

P. - 39.348

Fw 5496

357.938

357.938

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENOSULFONIL-
UREAS" (Clase Internacional CO7)



El objeto de la presente invención lo constituye un procedimiento para la preparación de bencenosulfonilureas.

5 El procedimiento se caracteriza por el hecho de que se hacen reaccionar ácidos bencenosulfínicos con hidroxilureas en presencia de agentes de condensación ácidos, de preferencia ácidos polifosfóricos, ácido fosfórico anhidro o ácido sulfúrico o también ácidos carboxílicos orgánicos como son el ácido fórmico o el ácido acético glacial.

10 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un agente de dilución inerte, p.ej. un hidrocarburo alifático o aromático o un éter, como dioxano, o un ácido carboxílico como ácido acético glacial. Son especialmente apropiados aquellos disolventes inertes que disuelven bien las ureas y que poseen también una buena capacidad de disolver el agente de condensación empleado.

15 En lugar de los ácidos sulfínicos pueden emplearse también sus sales, en particular sus sales alcalinas.

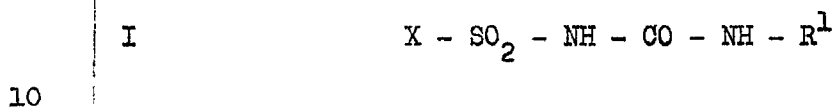
20 La reacción se efectúa convenientemente con un exceso de ácido polifosfórico, a temperatura ambiente o a temperatura levemente aumentada, agitando los componentes de la reacción entre sí hasta que se ha formado una masa viscosa, la cual se deja reposar convenientemente durante algunas horas, por ejemplo durante la noche.

25 Para la elaboración puede adicionarse por ejemplo con agua. Al emplearse agentes de dilución miscibles con agua, se filtra el precipitado por succión y se aísla el producto deseado en estado bruto por disolución en amoníaco fuertemente diluído y acidificación del filtrado. Los ácidos bencenosulfínicos usados como material de partida
30 pueden obtenerse por reducción de cloruros bencenosulfóni-



cos correspondientes, según métodos en sí conocidos, por ejemplo por reducción con sulfito de sodio. En forma de sus sales alcalinas son muy bien solubles en agua.

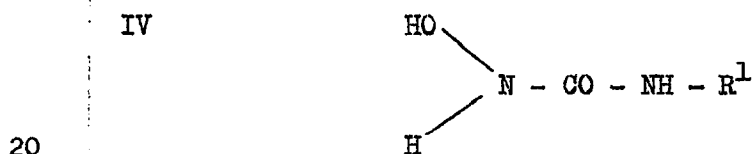
5 El procedimiento de acuerdo con la presente invención es particularmente apropiado para la preparación de aquellas bencenosulfonil-ureas que se caracterizan por corresponder a la fórmula I



y las cuales, por consiguiente, pueden ser preparadas a partir de ácidos bencenosulfónicos de la fórmula general



o sus sales alcalinas y de hidroxil-ureas de la fórmula IV



En las fórmulas representan X (a) un radical fenilo que puede llevar como sustituyente fluoro, cloro, bromo, alquilo, alcoxi, acilo de bajo peso molecular, trifluorometilo, cloroalquilo de bajo peso molecular o carbamoilalquilo de bajo peso molecular; (b) un radical tetrahidronaftilo o indanilo; R^1 (a) alquilo con 3 a 6 átomos de carbono; (b) cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono; (c) ciclohexenilo; (d) ciclohexilo conteniendo como sustituyente un grupo alquilo de bajo peso molecular o dos

25
30

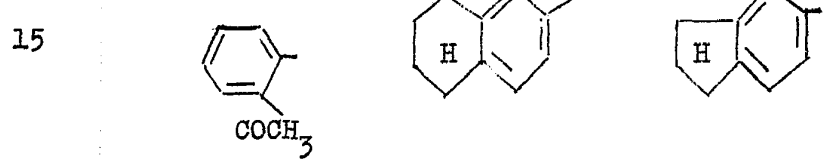
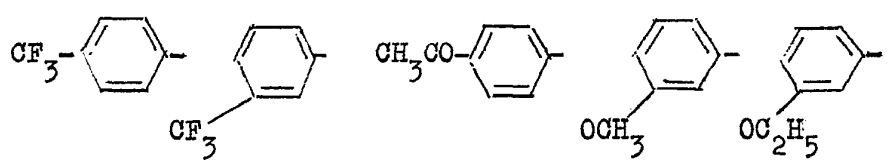
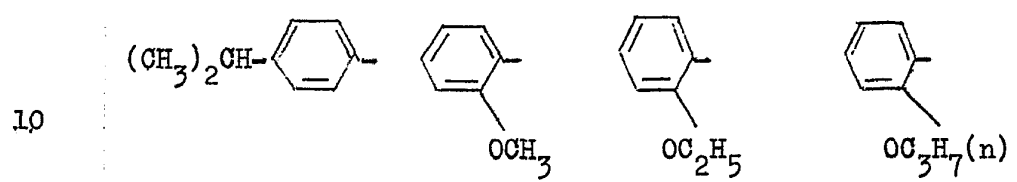
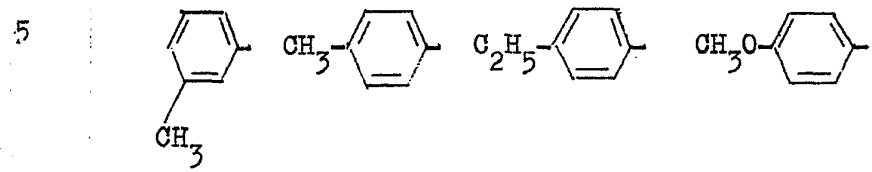
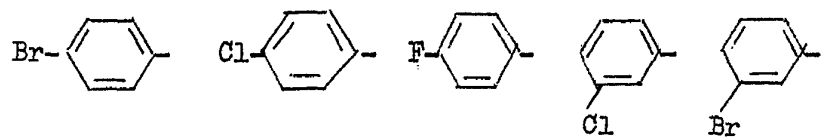


grupos metilo, encontrándose los grupos alquilo de preferencia en posición 4 del radical ciclohexilo; (e) ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo; (f) endometilen-ciclohexilo, endometilen-ciclohexenilo, endometilen-ciclohexilmetilo, endometilen-ciclohexenilmetilo; (g) nortricyclilo, adamantilo.

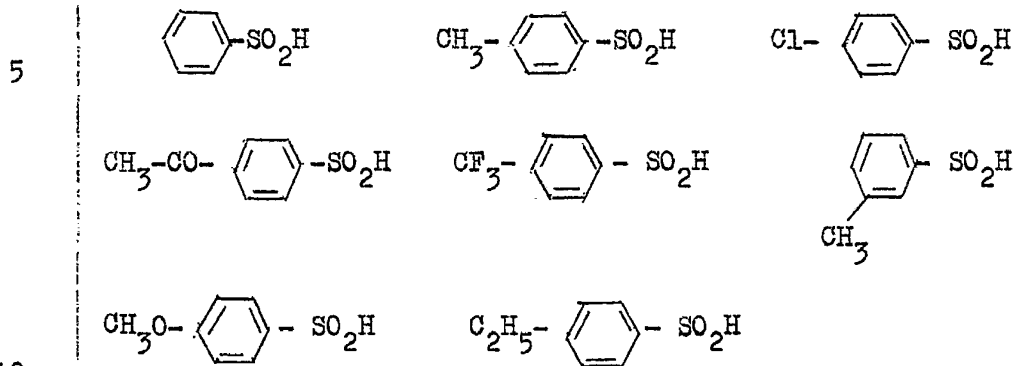
5
10 En las definiciones anteriores y en las que siguen alquilo o alcoxi de bajo peso molecular representa siempre un radical de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada.

Acilo de bajo peso molecular significa un radical acilo (radical de ácido orgánico) de hasta 4 átomos de carbono, de preferencia un radical alcanoilo de cadena recta o ramificada de longitud correspondiente.

15 Sistemas anulares que entran en consideración como miembro X en la fórmula arriba mencionada son por ejemplo los siguientes:

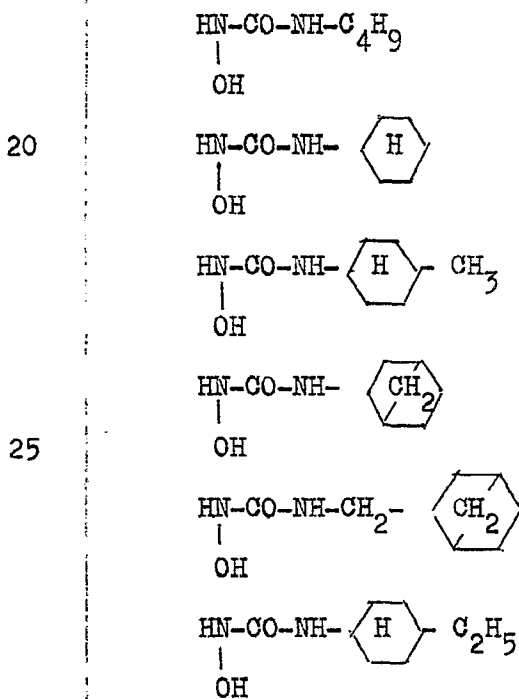


20 Como ejemplos para los ácidos sulfinicos que entran en consideración como materias de partida citaremos a título de ejemplo:



Un método para la preparación de las hidroxí-ureas de la fórmula IV se describe en la Patente alemana nº 1 131 655.

Para la reacción de acuerdo con la presente invención pueden emplearse por ejemplo las siguientes hidroxí-ureas:





Para la preparación de los productos reaccionales ya se han hecho conocidos otros procedimientos. También se ha propuesto ya la condensación de ácidos bencenosulfínicos con hidroxí-ureas. Esta reacción no lleva, sin embargo, a resultados satisfactorios, si los productos de partida se reúnen, con o sin disolventes, a temperatura normal o elevada. Por lo tanto fué sorprendente, que la reacción de ácidos bencenosulfínicos con oxí-ureas y agentes de condensación ácidos suministra los productos deseados con buen rendimiento. Los productos del procedimiento se aplican como medicamentos para reducir el nivel del azúcar en sangre.

Ejemplo 1

N-4-metil-benceno-sulfonil-N'-ciclohexil-urea

7,8 g de ácido 4-metil-benceno-sulfínico y 7,8 g de N-ciclohexil-N'-hidroxí-urea se mezclan bien y, después de añadirse 50 ml de dioxano y 200 g de ácido polifosfórico, se trituran en un mortero hasta que se forma una masa homogénea. Previo reposo de 3 horas a temperatura ambiente se adiciona con agua y se filtran por succión los cristales. Se disuelve en amoníaco acuoso al 1%, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico diluído. La N-4-metil-benceno-sulfonil-N'-ciclohexil-urea, así obtenida, funde previa recristalización desde metanol a 170 - 172° C.

Ejemplo 2

N-4-metil-benceno-sulfonil-N'-ciclohexil-urea

4,4 g de 4-metil-benceno-sulfinato de sodio (al 81%) y 3,2 g de N-ciclohexil-N'-hidroxí-urea se mezclan y, previa adición de 50 ml de ácido acético glacial y 60 g de



578
ácido polifosfórico se trituran en un mortero hasta que se
forma una masa homogénea. Después de dejar reposar durante
la noche, se adiciona con agua y se filtran por succión los
cristales. Se disuelve en amoníaco acuoso al 1%, se filtra,
5 y se acidifica con ácido clorhídrico 2N. La N- $\sqrt{4}$ -metil-
benceno-sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, así obtenida, funde
previa recristalización desde metanol a 170 - 172°C.

Ejemplo 3

N- $\sqrt{4}$ -clorobencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-n-propil-urea

10 3,52 g (0,02 mol) de ácido 4-clorobencenosulfínico
(p. de f. 98°C) se pulverizan finamente en conjunto con
2,36 g (0,02 mol) de N-hidroxi-N'-(n)-propil-urea. Se aña-
den 50 ml de dioxano y 75 g de ácido polifosfórico, se
tritura todo ello en un mortero y se deja reposar durante
15 la noche. A continuación se diluye con H₂O, se filtra por
succión, se disuelve el residuo en amoníaco diluido y se
precipita con HCl. Recristalizada desde metanol/H₂O, la
sulfonilurea funde a 127°C.

De manera análoga se obtiene a partir de 4,3 g de la
20 sal sódica del ácido 4-metilbencenosulfínico la N- $\sqrt{4}$ -metil-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(n)propil-urea del p. de f. 157°C.

Ejemplo 4

N- $\sqrt{1}$ benceno-sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea

25 8,2 g de benceno sulfinato de sodio y 7,9 g de N-ci-
clohexil-N'-hidroxi-urea se mezclan y previa adición de
50 ml de ácido acético glacial y 150 g de ácido polifosfó-
rico se trituran hasta que se forma una masa homogénea.
Después de un reposo durante la noche a temperatura ambien-
te, se adiciona con agua y se filtran por succión los
30 cristales. Se disuelve en amoníaco acuoso al 1%, se filtra,



y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La N-(ben-
ceno-sulfonil)-N'-ciclohexil-urea, así obtenida funde, pre-
via recristalización desde metanol a 190 - 192° C.

Ejemplo 5

5 N-(4-acetil-benceno-sulfonil)-N'-ciclohexil-urea

Se mezclan 9,2 g de ácido 4-acetil-benceno-sulfínico
y 7,9 g de N-ciclohexil-N'-hidroxi-urea y, después de aña-
dirse 50 ml de dioxano y 150 g de ácido polifosfórico, se
trituran en un mortero hasta que se forma una masa homo-
10 génea. Después de un reposo durante la noche a temperatura
ambiente, se adiciona con agua y se filtran por succión
los cristales. Se disuelve en amoníaco acuoso al 1%, se
filtra y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La
N-(4-acetilbenceno-sulfonil)-N'-ciclohexil-urea así obte-
15 nida funde, previa recristalización desde metanol, a
188 - 190° C.

Ejemplo 6

N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butil-urea

3,2 g de ácido p-toluenosulfínico y 3,6 g de N-hi-
20 droxi-N'-butil-urea se mezclan bien, se trituran con 50
ml de dioxano y 100 g de ácido polifosfórico en un mortero
y se dejan reposar durante la noche. A continuación se
introduce la mezcla de reacción en agua, el producto sepa-
rado se filtra por succión, y se precipita desde amoníaco
25 al 1% y se recristaliza desde etanol diluido. La N-(4-
metil-benceno-sulfonil)-N'-butil-urea así obtenida funde
a 127° C.

Ejemplo 7

N-(4-etil-bencenosulfonil)-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea

30 3,4 g de ácido 4-etilbencenosulfínico (preparado a



partir de cloruro 4-etil-bencenosulfónico por reducción con sulfito de sodio) se hacen reaccionar, como se ha descrito en el ejemplo anterior, con 5,1 g de N-hidroxi-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (p. de f. 147 - 148° C, preparada a partir de hidroxil-amina e isocianato de 4-etilciclohexilo). La N-(4-etil-bencenosulfonil)-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) obtenida, funde a 176 - 177° C.

Ejemplo 8


N-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea

En un mortero se trituran 5,2 g de ácido 3-trifluorometil-benceno-sulfínico y 4,3 g de N-4-metil-ciclohexil-N'-hidroxi-urea en 50 ml de dioxano y 100 g de ácido polifosfórico. La masa viscosa se adiciona después de tres horas con agua helada y el precipitado formado se extrae con amoníaco al 0,5%. Se filtra con carbón animal y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Previa recristalización del precipitado desde alcohol/agua se obtiene la N-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-N'-(4-metilciclohexil)-urea del p. de f. 147 - 148° C.

Ejemplo 9

N-(4-metoxi-bencenosulfonil)-N'-ciclooctil-urea

Se disuelven en 50 ml de dioxano 5,1 g de ácido 4-metoxi-bencenosulfínico y 4,7 g de N-ciclooctil-N'-hidroxi-urea, y se tritura con 100 g de ácido polifosfórico en un mortero. Después de tres horas la masa viscosa se adiciona con agua helada y el precipitado formado se extrae con amoníaco al 0,5%. Se filtra con carbón animal y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Después de recristalizar el precipitado desde metanol se obtiene

la N-[4-metoxi-bencenosulfonil]-N'-ciclooctil-urea del  de f. 160 - 161° C.

Ejemplo 10

N-[4-(ciclohexilcarbamoil-metil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

5
10
15
20
25

11,05 g de ácido de 4-(ciclohexilcarbamoil-metil)-bencenosulfínico (preparado a partir del cloruro de ácido sulfónico correspondiente por reducción con Na_2SO_3 p. de f. 139 - 140°C), 7,9 g de N-ciclohexil-N'-hidroxi-urea, 50 ml de dioxano, 200 g de ácido polifosfórico, se reúnen en un mortero y se trituran hasta que se forma una masa homogénea. Después de un reposo durante la noche a temperatura ambiente se adiciona con agua, los cristales obtenidos se filtran por succión y se disuelven en amoníaco diluido. Se elimina por filtración la pequeña cantidad de sustancia no disuelta, y el filtrado claro se acidifica. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca en el baño de vapor. Previa recristalización desde metanol la N-[4-(ciclohexilcarbamoil-metil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea funde a 217-218° C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 14 de Septiembre de 1.967, bajo el N° F 53 495 IVb/120 (ahora P 16 68 020.9), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



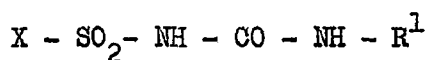
- N O T A -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonil-ureas, caracterizado porque ácidos bencenosulfínicos
10 o sus sales se hacen reaccionar con hidroxil-ureas en presencia de agentes de condensación ácidos.

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque como agentes de condensación se emplean ácidos polifosfóricos, ácido fosfórico anhídrido o
15 ácido sulfúrico.

3.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque empleando materias de partida correspondientemente sustituidas, se preparan bencenosulfonil-ureas de la fórmula



en la cual representan X (a) un radical fenilo que puede contener como sustituyente fluoro, cloro, bromo, alquilo, alcoxi, acilo de bajo peso molecular, trifluorometilo, cloroalquilo de bajo peso molecular o carbamoilo-alquilo
25 de bajo peso molecular; (b) un radical tetrahidronaftilo o indanilo; R^1 (a) alquilo con 3 a 6 átomos de carbono; (b) cicloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono; (c) ciclohexenilo; (d) ciclohexilo conteniendo como sustituyente un grupo alquilo de bajo peso molecular o dos grupos metilo,
30 encontrándose los grupos alquilo de preferencia en la po-

57



sición 4 del radical ciclohexilo; (e) ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo; (f) endometilen-ciclohexilo, endometilen-ciclohexenilo, endometilen-ciclohexilmetilo, endometilen-ciclohexenil-metilo; (g) nortriciclilo, adamantilo.

5 4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se obtiene la N-(4-metilbencenosulfonyl)-N'-n-butyl-urea.

10 5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se obtiene la N-(4-cloro-bencenosulfonyl)-N'-n-propyl-urea.

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se obtiene la N-(4-metilbencenosulfonyl)-N'-ciclohexyl-urea.

15 7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque se obtiene la N-bencenosulfonyl-N'-n-butyl-urea.

8.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonyl-ureas.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 SEP. 1968

P.A.

25

Alfonso de Elizabeta
Por Poder.