

23



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

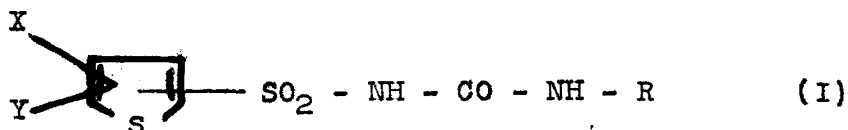
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-SULFONILUREAS N'-
-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., do-
miciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas N-sulfonil-
ureas N'-substituídas con propiedades farmacológicas valiosas,
así como a procedimientos para su preparación.

Se ha encontrado que las N-sulfonilureas N'-substituí-
5. das de fórmula general

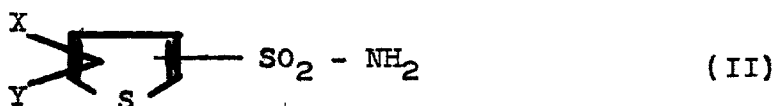


en la que significan



- R un radical alkilo, alqueniilo, cicloalkilo o aralkilo, a cuyo efecto un radical alkilo puede estar interrumpido por heteroátomos,
5. X hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, el grupo amino o un grupo acilamino o sulfonilamino, e
- Y hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo de bajo peso molecular,
10. producen después de su administración peroral el de un intenso descenso del nivel de la glucemia.

Los compuestos antes definidos pueden ser preparados transponiendo una sulfonamida tiofénica de fórmula general



15. en la que X e Y tienen la significación antes indicada, o una sal metálica alcalina de una tal sulfonamida, con un isocianato de alkilo, alqueniilo, cicloalkilo o aralkilo de fórmula general



o con un derivado funcional apto para reaccionar de un ácido alkil-, alqueniil-, cicloalkil- o aralkil-carbámico de fórmula general



20. eventualmente en presencia de un medio de condensación y transformando, eventualmente, la N-tiofensulfonil-guanidina N'-subs-

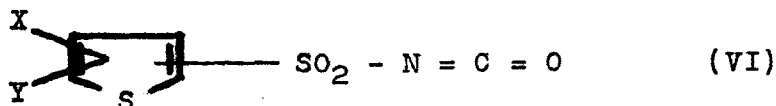


- tituida obtenida primero, mediante hidrólisis parcial, en la urea respectiva. Derivados funcionales apropiados de ácidos carbámicos son particularmente los ésteres de los mismos, vg. ésteres alquílicos de bajo peso molecular, o sus halogenuros,
5. así como las amidas, es decir las ureas de fórmula $R-NH-CO-NH_2$, y los nitrilos, es decir las cianamidas de fórmula $R-NH-CN$, en cuya aplicación se originan primero las guanidinas antes indicadas. En lugar de isocianatos pueden ser utilizadas, asimismo, las azidas, N-bromo-amidas y N-cloro-amidas, fácilmente descomponibles en tales, de ácidos carboxílicos de fórmula $R-COOH$.
- 10.

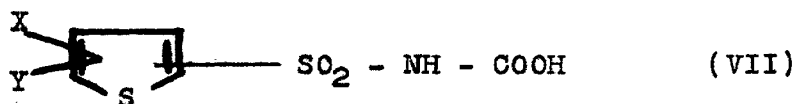
Además, también se puede preparar los compuestos antes definidos, transponiendo una amina de fórmula general



en la que R tiene la significación antes indicada, con un isocianato tiofen-sulfonílico de fórmula general



15. o con un derivado funcional apto para reaccionar de un ácido tiofensulfonil-carbámico de fórmula general



- en la que X e Y tienen la significación antes indicada, eventualmente en presencia de un medio de condensación, y transformando eventualmente la N-tiofensulfonil-guanidina N'-substituida,
20. obtenida primero, por hidrólisis parcial en la urea correspondiente. Como derivados funcionales aptos para reaccionar entran



en consideración también aquí particularmente sus ésteres, por ejemplo ésteres alquílicos de bajo peso molecular, o sus halogenuros, por ejemplo cloruros, así como amidas y nitrilos, es decir correspondientes N-tiofensulfonil-ureas y N-tiofensulfonil-cianamidas.

5.

Como medios de condensación, particularmente para las variantes de preparación citadas en primer y segundo lugar, pueden ser utilizados medios de condensación básicos, como por ejemplo alcoholatos alcalinos, piridina o trietilamina, entrando en cuenta particularmente cuando la reacción tiene lugar con liberación de un ácido. En la variante de preparación citada en primer lugar las tiofensulfonamidas pueden ser transformadas en una sal alcalina también antes de la transposición, por tratamiento con un compuesto alcalino, utilizando en lugar de las sulfonamidas libres, en presencia de un medio de condensación básico, sus sales alcalinas preformadas para la transposición. Por otra parte entra en cuenta como medio de condensación para las transposiciones de tiofensulfonamidas o de aminas con alquil-, alquenil-, cicloalkil- o aralkil-cianamidas, o bien con tiofensulfonilcianamidas, particularmente el ácido clorhídrico.

10.

15.

20.

Como derivados del ácido tiofensulfónico de fórmula general II pueden ser utilizados por ejemplos las amidas o bien los cloruros del siguiente ácido tiofensulfónico que han sido compilados por H.D. Hartough en "Thiophene and its Derivatives", Nueva York 1.952, pág. 426:

25.

Acido 2-tiofensulfónico, ácido 5-cloro-2-tiofensulfónico, ácido 4,5-dicloro-2-tiofensulfónico, ácido 3-bromo-2-tiofensulfónico, ácido 5-bromo-2-tiofensulfónico, ácido 3,4-dibromo-2-tiofensulfónico, ácido 4,5-dibromo-2-tiofensulfónico,

30.



ácido 5-amino-2-tiofensulfónico, ácido 5-acetamino-2-tiofensulfónico, ácido 3-tiofensulfónico, ácido 2,5-dibromo-3-tiofensulfónico, ácido 5-metil-2-tiofensulfónico, ácido 4,5-dimetil-2-tiofensulfónico, ácido 2,5-dimetil-3-tiofensulfónico, ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofensulfónico y ácido 5-bromo-4-metil-2-tiofensulfónico.

Además entran en consideración, por ejemplo, también halogenuros y las amidas del ácido 5-carbetoxiamino-tiofen-2-sulfónico y del ácido 5-metan-sulfonilamino-tiofen-2-sulfónico.

Las amidas de los ácidos citados pueden ser transpuestas por ejemplo con los isocianatos de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, beta-metil-pentilo, n-octilo, beta-etil-hexilo, beta-etoxietilo, beta-n-butoxietilo, beta-metilmercaptoetilo, alilo, crotilo, metalilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo y beta-feniletilo, además, por ejemplo, también con azida de ácido butírico o de ácido valeriánico, o con N-bromobutiramida, -valeramida o isovaleramida.

Aminas apropiadas para la aplicación en la variante de preparación citada en segundo lugar, son por ejemplo metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butil-, isobutil-, butil-secundario-, n-amil-, isoamil-, n-hexil-, beta-metil-pentil-, n-octil-, beta-etil-hexil-, beta-etoxi-etil-, alil-, crotil-, metalil-, ciclopentil-, ciclohexil-, endometilenciclohexilmetil-, benzil- y beta-feniletilamina, mientras que los derivados de ácido carbámico que se derivan de estas aminas son utilizables en la variante de preparación citada en primer lugar, en lugar de los isocianatos.

Los compuestos de fórmula general I que pueden ser preparados según la invención pueden ser transformados de modo



usual en sales alcalinas estables, hidrosolubles.

Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de las nuevas N-tiofensulfonil-ureas N'-substituidas. Las partes, en los mismos, significan partes en peso;

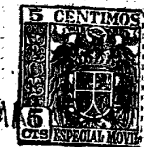
5. éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

10. 24,2 partes de 5-bromo-2-sulfamiltiofeno son disueltas en 50 partes en volumen de acetona y transformadas en la sal sódica por mezclado con 20 partes en volumen de lejía de sosa 5-n. Seguidamente se adiciona a gotas y bajo agitación, 10 partes de isocianato de n-butilo. Después de atenuada la reacción exotérmica, la mezcla reaccional es hervida bajo reflujo aún
15. durante 2 horas. La acetona seguidamente es evaporada bajo presión disminuída, el residuo es mezclado con agua y el producto secundario insoluble es filtrado. Por acidificación del filtrado con ácido clorhídrico diluído bajo buena agitación es precipitada la N-(5-bromotiofensulfonil-2)-N'-n-butil-urea. Disol-
20. viendo nuevamente en amoníaco diluído, por decoloración de la solución con carbón animal, y precipitado con ácido clorhídrico diluído, el producto reaccional puede ser purificado ulteriormente. Después de recrystalizar dos veces de etanol, la substancia pura funde a 125-127°.

25. E J E M P L O 2.

22,1 partes de metiléster N-(tiofensulfonil-2)-carbámico son hervidas con 8 partes de n-butilamina en 50 partes en volumen de monometiléter glicólico durante 4 horas bajo reflujo. Seguidamente la mezcla reaccional es concentrada al vacío,



el residuo es disuelto en amoníaco diluído, filtrado, el filtrado es decolorado con carbón animal y la N-(tiofensulfonil-2)-N'-n-butil-urea es precipitada del mismo con ácido clorhídrico diluído. Después de recristalización de etanol funde a 152-154,5°.

5. EJEMPLO 3.

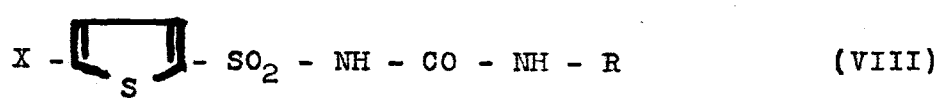
19,75 partes de 5-cloro-2-sulfamiltiofeno son hervidas bajo reflujo con 13,1 partes de etiléster n-propilcarbámico en 50 partes en volumen de metil-cellosolve. Por concentración al vacío se obtiene un residuo que es disuelto en amoníaco diluído, después de lo cual la solución es filtrada. Del filtrado decolorado con carbón animal es precipitado en frío el producto reaccional con ácido clorhídrico diluído.

La N-(5-cloro-tiofensulfonil-2)-N'-n-propilurea pura, recristalizada de alcohol, funde a 170,5-172,5°.

15. EJEMPLO 4.

8 partes de n-butilamina en 18 partes en volumen de tolueno absoluto son adicionadas a gotas bajo buena agitación y enfriamiento a 10-20°, a 28,2 partes de 5-bromo-tiofensulfonil-isocianato-2 en 100 partes en volumen de tolueno absoluto. Seguidamente se hierve aún durante 3 horas al reflujo y la solución es concentrada seguidamente al vacío. El residuo es disuelto en amoníaco diluído, decolorado con carbón animal, y filtrado. Del filtrado incoloro es precipitada con ácido clorhídrico diluído la N-(5-bromo-tiofensulfonil-2)-N'-n-butilurea. Funde después de recristalización de alcohol a 125-127°.

De modo análogo se obtiene los compuestos siguientes de fórmula general



242089

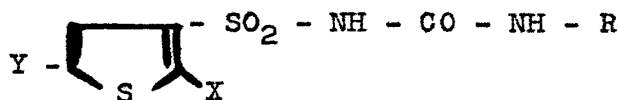
23



.8.

No.	X	R	Punto de fusión
1	H	C ₃ H ₇ normal	140-140,5°
2	H	C ₃ H ₇ iso	147-148,5°
3	H	C ₄ H ₉ iso	179,5-182,5°
4	H	C ₄ H ₉ secundario	162,5-163,5°
5	H	C ₅ H ₁₁ iso	133,5-135,5°
6	H	ciclohexilo	185-186°
7	Cl	C ₃ H ₇ iso	155-156,5°
8	Cl	C ₄ H ₉ normal	132,5-133,5°
9	Cl	C ₄ H ₉ iso	163-164°
10	Cl	C ₄ H ₉ secundario	127,5-129°
11	Cl	C ₅ H ₁₁ iso	132-133°
12	Cl	-CH ₂ -CH=CH ₂	131,5-132°
13	Br	C ₃ H ₇ normal	165-166,5°
14	Br	C ₃ H ₇ iso	165,5-167,5°
15	Br	C ₄ H ₉ iso	166,167,5°
16	Br	C ₄ H ₉ secundario	135-136°
17	Br	C ₅ H ₁₁ iso	131,5-133°
18	Br	Ciclohexilo	176,5-177°

y los siguientes compuestos de fórmula general



(IX)

242039

23 MA



.9.

No.	X	Y	R	Punto de fusión
19	Br	Br	n-butilo	185-186°
20	Cl	Cl	n-butilo	159-161°

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

24 2089

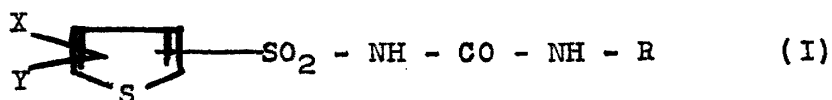
23



N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 46.491 del 24 de mayo de 1.957:

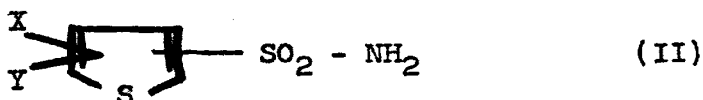
1. Procedimiento para la preparación de N-sulfonil-
5. ureas N'-substituídas, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



en la que significan

- R un radical alkilo, alquenilo, cicloalkilo o aralkilo, a
cuyo efecto un radical alkilo puede estar interrumpido
10. por heteroátomos,
X hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alkilo o alcoxi
de bajo peso molecular, el grupo amino o un grupo acilami-
no o sulfonilamino, e
Y hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo de bajo
15. peso molecular,

transponiendo una tiofensulfonamida de fórmula general



o una sal metálica alcalina de una tal con un isocianato de fórmula general

242039

23



o con un derivado funcional apto para reaccionar, particularmente un éster, halogenuro, la amida o el nitrilo de un ácido carbámico de fórmula general

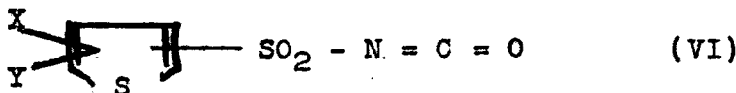


5. eventualmente en presencia de un medio de condensación y transformando eventualmente la N-tiofensulfonil-guanidina N'-sustituída obtenida primero, por hidrólisis parcial, en la urea correspondiente.

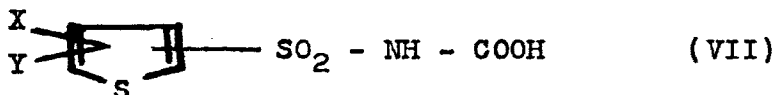
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone una amina de fórmula general



10. en la que R tiene la significación indicada en la reivindicación 1, con un isocianato de tiofensulfonilo de fórmula general



15. en la que X e Y tiene la significación indicada en la reivindicación 1, o con un derivado funcional apto para reaccionar, particularmente un éster, halogenuro, la amida o el nitrilo de un ácido tiofensulfonil-carbámico de fórmula general



eventualmente en presencia de un medio de condensación y transformando eventualmente la N-tiofensulfonil-guanidina N'-sustituída, obtenida primero, por hidrólisis parcial, en la urea co-

242089 23 MA



rrespondiente.

3. Procedimiento para la preparación de N-sulfonil-
ureas N'-sustituídas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria,
la cual consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por
una sola cara.

Madrid, a 23 de mayo de 1.958.

J. R. GEIGY, A.G.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. R.

tr:jpt
O/m.m.