

AÑO .....

Expediente núm. ....



246411

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

246411

2464111

**PATENTE DE INVENCIÓN**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

**FAREWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT** vormals , de nacionalidad  
**Meister Lucius & Brüning**  
alemana domiciliado en **Frankfurt (Main)** República Federal  
**Alemana**  
calle de ..... núm. ....

por:

“ **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SULFONILUREAS** ”

Nº 11633

Agente Sr. D. Pablo Agudo Obregon

246411

246411



246411

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Bruning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M)-Hoechst (Republica Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SULFONILUREAS".

-----

Memoria descriptiva

Para la obtención de sulfonilureas, y especialmente de benzol-sulfonilureas, se conocen por la literatura distintos métodos. Así se puede por ejemplo transformar benzolsulfamida con alquil- o fenil- isocianatos, partiéndose ventajosamente de las sales alcalinas de las sulfamidas (véase Patente francesa 993.465). Otros procedimientos están descritos en las Chemical Reviews 50 (1.952), Tomo IV, págs. 1 y siguientes. Estos conocidos procedimientos han sido recientemente empleados también para la obtención de sulfonilureas con efecto reductor del contenido de azúcar de la sangre (véase por ejemplo la Patente española 230.203 del 20 de Febrero

5

10



246411

15 de 1.957). En esta Patente se dijo ya que las sulfamidas, convenientemente en la forma de sus sales alcalinas, reaccionan no sólo con los alquilisocianatos, formando por ejemplo N-benzolsulfonil-N'-butilureas, sino también con los compuestos que en el transcurso de la reacción se transforman en butilisocianato, como por ejemplo con azida de ácido valeriánico.

Se propuso además ya producir sulfonilureas con una reacción sencilla transformando sales alcalinas de sulfonil-cloramidas con N-formilaminas.

20 Ahora bien, se ha comprobado que pueden obtenerse de manera sencilla sulfonilureas de la fórmula general  $R-SO_2-NH-CO-NH-R_1$ , donde R representa un resto fenilo o naftilo, eventualmente mono- o plurisustituido por grupos alquilo, alcoxi o átomos de halógeno, un resto difenilo, fenoxifenilo, fenil-alquilo o tetrahidro-  
25 naftalínico o un resto alifático o ciclo-alifático y respectivamente mixto cicloalifático-alifático con hasta 12 átomos de carbono, y  $R_1$  representa un resto saturado o sin saturar alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilalquilo, pudiendo también estar interrumpido por oxígeno el resto alifático, haciéndose  
30 reaccionar sales alcalinas de correspondientes sulfonil-halogenamidas con carbonamidas de la fórmula general  $R_1-CO-NH_2$ , donde  $R_1$  tiene el significado indicado.

Como componentes de reacción son de considerar para el procedimiento según la invención: las sales alcalinas, especialmente  
35 las sales sódicas de las sulfonil-cloramidas-alifáticas y cicloalifáticas, como heptansulfonil-cloramida sódica ciclohexansulfonil-cloramida sódica y además aquellas de amidas sulfónicas aromáticas



246411

40 como la benzolsulfonil-cloramida sódica, la p-toluolsulfonil-cloramida sódica, la 2-metil-6-cloro-benzolsulfonil-cloramida sódica, la naftalin-2-sulfonil-cloramida sódica, la 5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-sulfonil-cloramida sódica y la  $\omega$ -benzilsulfonil-cloramida sódica, así como correspondientes compuestos de bromo, por ejemplo la 4-metil-benzol-sulfonil-bromamida sódica y la 4-metoxi-benzol-sulfonil-bromamida sódica.

45 Como amidas ácidas mencionense: las amidas de ácidos carboxílicos alifáticos y cicloalifáticos, por ejemplo amida de ácido acético, amida de ácido propiónico, amida de ácido butírico, amida de ácido valeriánico, amida de ácido isovaleriánico, amida de ácido ciclopropanocarboxílico, amida de ácido ciclobutanocarboxílico y  
50 otros, las amidas de ácidos carboxílicos aromáticos-alifáticos, por ejemplo la amida de ácido fenilacético.

Se puede partir tanto de sales alcalinas de las sulfonil-cloramidas como también de las sulfonil-bromamidas. La transformación se verifica convenientemente mediante simple calentamiento de los componentes. Una ventaja especial del procedimiento según  
55 la invención sobre el "procedimiento al isocianato" ya mencionado consiste en que los materiales iniciales necesarios son fácilmente accesibles. Por ejemplo, pueden obtenerse de sulfonamidas sales sódicas de sulfonil-halogenamidas por reacción con cloruro de cal en medio acuoso y precipitación con cloruro de sodio según  
60 el procedimiento descrito en la Patente alemana 390.658, o de sulfonil-amidas e hipobromito de potasio en presencia de álcali. (Véase F.D. Chattaway, J. Chem. Soc., (Londres), Tomo 87 (1.905), página 163).

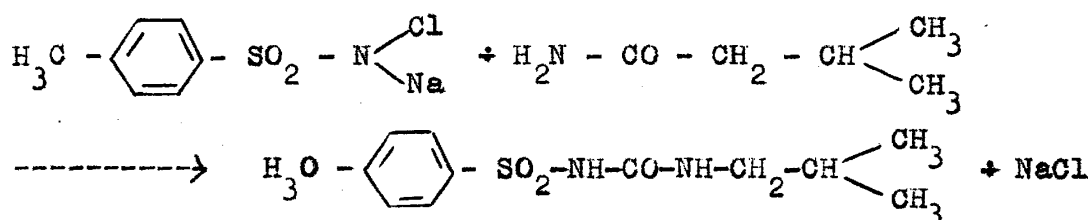


246411

65 Los productos brutos que pueden así obtenerse son producidos en parte en escala industrial, pudiendo ser empleados directamente para el procedimiento de la invención.

Las carbonamidas empleadas según la invención pueden ser obtenidas de manera sencilla y con buenos rendimientos de correspondientes derivados de ácidos carboxílicos susceptibles de reacción, por ejemplo cloruros carboxílicos y amoníaco. Son estables y fáciles de manejar.

75 El procedimiento según la invención se desarrolla de emplearse como materias iniciales N-(4-metilbenzolsulfonil)-cloramida sódica y amida de ácido isovaleriánico, de acuerdo con la siguiente ecuación de reacción.



80 El esquema de la fórmula tiene no sólo que representar la formación de la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-isobutil-urea, sino que, de manera muy general, tiene que demostrar el desarrollo de la reacción, susceptible de múltiples empleos. El curso de la reacción puede ser explicado de la siguiente manera:

85 La N-(4-metilbenzolsulfonil)-cloramida sódica cede a la amida del ácido isovaleriánico su átomo de halógeno y se transforma ella misma en 4-metil-benzolsulfamida sódica. La amida N-halogenada de ácido isovaleriánico experimenta una descomposición en isobutil-isocianato. Los productos de reacción de nueva formación reaccionan unos con otros formando la mencionada sulfonilurea.

90 Una decisiva ventaja del procedimiento según la invención esta constituida, pues, por el hecho de que en primer lugar puede



246411

renunciarse a la obtención separada de, por ejemplo, isobutilisocianato, y luego de que el participante en la reacción que transforma en isocianato la carbonamida puede reaccionar él mismo con aquél. En el caso del "procedimiento al isocianato", estos isocianatos tienen primero que ser producidos, y precisamente, en muchos casos, por ejemplo en el caso del ciclopropilisocianato, partiendo de las correspondientes carbonamidas. La reacción se desarrolla de la manera más sencilla y no requiere ningunos aparatos complicados ni condición especial alguna de reacción, como se necesitan por ejemplo para la obtención de los alquilisocianatos, por lo demás de manejo desagradable. Los rendimientos del procedimiento son buenos en general y alcanzan hasta el 70% de la teoría, referido a la sal alcalina de sulfonil-halogenamida empleada.

Los productos en bruto obtenidos se distinguen ya por una notable pureza, de modo que pueden ser purificados por completo con facilidad mediante una sencilla disolución y precipitación en amoníaco y ácido, y respectivamente por recristalización. Este fácil desarrollo de la reacción fué sorprendente. En efecto, ensayos comparativos habían revelado que, en iguales condiciones de reacción, por ejemplo al calentarse 4-metil-benzolsulfonamida sódica y N-bromo-acetamida en baño de vapor, se obtenía sólo con mal rendimiento un producto difícilmente cristalizabile, mientras que al calentar N-(4-metilbenzolsulfonil)-bromamida sódica.  $3 H_2O$  con acetamida, se obtiene con buen rendimiento un producto bruto bien cristalizabile que puede ser transformado fácilmente por recristalización en la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-metil-urea pura.



246411

Según el procedimiento de la invención, se trabaja a temperaturas moderadamente elevadas, preferiblemente a temperaturas de baño de vapor, aunque pueden emplearse temperaturas algo superiores o algo inferiores. Son de considerar especialmente temperaturas comprendidas entre 90° y 130°. La duración del calentamiento es en general inferior a una hora. La reacción se desarrolla de manera particularmente ventajosa si se le añaden a la mezcla de los componentes de la reacción sales, por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de potasio, o especialmente bicarbonato sódico y carbonato sódico. También una adición de cloruro de cal se ha revelado favorablemente. La cantidad de las sales añadidas puede ser de hasta 2 moles en caso de cantidades molares. En lugar de sales alcalinas, pueden añadirse a los componentes de la reacción también aminas terciarias, por ejemplo tributilamina. Las sales de sulfonil-cloro- y respectivamente de -bromamidas son empleadas convenientemente en la forma de sus productos de cristalización que contienen agua, o en estado débilmente húmedo. En las condiciones indicadas (dilución con sales, contenido de agua, temperaturas de reacción relativamente bajas) no es de temer una deflagración de estos compuestos.

Los productos del procedimiento representan en gran parte valiosos medicamentos cuya indicación como antidiabéticos administrables por vía oral es ya conocida o fué ya propuesta.

Ejemplo 1.

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-metil-urea

Se mezclan bien en un mortero 14,4 g de 4-metil-benzolsulfonil-cloramida sódica x 3H<sub>2</sub>O, 6 g de acetamida y 7 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> x 2H<sub>2</sub>O y se calientan durante 15-20 minutos en baño de vapor.

Empieza la reacción con formación de burbujas. El producto de



246411

150 reacción obtenido es disuelto en agua caliente. Se enfría la solución y se le adicionan algunas gotas de solución de rongalita para reducir la 4-metilbenzolsulfonil-cloramida sódica no transformada. Se filtra y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Los cristales formados son separados por filtración con aspiración y tratados con amoníaco al 1%. Después de otra filtración, se acidifica el producto de filtración y se obtiene una precipitación cristalina de N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-metil-  
155 urea que, después de filtración por aspiración y disolución y precipitación en etanol, se funde a 170°-172°; rendimiento 6,8 g (59,6% de la teoría).

Ejemplo 2.

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-bencil-urea

160 Se mezclan bien en un mortero 14,4 g de 4-metil-benzolsulfonilo-cloramida sódica x  $3\text{H}_2\text{O}$ , 6,75 g de amida de ácido fenil-acético y 7 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$  y se calientan durante 20-25 minutos en baño de vapor. Después de 10 minutos aproximadamente se forman pequeñas burbujas y empieza la reacción. La densa pasta obtenida es disuelta en agua caliente, reduciéndose con algunas gotas de  
165 solución de rongalita la solución y filtrándose. Se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Después de disolver y precipitar otra vez el producto de reacción con amoníaco al 1% y respectivamente ácido clorhídrico diluido, se obtiene una precipitación cristalina de N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-  
170 bencil-urea.

Después de su disolución y precipitación en metanol, el producto tiene un punto de fusión de 179°-181°; rendimiento 8,2 g (58% de la teoría).



246411

Ejemplo 3.

175

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-propil-urea

180

185

Se mezclan bien en un mortero 28,8 g de 4-(metilbenzolsulfonil)-cloramida sódica x  $3H_2O$ , 9 g de amida de ácido butírico y 14 g de  $Na_2CO_3$  x  $2H_2O$  y se calientan durante 30 minutos en el baño de vapor. Se obtiene una pasta fluida que después de aproximadamente 20 minutos se pone líquida. Una vez enfriado el producto de reacción, se disuelve en agua caliente. Mediante la adición de algunas gotas de solución de rongalita, se reduce el exceso de 4-(metilbenzolsulfonil)-cloramida sódica. Se filtra y se obtiene por adición de ácido clorhídrico diluido un precipitado que se filtra por aspiración y se seca. Rendimiento 15,5 g (60% de la teoría); punto de fusión 145°-148°. La N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-propil-urea obtenida se funde, después de disolución y precipitación en etanol diluido, a 149°-151°. Rendimiento 12,6 g (50% de la teoría).

Ejemplo 4.

190

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-isobutil-urea

195

200

Se mezclan bien en un mortero 28,8 g de 4-(metilbenzolsulfonil)-cloramida sódica x  $3H_2O$ , 12,1 g de amida de ácido isovalerianico y 14 g de  $Na_2CO_3$  x  $2H_2O$  y se calientan durante 30 minutos en baño de vapor. Durante la reacción se forma con efervescencia una pasta fluida. Después de enfriado, se disuelve en agua caliente el producto de reacción, se reduce con algunas gotas de solución de rongalita la solución y se enfría. Se filtra por aspiración la p-toluolsulfonamida precipitada y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración el precipitado cristalino de N-(4-metil-benzol-sulfonil)-N'-isobutil-urea y se seca. Rendimiento 20 g (74% de la teoría). El

246411



producto, después de disolución y precipitación en metanol, se funde a 169°-171°; rendimiento 15,6 g (58% de la teoría).

Ejemplo 5

205 N-(4-metil-benzolsulfonyl)-N'-ciclohexil-urea

Se mezclan bien en un mortero 28,8 g de 4-metil-benzolsulfonyl-cloramida sódica x  $3H_2O$ , 12,7 g de hexahidrobencamida y 14 g de  $Na_2CO_3 \times 2H_2O$  y se calientan durante 15 minutos en baño de aceite a 110°. La reacción empieza con desarrollo de gases. Se deja enfriar, se disuelve el producto de reacción en agua caliente, se le adicionan a la solución algunas gotas de solución de rongalita y se enfría. Se filtra por aspiración la p-toluolsulfonamida precipitada y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración la N-(4-metil-benzol  
215 sulfonyl)-N'-ciclohexil-urea, se absorbe en amoníaco al 1%, se aclara la solución con empleo de carbón y se vuelve a precipitar la urea mediante acidificación del producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración y se seca el producto. El rendimiento es de 20 g (66,7% de la teoría). Después de  
220 solución y precipitación en metanol diluido, la sustancia tiene un punto de fusión de 170°-172°.

Análogamente, se obtiene de 4-metil-benzolsulfonyl-cloramida sódica x  $3H_2O$  y amida de ácido ciclobutano-carboxílico, en presencia de carbonato sódico, la N-(4-metil-benzolsulfonyl)-N'-ciclobu  
225 til-urea de punto de fusión 163°-165°.

Análogamente, de 4-metil-benzolsulfonyl-cloramida sódica x  $3H_2O$  y 1-isobutil-hexahidrobencamida, en presencia de carbonato sódico, se obtiene la N-(4-metil-benzolsulfonyl)-N'-1-isobutil-ciclohexil-urea, de punto de fusión 174°-176°.



246411

230 Análogamente, se obtiene de la cloramida sódica de ácido 3,4-dimetil-benzolsulfónico x 3H<sub>2</sub>O y amida de ácido isovaleriánico en presencia de carbonato sódico, la N-(3,4-dimetil-benzolsulfonil)-N'-isobutil-urea, de punto de fusión 195º-197º.

Ejemplo 6

235 N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-isobutil-urea

Se mezclan bien en un mortero 16,6 g de 4-metil-benzolsulfonil-bromamida sódica x 3H<sub>2</sub>O, 5 g de amida de ácido isovaleriánico y 7 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> con aproximadamente 2 moles de H<sub>2</sub>O y se calientan de 3 a 5 minutos en baño de vapor. En la reacción se forma con efervescencia una pasta fluida. El producto de reacción es disuelto en agua caliente, reducido con algunas gotas de solución de rongalita y enfriado. Se filtra por aspiración la p-toluolsulfonamida precipitada y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración el precipitado cristalino de la N-(4-metilbenzolsulfonil-N'-isobutil-urea y se disuelve y precipita en metanol. El producto se funde a 169º-171º; rendimiento 6,4 g (54,8% de la teoría).

245 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el día 10 de Junio de 1.958, bajo el número F 25 929 IVb/120, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de sulfonilureas de la fórmula general R-SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-R<sub>1</sub>, donde R representa un resto fenilo o naftilo, eventualmente mono- o plurisustituído por grupos alquilo, alcoxi o átomos de halógeno, un resto difenilo, fenoxifenilo, fenilalquilo o tetrahidronaftalínico o un resto alifático o cicloa-



246411

260

lifático y respectivamente mixto cicloalifático-alifático con hasta 12 átomos de carbono, y  $R_1$  un resto alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilalquilo saturado o sin saturar, pudiendo estar interrumpido también por oxígeno el resto alifático, caracterizado por hacerse reaccionar sales alcalinas de sulfonil-halogenamidas correspondientes con carbonamidas de la fórmula general  $R_1-CO-NH_2$ , donde  $R_1$  tiene el significado indicado.

265

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SULFONILUREAS.

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