



280885

280885

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

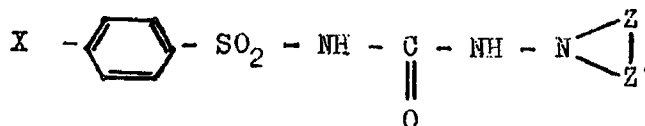
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOLSULFONIL-SEMICARBACIDAS".

Memoria descriptiva

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

5

Ahora bien, se ha comprobado que las benzolsulfonil-semicarbacidas de la formula general



10



280885

15 donde X representa un resto de alquilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y Z-Z' representa una cadena de alquileo que contiene 5 átomos de carbono, que puede eventualmente es tar sustituída por otros restos de alquilo de bajo peso mole_l cular, así como sus sales, poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre.

Constituye el objeto de la presente invención la obtención de tales benzol-sulfonil-semicarbacidas, preferiblemente por los procedimientos que se indican a continuación.

20 Se puede, por ejemplo, hacer reaccionar isocianatos de benzolsulfonilo correspondientemente sustituídos con N,N-alquilen-hidracinas o, en reacción inversa, benzolsulfonamidas correspondientemente sustituídas con isocianatos de N,N-alquilenimina. En lugar de los isocianatos de benzolsulfonilo y de
25 los isocianatos de N,N-alquilenimina, pueden emplearse en general también aquellos compuestos que en el transcurso de la reacción forman tales isocianatos, o que reaccionan como tales isocianatos. También pueden hacerse reaccionar ésteres de ácido benzolsulfonil-carbámico correspondientemente sustituídos, y respectivamente correspondientes ésteres de ácido benzolsulfonil-monotiocarbámico, que contienen en el componente estérico un resto de alquilo de bajo peso molecular o un res to de arilo, con N,N-alquilen-hidracinas o inversamente ésteres de ácido N,N-alquilen-hidracino-N'-carbónico, que contie nen en el componente estérico un resto de alquilo de bajo peso molecular o un resto de fenilo, y respectivamente corres pondientes ésteres de ácido hidracino-monotiocarbónico con ben zolsulfonamidas. También pueden emplearse con éxito halogenuros de ácido carbámico. Así, pueden obtenerse los prod uctos de
35 seados del procedimiento partiendo de halogenuros de ácido ben

40



280885

zolsulfonil-carbámico correspondientemente sustituidos y de N,N-
alquilen-hidracinas y respectivamente, e inversamente, partiendo
de halogenuros de ácido N,N-alquilenhidracino-N'-carbónico y co-
rrespondientes benzolsulfonamidas. Además, pueden también trans-
45 formarse en los productos deseados del procedimiento correspon-
dientes benzolsulfonilureas sin substituyentes en el lado de la mo
lécula de urea apartado del grupo sulfonílico, o sustituidas de ma
nera simple o doble por restos de alquilo de bajo peso molecular o
restos de arilo, por transformación con N,N-alquilen-hidracinas,
50 eventualmente en la forma de sus sales. En lugar de las benzolsul-
fonilureas mencionadas, pueden también utilizarse como materias
primas, para la transformación con adecuadas N,N-alquilen-hidraci-
nas, correspondientes N-benzolsulfonil-N-acil-ureas y respectiva-
mente también bis-(benzolsulfonil)-ureas. Además, es posible par-
tir de N¹,N¹-alquilen-semicarbácidas, que pueden eventualmente es
55 tar sustituidas en el átomo de nitrógeno N⁴ por un resto de ácido
alifático preferiblemente de bajo peso molecular, o por un resto
aromático, transformandolas con benzolsulfonamidas correspondien-
temente sustituidas.

60 Además, se pueden obtener ácidos 1-benzolsulfonil-3-alquilen-
iminoparabánicos y disociarlos hidrolíticamente en los productos
deseados del procedimiento. Además, es también posible obtener los
compuestos deseados de las correspondientes benzol-sulfonil-tiose-
micarbácidas por desulfuración, por ejemplo mediante óxidos o sa-
65 les de metales pesados o también mediante el empleo de medios de
oxidación, como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio y ácido
nitroso.

70 Como materias primas, son de considerar para el procedimiento
de la invención correspondientes derivados de ácido 4-alquil-ben-
zolsulfónico, como correspondientes amidas, ésteres carbámicos,



28685

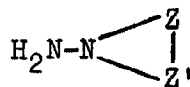
ureas, tioureas e isocianatos. Menciónense a título de ejemplo:

Amida del ácido p-etil-benzolsulfónico, amida del ácido p-
 (n)-propilbenzolsulfónico, amida del ácido p-isopropil-benzolsul-
 fónico, amida del ácido p-terc.-butil-benzolsulfónico, p-(n)-bu-
 75 til-benzolsulfonamida, p-isobutilbenzol-sulfonamida, p-pentil-
 (3)-benzolsulfonamida, p-terc.-amil-benzolsulfonamida, p-(n)-he-
 xil-benzolsulfonamida, ésteres del ácido p-etil-benzol-sulfonil-
 carbámico, ésteres del ácido p-(n)-propil-benzolsulfonilcarbámi-
 80 res del ácido p-terc.-butil-benzolsulfonil-carbámico, p-etil-ben-
 zolsulfonil-urea, p-(n)-propil-benzolsulfonil-urea, p-isopropil-
 benzolsulfonil-urea, p-terc.-butil-benzolsulfonil-urea, isociana-
 to de p-etil-benzolsulfonilo, isocianato de p-(n)-propil-benzol-
 sulfonilo, o isocianato de p-isopropilbenzolsulfonilo.

85 Para la obtención de estas materias iniciales, se dispone de
 varios métodos conocidos por la literatura.

Para la transformación con las materias iniciales anterior-
 mente mencionadas son de considerar, según el procedimiento de la
 invención, hidracinas de la fórmula general

90



95 donde Z-Z'- representa una cadena de alquileo que contiene 5 áto-
 mos de carbono, que puede eventualmente llevar otros restos de al-
 quilo de bajo peso molecular. Se utilizan preferiblemente:

N-aminopiperidina, N-amino-alfa-metil-piperidina, N-amino-be-
 ta-metil-piperidina, N-amino-gama-metil-piperidina, N-amino-alfa,
 gama-dimetil-piperidina, N-amino-alfa,alfa'-dimetil-piperidina.

100 Las formas de ejecución del procedimiento según la invención
 pueden variar 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 forman en el transcurso de la reacción, separación que puede conseguirse ventajosamente absorbiendo los productos del procedimiento en amoníaco muy diluído, separándolos por filtra-
110 ción de los elementos sin disolver y recuperando los productos deseados del procedimiento por acidificación, preferiblemente con ayuda de ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido acético diluído.

115 Las benzol-sulfonil-semicarbacidas que pueden obtenerse por el procedimiento de la invención constituyen valiosos medicamentos que se distinguen especialmente por su buena eficacia reductora de azúcar en sangre y por su baja toxicidad. Por ejemplo, - como se ve en la Tabla siguiente - la 4-(4-etil-benzolsulfonil)-
120 1-1-pentametilen-semicarbacida reduce el nivel del azúcar en sangre en animales de ensayo durante un tiempo considerablemente más largo que la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butil-urea, conocida como antidiabético oral. Durante el ensayo, se suministran los compuestos a los conejos en una dosis de 400 mg/kg en la forma de sales sódicas, y a los perros en una dosis de 5 mg/kg en la forma
125 de compuesto libre.



230385

4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilen-semicarbácidas		N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butíl-urea			
Tiempo en horas	Reducción del azúcar en sangre en %		Reducción del azúcar en sangre en %		
	Conejo	Perro	Conejo	Perro	
130	2	25	3	40	22
	6	47	43	40	24
	24	40	48	0	7
135	48	0	43	0	0
	72	0	17	0	0
	96	0	12	0	0

Los productos del procedimiento tienen que servir preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral y de efecto hipoglicemiante, para el tratamiento de la Diabetes mellitus, pudiéndose emplear las sulfonilo-semicarbácidas tanto en esta forma como en la forma de sus sales, con bases o ácidos o en presencia de materias que conducen a la formación de sales. Para la formación de las sales pueden emplearse por ejemplo: 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.

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



155

Ejemplo 1

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

160

Se calientan en baño de aceite a 115º C, con 10 g de N-aminopiperidina, 26,4 g de metiléster de ácido 4-isopropil-benzolsulfonil-carbámico. Se forma una masa clara de fusión de la cual se desprende metanol y que luego se solidifica. Se deja enfriar y se recristaliza en etanol/agua. La 4-(4-isopropil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilen-semicarbacida así obtenida funde a 171-173º C.

165

Análogamente, partiendo del metiléster de ácido 4-(n)-propil-benzolsulfonil-carbámico y de N-amino-piperidina, se obtiene la 4-(4-n-propil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilen-semicarbacida, de punto de fusión a 144-146º C.

Ejemplo 2

4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilen-semicarbacida.

170

Se mezclan 24,3 g de metiléster de ácido p-etil-benzolsulfonilcarbámico con 15 g de N-amino-piperidina y se calientan en baño durante 15 minutos a 110º C, y a continuación, durante 20 minutos, a 125º C. Se trata el producto de la reacción, previo enfriamiento, con amoníaco al 1%, filtrándose después la solución y acidificándose con ácido acético. Se filtra por aspiración, se lava con agua y se recristaliza en metanol con adición de carbón. La 4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilen-semicarbacida funde a 174-176º C.

175

180

Análogamente, partiendo de metiléster de ácido 4-etil-benzolsulfonil-carbámico y de 1-amino-4-metil-piperidina, se obtiene la 4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-(3'-metil)-pentametilen-semicarbacida, de punto de fusión 179-181º C (en metanol), y de metiléster de ácido 4-etil-benzolsulfonil-carbámico y de 1-amino-3-metil-piperidina, la 4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-(2'-metil)-pentametilen-semicarbacida, de punto de fusión 151-152º C (en metanol).

185



28885

Ejemplo 3

4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentameten-semicarbácida.

190 Con enfriamiento por hielo y agitación, se adicionan 4,4 g de isocianato de p-etil-benzolsulfonilo, en 15 ml de éter absoluto, con la solución de 2 g de N-aminopiperidina en 10 ml de éter absoluto. Se deja reposar un poco la mezcla de reacción, luego se filtra por aspiración el producto obtenido y se recrystaliza en metanol. El punto de fusión de la 4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentameten-semicarbácida obtenida se encuentra a 174-176º C.

195 Ejemplo 4

4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentameten-semicarbácida.

200 Se mezclan bien 20,7 g de p-etil-benzolsulfonamida sódica con 14,3 g de 1,1-pentameten-semicarbácida y se calientan durante dos horas a 120 - 130º C. Se disuelve en agua el producto de la reacción y se acidifica con ácido acético glacial el producto de filtración clarificado con carbón. Se disuelve el sedimento en amoníaco al 1%, se filtra y se vuelve a precipitar con ácido acético. Previa recrystalización en metanol, la 4-(4-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentameten-semicarbácida obtenida funde a 174 - 175º C.

205

Ejemplo 5

4-(4-terc.-butil-benzolsulfonil)-1,1-pentameten-semicarbácida.

210 Se calientan durante 10 minutos, en baño de aceite, a 130º C, 27,1 g de metiléster de ácido 4-terc.-butil-benzolsulfonilcarbámico con 10 g de N-amino-piperidina. La masa de fusión que se forma en un primer momento crystaliza espontáneamente. Se trata el producto de reacción, previo enfriamiento, con amoníaco al 1%, se filtra y se acidifica con ácido acético diluido. Se recrystaliza en metanol/dimetilformamida la 4-(4-terc.-butil-benzolsulfonil)-

280885



215 1,1-pentametilén-semicarbácida precipitada, que tiene su punto de fusión a 193 - 195º C.

Ejemplo 6

4-(4-isopropil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilén-semicarbácida.

220 Se calientan con reflujo hasta la ebullición 6 g de 4-isopropil-benzolsulfonil-urea con 5 g de N-amino-piperidina en 100 ml de dioxano. Previa formación de una solución clara, se evapora el disolvente a presión reducida, se trata el residuo con amoníaco al 1%, se filtra y se acidifica el producto de filtración con ácido acético diluido. Se recrystaliza en metanol la 4-(4-isopropil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilén-semicarbácida obtenida, que tiene un punto de fusión a 171 - 173º C.

225

Ejemplo 7

4-(p-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilén-semicarbácida.

230 Se suspenden en 50 ml de triglicol 20 g de metiléster de ácido 2,2-pentametilénhidracino-1-carbónico y, previa adición de 33 g de amida de ácido p-etilbenzolsulfónico y 19 g de carbonato potásico, se calientan en vacío, removiendo, durante una hora a 90º C y después durante ocho horas, a 110º C. Previa adición de 200 ml de agua se acidifica hasta un pH de 4, se filtra por aspiración el sedimento que se ha formado y se añade, removiendo, a 250 ml de solución de bicarbonato sódico al 10%. Se filtra por aspiración el residuo sin disolver y se acidifica el producto de filtración. Previa doble recrystalización en metanol, la 4-(p-etil-benzolsulfonil)-1,1-pentametilén-semicarbácida obtenida funde a 174 - 176º C.

235

240

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 22 de Septiembre de 1961, bajo el número P 34 974 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

280885

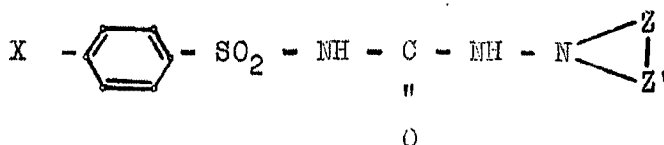


245

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonil-semicarba
cidas de la fórmula general

250



255

- donde X representa un resto de alquilo que contiene de 2 a 6
átomos de carbono y -Z-Z'- representa una cadena de alquileno
que contiene 5 átomos de carbono, que puede eventualmente estar
sustituída por otros restos de alquilo de bajo peso molecular -
así como de sus sales, caracterizado por hacerse reaccionar iso
cianatos de benzolsulfonilo correspondientemente sustituidos con

260

N,N-alquilen-hidracinas, o, en reacción inversa, benzolsulfona
midas correspondientemente sustituidas con isocianatos de N,N-
alquilenimina, pudiéndose emplear también, en lugar de los men
cionados isocianatos, de manera general, también aquellos com
puestos que en el transcurso de la reacción forman tales isocia
natos o que reaccionan como tales isocianatos; o hacerse reac
cionar ésteres de ácido benzolsulfonil-carbámico correspondien

265

temente sustituidos y respectivamente ésteres de ácido benzol
sulfonil-tiocarbámico correspondientemente sustituidos, que con
tienen un resto de alquilo de bajo peso molecular o un resto de
arilo en el componente estérico, con N,N'-alquilen-hidracinas, o,
de manera inversa, ésteres de ácido N,N'-alquilen-hidracino-N'-

270

carbónico que poseen en el componente estérico un resto de al
quilo de bajo peso molecular o un resto de arilo, y respectiva
mente correspondientes ésteres de ácido hidracino-monotio-carbó
nico con benzolsulfonamidas; o por hacerse reaccionar con N,N-
alquilen-hidracinas halogenuros de ácido benzolsulfonilcarbámi



280885

- 275 co correspondientemente sustituidos y respectivamente, de mane-
ra inversa, halogenuros de ácido N,N-alquilen-N'-carbónico con
benzolsulfonamidas correspondientemente sustituidas; o por trans
formarse, con N,N-alquilen-hidracinas, benzolsulfonil-ureas sin
substituyentes del lado de la molécula de urea apartado del gru-
280 po sulfonilo o que están sustituidas una o dos veces por restos
de alquilo de bajo peso molecular o restos de arilo; o por trans
formarse con adecuadas N,N-alquilen-hidracinas correspondientes
N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas y respectivamente también bis-
(benzolsulfonil)-ureas; o por transformarse con benzolsulfonami-
285 das correspondientemente sustituidas N¹,N¹-alquilen-semicarba-
cidas que pueden eventualmente estar sustituidas en el átomo 4 de
nitrógeno por un resto de ácido alifático preferiblemente de ba-
jo peso molecular o por un resto de ácido aromático, o por un
grupo NO₂ o por hidrolizarse correspondientes ácidos 1-benzolsul-
290 fonil-3-alquilenimino-parabánicos; o por eliminarse de manera co-
rriente, de correspondientes benzolsulfonil-tiosemicarbacidas,
el azufre; y transformarse, con bases o ácidos fisiológicamente
tolerables, en las sales correspondientes, los productos así ob-
tenidos.
- 295 2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE BENZOLSULFONIL-SEMICARBA-
CIDAS.

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

Madrid, a 18 de Septiembre de 1962

baer