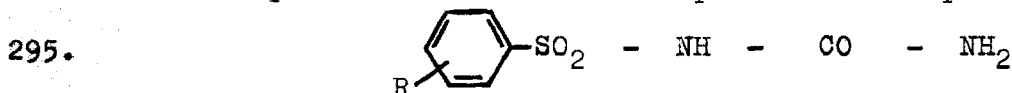


convenientemente en forma de sus sales alcalinas, con compuestos de la fórmula



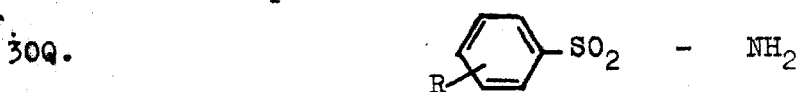
teniendo R los significados indicados.

8).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar compuestos de la fórmula



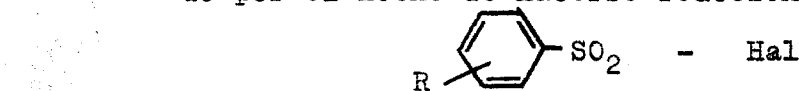
con agentes de cicloalquilación, por ejemplo con la ciclohexilamina, teniendo R los significados indicados.

9).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar compuestos de la fórmula

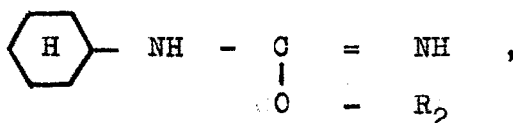


con ciclohexilurea, teniendo R los significados indicados.

10).- Perfeccionamiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar compuestos de la fórmula



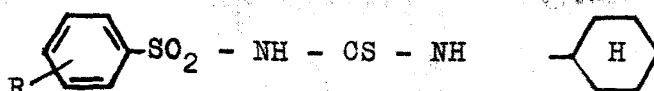
con éteres de isourea de la fórmula



teniendo R los significados indicados, y representando R<sub>2</sub> un radical de hidrocarburo alifático y Hal un átomo de halógeno, y de hidrolizarse con ácido los productos de condensación.

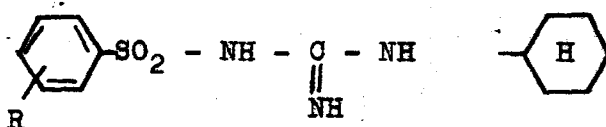
310. 11).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de tratarse tioureas de la fórmula

230735



315. con medios que eliminan el azufre, teniendo R los significados indicados.

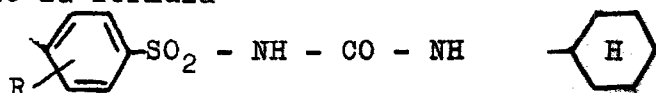
12).- Perfeccionamientos según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de hidrolizarse con ácido guanidinas de la fórmula



320.

teniendo R los significados indicados.

13).- Perfeccionamientos para la obtención de sales de compuestos de la fórmula



325.

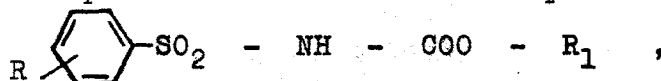
caracterizado por hacerse actuar sobre las sulfonilureas medios alcalinos, como hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos alcalinos o bases orgánicas.

14).- Perfeccionamientos para la obtención de compuestos de la fórmula



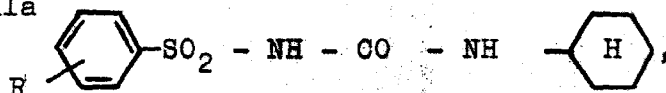
330.

caracterizado por hacerse reaccionar compuestos de la fórmula



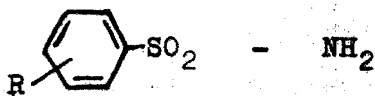
335. en presencia de un disolvente, como un éter monoalquílico de glicol y a temperaturas entre 100 y 140°C, con ciclohexilamina, teniendo R y R<sub>1</sub> el significado indicado.

15).- Perfeccionamientos para la obtención de compuestos de la fórmula



caracterizado por hacerse reaccionar compuestos de la fórmula

340.



convenientemente en la forma de sus sales alcalinas, en presen-

230735



cia de un disolvente, como nitrobenzol o acetona, y a temperatura ambiente o más elevada, con ciclohexilisocianato, teniendo R los significados indicados.

345.

16).- Perfeccionamientos introducidos en el objeto de la Patente Principal num. 230.203, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS BENZOLSULFONILUREAS".

Esta Memoria consta de 13 hojas, mecanografiadas y foliadas por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Octubre de 1956.

*B. Arce*