



280821

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 & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

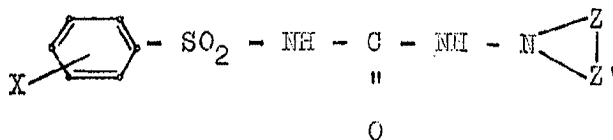
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-SEMI CARBACIDAS".

Memoria descriptiva

Es sabido que ciertos derivados de la benzolsulfonilurea poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre y son adecuados antidiabéticos administrables por vía oral [véase por ejemplo "Arzneimittelforschung", tomo 8 (1958), páginas 444-454].

5

Constituyen el objeto de la invención benzolsulfonil-semi-carbacias de la fórmula general



280821



10 - donde X representa un resto de alquilo que contiene de 1 a 6
átomos de carbono y -Z-Z'- representa una cadena de alquileno
que contiene de 3 a 4 átomos de carbono, que puede eventualmente
estar sustituida por otros restos de alquilo de bajo peso mole-
cular - y sus sales, que constituyen valiosos medicamentos y
15 que poseen buenas propiedades reductoras del azúcar en sangre.

El objeto de la invención está constituido también por pre-
parados farmacéuticos que contienen benzolsulfonil-semicarbaci-
das de la fórmula anteriormente indicada, y respectivamente sus
sales, juntamente con las materias auxiliares, vehículos y/o es-
20 tabilizadores farmacéuticos corrientes.

Constituye además el objeto de la presente invención tam-
bién la obtención de tales benzolsulfonil-semicarbácidas por los
procedimientos siguientes.

Por ejemplo, pueden hacerse reaccionar isocianatos de ben-
zolsulfonilo correspondientemente sustituidos con N,N-alquilen-
25 hidracinas o, en reacción invertida, benzolsulfonamidas corres-
pondientemente sustituidas con isocianatos de N,N-alquilenimina.
En lugar de isocianatos de benzolsulfonilo y de los isocianatos
de N,N-alquilenimina, pueden emplearse en general también los
30 compuestos que en el transcurso de la reacción forman tales iso-
cianatos o reaccionan como tales isocianatos. También pueden ha-
cerse reaccionar con N,N-alquilen-hidracinas ésteres de ácido
benzolsulfonil-carbámico correspondientemente sustituidos y res-
pectivamente correspondientes ésteres de ácido benzolsulfonil-
35 monotiocarbámico que contengan en el componente estérico un res-
to de alquilo de bajo peso molecular o un resto de arilo, o, in-
versamente, ésteres de ácido N,N-alquilen-hidracino-N'-carbónico,
que contengan en el componente estérico un resto de alquilo de
bajo peso molecular o un resto de fenilo, y respectivamente co-
40 rrespondientes ésteres de ácido hidracino-monotiocarbónico, con



benzolsulfonamidas. También pueden emplearse con éxito haloge-
nuros de ácido carbámico. Así, pueden obtenerse los productos
deseados del procedimiento partiendo de halogenuros de ácido
benzolsulfonil-carbámico correspondientemente sustituidos y de
45 N,N-alquilen-hidracinas y respectivamente, de manera inversa,
partiendo de halogenuros de ácido N,N-alquilenhidracino-N'-car-
bónico y de correspondientes benzolsulfonamidas. Además, pueden
también transformarse en los productos deseados del procedimien-
to correspondientes benzolsulfonilureas sin sustituyentes del
50 lado de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo, o con
una o dos sustituyentes constituidos por restos de alquilo de
bajo peso molecular o por restos de arilo, por transformación
con N,N-alquilen-hidracinas, eventualmente en la forma de sus
sales. En lugar de las mencionadas benzolsulfonilureas pueden
55 utilizarse también correspondientes N-benzolsulfonil-N-acil-
ureas, y respectivamente también bis-(benzolsulfonil)-ureas co-
mo materias iniciales para la transformación son adecuadas N,N-
alquilen-hidracinas. Además, es posible partir de N¹,N¹-alqui-
len-semicarbácidas, que pueden eventualmente estar sustituidas
60 en el átomo de nitrógeno N⁴ por un resto de ácido alifático, pre-
feriblemente de bajo peso molecular, o por un resto de ácido aro-
mático y transformarlas con benzolsulfonamidas correspondiente-
mente sustituidas.

Además, se pueden producir ácidos 1-benzolsulfonil-3-al-
65 quileniminoparabánicos y disociarlos hidrolíticamente, obte-
niendo los productos deseados del procedimiento. Además es tam-
bién posible obtener los compuestos deseados, partiendo de las
correspondientes benzolsulfonil-tiosemicarbácidas por desulfu-
ración, por ejemplo mediante óxidos o sales de metales pesados,
70 o también empleando medios de oxidación, como peróxido de hi-

280821



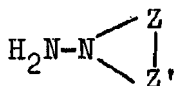
drógeno, peróxido de sodio y ácido nitroso.

75 Para el procedimiento según la invención son de considerar como materias primas los derivados de ácido o-, m- y p-alquilbenzolsulfónico, así como correspondientes amidas, ésteres carbámicos, ureas, tioureas e isocianatos. Mencionense a título de ejemplo:

80 Amida de ácido o,m,p-metil-benzolsulfónico, amida de ácido o,m,p-etil-benzolsulfónico, amida de ácido o,m,p-(n)-propilbenzolsulfónico, amida de ácido o,m,p-isopropil-benzolsulfónico, o,m,p,-n-butyl-, o,m,p-isobutyl-, o,m,p-terc.butyl-benzolsulfonamida, p-pentil-(3)-benzolsulfonamida, p-iscamil-benzolsulfonamida, p-terc.-amil-benzolsulfonamida, p-n-hexil-benzolsulfonamida, ésteres de ácido o,m,p-alquil-benzolsulfonil-carbámico, o,m,p-alquil-benzolsulfonil-ureas, isocianatos de o,m,
85 p-alquil-benzolsulfonilo.

Para la obtención de estas materias primas, se dispone de distintos métodos conocidos por la literatura.

90 Para la transformación con las materias primas mencionadas anteriormente son de considerar, según la invención, hidracinas de la fórmula general



95 representando Z-Z' una cadena de alquileo que contiene de 3 a 4 átomos de carbono, que puede eventualmente llevar otros restos de alquilo de bajo peso molecular. Preferiblemente, se emplean:

N-amino-alfa,alfa-dimetil-acetidina, N-amino-pirrolidina, N-amino-alfa,alfa'-dimetil-pirrolidina.

100 Las formas de aplicación del procedimiento según la inven



321

ción son variables dentro de amplios límites en lo que concierne a las condiciones de reacción. Por ejemplo, las transformaciones pueden ejecutarse con empleo de disolventes a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

105 Para obtener los productos del procedimiento en la forma más pura posible, es necesaria la separación más completa posible de las benzolsulfonamidas empleadas como materias primas o que se formen en el transcurso de la reacción, separación que puede conseguirse ventajosamente absorbiendo los productos del
110 procedimiento en amoníaco fuertemente diluido, separándolos por filtración de elementos sin disolver y recuperando los productos deseados del procedimiento mediante acidificación, preferiblemente con ayuda de ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido acético diluido.

115 Las benzolsulfonil-semicarbácidas obtenibles por el procedimiento de la invención constituyen valiosos medicamentos que se distinguen especialmente por su buena eficacia reductora de azúcar en sangre y su baja toxicidad.

 Así con la 4-(4-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbácida obtenida según la invención pudo ya observarse en
120 el conejo, a las 6 horas, una reducción de azúcar en sangre del 30% con una aplicación de 100 mg/kg. El valor de azúcar en sangre fue determinado de la manera corriente por el sistema de Hagedorn/Jensen. La buena eficacia de los compuestos según
125 la invención se manifiesta de manera particularmente clara con unos ensayos en el "campo de dosis-umbral". Por "dosis-umbral" se entiende aquella cantidad de material activa en mg por kg de peso del animal de ensayo que tiene que ser administrada por vía intravenosa u oral para provocar todavía una notable
130 reducción del azúcar en sangre en comparación con otros anima



280821

les de control mantenidos en condiciones análogas. Se ha comprobado que la dosis-umbral de las benzolsulfonil-semicarbácidas según la invención es muy baja. Así, bastan ya 1,25 - 2,5 mg/kg de la 4-(4-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida, administrada por vía intravenosa a conejos, y dosis de 5 mg/kg administradas por vía oral, para provocar una reducción del azúcar en sangre. Los valores-umbral de comparación comprobados en igualdad de condiciones para la conocida N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butil-urea son, en caso de administración oral, de 35 mg/kg de conejo y de 20 mg/kg en caso de administración intravenosa. Por tanto, la 4-(4-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida es siete veces más activa que el conocido compuesto de comparación cuando se administra por vía oral, y de ocho a dieciseis veces más activa cuando se administra por vía intravenosa.

Los productos del procedimiento, debido a la falta de un grupo amínico en posición p en el núcleo del benzol, no revelan ningún efecto comparable al de las sulfonamidas (empleadas en terapia contra las enfermedades infecciosas), de modo que, incluso en caso de una modificación que se prolongue durante años, no es de temer la formación de resistencia alguna, Por la misma razón no se manifiestan tampoco fenómenos secundarios atribuibles a una alteración de la flora intestinal.

Por consiguiente, los productos del procedimiento tienen que servir preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral, provistos de acción hipoglucemiante, para el tratamiento de la Diabetes mellitus, pudiéndose emplear las sulfonil-semicarbácidas tanto como tales como en la forma de sus sales con bases o ácidos, o en



280821

165 presencia de materias que conduzcan a una formación de sales. Para la formación de sales, pueden por ejemplo emplearse: medios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, así como bases orgánicas fisiológicamente tolerables; además, ácidos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido amidosulfónico.

170 Como preparados médicos son de considerar preferiblemente tabletas que, además de los productos del procedimiento, contenidos en cantidades de aprox. 0,05 - 0,5 g por unidad de administración, contienen las materias auxiliares y vehículos corrientes, como por ejemplo talco, almidón, azúcar de leche, tragacanto y estearato de magnesio.

Ejemplo 1

4-(3-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida.

175 Se mezclan bien entre sí 19,3 g de 3-metilbenzolsulfonamida sódica y 13 g de 1,1-tetrametilen-semicarbacida y se calientan durante dos horas a 120 - 130° C, con desarrollo de amoníaco. Se disuelve en agua el producto de la reacción y se filtra con carbón. Se purifican los cristales obtenidos durante la acidificación del producto de filtración con ácido acético glacial mediante disolución con amoníaco al 1% y nueva precipitación con ácido acético. Previa recristalización en metanol, se obtiene la 4-(3-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida de punto de fusión 161 - 163° C.

185 Ejemplo 2

4-(2-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida.

190 Se adicionan 9 g de metiléster de ácido N,N-tetrametilenhidracino-N'-carbónico con 15,5 g de 2-metilbenzolsulfonamida y 9,5 g de carbonato potásico y, previa adición de 30 ml de triglicol, se calientan removiendo durante 1 hora a 90° C y

280821



195 durante 8 horas a 110º C. Después de añadir 100 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico, se filtra por aspiración el precipitado y se vierte removiendo en 150 ml de solución de bicarbonato sódico al 10%. Se separa mediante filtración por aspiración del residuo sin disolver y se precipita con ácido. Previa purificación a través de la sal de amonio y recristalización en dimetilformamida, la 4-(2-metil-benzolsulfonil)-1,1,-tetrametilen-semicarbacida funde a 190º C.

Ejemplo 3

200 4-(4-metil-benzolsulfonil)-1,1-(alfa,alfa-dimetil-trimetilen-semicarbacida.

205 Se disuelven en aproximadamente 50 ml. de éter absoluto 10 g de N-amino-alfa,alfa-dimetil-acetidina y se adicionan en porciones, con enfriamiento y agitación, con la solución de 20 g de isocianato de p-toluolsulfonilo en un poco de éter absoluto. Se deja reposar un corto tiempo a temperatura ambiente, se filtra por aspiración el producto de la reacción y se recristaliza en etanol. La 4-(4-metil-benzolsulfonil),1,1-(alfa,alfa-dimetil-trimetilen-semicarbacida) funde a 175 - 177º C.

210 Ejemplo 4

4-(4-isopropil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida.

215 Se calientan en baño de aceite a 115º C 26 g de 4-isopropil-benzolsulfonil-metiluretano con 8,6 g de N-amino-pirrolidina. De la masa de fusión bien removida se desprende metanol; luego, el producto de la reacción se solidifica. Previo enfriamiento, se recristaliza en etanol-agua y se obtiene la 4-(4-isopropil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida de punto de fusión 174 - 175º C.

220 Análogamente, partiendo de 4-metil-benzolsulfonil-metiluretano y de N-amino-pirrolidina, se obtiene la 4-(4-metil-ben



280821

zolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida, de punto de fusión
180 - 182 $\frac{1}{2}$ C (en metanol/dimetilformamida), y partiendo de 4-
etil-benzolsulfonil-metiluretano y de N-amino-pirrolidina, se
225 obtiene la 4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicar-
bacida, de punto de fusión 165 - 166,5 $\frac{1}{2}$ C (en metanol).

Ejemplo 5

4-(4-terc.-butil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida.

Se mezclan bien con 10,3 g de N-amino-pirrolidina 35 g de
4-terc.-butil-benzolsulfonil-metiluretano y se calientan en ba
230 ño de aceite, durante 20 minutos, a 130 $\frac{1}{2}$ C. Después de aproxi-
madamente 5 minutos empieza el desarrollo de metanol, que con-
cluye después de otros 5 minutos: luego el producto se solidi-
fica. Se trata, previo enfriamiento, con amoníaco al 1%, se fil-
tra y se acidifica con ácido acético. La 4-(4-terc.-butil-benzol-
235 sulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida así obtenida funde, pre-
via recristalización en isopropanol, a 186-187 $\frac{1}{2}$ C.

Ejemplo 6

4-(3-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrametilen-semicarbacida.

Se calientan con reflujo hasta la ebullición 5 g de 3-metil-
240 benzolsulfonil-urea con 4,3 g de N-amino-pirrolidina en 90 ml
de dioxano. Después de aproximadamente 15 minutos, se ha forma-
do una solución clara. Se evapora el disolvente a presión redu-
cida, se trata el residuo con amoníaco al 1%, se filtra y se aci-
difica el producto de filtración con ácido acético diluído. Se re-
245 cristaliza en metanol la 4-(3-metil-benzolsulfonil)-1,1-tetrameti-
len-semicarbacida, que funde a 161 - 163 $\frac{1}{2}$ C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania
el 20 de Septiembre de 1961, bajo el número F 34 956 IVd/12p, se
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
250 Propiedad Industrial y del artículo 4 $\frac{1}{2}$ del Convenio de la Unión.

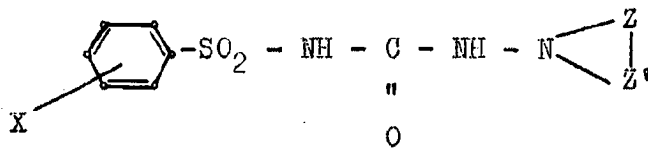
286821



REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas benzolsulfonil-semicarbácidas caracterizado por sintetizarse, de manera conocida para la obtención de compuestos análogos, compuesto de la fórmula general

255

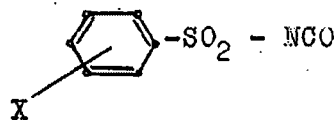


260

- donde X representa un resto de alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y -Z-Z'-Z''- representa una cadena de alquileno que contiene de 3 a 4 átomos de carbono, que eventualmente puede tener como sustituyentes otros restos de alquilo de bajo peso molecular - así como sus sales.

265

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con correspondientes N,N-alquilen-hidracinas compuestos de la fórmula

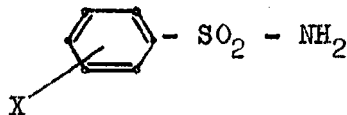


270

donde X tiene el significado indicado, pudiéndose emplear, en lugar de los isocyanatos de benzolsulfonilo, también aquellos compuestos que en el transcurso de la reacción producen tales isocyanatos o reaccionan como tales isocyanatos.

275

3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con isocyanatos de N,N-alquilenimina compuestos de la fórmula

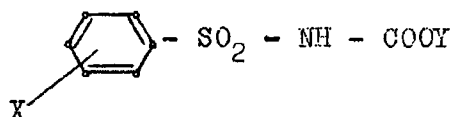


280321



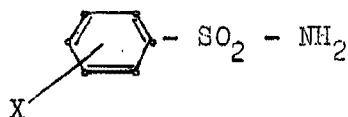
280 donde X tiene el significado indicado, pudiéndose emplear de manera general, en lugar de los isocianatos mencionados, también aquellos compuestos que, en el transcurso de la reacción, forman tales isocianatos o reaccionan como tales isocianatos.

285 4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con N,N-alquilen-hidracinas compuestos de la fórmula



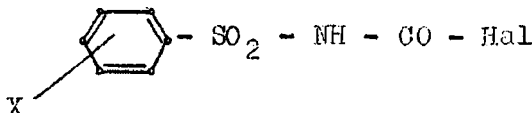
290 donde X tiene el significado indicado e Y representa un resto de alquilo de bajo peso molecular o un resto de arilo, y respectivamente correspondientes ésteres de ácido benzolsulfonil tiocarbámico.

5). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse compuestos de la fórmula



295 con ésteres de ácido N,N-alquilen-hidracino-N'-carbónico y respectivamente con correspondientes ésteres de ácido hidracinomonotiocarbónico que tienen en el componente estérico un resto de alquilo de bajo peso molecular o un resto de arilo.

300 6). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con N,N-alquilen-hidracinas compuestos de la fórmula

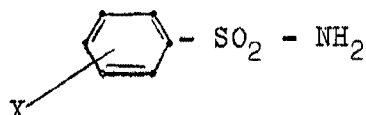




28-821

305 donde X tiene el significado indicado.

7). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con halogenuros de ácido N,N-alquilen-hidracino-N'-carbónico compuestos de la fórmula



310

donde X tiene el significado indicado.

8). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con N,N-alquilen-hidracinas benzolsulfonilureas correspondientemente sustituidas en el núcleo del benzol, que no tienen sustituyentes en el lado de la molécula de urea apartada del grupo sulfonílico o que tienen como sustituyente uno o dos restos de alquilo de bajo peso molecular o uno o dos restos de arilo.

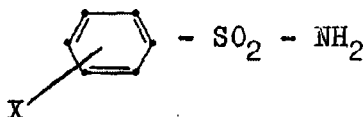
315

9). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con correspondientes N,N-alquilen-hidracinas N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas correspondientemente sustituidas en el núcleo del benzol, y respectivamente también bis-(benzol sulfonil)-ureas.

320

10). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con compuestos de la fórmula

325



donde X tiene el significado indicado, N¹,N¹-alquilen-semicarbacidas que pueden eventualmente estar sustituidas en el átomo de nitrógeno N₄ por un resto de ácido alifático preferiblemente de bajo peso molecular o por un resto de ácido aromático o por el grupo NO₂.

330



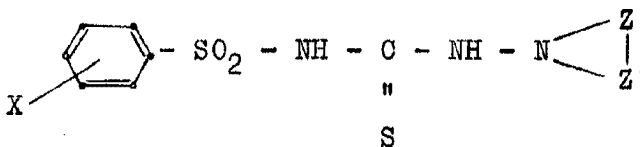
280821

11). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por disociarse hidrolíticamente ácidos 1-benzolsulfonil-3-alquil-enimino-parabánicos correspondientemente sustituidos en el núcleo de benzol.

335

12). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de sustituirse de manera corriente el azufre con oxígeno en compuestos de la fórmula

340



345

donde X y -Z-Z'- tienen el significado indicado.

13). Procedimiento para la obtención de sales no tóxicas de los productos del procedimiento obtenido, según las reivindicaciones 1) a 12), caracterizado por tratarse dichos productos con bases o ácidos fisiológicamente tolerables.

350

14). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-SEMICARBACIDAS.

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

Madrid, a 15 de Septiembre de 1.962

ban