

268683

20 JUN.



268683

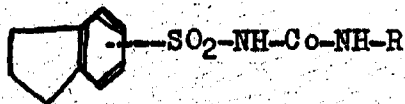
PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma: CHEMISCHE FABRIK VON HEYDEN A.G., entidad alemana, residente en MUENCHEN- 23 (ALEMANIA), Leopoldstrasse, 4, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE CARBAMIDAS DE HIDRINDEN-SULFONILO".

Memoria Descriptiva

La invención se refiere a la fabricación de derivados de urea sulfonilica hidroaromaticas de la formula general

(I)



en que significa R un resto de alquil, cicloalquil, aril o aralquil.

5

Según invención se lleva un hidrónden-sulfonamida de la formula

(II)



20 JUN 1954

268683

que está presente preferentemente en forma de una de sus sales, en reacción con un derivado del ácido isocianico o el ácido carbónico.

10 Utilizándose derivados de ácido carbónico puede efectuarse la formación de las ureas de hidrindeno-sulfonilo según invención por dos diferentes caminos. Preferentemente se reacciona la hidrindeno-sulfonamida inmediatamente con un cloruro de ácido carbámico N-sustituido o un derivado de uretano correspondiente, o se deja accionar en una reacción de dos fases primero 15 ester de ácido cloroformico o fosgeno o uretano no-sustituido o urea sobre la sulfonamida, introduciéndose a continuación el grupo de amina primaria.

Otra variante del procedimiento según la invención consiste en que se desulfuran las tioureas obtenibles de las sulfonamidas de hidrindeno o que se hidroliza las combinaciones de guanidina obtenibles de manera análoga. 20

Según otra forma de realización del procedimiento se puede partirse de los cloruros de ácido hidrindeno-sulfonico y 25 llevar estos a reacción con éteres alquílicos de isourea convenientemente en forma de sales correspondiente, transformándose a continuación los productos de reacción a través de hidrólisis acida en las combinaciones deseadas.

En todos los casos pueden variarse extensamente las condiciones de reacción según las exigencias especiales dadas por las 30 sustituciones que se han de efectuar sobre la molécula de hidrindensulfonamida. Por ejemplo pueden efectuarse las reacciones con aplicación de disolventes a temperatura normal o elevada.

Las ureas de hidrindensulfonilo se distinguen particularmente por un efecto excelente y prolongado en bajar la glucemia, 35 siendo excelentemente adecuadas por lo tanto para la aplicación terapéutica.

Ejemplo 1º.

19,7 gr. de hidrinden-5-sulfonamida son disueltos en 50 cm³ de



40^E lejía de sosa 2 N y 150 cm³ de acetona. La solución es reacciona-
da gota a gota, removiéndola a 15° con 16,2 gr. de ciclohexiliso-
cianato. Se sigue removiendo durante 2 horas, diluyendo con el
quintuplo en cantidad de agua, filtrando y acidificando el fil-
trado con ácido acético diluido. Se obtienen 25,2 gr. de N-
55 (hidrinden-5-sulfonil)-N'-ciclohexil-urea, que después de la
recristalización en acetona de 70% y secado en vacío a 50° pre-
senta un punto de fusión desde 153 hasta 155°.

Ejemplo 2°.

50 17 gr. de hidrinden-4-sulfonamida fueron llevados a la disolución
con 43,5 cm³ de lejía de sosa 2N y 120 cm³ de acetona. A dicha
solución se añadía gota a gota, removiendo entre 10 y 15°C duran-
te 45 minutos, una solución de 11 gr de n-butilisocianato en 40 cm³
de acetona. A continuación se removía todavía 2 horas a tempera-
tura ambiente, se diluía con 500 cm³ de agua, separando la ace-
55 tona por destilación en vacío. Seguidamente se aspiraba del pre-
cipitado separado y se acidificaba el filtrado con ácido clorhi-
drico diluido hasta pH 5. El N-(hidrinden-4-sulfonil)-N'-butil-
urea precipitada fué aspirada. La misma fué disuelta nuevamente
para su purificación en lejía de sosa diluida y separada nueva-
60 mente con ácido clorhídrico. Rendimiento 17,5 gr de punto de
fusión 163-164°C. Después de la recristalización en acetona de
80% oscila el punto de fusión entre 163 y 164,5°.

Análogamente fué preparada:

N-(hidrinden-4-sulfonil)-N'-ciclohexil-urea.

65 Punto de fusión 176 - 177°C.

Ejemplo 3°.

70 40,3 gr de ester etílico de ácido hidrinden-5-sulfonil-carbámico
fueron calentados con 25 cm³ de agua y 9 gr. de n-propilamina 1
hora hasta 120°. A continuación fué dejado el peso en el vacío
por chorro de agua todavía 80 minutos a dicha temperatura. El resi-
duo viscoso fué llevado a disolución con 300 cm³ de amoníaco de
1% y 300 cm³ de agua calentándolo ligeramente, siendo decantada la



20 JUN. 1944
883

75 solución con carbón animal, filtrado y después de enfriarlo separado la N-(hidrinden-5-sulfonil)-N'-propil-urea con ácido clorhídrico diluido. El precipitado fué disuelto en lejía de sosa diluida y separado nuevamente con ácido clorhídrico diluido. Se obtenía 29,4 gr de sustancia de punto de fusión 127-128°C. La sustancia se fundía despues de la reocrystalización en acetona de 70% entre 128 y 129°C.

80 Análogamente fueron preparados.

N-(hidrinden-5-sulfonil)-N'-butilurea

Punto de fusión 126-127°C.

N-(hidrinden-5-sulfonil)-N'-isobutilurea,

Punto de fusión 128-129°C

85 N-(hidrinden-5-sulfonil)-N'-alil-urea

Punto de fusión 141°C

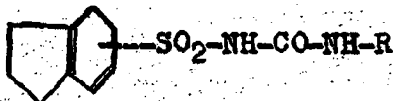
N-(hidrinden-5-sulfonil)-N'-feniletilurea

Punto de fusión 129-131°C.

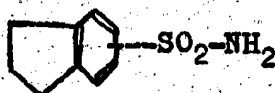
REIVINDICACIONES

90 Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

1.- Procedimiento para la fabricación de carbamidas de hidrinden-sulfonilo de la formula



95 en que significa R un grupo de alquil, cicloalquil, aril o aralquil de la amida o del cloruro del ácido hidrinden-sulfonilico, caracterizado porque se reacciona una hidrinden-sulfonamida de la formula



o con un ester de ácido isocianico de la formula



28 JUN 1953



100

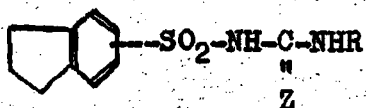
en que tiene R la significación arriba citada, o con un halogenuro de ácido carbámico correspondientemente sustituido, especialmente el cloruro, o con un uretano sustituido en nitrógeno.

105

2.- Procedimiento para la fabricación de carbamidas de hidrindensulfonilo, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se reacciona la hidrindensulfonamida-primero con ester de ácido cloroformico o fosgeno o uretano no-sustituido, introduciéndose a continuación el grupo de amina primaria.

110

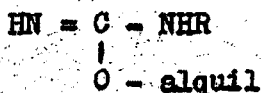
3.- Procedimiento para la fabricación de carbamidas de hidrindensulfonilo, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se transforma primero la hidrindensulfonamida en la hidrindensulfonilguanidina o en la hidrindensulfoniltiurea de la fórmula



en que significa Z el grupo = NH o respectivamente un átomo de azufre, fabricándose de ello mediante separación de amoníaco o respectivamente ácido sulfhídrico y adición de agua la hidrindensulfonilurea,

115

4.- Procedimiento para la fabricación de carbamidas de hidrindensulfonilo, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se reacciona un cloruro de ácido hidrindensulfonílico con un eter alquílico de isourea de la fórmula



120

en que posee R el significado arriba citado, saponificando el eter alquílico de hidrindensulfonilisourea.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE CARBAMIDAS DE HIDRINDENSULFONILO".

Consta la presente memoria descriptiva de seis hojas

28



numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

MADRID, 28 JUNIO DE 1.961-

Estadillo de la Casa
P. P.