

ANO

Expediente núm.



245675

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

245675

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormalis de nacionalidad
Meister Lucius & Brüning
alemana domiciliado en Frankfurt (Main) - Höchst (Rep
blica Federal Alemana)
calle de núm.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SULFONILUREAS"

Nº 7948

Agente Sr. D. Pablo Agudo Obregon

245.675

245675



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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Bruning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M)-Hoechst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

5 Para la preparación de sulfonilureas, particularmente de bencenosulfonilureas, se conocen diversos procedimientos. Así por ejemplo puede reaccionarse bencenosulfamida con alquil- o fenil-isocianatos, partiendo preferentemente de las sales sódicas de las amidas sulfónicas (comparar Patente francesa 993.465). En las Chemical Reviews 50 (1952), tomo IV, páginas 1 y siguientes, se describen varios otros métodos. Estos procedimientos conocidos en estos últimos tiempos han sido aprovechados para la preparación de sulfonilureas activas para reducir el contenido de azúcar en la

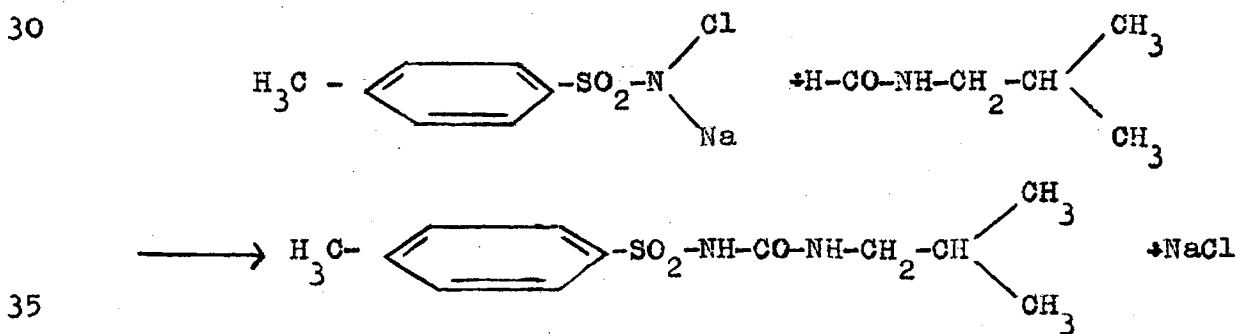
10 sangre.

245675



15 Se ha descubierto ahora un procedimiento nuevo, técnicamente
 ventajoso y, frente al estado actual de la técnica, de resultados
 sorprendentes para la preparación de sulfonilureas de la fórmula
 general $R - SO_2 - NH - CO - NH - R_1$, siendo R un resto de fenilo
 o naftilo, eventualmente una o varias veces substituído por gru-
 20 pos alquilo o alcoxi o átomos de halógeno, un resto de difenilo,
 fenoxifenilo, fenilalquilo o tetrahidronaftaleno o un resto alifá-
 tico o cicloalifático o cicloalifático-alifático mixto, con hasta
 12 átomos de carbono y R_1 es un resto saturado o no-saturado de
 25 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilalquilo o fenil,
 pudiendo el resto alifático estar también interrumpido por oxígeno.
 En dicho nuevo procedimiento se hacen reaccionar sales alcalinas
 de halogenamidas de ácido sulfónico, entrando en consideración como
 halógenos preferiblemente el cloro y el bromo, con formamidas de
 30 la fórmula $H - CO - NH - R_1$, teniendo R_1 el significado indicado.

El procedimiento de acuerdo con la invención tiene lugar, por
 ejemplo, en el caso de utilizarse como materia prima isobutilfor-
 mamida y N - (4-metil-bencenosulfonil)- cloramida de sodio, se-
 35 gún la siguiente ecuación reactiva:



La fórmula esquemática señala no solamente la preparación
 de la N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-isobutil-úrea sino que demue-
 35 tra también en general el transcurso de la reacción multilateral.



245675

40 Haciendo abstracción del sorprendente transcurso de la reac-
ción, una ventaja especial del procedimiento de la presente in-
vención reside en que las materias primas necesarias son fácilmen-
te asequibles. Por ejemplo, las sales sódicas de sulfonil-clorami-
das pueden obtenerse de sulfamidas por transformación con cloruro
de cal en medio acuoso y precipitación con sal común, según el
45 procedimiento reseñado en la patente alemana 390.658. Se obtie-
nen por ejemplo combinaciones alcalinas de sulfonil-bromamida.
Para ello, las correspondientes sulfamidas se introducen en forma
de sus sales alcalinas en solución acuosa en una solución acuosa
de hipobromito, circunstancias en las cuales el agregado de poca
50 cantidad de soda cáustica concentrada provoca en caso dado, la
cristalización, por ejemplo, de la sal sódica de la sulfonilbroma-
mida, o permite completarla. Los productos crudos así obtenidos,
después de filtrados por succión y secados a temperatura ambiente,
por ejemplo sobre arcilla, pueden utilizarse directamente como
55 materias primas para la transformación subsiguiente. Las formami-
das aplicadas de acuerdo con la invención pueden obtenerse de
manera sencilla y con excelente rendimiento, calentando ésteres
de ácido fórmico, por ejemplo metiléster de ácido fórmico, con
aminas primarias alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas y aromá-
60 tico-alifáticas, o de tales aminas y óxido de carbono. Representan
compuestos de cómoda manipulación.

En el procedimiento de acuerdo con el presente invento se
opera a temperaturas moderadamente elevadas, preferiblemente a
temperatura de baño de vapor. Sin embargo, pueden también apli-
65 carse temperaturas algo más altas o más bajas. En particular en-
tran en consideración temperaturas entre 90 y 130^o C. La dura-



245675

70 ción del calentamiento es en general de aproximadamente una hora, si bien las transformaciones pueden también cumplirse con una reacción durante 15 a 120 minutos. La reacción transcurre en forma particularmente ventajosa cuando a la mezcla de los componentes de reacción se añaden sales, por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de potasio o, particularmente, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. También el agregado de cloruro de cal se ha comprobado que es favorable. La cantidad de las sales agregadas
75 puede ser de hasta 2 moles tratándose de lotes molares. En lugar de sales alcalinas pueden agregarse a los componentes de reacción también aminas terciarias, por ejemplo, tributilamina. Las sales de sulfonil-halógeno-amida utilizadas se aplican ventajosamente en forma de sus cristalizados acuosos, o en estado algo húmedo.
80 Bajo las condiciones indicadas (dilución con sales, contenido de agua, temperatura de reacción relativamente baja) no es de temer una deflagración de esta combinación.

Como componentes de reacción para el procedimiento de acuerdo con la invención, entran en consideración: sales alcalinas de halogenamida, en particular de sodio, de ácidos sulfónicos alifáticos y cicloalifáticos, como por ejemplo la cloramida-sódica de ácido heptansulfónico, la bromamida-sódica de ácido heptansulfónico o la cloramida-sódica de ácido ciclohexansulfónico, la bromamida sódica de ácido ciclohexansulfónico. Entran luego en consideración
85 aquellas de ácidos sulfónicos aromáticos, como son la cloramida-sódica de ácido bencenosulfónico, la bromamida-sódica de ácido bencenosulfónico, la cloramida-sódica de ácido p-toluol-sulfónico, la bromamida-sódica de ácido p-toluolsulfónico, la cloramida sódica de ácido 2-metil-6-clorobencenosulfónico, la bromamida sódica de ácido 2-metil-6-clor-bencenosulfónico, la cloramida sódica
90
95



245675

100 de ácido naftalen-2-sulfónico, la bromamida sódica de ácido naftalen-2-sulfónico, la cloramida sódica de ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfónico, la bromamida sódica de ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfónico, la cloramida sódica de ácido bencilsulfónico y la bromamida sódica de ácido bencenosulfónico.

105 Como formamidas entran en consideración las combinaciones de formilo de las aminas primarias alifáticas y cicloalifáticas, por ejemplo la N-butil- y N-isobutilformamida, la N-ciclohexilformamida, la N-alilformamida, luego las combinaciones de formil de las aminas aromáticas y aromático-alifáticas, por ejemplo la N-(beta-fenil-etil)-formamida y la N-fenilformamida.

Los productos del procedimiento representan medicamentos especialmente valiosos cuya conveniencia como antidiabéticos por vía oral es ya conocida o ha sido ya sugerida.

110 Ejemplo 1

N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-isobutil-úrea.

115 144,0 gramos de cloramida sódica de ácido 4-metil-bencenosulfónico x 3 H₂O, 50,5 gramos de isobutilamida de ácido fórmico y 71,0 gramos de Na₂CO₃ con aproximadamente 2 moles de agua de cristalización, se mezclan bien en una cápsula y se calientan en baño de vapor durante una hora. Bajo reducida formación de ampollas se presenta entonces la reacción. La torta de reacción se disuelve en 750 c.c. de agua caliente. Se añade una gota de solución rongalita a la reducción de la cloramida sódica de ácido 120 4-metil-bencenosulfónico aún no transformado, se deja enfriar la solución alcalina y se filtra. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico diluido. Los cristales formados se filtran por succión y se tratan con amoníaco al 1%. Después de nuevo filtrado,

245675



125 se acidula el filtrado con ácido acético y se obtiene una precipi-
tación cristalina de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-isobutil-úrea,
que se recristaliza de aproximadamente 450 c.c de metanol, después
de filtrado por succión y secado. Después de un tratamiento ulte-
rior de la lejía madre se obtienen 76 gramos de N-(4-metil-1 bence-
nosulfonil)-N'-isobutil-úrea (56% del rendimiento teórico) de pun-
to de fusión 169-171° C.
130

Ejemplo 2

Se mezclan 16,3 gramos de bromamida sódica de ácido 4-metil-
bencenosulfónico x 3 H₂O, 5 gramos de N-isobutilformamida y 7 gra-
mos de carbonato de sodio conteniendo aproximadamente 2 moles de
135 agua. Seguidamente se calienta la mezcla en baño de vapor. La reac-
ción se presenta bajo formación de ampollas. Después de aproxima-
damente 5 minutos se deja enfriar y se disuelve el material de la
reacción en agua caliente. Se reduce la bromamida de ácido toluol
sulfónico eventualmente aún no consumida, con ayuda de un poco
140 de solución de rongalita y se acidula con ácido clorhídrico diluí-
do. El precipitado cristalino obtenido se disuelve, para su adicio-
nal purificación, en amoníaco de aproximadamente 1%. Se filtra y
se acidula el filtrado con ácido clorhídrico. El precipitado así
obtenido con buen rendimiento de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-
145 isobutil-úrea se filtra por succión y se seca. La substancia es ya
virtualmente pura y después de recristalizada de metanol funde a
169-171° C.

En forma análoga se obtiene de bromamida sódica de ácido p-
toluolsulfónico y N-formilbutilamina la N-(4-metil-bencenosulfonil)-
150 N'-n-butilúrea, cuyo punto de fusión, después de recristalización
de acetato etílico, es de 125 a 127° C.



245675

Ejemplo 3

155

En forma análoga al ejemplo 1 se obtiene mediante un calentamiento de 30 minutos de duración de 14 gramos de cloramida sódica de ácido 4-metil-bencenosulfónico, 5,0 gramos de n-butil-amida de ácido fórmico y 7,0 gramos de Na_2CO_3 con aproximadamente 2 H_2O , una torta cristalina, que se disuelve en agua caliente. Después de agregar rongalita se acidula con ácido clorhídrico diluido, se filtra por succión la substancia precipitada y se trata el producto de reacción con amoníaco al 1%. Se clarifica con carbón, se aspira y por acidulación con ácido clorhídrico diluido se obtiene

160

una precipitación cristalina de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-n-butilúrea, que se filtra por succión y se seca. El producto crudo obtenido con rendimiento de 8,8 gramos (65% del teórico) de punto de fusión 117 a 119° C rinde, después de recristalizado de acetato etílico, 7,2 gramos (53% del teórico) de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butilúrea de punto de fusión 125-127° C.

165

Ejemplo 4

170

Se mezclan bien 13,3 gramos de cloramida sódica de ácido bencenosulfónico x 3 H_2O , 5,0 gramos de isobutilamida de ácido fórmico y 3,5 gramos de carbonato de potasio. Se calienta la mezcla durante aproximadamente 30 minutos en baño de vapor. Después de unos 10 minutos se produce un vivo desarrollo de gas. Se deja enfriar, se disuelve el material reactivo en agua, se filtra y se acidula el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La precipitación cristalina obtenida se filtra por succión y se recristaliza de etanol diluido. Se obtienen 6,3 gramos (50% del teórico) de N-benceno-sulfonil-N'-isobutilúrea de punto de fusión 131-133° C.

175

Ejemplo 5



245675

180

Se mezclan 17,1 gramos de bromamida sódica de ácido 4-metoxi-bencenosulfónico (elaborado de 4-metoxi-bencenosulfamida de sodio e hipobromito de sodio en agua) con 6,3 gramos de N-formil-ciclohexilamina y 7 gramos de carbonato de sodio. Se calienta la mezcla durante 10 minutos en baño de vapor, se deja enfriar y se disuelve en agua. Después de la reducción de la bromamida de ácido 4-metoxi-bencenosulfónico no transformada con rongalita, se acidula. El precipitado obtenido se disuelve en amoníaco al 1% aproximadamente. Se filtra y por acidulación del filtrado con ácido clorhídrico diluido se obtiene un cristalizado de N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-N'-ciclohexilúrea, que se filtra por succión y se seca. El producto recristalizado en etanol funde a 181-183° C.

185

190

Ejemplo 6

Se mezclan bien 22,7 gramos de cloramida sódica de ácido 4-metil-bencenosulfónico y 12,7 gramos de ciclohexilamida de ácido fórmico, calentándose luego un baño de vapor. Después de algunos minutos se obtiene una solución muy fluida, desarrollándose gases de olor penetrante. Después de un total de ocho minutos se dejan enfriar, se agrega al material reactivo amoníaco acuoso al 1%, se filtra para separar las sustancias no-disueltas y se acidula el filtrado con ácido acético. Luego nueva redisolución del material reactivo con amoníaco y precipitado con ácido acético, se seca la N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexilúrea obtenida. El rendimiento es de 6,3 gramos (21% del teórico). Se precipita el producto en etanol diluido. La así obtenida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexilúrea funde a 170 - 172° C.

195

200

205

Ejemplo 7

Se mezclan bien 15,8 gramos de cloramida sódica de ácido 2-metil-6-clorobencenosulfónico, 7,0 gramos de Na_2CO_3 con aproxima-



245675

210 damente 2 H₂O y 4,3 gramos de alilamida de ácido fórmico y se ca-
lientan durante 30 minutos en baño de vapor. Se obtiene una pasta
de reducida viscosidad, que se licúa a los 20 minutos. Surgen al-
gunas burbujas. Luego del enfriamiento se disuelve la materia reac-
215 tiva en agua caliente. Por agregado de algunas gotas de solución
de rongalita se reduce el excedente de cloramida sódica de ácido
bencenosulfónico y por agregado de ácido clorhídrico diluido se
obtiene una precipitación, que se filtra por succión. La substan-
cia se trata con amoníaco al 1%. Se filtra para separar la materia
no disuelta y se acidula el filtrado con ácido clorhídrico diluido.
Se obtiene un precipitado de 4 gramos de N-(2-metil-6-clor-benceno-
220 sulfonil)-N'-alil-úrea de punto de fusión 184-187° C, que luego
de recristalizarse en acetato etílico funde a 192-194° C.

Ejemplo 8

Se mezclan 33 gramos 3-bromamida sódica de ácido 3-metil-4-
225 metoxi-bencenosulfónico (elaborado de 3-metil-4-metoxi-benceno-
sulfamida de sodio y una solución equivalente de hipobromito de
sodio en agua, llevándose así la sal mencionada a la cristaliza-
ción mediante agregado de lejía de soda cáustica), 14 gramos de
carbonato de sodio y 18 gramos de N-formil-beta-feniletilamina.
La mezcla se calienta en matraz al baño de vapor. Trás aproxima-
230 damente 5 minutos se produce una reacción viva. Se deja enfriar,
se disuelve la materia reactiva en agua y se acidula con ácido
clorhídrico diluido. El precipitado obtenido se filtra por succión,
se disuelve en amoníaco aproximadamente al 1% y, después de filtra-
do se vuelve a precipitar del filtrado mediante renovada acidula-
235 ción. Los cristales obtenidos de N-(3-metil-4-metoxi-bencenosul-
fonil)-N'-beta-feniletil-úrea se filtran por succión y se recris-
talizan en etanol después de secados sobre arcilla. La sustancia
funde a 146-150° C.

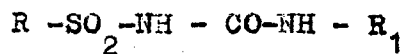


245675

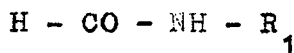
240 Esta solicitud que corresponde a la presentada en 30 de Noviembre de 1.957, bajo el número F 24 507 IV b/12 o, y el 11 de Junio de 1.958, bajo el número F 25 937 IV b/12 o, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

245 1.- Procedimiento para la preparación de sulfonilúreas de la fórmula general:



250 En la que R representa un resto de fenilo o naftilo, eventualmente una o varias veces substituído por grupos alquilo o alcoxi o átomos de halógeno, un resto de difenilo, fenoxifenilo, fenilalquilo o tetrahidronaftaleno o un resto alifático o cicloalifático o cicloalifático-alifático mixto con hasta 12 átomos de carbono, y R₁ es un resto saturado o sin saturar de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilalquilo o fenilo, pudiendo el resto
255 alifático también estar interrumpido por oxígeno, caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar sales alcalinas de halogeno-amidas de ácido sulfónico con formamidas de la fórmula:



en la que R₁ tiene el significado más arriba indicado.

260 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza por calentamiento de los participantes en la reacción a 90 - 130º C.

3.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que a la mezcla de reacción se añaden



245675

265 sales alcalinas, cloruro de cal o bases orgánicas terciarias.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SULFONILUREAS.

Esta Memoria consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 29 de Noviembre de 1.958