



306351

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-UREAS DE EFECTO ANTIDIABETICO".

====

Es conocido que algunos benzolsulfonil-ureas tienen propiedades reductoras de la glucemia y que son apropiadas como anti-diabéticos de administración oral [cfr. por ejemplo Arzneimittel-Forschung, volumen 8, pág. 448-454 (1958)]. Sobre todo la  $N_1$ -sulfanilil- $N_2$ -(n-butil)-urea y la  $N_1$ -(4-metilbenzol-sulfonil)- $N_2$ -(n-butil)-urea han alcanzado gran importancia en la diabetesterapia.

En la memoria de patente alemana 1.011.413 se describen benzolsulfonil-ureas que llevan en el átomo  $N_2$  un resto de hidrocarburo de cadena abierta o en forma de anillo, que está interrumpido

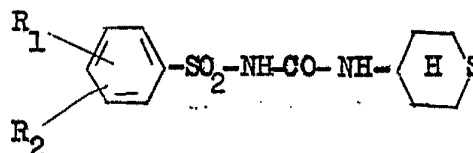


por heteroátomos ( por ejemplo restos alquilmercaptoalquilo). Estos compuestos son menos tóxicos en comparación con los que no contienen ningún heteroátomo, sin embargo, también es menor su actividad antidiabética.

5. Se ha descubierto ahora sorprendentemente que las benzol sulfonil-ureas sustituidas, en las que el sustituyente N<sub>2</sub> consiste en un resto tetrahidro-tiapiroano, tienen una eficacia muy grande para reducir la glucemia, mientras que su toxicidad es exactamente igual de baja que la de los compuestos antes citados de la patente alemana 1.011.413. Los nuevos compuestos, tienen por lo tanto, una amplitud terapéutica grande, que raramente se había podido alcanzar hasta ahora en los compuestos de la serie sulfonilo.
- 10.

La presente solicitud tiene por objeto la fabricación de benzolsulfonil-ureas de la fórmula siguiente:

15.

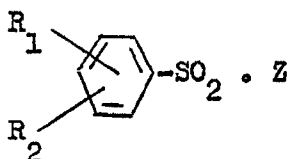


- en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo, alquenilo, alcoxi, alquenoxi, alquilmercapto o acilo, el resto azido, ciano o trifluorometil o un grupo amino, o bien un resto traspasable al grupo amino, y de sus sales.
- 20.

La fabricación de los nuevos compuestos se efectúa por los métodos corrientes empleados para la constitución de ureas sustituidas:

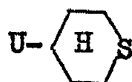
25.

a) Reacción de compuestos benzolsulfonilo de la fórmula:



con compuestos de la fórmula:

5.



En estas dos fórmulas, uno de los restos Z y U significa siempre un grupo amino, mientras que el otro es un grupo isocianato, o un resto traspasable bajo las condiciones de reacción a un grupo isocianato.

10.

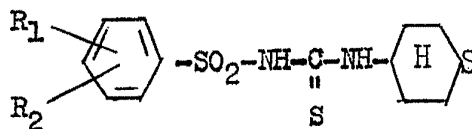
Así pues se hace reaccionar, por ejemplo, un sulfonilisocianato con 4-amino-tetrahidrotiapiirano o sus derivados de acilo, o bien - a la inversa que esta reacción - se condensa una sulfamida (convenientemente en forma de sal sódica o potásica) con un agente formador de tetrahidrotiapiirano-isocianato. Por un "Agente formador

15.

de isocianato" se entienden aquí aquellos compuestos que, bajo las condiciones de reacción, son capaces de transformarse en un éster isociánico, por ejemplo halogenuros de ácido isociánico, uretanos, tiouretanos, ureas, así como sus derivados de acilo y disulfonilureas.

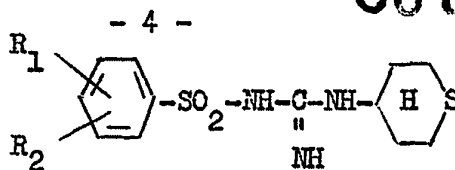
20.

b) Hidrolisis de benzolsulfonil-tioureas



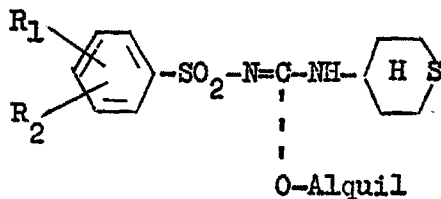
o de benzolsulfonil-guanidinas

30635 7



o éteres de benzolsulfonil-isoureas

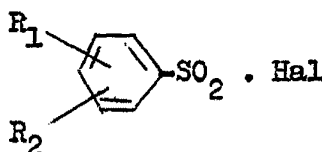
5.



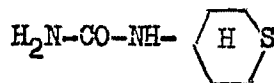
- La transformación de las sulfonilguanidinas se hace conveniente por hidrólisis alcalina ( por ejemplo mediante hidróxido alcalino)
10. la de los isourea-alquiléteres por hidrólisis ácida ( por ejemplo mediante hidrácido) y, la de las tioureas, por hidrólisis oxidante (por ejemplo mediante ácido nitroso).

c) Reacción de benzolsulfonil-halogenuros de la fórmula

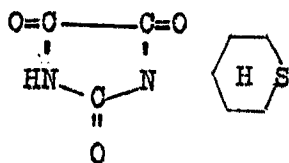
15.



con ureas de la fórmula



- En este método, en lugar de las tetrahidro-tiapiiranil-ureas,
20. se emplean ventajosamente los correspondiente derivados del ácido parabánico



Los productos del procedimiento pueden traspasarse, si se desea, como de costumbre a sus sales alcalinas, alcalinotérreas, o de amonio.

E J E M P L O S

- 5. 1) 5,3g de 4-metoxi-benzolsulfonil-metiluretano se mezclan con una solución de 2,5 g de 4-amino-tetrahidrotiapiirano en 50 ml de toluol. Una vez todo bien disuelto se calienta 2 horas hasta 120° y se destila al mismo tiempo el alcohol que se ha formado durante la reacción. Luego se deja enfriar, se recoge el residuo en solución diluída de sosa y bicarbonato, se filtra por carbón, y con ácido clorhídrico diluido se precipita la N<sub>1</sub>-(p-metoxi-benzolsulfonil)-N<sub>2</sub>-(tetrahidrotiapiiranyl-4)-urea.  
10. Rendimiento: 85% punto fusión 204-206°.  
15.
- 2) De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:  
N<sub>1</sub>-(p-toluolsulfonil)-N<sub>2</sub>-tetrahidro-tiapiiranyl-4)-urea Pf. 209-210°.  
20. N<sub>1</sub>-(p-cloro-benzolsulfonil)-N<sub>2</sub>-(tetrahidro-tiapiiranyl-4)-urea Pf. 206°.
- 3) 7,3 g de 4-cloro-3-acetamino-benzolsulfonil-metiluretano y 2,8 g de 4-amino-tetrahidro-tiapiirano se disuelven en 75 cm<sup>3</sup> de toluol absoluto. Luego se calienta durante 2 ½ horas hasta 110-115° y se destila el alcohol formado. Después del  
25.

306351

- 6 -



enfriamiento se aspira la  $N_1$ -(4-cloro-3-acetamino-benzol sulfonil)- $N_2$ -tetrahidro-tiapiiranil-4)-urea precipitada y se la lava con éter.

Rendimiento: 96%, punto fusión 175 a 177°.

5. 4) 9 g de la  $N_1$ -(3-acetamino-4-cloro-benzolsulfonil)- $N_2$ -(tetrahidro-tiapiiranil-4)-urea obtenida por el ejemplo 3 se disuelven en 35 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 2n y se calienta durante 1 hora al baño maria. Después de neutralizar la solución alcalina se precipita la  $N_1$ -(3-amino-4-cloro-benzolsulfonil)- $N_2$ -(tetrahidro-tiapiiranil-4)-urea. Para la purificación se recristaliza a partir de alcohol.
10. Rendimiento: 93%, punto fusión 192 a 194°.
15. 5) 2,6 g de p-acetil-benzolsulfonil-metiluretano se calientan en 30 cm<sup>3</sup> de toluol absoluto con 1,2 g de 4-amino-tetrahidrotiapiirano durante 3 horas hasta 110-120°C. El alcohol que se forma durante la reacción se separa por destilación. Una vez concluida la reacción se aspira el precipitado y se le lava con éter. Luego se disuelve la sustancia en solución diluida de bicarbonato sódico, en caso dado se filtra cualquier residuo insignificante, y el filtrado se trata con ácido clorhídrico diluido. De esta manera se obtiene la  $N_1$ -(p-acetil-benzolsulfonil)- $N_2$ -(tetrahidro-tiapiiranil-4)-urea. Punto de fusión 195 a 197° en un rendimiento del 76%.
- 20.
25. De forma análoga puede prepararse la  $N_1$ -(p-isopropil-benzolsulfonil)- $N_2$ -tetrahidro-tiapiiranil-4)-urea; punto fusión 201-202°C.

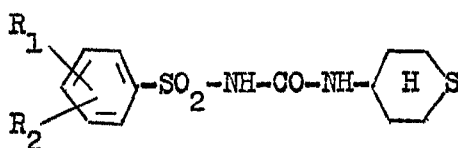


N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

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

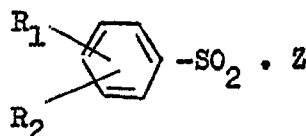
5.



en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi, alquilmercapto o acilo, el resto azido ciano o trifluormetil, o un grupo amino, o bien un resto traspasable al grupo amino,

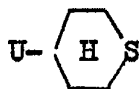
10.

y de sus sales se hacen reaccionar entre sí a a) compuestos benzolsulfonilo de la fórmula



15.

con compuestos de la fórmula



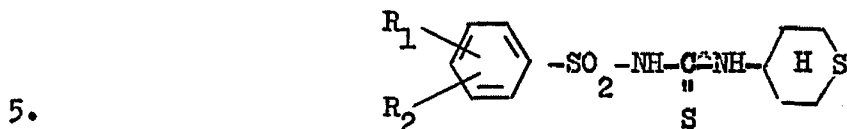
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado anterior, y uno de ambos restos Z y U significa siempre un grupo amino, mientras que el otro es un grupo isocianato o un resto que bajo las condiciones de reacción se traspasa a un grupo isocianato,

20.

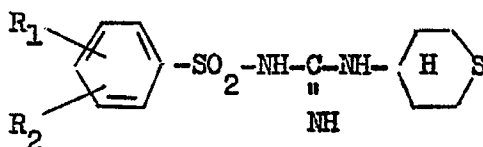


o bien, a

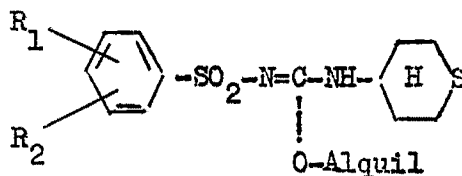
b) benzolsulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas



ó benzolsulfonil-guanidinas

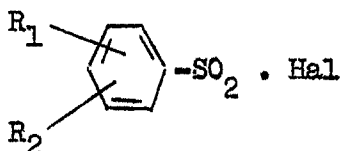


10. ó éteres de benzolsulfonil-isoureas

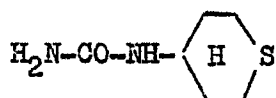


15. se les traspasa por medidas hidrolíticas apropiadas a las correspondientes benzolsulfonil-ureas, o porque a

c) benzolsulfonil-halogenuros de la fórmula



20. se les hace reaccionar con ureas de la fórmula



306351



- 9 -

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

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-UREAS DE EFECTO ANTIDIABETICO".

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

Madrid, 24 NOV. 1964

CARLOS...