

3 03661



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en
MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS
BENZOLSULFONIL-SEMICARBAZIDAS".

.....ooo000ooo.....

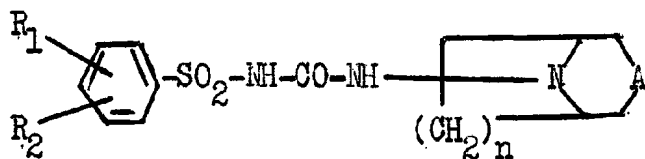
Sabido es que varias benzolsulfonilureas tienen pro-
piedades hipoglicémicas y que son apropiadas como antidiabéticos
de administración oral [cfr. por ejemplo *Arzneimittel-Forschung*,
volumen 8, páginas 448-454 (1958)]⁷. En la terapia de la diabe-
5 tes han alcanzado gran importancia, principalmente la N₁-sulfani-
lil-N₂-(n-butil)-urea y la N₁-(4-metilbenzolsulfonil)-N₂-(n-butil)-
urea.

Se ha descubierto que las benzolsulfonil-semicarbazidas
de la fórmula general

303601



- 137 ABC



en la que significan:

n el número 1 ó 2;

5

R_1 y R_2 hidrógeno, halógeno, restos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquenoxi, alquilmercapto, acilo, azido o trifluormetilo;

A un grupo metileno ($>CH_2$), un grupo carbonilo ($>CO$) o un grupo hidroximetileno ($>CHOH$), que eventualmente pueden estar eterificados o esterificados,

10

tienen una eficacia hipoglucémica muy intensa al tiempo que una tolerancia extraordinariamente buena. En la aplicación de estos nuevos compuestos como antidiabéticos por vía oral, esta buena tolerancia permite establecer una amplia diferenciación en el tratamiento de la diabetes en lo que respecta a los factores intensidad del efecto y tiempo de permanencia, los cuales varían en uno u otro sentido en cada uno de los agentes representativos, incluso de esta clase de cuerpos.

15

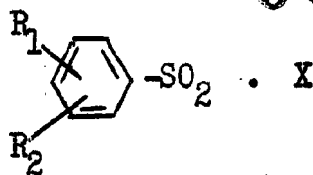
El presente invento tiene por objeto la fabricación de benzolsulfonil-semicarbazidas con arreglo a la composición indicada anteriormente, y de sus sales, para lo cual se emplean los siguientes métodos ya conocidos:

20

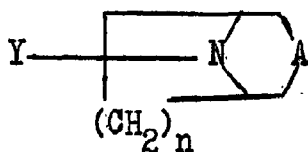
a) Reacción de compuestos de benzolsulfonilo de la fórmula

303661

31 AGO



con compuestos de la fórmula



5

En estas dos fórmulas significa uno de los restos X e Y un grupo amino, mientras que el otro es un grupo isocianato o un resto que bajo las condiciones de reacción se traspara a un grupo isocianato. Los sustituyentes R₁, R₂, así como A y n tienen el mismo significado que en la fórmula expuesta al principio.

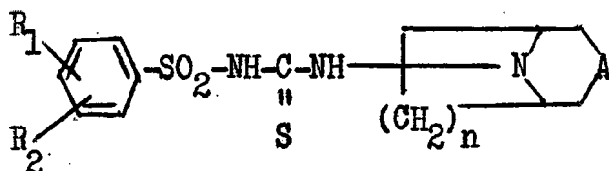
10

Así pues, se hace reaccionar, por ejemplo, un sulfonil-isocianato con N-amino-nortropano o N-amino-norgranatano o sus derivados de acilo, o bien se condensa - al revés que en esta reacción - una sulfamida (de preferencia en forma de sal sódica o potásica) con un agente formador de nortropano- o norgranatano-isocianato. Por "formador de isocianato" se entiende aquí los compuestos que en las condiciones de reacción son capaces de traspararse a un éster de ácido isociánico, por ejemplo los correspondientes halogenuros de ácido carbámico, uretanos, tiouretanos, ureas así como sus derivados de acilo y disulfonil-ureas o las semicarbazidas.

20

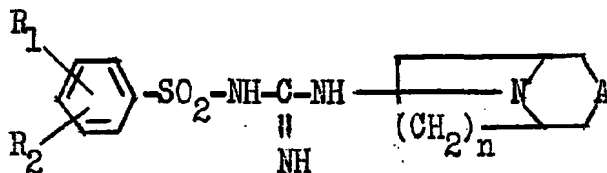


b) Hidrolisis de benzolsulfonil-tiosemicarbazidas



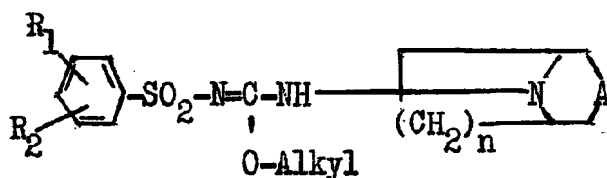
o benzolsulfonil-aminoguanidinas

5



o éteres de benzolsulfonil-isosemicarbazidas

10

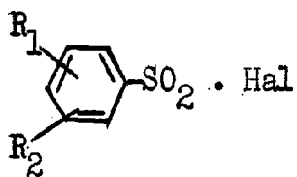


15

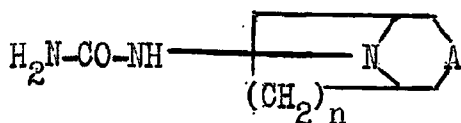
La transformación de las sulfonilguanidinas se realiza convenientemente por hidrolisis alcalina (por ejemplo mediante hidróxido alcalino), la del isourea-alquileter por hidrolisis ácida (por ejemplo mediante hidrácido) y, la de las tioureas por hidrolisis oxidante (por ejemplo por ácido nitroso).

c) Reacción de benzolsulfonil-halogenuros de la fórmula

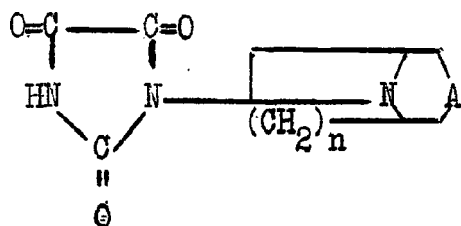
000001



con semicarbazidas de la fórmula



5 En este método, en lugar de las alquilen-semicarbazidas se emplean más ventajosamente los correspondientes derivados del ácido parabánico.



10

E J E M P L O S

1) N₁-(p-cloro-benzolsulfonil)-N₂-norgranatanil-(9)7-urea

15 Se echan 7,8 g de clorhidrato de N-amino-norgranatano en 20 cm³ de metanol en el que se han disuelto 1,02 g de sodio. Luego se destila el metanol bajo nitrógeno y se sustituye despacio por toluol absoluto. Cuando se ha destilado completamente el metanol se agregan 10 g de p-clorobenzol-

33331

31 SEP. 1944



sulfonilisocianato bajo remoción simultánea a 0°. La semicarbazida obtenida se precipita en forma cristalina. Se la aspira, y por reacción con cantidades molares de una solución de sosa concentrada se la traspasa a la sal sódica. Después de la recristalización a partir de agua funde esta sal a 328 a 330°. La semicarbazida liberada de ahí por tratamiento con ácido funde a 220°.

2) N₁-benzolsulfonil-N₂-[norgranatanil-(9)]-urea.

10 cm³ de metanol, en el que se ha disuelto 0,5 g de sodio, se mezclan con 3,9 g de clorhidrato de N-amino-norgranatano. Luego se destila el metanol, bajo nitrógeno y lentamente se sustituye por toluol absoluto. Después del enfriamiento se añaden 5,1 g de benzolsulfonil-etiluretano y se calienta durante 3 horas a 110 - 120°. La semicarbazida deseada se separa por cristalización, se la aspira y los cristales se lavan con éter; punto de fusión 234 a 236°. Rendimiento: 76,5 %.

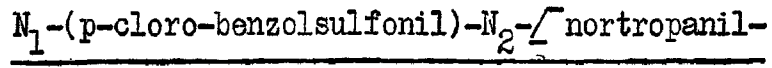
En forma análoga se obtienen las siguientes sustancias:

	<u>Punto fusión</u>
<u>N₁-(p-toluolsulfonil)-N₂-[norgranatanil-(9)]-urea</u>	228°
<u>N₁-(p-isopropil-benzolsulfonil)-N₂-[norgranatanil-(9)]-urea</u>	240°
<u>N₁-(p-metilmercapto-benzolsulfonil)-N₂-[norgranatanil-(9)]-urea</u>	220°



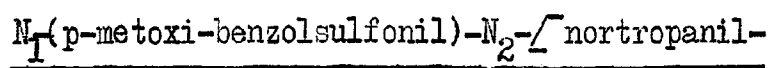
3381

Punto fusión



(8)7- urea

212°



(8)7- urea

171-173°

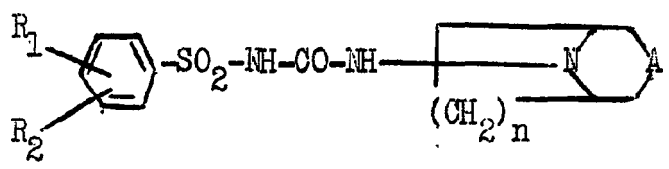
5

-----NOTA-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevas benzolsulfonil-semicarbazidas, caracterizado porque las de la fórmula general

.10



en la que significan:

n el número 1 ó 2,

R₁ y R₂ hidrógeno, halógeno, restos alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi, alquilmercapto, acilo, azido o trifluorometilo,

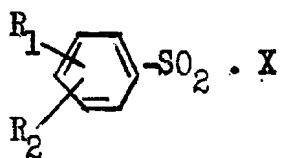
15

A un grupo metileno (>CH₂), un grupo carbonilo (>CO) ó un grupo hidroximetileno (>CHOH), que en caso dado puede estar eterificado o esterificado,

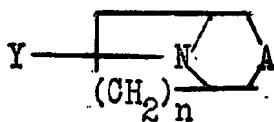
3 366 131540



y sus sales, se obtienen haciendo reaccionar entre sí, por métodos adecuados, compuestos de benzolsulfonilo de la fórmula

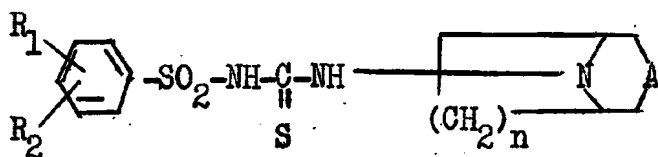


5 con compuestos de la fórmula



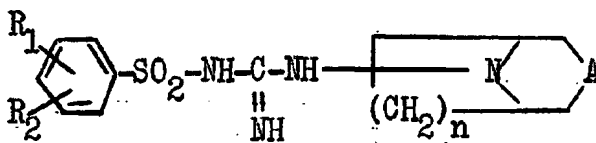
en la que uno de ambos restos X e Y significa un grupo amino, mientras que el otro es un grupo isocianato, o un resto que en las condiciones de reacción puede traspasarse a un grupo isocianato;

o bien se traspasan benzolsulfonil-tiosemicarbazidas correspondientemente sustituidas



15

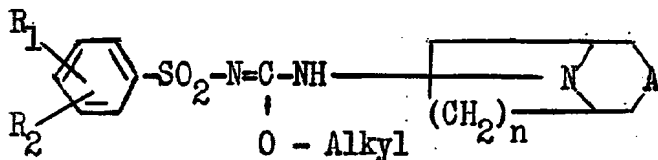
o benzolsulfonil-aminoguanidinas





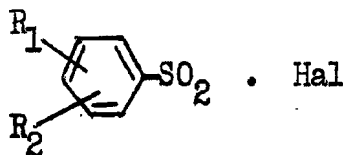
- 1317 PAC 661

o éteres de benzolsulfonil-isosemicarbazidas

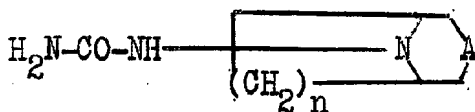


303661

5 por medidas hidrolíticas apropiadas, a las correspondientes benzolsulfonil-semicarbazidas, habiéndose previsto también hacer reaccionar benzolsulfonil-halogenuros de la fórmula



10 con semicarbazidas de la fórmula



o con los correspondientes derivados del ácido parabánico, y se hidrolizan los productos intermedios obtenidos, después de lo cual se produce eventualmente la formación de sal.

15 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-SEMICARBAZIDAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 SEP 1964

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P. P.