

AÑO 1.958

Expediente núm.



23 9669
239 669

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** Invención por veinte años, en España

a favor de

CILAG SOCIETE ANONYME, de nacionalidad

suiza domiciliado en SCHAFFHOUSE (Suiza)

calle de Hochstrasse núm. 209

por:

«Procedimiento para la obtención de nuevas bis-sulfonilúreas»

Nº 5473

Agente Sr. Fernandez Candelas:



8204

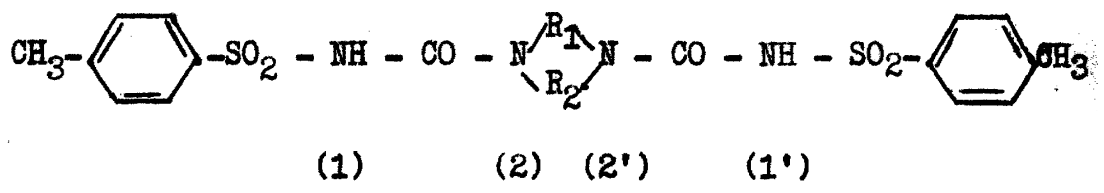
239 669

230 669

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 CILAG SOCIETE ANONYME, de nacionalidad
 suiza, domiciliada en SCHAFFHOUSE, 209,
 Hochstrasse, (Suiza); por: "PROCEDIMIENTO
 PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BIS-SULFONIL-
 UREAS".

... ..

El invento se refiere a la obtención de bis-sulfo-
 nilúreas de la fórmula general



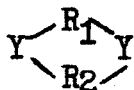
5 en que R₁ representa un radical alifático interrumpido dado
 el caso por O, S ó S-S- ó un radical cicloalquilénico y R₂
 un radical alifático o los dos representan átomos de hidró-
 geno unidos al nitrógeno (2) y (2').

10 Las nuevas bis-sulfonilúreas producen por aplica-
 ción peroral una reducción fuerte y duradera del azucar en
 la sangre. Particularmente ofrecen, frente a la conocida N-
 sulfanilil-N'-butilúrea, la ventaja de un efecto más enérgi-
 co y de más larga duración.



20

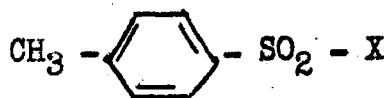
15 Las nuevas sustancias pueden obtenerse del modo conocido haciendo reaccionar una combinación de la fórmula



II

con dos moléculas de una combinación de la fórmula

20



III

representando en ambas fórmulas X e Y representando en ambas fórmulas X e Y radicales reaccionables capacitados para formar los puentes de la úrea y R_1 y R_2 teniendo el significado ya definido.

25

Según el procedimiento puede procederse por ejemplo haciendo reaccionar un isocianato de la fórmula III ($\text{X} = \text{N-CO}$) con una diamina de la fórmula II ($\text{Y} = \text{NH}_2$). Aquí se trabaja preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo en bencol acetona etc. y en presencia de aceptores proténicos, por ejemplo lejías alcalinas o aminas terciarias.

30

Según este procedimiento puede hacerse reaccionar por ejemplo el isocianato de p-toluolsulfonilo con etileno-diamina, trimetilenodiamina, 1,4-diaminobutano, 1,4-diaminobuteno 2,3-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, éter ω, ω' -diaminodietílico, disulfuro de ω, ω' -diaminodietilo, sulfuro de ω, ω' -diaminodietilo, piperazina, piperazinas C-alquiladas, 1,4-diamino-ciclohexano, 1,3-diamino-ciclohexano etc.

35

En lugar del isocianato de p-tosilo puede emplearse también un halogenuro de correspondiente estructura del ácido p-tosil-carbámico (III, $\text{X} = \text{NH-CO-hal}$) un éster del

40



- 3 - 239669

ácido p-tosil-carbámico (III, $X = \text{NH-COOR}$), la p-tosilúrea ($X = \text{NH-CO-NH}_2$), una p-tosil-acilúrea ($X = \text{NH-CO-NH-ác}$) o la p-tosil-nitrourea ($X = \text{NH-CO-NH-NO}_2$).

45 De modo inverso puede también hacerse reaccionar una p-toluolsulfonamida de la fórmula III ($X = \text{NH}_2$) con un diisocianato de la fórmula II ($Y = \text{NCO}$; $R_1 = \text{H,H}$). En lugar del diisocianato de la fórmula II pueden emplearse también
50 combinaciones o sustancias que puedan formar intermediariamente dichos diisocianatos o que reaccionen en el mismo sentido que el diisocianato. Se pueden por ejemplo hacer reaccionar úreas o acilúreas o nitroureas convenientemente conformadas o
ésteres del ácido bis-carbámico o azidas del ácido bis-carboxílico o halogenamidas N del ácido bis-carboxílico con la
55 p-toluolsulfonamida de la fórmula III.

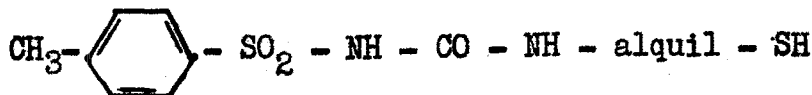
También es por ejemplo posible hacer reaccionar un halogenuro de p-tosilo de la fórmula III ($X = \text{Hal}$) con éteres alquílicos de la bis-isourea de la fórmula II en presencia de aceptores protécnicos y someter luego a la disociación electrolítica los ésteres obtenidos de bis-p-tosil-úrea. También en
60 lugar del haluro de p-tosilo de la fórmula III pueden hacerse reaccionar los correspondientes haluros sulfenílicos con bis-úreas de la fórmula II directamente o pasando por los ésteres alquílicos de la isourea, y oxidar las bis-sulfonilúreas obtenidas en las bis-sulfonilúreas.
65

Para obtener combinaciones de la fórmula general I en que R_1 representa el radical alquileno-S-S- alquileno-, se puede proceder obteniendo por los métodos antes explicados una sulfonilúrea de la fórmula.



20

70



IV

y convertir estas mediante oxidantes adecuados en la disulfurúrea. Son oxidantes adecuados por ejemplo el cloruro férrico y el yodo en disolución alcalina.

75

Para la obtención de úreas de la fórmula I en que R_1 representa el radical $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-alquilo-}$, se puede hacer reaccionar, preferentemente con suave caldeo, una N-tosil-N'-tiol-alquilúrea de la fórmula IV con la N-tosil-carbaminilaziridina, que puede obtenerse fácilmente de isocianato de N-tosilo y etilenimina en ausencia o presencia de disolventes o diluyentes inertes.

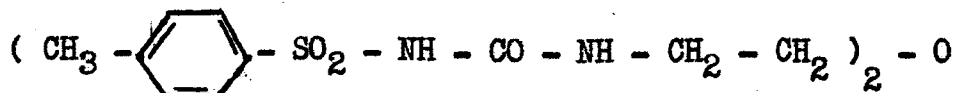
80

Ejemplo 1.-

85

52 g de éster de 2,2'-diamino-diétilico se disuelven en 1000 cm^3 de dioxano y a gotas se incorporan a la disolución 200 g de isocianato de p-tosilo en 500 cm^3 de dioxano. Después de cesar la reacción se calienta todavía durante una hora al baño maría. Luego el dioxano se separa por destilación y el residuo se recoge con disolución 2n de bicarbonato sódico. Se separa por filtración la pequeña porción no disuelta y el filtrado se acidifica con ácido acético. El éter bis-2,2'-(p-tosil-carbaminoil)-diétilico de la fórmula

90



se obtiene como polvo amorfo que presenta un punto de reblandecimiento alrededor de los 100° C . La nueva úrea se disuelve fácilmente en cloroformo, etanol y acetona y poco en éter y éter de petróleo.

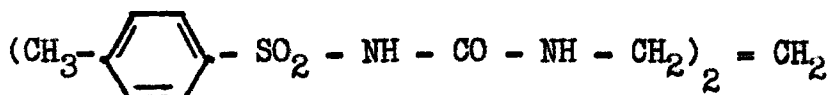
95



20 ENE

Ejemplo 2

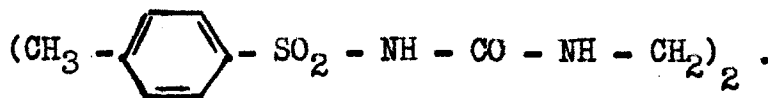
100 50 g de 1,3-diaminopropano en 500 cm³ de benzol se mezclan en porciones con 276 g de isocianato de p-tolilsulfonilo en 1500 cm³ de benzol. Después de algunas horas de reposo se calienta todavía durante breve tiempo a ebullición. Se diluye luego con éter de petróleo y se separan por aspiración los cristales precipitados. Después de recrystalizar en metanol diluido, se obtiene la úrea de la fórmula



105 en cristales incolores que funden a 196 - 197° C. Esta es fácilmente soluble en disolución de bicarbonato sódico y metanol y poco en cloroformo y toluol.

Ejemplo 3.-

110 Del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo precedente, con 35 g de 1,2-etilenodiamina y 2,76 g de isocianato de p-tosilo se obtiene la úrea que funde a 202 - 203° C y tiene la fórmula



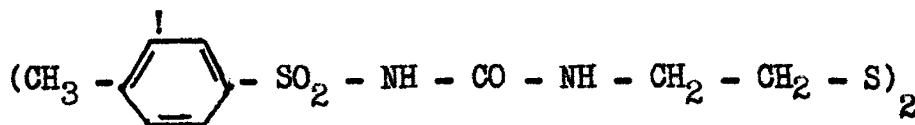
Ejemplo 4.-

115 Se disuelven 10 g de cristamina en 50 cm³ de dioxano y a esta disolución se agrega a gotas otra disolución de 27,6 g de isocianato de p-tosilo en 200 cm³ de dioxano. Después de terminar la reacción se calienta breve tiempo a 80° C y luego se trata con 600 cm³ de agua. Reposando algún largo tiempo, se separa cristalizada una masa incolora. Esta se separa por aspiración y se recrystaliza en dioxano/agua. Se obtiene la úrea de la fórmula

120



20



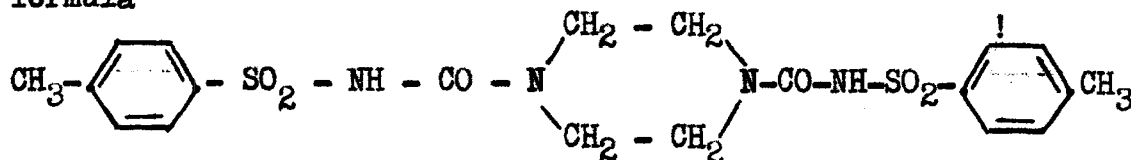
125

que forma cristales incoloros con punto de fusión 193 - 194°C. Se disuelven en la mayoría de los disolventes orgánicos solo un poco, aún calentando.

Ejemplo 5.-

130

De modo análogo al indicado en el ejemplo 1, se pueden hacer reaccionar 2 moléculas de isocianato de p-tosilo con 1 mol de piperazina en dioxano. Se obtiene la úrea de la fórmula



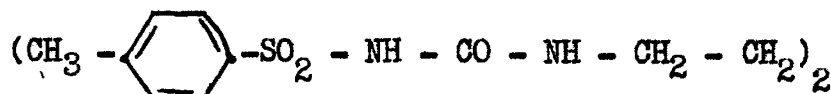
135

Esta se disuelve bien en disolución acuosa de bicarbonato sódico y funde a 260 - 263°C.

Ejemplo 6

Por reacción de isocianato de p-tosilo con 1,4-diaminobutano en benzol y en presencia de trietilamina se obtiene la correspondiente bis-sulfonilúrea de la fórmula

140

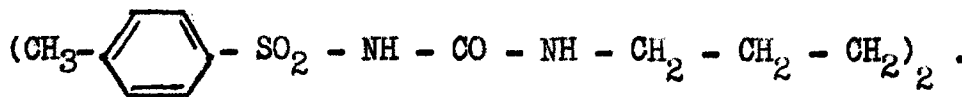


que funde a 160 - 163°C.

Ejemplo 7

145

Por reacción de 2 mol de isocianato de p-tosil con 1 mol de 1,6-diamino-hexano en dioxano se obtiene la bis-úrea fuertemente activa de la fórmula





20 ENE

Esta es insoluble en agua, éter, éter de petróleo poco soluble en etanol y disoluble fácilmente en acetona. Funde a 186° C.

Ejemplo 8.-

150

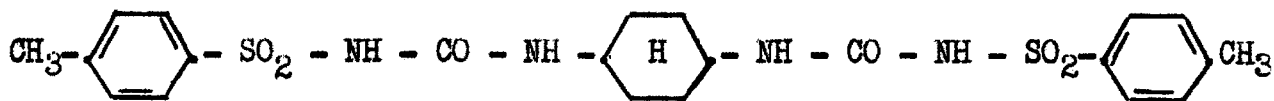
La bis-úrea descrita en el ejemplo 7 puede obtenerse también de 2 moles de p-toluolsulfonamida y 1 mol de diisocianato de 1,6-hexametileno en acetona y en presencia de lejía de sosa cáustica. Se la puede también obtener calentando p-toluol-sulfonil-úrea con 1,6-diaminohexano en la relación molar de 2, : 1,5 en ácido acético cristalizabile.

155

Ejemplo 9.-

Por reacción de 1 mol de 1,4-diamino-ciclohexano con 2 mol de isocianato de p-tosilo en dioxano se obtiene la úrea de la fórmula

160



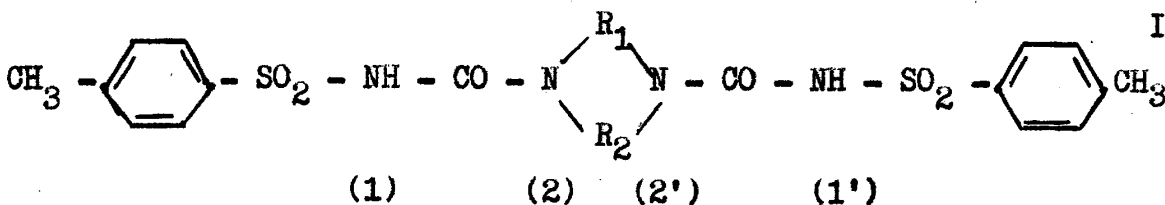
Esta cristaliza en metanol diluido en cristales incoloros que funden imprecisamente a 180 - 190° C. Se diluye mucho en metanol y acetona y poco en agua y éter.

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

165

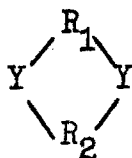
1.- Procedimiento para la obtención de nuevas bis-sulfonilúreas, caracterizado porque en la fórmula general





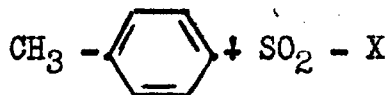
20 ENL

170 en que R₁ representa un radical alifático dado el caso interrumpido por O, S ó -S-S-, o un radical cicloalquilénico, y R₂ un radical alifático o los 2 átomos de hidrogeno unidos al nitrógeno (2) y (2') una combinación de la fórmula



II

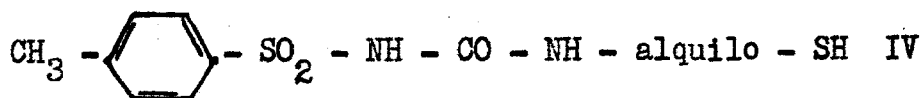
175 se hace reaccionar con dos moldes de una combinación de la fórmula



III

180 representando X e Y en las dos fórmulas radicales reaccionables capacitados para la formación del puente de la úrea, y poseyendo R₁ y R₂ significado ya definido.

185 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque para la obtención de las combinaciones de la fórmula general I, en que R₁ representa el radical alquilo-S-S-alquilo-, se obtienen primeramente combinaciones de la fórmula general



y estas se oxidan en los disulfuros perseguidos, con auxilio de oxidantes adecuados.

190 3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque para obtener combinaciones de la fórmula general I en que R₁ representa al radical CH₂-CH₂-S-alquilo-, se hace reaccionar una combinación de la fórmula IV con p-tosil-carbaminilaziridina.



- 9 - 239 669

20 ENE.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BIS-SULFONIL-
UREAS.

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

Madrid, 20 ENE. 1958

Carlos J. J. J.