

AÑO 1958

Expediente núm.



244765

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN 244765

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTIUNOS, en España

a favor de

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, de nacionalidad
británica domiciliado en 183-193 Euston Road, Lon-
dres, Inglaterra.

por:

UN METODO PARA LA FABRICACION DE SULFONILUREAS"

Nº 10628

Agente Sr. ELZABURO

P.- 17.473

Case A 86
Rehecho I

24 DIC. 1958



24 47 65

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

« UN METODO PARA LA FABRICACION DE SULFONILUREAS »

El presente invento se refiere a nuevas sulfonil-ureas y a la fabricación de las mismas.

5 El compuesto N-4-metilbencenosulfonil-N'-butilurea, conocido como tolbutamida, rebaja la concentración de azúcar en sangre del hombre y otros mamíferos cuando se administra por vía bucal y ha encontrado empleo en el tratamiento oral de algunos casos de diabetes mellitus.

10 De acuerdo con el presente invento, en uno de sus aspectos, se consiguen nuevas N-arenosulfonil-N'-tetrametilenureas en las que el resto de areno es un 4-metilbenceno, 4-etilbence-



4-n-propilbenceno, 4-isopropilbenceno, 4-metoxibenceno, 4-etoxi-
benceno, 4-bromobenceno o un resto naftaleno-2, y sales de las
mismas. Los compuestos del presente invento se ha encontrado
asimismo que poseen actividad hipoglucémica en animales de ex-
5 perimentación cuando se administran por vía bucal. Los nuevos
compuestos tienen la ventaja de que poseen un índice terapéuti-
co superior al que tiene la tolbutamida. Tienen además la ven-
taja de que su actividad hipoglucémica aumenta al aumentar la
dosis. La actividad hipoglucémica de la tolbutamida disminuye
10 al aumentar la dosis, posiblemente porque la tolbutamida puede
provocar una reacción fisiológica que estimule la secreción
adrenal que tiene un efecto hiperglucémico. Los compuestos del
presente invento no parece que provoquen esta reacción.

De acuerdo con el presente invento, en otro aspecto, se
15 consigue un método de fabricación de las nuevas N-arenosulfo-
nil-N'-tetrametilenureas anteriormente definidas y de sales
de las mismas en el que los productos se obtienen por métodos
que se conoce que son de utilidad para la fabricación de sul-
fonilureas. Estos métodos son los que en realidad se utilizan
20 o se hallan descritos en la bibliografía para este objeto.
Por ejemplo: (a) un isocianato de arenosulfonilo apropiado
puede hacerse reaccionar con pirrolidina; o (b) un cloruro de
N-arenosulfonil-carbamilo apropiado puede hacerse reaccionar
con pirrolidina; o (c) una N-alcoxicarbonilarenosulfenamida
25 apropiada puede hacerse reaccionar con pirrolidina; o (d)
una areno-sulfonil-urea sin sustituir en el N' apropiada
puede hacerse reaccionar con pirrolidina y la sal resultan-
te puede descomponerse con eliminación de amoníaco; o (e)
una N,N'-bis-(arenosulfonil) urea apropiada puede hacerse
30 reaccionar con pirrolidina, y la sal resultante puede descom-

24 47 65



5 ponerse con eliminación de la arenosulfonamida; o (f) un cloruro de arenosulfonilo apropiado puede hacerse reaccionar con una N-tetrametilen-O-alquil-isourea, y el grupo O-alquilo puede eliminarse de la N-arenosulfonil-N'-tetrametilen-O-alquilisourea resultante por hidrólisis con ácido.

De acuerdo con el invento, en un nuevo aspecto, se consigue el nuevo compuesto N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea y sus sales, y la fabricación de los mismos.

10 De acuerdo con el invento, en un aspecto más, se consigue el nuevo compuesto N-4-metoxibencenosulfonil-N'-tetrametilenurea y sus sales y la fabricación de los mismos.

15 Los compuestos del presente invento pueden administrarse en forma de tabletas o en solución o de cualquier otra forma adecuada conocida en la práctica farmacéutica. Estas preparaciones farmacéuticas que contienen la N-arenosulfonil-N'-tetrametilenurea tal como se definió anteriormente o una sal de la misma, y los métodos para su fabricación, forman asimismo parte del presente invento.

20 El presente invento se describirá ahora haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

25 Una solución etérea, aproximadamente al 7,5 %, de isocianato de 4-metilbencenosulfonilo (350ml) (preparado a partir de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo y cianato de plata) se añadió lentamente a una solución bien agitada de pirrolidina (55 ml) en éter anhidro (200 ml). La mezcla se extrajo con agua (500 ml). La acidificación de la capa acuosa dió lugar a la N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea, que
30 después de cristalización desde metanol fundió a 210 - 215° C.



5 Análogamente, el isocianato de 4-etilbencenosulfonilo se preparó a partir del cloruro de 4-etilbencenosulfonilo y se hizo reaccionar con pirrolodona; El producto se recristalizó de etanol-agua, dando la N-4-etilbencenosulfonil-N'-tetrametilenura, punto de fusión 139-141° C.

10 Análogamente, el isocianato de 4-bromobencenosulfonilo se preparó a partir del cloruro de 4-bromobencenosulfonilo y se hizo reaccionar con pirrolodona. El producto su purificó por disolución en bicarbonato sódico, dando la N-4-bromobencenosulfonil-N'-tetrametilenura, punto de fusión, 218-224°C;

15 Análogamente, el isocianato de naftalen-2-sulfonilo se preparó a partir del cloruro de naftalen-2-sulfonilo y se hizo reaccionar con pirrolidina. El producto se cristalizó de etanol, dando N-naftalen-2-sulfonil-N'-tetrametilenura, punto de fusión 215-217°C.

EJEMPLO 2

20 Se agitó n-propilbenceno (81 g) en ácido sulfúrico conc. (72 ml) que contenía trazas de yodo, y la solución roja resultante se calentó a 100° C durante 6 horas. El producto, diluido con agua (500 ml), se neutralizó con solución conc. de hidróxido bórico, se separó el sulfato bórico resultante y el filtrado se evaporó a sequedad. El 4-n-propilbencenosulfonato bórico que queda se secó bien y una porción
25 (68 g) se calentó con pentacloruro de fósforo (60 g) durante unos 10 minutos dando una masa fundida que se vertió en hielo. la mezcla resultante se extrajo con éter que por evaporación dejó como residuo aceitoso el cloruro de 4-n-propilbencenosulfonilo. Utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo
30 1, se preparó el isocianato de 4-n-propilbencenosulfonilo a



partir del cloruro de 4-n-propilbencenosulfonilo y se hizo reac-
cionar con pirrolidina. El producto se purifico por disolución
en bicarbonato sódico y se cristalizó de benceno-petroleo li-
gero de intervalo de ebullición (60-80° C)., dando la N-4-n-
5 propilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea, punto de fusión
165-167° C.

EJEMPLO 3

Se hizo pasar cloruro de hidrógeno seco a través de una
solución etérea al 3% (100 ml) de isocianato de 4-metilbence-
10 nosulfonilo. La solución se calentó por saturación. Se evapo-
ró hasta un jarabe para eliminar el exceso de cloruro de hi-
drógeno; el jarabe se redisolvió en éter (100 ml) y la solu-
ción se añadió a pirrolidina (7 g.) en éter (unos 50 ml). El
producto, tratado según se describio en el ejemplo 1 dió
15 lugar a la N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea.

EJEMPLO 4

Una mezola finamente pulverizada de 4-metoxibencenosul-
fonamida (230 g), carbonato sódico (131 g) y cloroformiato
de etilo (450 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. El
20 exceso de cloroformiato de etilo se eliminó en vacío y el
residuo se trato con agua suficiente y éter para dar dos ca-
pas. La capa acuosa se desprecio y la capa etérea se extrajo
a fondo con solución de carbonato sódico. Por acidificación
se obtuvo la N-etoxicarbonil-4-metoxibencenosulfonamida. Des-
25 pués de disolverla en solución de bicarbonato sódico, se re-
precipitó por acidificación y se recristalizó de etanol-agua,
fundiendo a 114-116° C. Una mezola de este uretano (10 g)
y pirrolidina (60 ml) se calentó a 140° C. durante 15 horas
en un autoclave. El aceite pardo que resulta se trató con
30 ácido diluido y el sólido así obtenido se cristalizó (y



decoloró con carbón) de metanol-agua, dando la N-4-metoxibencenosulfonil-N'-tetrametilenurea, punto de fusión 197-202º C.

EJEMPLO 5

5 Una mezcla de 4-etoxibencenosulfonamida (48 g), carbonato sódico anhidro (28 g) y cloroformiato de etilo (100 ml) se reflujo durante 5 horas. El exceso de cloroformiato de etilo se elimino en vacio y el residuo se puso en suspensión en éter y se extrajo bien con agua. Los extractos acuosos debilmente alcalinos, por acidificación, produjeron la

10 N-etoxicarbonil-4-etoxibencenosulfonamida que, por recristalización de alcohol, fundió a 96-99º C. Una solución de este uretano (23 g) en pirrolidina (50 ml) se reflujo durante 3 horas y el exceso de base se eliminó en vacio. El jarabe residual se disolvio en agua y se acidifico. El sólido resultante

15 se recogio y se recristalizó dos veces de metanol-agua, dando la N-4-etoxibencenosulfonil-N'-tetrametilenurea, punto de fusión 204-208º C.

EJEMPLO 6

20 Una mezcla de 4-isopropilbencenosulfonamida (60 g), carbonato sódico anhidro (32 g) y cloroformiato de etilo (250 ml) se reflujo durante 6 horas. El exceso de cloroformiato de etilo se eliminó en vacio y el residuo se extrajo bien con solución de bicarbonato sódico diluido. La acidificación del extracto acuoso produjo un jarabe formado de N-etoxicarbonil-4-

25 isopropilbencenosulfonamida. Una solución del jarabe (23 g) en pirrolidina (40 ml) se calentó a presión a 140º C. durante 12 horas. El exceso de pirrolidina se elimino en vacio y el residuo se acidifico dando la N-4-isopropilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea, que después de cristalización de ma-

tanol-agua fundió a 180-185° C.

244765



EJEMPLO 7

5 Se añadió cloroformiato de etilo (19 kg) durante 15 minutos a una suspensión agitada, a reflujo, de 4-metilbencenosulfonamida (25 kg) y carbonato sódico anhidro (28,5 kg) en clorobenceno (200 litros). La mezcla de reacción se reflujo durante otra hora. Se separaron por destilación 35 litros, el producto residual se diluyó a 500 litros con clorobenceno, se
10 añadió pirrolidina (15,6 kg) y la mezcla se reflujo durante 4 horas, agitando bien. El producto se enfrió y se extrajo primero con agua (70 litros) y a continuación con solución 3 N de amoníaco (70 litros). Los extractos combinados se acidularon dando la N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea bruta (35 kg).

15 EJEMPLO 8

La N-4-metilbencenosulfonil-urea (4,0 g) se disolvió en pirrolidina (20 ml). La sal de pirrolidina de la urea, que se separó, se recogió, se secó en vacío y se calentó a 140-145° C. durante 15 min. El producto se extrajo con solución
20 de bicarbonato sódico. La acidificación del extracto produjo un sólido que después de una nueva purificación por solución en bicarbonato sódico, fundió a 207-212° C. y era idéntico a la N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea preparada por otros métodos.

25 EJEMPLO 9

La N,N'-bis(4-metilbencenosulfonil)-urea (2,0 g) se agitó con pirrolidina (20 ml). La sal de pirrolidina de la urea que se separó inmediatamente se recogió, se secó y se

244765



calentó a 150-155° C durante 10 minutos. El producto se extra-
jo con solución de bicarbonato sódico. Este extracto, por aci-
dificación produjo un buen rendimiento de N-4-metilbencenosul-
fonil-N'-tetrametilenurea.

5

EJEMPLO 10

Una solución de bromuro de cianógeno (10,6 g) en éter
(200 ml) se añadió gota a gota a una solución bien agitada
de pirrolidina (17 ml) en éter (200 ml). La solución eterea
se decantó del hidrobromuro de pirrolidina gomoso, se secó y
se fraccionó, destilando la N-cianopirrolidina a 103° C. a
16 mm de mercurio. La N-cianopirrolidina (4,8 g) se añadió
entonces lentamente a una solución de sodio (1,15 g) en me-
tanol (10 ml). Al cabo de una hora, el producto se vertió
en éter (200 ml) para precipitar el metilato sódico, el fil-
trado se evaporó y se añadió más éter al residuo, para pre-
cipitar nuevas cantidades de metilato sódico. La adición
de dióxido de carbono sólido separó el hidróxido sódico res-
tante, etc., como carbonato sódico. El filtrado, por destila-
ción, produjo una fracción formada de O-metil-N-tetrametile-
nisourea, punto de ebullición 92° C, a 16 mm. de mercurio.
Una mezcla de isourea (1,14 g), cloruro de 4-metilbencenosul-
fónico (1,9 g) y carbonato sódico (0,53 g) se agitó y sacudió
a temperatura ambiente durante 5 minutos, mientras se añadió
gota a gota agua (unos 5 ml). Se añadió más agua (5 ml) y la
N-4-metilbencenosulfonil-O-metil-N'-tetrametilenisourea se re-
cogió. Recristalizada de benceno-petróleo ligero (intervalo
de ebullición 60-80° C), fundió a 118-121° C. La hidrólisis
de la sulfonil-isourea (0,5 g) por calefacción con ácido
clorhídrico conc. (2 ml) durante 3 minutos, seguida de dilu-

10

15

20

25

2447652



ción con agua (10 ml) produjo la N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea.

EJEMPLO 11

5 La N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea (1 g) se trato con hidroxido sódico 2N hasta que casi toda la sulfonilurea estaba en disolución. El filtrado, evaporado a sequedad en vacío, produjo la sal sódica sólida de la N-4-metilbencenosulfonil-N'-tetrametilenurea, fácilmente soluble en metanol y en agua en una solución de un pH 8. La sal sódica
10 cristalizó desde etanol en agujas diminutas (que tenían tendencia a formar un gel), de punto de fusión 295° C. con descomposición.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 31 de Octubre de 1.957 bajo el número
15 33980/57, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-
20 vención en España por VEINTE años, son los siguientes:

12.- Un método para la fabricación de una nueva N-arenosulfonil-N'-tetrametilenurea en la que el resto de areno es un resto de 4-metilbenceno, 4-etilbenceno, 4-*n*-propilbenceno, 4-isopropilbenceno, 4-metoxibenceno, 4-etoxibenceno, 4-
25 bromobenceno o naftaleno-2, y de las sales de la misma, en el que el producto se obtiene por un método que se conoce que es de utilidad para la fabricación de sulfonil-ureas.

24 D

24 47 65



22.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 1, caracterizado porque: un isocianato de arenosulfonilo apropiado se hace reaccionar con pirrolidina, ó un cloruro de N-arenosulfonilcarbamilato se hace reaccionar con pirrolidina, ó una N-alcoxycarbonilarenosulfonamida adecuada se hace reaccionar con pirrolidina, ó una arenosulfonil-urea apropiada sin sustituir en el N' se hace reaccionar con pirrolidina y la sal resultante se descompone con eliminación de amoniaco, ó una N,N'-bis-(arenosulfonil)urea apropiada se hace reaccionar con pirrolidina y la sal resultante se descompone con eliminación de arenosulfonamida; ó un cloruro de arenosulfonilo apropiado se hace reaccionar con una N-tetrametilen-O-alquilisourea y el grupo O-alquilo se elimina de la N-arenosulfonil-N'-tetrametilen-O-alquilisourea resultante por hidrolisis con ácido.

32.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el que el resto de areno es un resto 4-metilbenceno.

42.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el resto de areno es un resto de 4-metoxibenceno.

52.- Un método para la fabricación de sulfonilureas, Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 DIC. 1958

P.A.
[Handwritten signature]