



281269

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

a favor de:

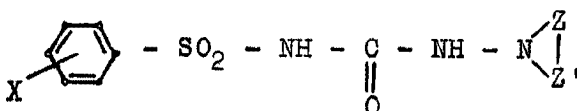
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONIL-SEMICARBAZIDAS".

Memoria descriptiva

Es sabido que ciertos derivados de bencenosulfonil-urea tienen propiedades reductoras del azúcar en sangre y que son apropiados como antidiabéticos administrables por vía oral (véase, por ejemplo, "Arzneimittelforschung", tomo 8 (1958), páginas 444-454).

5 Se ha descubierto ahora que bencenosulfonil-semicarbazidas de la fórmula general





281269

donde X significa un resto alcohilo, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en posición orto o meta, y - Z - Z'-, una cadena de alcohileno que contiene 5 átomos de carbono y que, eventualmente, puede estar sustituida por otros restos alcohilo de bajo peso molecular, y sus sales, poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre.

Constituye el objeto del presente invento la preparación de tales bencenosulfonil-semicarbazidas, con preferencia de acuerdo con los procedimientos que indicamos a continuación.

Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar bencenosulfonilisocianatos, correspondientemente sustituidos, con N,N-alcohileno-hidrazinas o, en reacción inversa, bencenosulfonamidas correspondientemente sustituidas con N,N-alcohilenimino-isocianatos. En lugar de los bencenosulfonilisocianatos así como de los N,N-alcohilenimino-isocianatos, pueden emplearse en general también aquellos compuestos que, en el curso de la reacción, formen tales isocianatos o que reaccionen como tales isocianatos. Se pueden poner en reacción también ésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico correspondientemente sustituidos o ésteres de ácido bencenosulfonil-monotiocarbámico correspondientes, que, en el componente éster, contienen un resto alcohilo de bajo peso molecular o un resto arilo, con N,N-alcohileno-hidrazinas o, en forma inversa, se pueden hacer reaccionar ésteres de ácido N,N-alcohileno-hidrazino-N'-carbónico que, en el componente éster contienen un resto alcohilo de bajo peso molecular o un resto fenilo, o ésteres correspondientes de ácido hidrazino-monotiocarbónico con bencenosulfonamidas. También pueden emplearse con éxito halogenuros de ácidos carbámicos. Así, pueden obtenerse los deseados productos del procedimiento a partir de halogenuros de ácidos bencenosulfonil-carbámicos correspondientemente sustituidos y N,N-alcohileno-hidrazinas o, inversamente, a partir de halogenuros de ácidos N,N-alcohileno-hidrazino-N'-carbónicos y correspondientes bencenosulfonamidas. Además pue-

281269



den transformarse también correspondientes bencenosulfonilureas sin
sustituir en el lado de la molécula de urea apartado del grupo sul-
fonilo o sustituidas una o dos veces por restos alcohilo de bajo pe-
so molecular o por restos de arilo, por reacción con N,N-alcoholeno-
45 hidrazinas, eventualmente en la forma de sus sales, en los deseados
productos del procedimiento. En lugar de las citadas bencenosulfonil-
ureas pueden utilizarse también correspondientes N-bencenosulfonil-
N-acil-ureas o también bis-(bencenosulfonil)-ureas como sustancias
de partida para su reacción con N,N-alcoholeno-hidrazinas adecuadas.
50 Es posible, además, partir de N¹,N¹-alcoholeno-semicarbazidas que,
eventualmente, pueden estar sustituidas en el átomo de nitrógeno N⁴
por un resto de ácido alifático, con preferencia de bajo peso mole-
cular, o por un resto de ácido aromático, y hacer reaccionar éstas
con bencenosulfonamidas correspondientemente sustituidas.

55 Se puede, además, preparar ácidos 1-bencenosulfonil-3-alcohile-
niminoparabánicos y desdoblarlos hidrolíticamente para obtener los
deseados productos del procedimiento. Es posible también, asimismo,
preparar por desulfuración los deseados compuestos partiendo de las
correspondientes bencenosulfonil-tiosemicarbazidas, por ejemplo, con
60 ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también empleando oxi-
dantes, tal como peróxido de hidrógeno, peróxido sódico y ácido ni-
troso.

Como sustancias de partida para el procedimiento según el inven-
to entran en consideración los correspondientes derivados de ácidos
65 orto- y meta-alcoholbencenosulfónicos, tales como las correspondien-
tes amidas, ésteres de ácido carbámico, ureas, tioureas e isociana-
tos. Pueden citarse los siguientes a manera de ejemplo: Amida del
ácido 3-metil-bencenosulfónico, amida del ácido 2-metil-bencenosulfó-
nico, amida del ácido 2-etil-bencenosulfónico, amida del ácido 3-etil-
70 bencenosulfónico, amida del ácido 3-(n)-propil-bencenosulfónico, ami

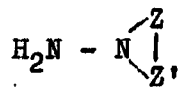
281269



75 da del ácido 3-isopropil-bencenosulfónico, 3-(n)-butil-bencenosulfo
 namida, 3-isobutil-bencenosulfonamida, 3-isoamil-bencenosulfonamida,
 3-isohehil-bencenosulfonamida, ésteres del ácido 3-metil-bencenosul
 fonil-carbámico, ésteres del ácido 2-metil-bencenosulfonil-carbámi
 80 co, ésteres del ácido 2-etil-bencenosulfonil-carbámico, ésteres del
 ácido 3-etil-bencenosulfonil-carbámico, ésteres del ácido 3-(n)-pro
 pil-bencenosulfonilcarbámico, ésteres del ácido 3-isopropil-benceno
 sulfonil-carbámico, ésteres del ácido 3-(n)-butil-bencenosulfonil-
 carbámico, ésteres del ácido 3-isoamil-bencenosulfonilcarbámico, 2-
 metil-bencenosulfonilurea, 3-metil-bencenosulfonilurea, 2-etil-ben-
 cenosulfonilurea, 3-etil-bencenosulfonilurea, 3-(n)-propil-benceno-
 sulfonil-urea, 3-isopropilbencenosulfonilurea, 3-(n)-butil-benco-
 sulfonilurea, 3-metil-bencenosulfonilisocianato, 2-metil-bencenosul
 fonilisocianato, 3-etil-bencenosulfonil-isocianato, 3-(n)-propil-ben
 85 cenosulfonil-isocianato, 3-isopropil-bencenosulfonil-isocianato, N-
 (3-metil-bencenosulfonil)-N'-acetil-urea y N-(2-metil-bencenosulfo-
 nil)-N'-benzoil-urea.

Para la preparación de estas sustancias de partida se dispone
 de diversos métodos conocidos por la bibliografía.

90 Para la reacción con las sustancias de partida antes citadas
 entran en consideración, de acuerdo con el procedimiento según el
 invento, hidrazinas de la fórmula general



significando -Z-Z'- una cadena de alcoholeno que contiene 5 átomos
 de carbono la cual, eventualmente, puede llevar otros restos alcohí
 lo de bajo peso molecular. Se citan preferiblemente N-amino-piperi
 dina, N-amino- α -metil-piperidina, N-amino- β -metilpiperidina, N-ami
 100 no- γ -metil-piperidina, N-amino- α, γ -dimetil-piperidina, N-amino-

281269



α, α' -dimetil piperidina.

105 Las formas de la realización del procedimiento de acuerdo con el invento son variables dentro de amplios límites en lo que respecta a las condiciones de la reacción. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo empleando disolventes a temperatura ambiente o a temperatura aumentada.

110 Con el fin de obtener los productos del procedimiento en la forma más pura posible, es necesaria una separación lo más completa posible de las bencenosulfonamidas empleadas como sustancias de partida o que se producen en el curso de la reacción, lo cual puede conseguirse ventajosamente recibiendo los productos del procedimiento en amoníaco muy diluido, filtrando para separarlos de componentes no disueltos y recuperando los productos deseados del procedimiento por acidificación, preferiblemente con ayuda de ácidos orgánicos, tal como ácido acético diluido.

115 Las bencenosulfonil-semicarbazidas que pueden obtenerse por el procedimiento según el invento representan medicamentos valiosos que se caracterizan, especialmente, por una buena actividad reductora del azúcar en sangre junto a una escasa toxicidad.

120 Como puede verse en la tabla siguiente, ya después de la administración peroral de 4-(3-etilbencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida preparada según el invento, a la dosis de 100 mg/kg, aparece en conejos, después de 6 horas, una disminución del 33% del azúcar en sangre.

| | | | | | | | |
|-----|-------------------------------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|
| 125 | Tiempo en horas | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| | Reducción del azúcar en sangre en % | 0 | -27 | -28 | -28 | -27 | -33 |

130 También la 4-(2-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida aplicada de la misma manera en cantidades de 400 mg/kg se caracteriza por un muy buen efecto depresor del azúcar en sangre.

28:288



| Tiempo en horas | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Reducción del azúcar en sangre en % | -14 | -20 | -23 | -28 | -31 | -36 |

Los productos del procedimiento deben servir preferiblemente para la obtención de preparados, administrables por vía oral, con acción hipoglicemiante, para el tratamiento de la Diabetes mellitus, pudiendo ser empleadas las sulfonil-semicarbazidas, tanto como tales como también en forma de sus sales con bases o ácidos o en presencia de sustancias que conducen a una formación de sal. Para la formación de sales pueden emplearse por ejemplo: agentes alcalinos, tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos, así como bases orgánicas fisiológicamente aceptables; y además ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido amido-sulfónico.

Como formas de preparación medicinales pueden considerarse preferiblemente las tabletas que, además de los productos del procedimiento contenidos en cantidades de 0,05 a 0,5 g por unidad de administración, contienen los usuales materiales auxiliares y portadores, tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto, estearato de magnesio.

Ejemplo 1

a) 4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida

Se vierten 20 g de N-amino-piperidina sobre 46 g de éster metílico del ácido N-(3-metil-bencenosulfonil)-carbámico y se agita. Al calentar tiene lugar la formación de la sal. Se calienta la mezcla de reacción en baño de aceite durante una hora a 130° C y la masa fundida transparente obtenida se trata a continuación con amoníaco al 1% sobre baño de vapor. Después de aclarar con carbón, el filtrado de la solución obtenida es acidificado con ácido acético. Con buen rendimiento se obtiene un precipitado cristalino de 4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida de punto de fusión



281239

156-158º C (después de recrystalizar desde isopropanol).

165 b) De manera análoga y por fusión conjunta de, por ejemplo, 2,29 g de éster metílico del ácido N-(3-metil-bencenosulfonil)-carbámico con 1,28 g de N-amino-2,6-dimetil-piperidina, se obtiene 4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-(α, α' -dimetil-pentametileno)-semicarbazida de punto de fusión 173-175º C (después de reprecipitación desde amoníaco/ácido acético y recrystalización desde metanol).

170 c) Si en lugar de N-amino-piperidina o N-amino-2,6-dimetil-piperidina se emplea N-amino-2-metil-piperidina y se funde este compuesto junto con éster metílico de ácido N-(3-metil-bencenosulfonil)-carbámico, se obtiene 4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-(α -metil-pentametileno)-semicarbazida de punto de fusión 161-163º C (después de recrystalizar desde metanol).

Ejemplo 2

175 4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida.

180 La solución de 9,8 g de 3-metil-bencenosulfonilisocianato en 30 ml. de éter absoluto se añade lentamente, gota a gota y con enfriamiento y sacudiendo para remover, a una solución de 5 g de N,N-pentametileno-hidrazina en 30 ml. de éter. Se deja reposar algún tiempo la mezcla de reacción, se filtra con succión y se recrystaliza desde metanol. El punto de fusión de la 4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida así obtenida asciende a 156-158º C.

Ejemplo 3

185 4-(2-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida

190 25,6 g de N-(2-metil-bencenosulfonil)-N'-acetil-urea se mezcla con 10 g de N,N-pentametileno-hidrazina y la mezcla se calienta 20 minutos a 130º C. Al enfriar se separa el producto por cristalización y se recoge en amoníaco al 1%. Después de purificación mediante carbón animal, la 4-(2-metil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida así obtenida se precipita con ácido acético diluido y se



281269

recristaliza desde metanol; punto de fusión, 178 \pm C.

Ejemplo 4

4-(3-etil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida

195 22,8 g de N-(3-etil-bencenosulfonil)-urea se hierven a reflujo
en 300 ml. de dioxano absoluto con 20 g de N-amino-piperidina duran
te 1½ horas. El dioxano se expulsa por destilación en vacío y el re
siduo que queda se disuelve en agua calentando; la solución después
de filtración, se acidifica con ácido acético diluido. El producto
precipitado se filtra con succión y se disuelve en amoníaco diluí-
do. La solución se aclara con carbón y el filtrado se acidifica de
200 nuevo con ácido acético diluido. El precipitado separado se aspira
con succión, se lava con agua y se recristaliza desde metanol. Se
obtiene la 4-(3-etil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarba-
zida de punto de fusión 135-137 \pm C.

205 Ejemplo 5

4-(3-metil-bencenosulfonil)-1,1-(α -metil-pentametileno)-semicarba-
zida.

19,3 g de 3-metil-bencenosulfonilamida-sodio se muelen bien en
molino de bolas con 15,7 g de 1,1-(α -metil-pentametileno)-semicar-
210 bazida; la mezcla se calienta durante dos horas a unos 130 \pm C. El
producto de la reacción se trata con agua y se separa por filtración
del insoluble. El filtrado se aclara con carbón y se acidifica con
ácido acético diluido. El producto precipitado se vuelve a precipi-
tar a continuación desde amoníaco diluido / ácido acético diluido y
215 se recristaliza desde metanol. Así se obtiene la 4-(3-metil-benceno-
sulfonil)-1,1-(α -metil-pentametileno)-semicarbazida de punto de fu-
sión 161-163 \pm C.

Ejemplo 6

4-(3-etil-bencenosulfonil)-1,1-pentametileno-semicarbazida

220 20 g del éster metílico del ácido 2,2-pentametileno-hidrazina-



281269

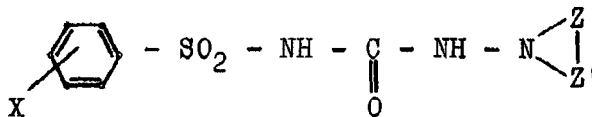
l-carboxílico se ponen en suspensión en 50 ml. de triglicol y, después de la adición de 33 g de 3-etil-bencenosulfonamida y 19 g de K₂CO₃ finamente molido se calienta en vacío con agitación durante una hora a 90º C y, a continuación, durante 8 horas a 110º C. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se acidifica hasta pH 4, el precipitado producido se filtra con succión y se incorpora con agitación en solución de amoníaco al 1%. Se separa por succión del residuo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido acético diluido después de clarificar con carbón. Después de recrystalizar dos veces desde metanol, la 4-(3-etil-bencenosulfonyl)-1,1-pentametileno-semicarbazida funde a 135-137º C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 5 de Octubre de 1961, bajo el número F 35 064 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.

REIVINDICACIONES
 =====

1). Un procedimiento para la preparación de bencenosulfonyl-semicarbazidas, caracterizado porque se sintetizan compuestos de la fórmula general

240



245

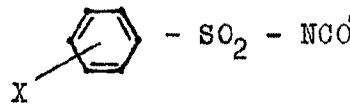
donde X significa un resto alcoholilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en posición orto o meta y -Z-Z'-, una cadena de alcoholeno que contiene 5 átomos de carbono, que eventualmente puede estar sustituida por otros restos alcoholilo de bajo peso molecular, y sus sales, de manera conocida para la preparación de compuestos análogos.

250

2). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



281269



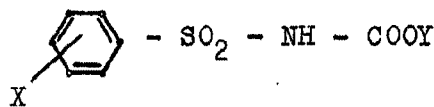
255 donde X tiene la significación indicada, con N,N-alcoholenohidrazinas correspondientes, pudiendo emplearse en lugar de los bencenosulfonil-isocianatos también aquellos compuestos que, en el curso de la reacción, forman tales isocianatos o reaccionan como tales isocianatos.

3). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



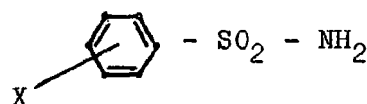
265 donde X tiene la significación indicada, con N,N-alcoholenoiminoisocianatos, pudiendo emplearse en lugar de los citados isocianatos en general también aquellos compuestos que, en el curso de la reacción forman tales isocianatos o reaccionan como tales isocianatos.

4). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



270 donde X tiene la significación dada e Y representa un resto alcoholo de bajo peso molecular o un resto arilo, o correspondientes ésteres del ácido bencenosulfoniltiocarbámico con N,N-alcoholenohidrazinas.

275 5). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula

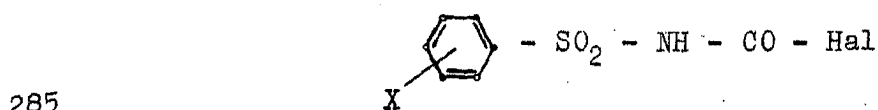


281269



280 con ésteres de ácido N,N-alcoholeno-hidrazino-N'-carbónico o con ésteres correspondientes de ácido hidrazinomonotiocarbónico, que en el componente éster tienen un resto alcoholo de bajo peso molecular o un resto arilo.

6). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



donde X tiene la significación indicada, con N,N-alcoholeno-hidrazinas.

7). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



donde X tiene la significación indicada, con halogenuros de ácidos N,N-alcoholeno-hidrazino-N'-carbónicos.

295 8). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque bencenosulfonilureas, correspondientemente sustituidas en el núcleo bencénico, que en el lado de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo están sin sustituir o están sustituidas una o dos veces por restos alcoholo de bajo peso molecular o por restos arilo, se hacen reaccionar con N,N-alcoholenohidrazinas.

300 9). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas o también bis-(bencenosulfonil)-ureas, correspondientemente sustituidas en el núcleo bencénico, se hacen reaccionar con correspondientes N,N-alcoholenohidrazinas.

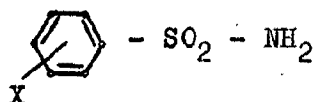
305 10). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se hacen reaccionar N¹,N¹-alcoholenosemicarbazidas, que eventual

281269



mente pueden estar sustituidas en el átomo de nitrógeno N⁴ por un resto de ácido alifático preferentemente de bajo peso molecular o por un resto de ácido aromático, o por el grupo nitro, con compues-
tos de la fórmula

310

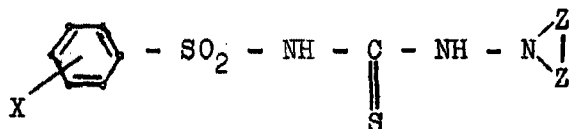


donde X tiene la significación indicada.

11). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que se desdoblán hidrolíticamente ácidos 1-bencenosulfonil-3-aloohi-
315 lenoimino-parabánicos correspondientemente sustituidos en el núcleo bencénico.

12). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que a partir de compuestos de la fórmula

320



donde X y -Z-Z'-tienen la significación indicada, el azufre se sustituye por oxígeno en la forma usual.

325 13). Un procedimiento para la preparación de sales no tóxicas de los productos del procedimiento obtenidos según las reivindicaciones 1) a 12), caracterizado porque se tratan estos productos con bases o ácidos fisiológicamente aceptables.

14). UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONIL-SEMICAR-
330 BAZIDAS.

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

Madrid, a 3 de Octubre de 1962

Baw