

373

PATENTE DE INVENCION

Ref. 1389.

CLASIFICACION	CLASIFICACION
C-07	C-07
C	D



373145

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparaci3n de N-benceno-sulfonilureas N'-sustituídas.

Solicitante: KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa,
 residente en: No. 5, 2-chome, Surugadai, Kanda,
 Chiyoda-ku, Tokyo, Jap3n.

=====



373445

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref. 1389.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de N-benceno-
sulfonilureas N'-sustituídas.

Solicitante: KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa,
residente en: No. 5, 2-chome, Surugadai, Kanda,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.

=====

Con relación a la síntesis de sulfonil ureas
y semicarbazidas, se han propuesto ya varios métodos,
tales como los siguientes:

- (1) Reacción de sulfonamidas con isocianatos,
5. derivados ureicos, carbamatos, etc.



(2) Reacción de aminas con sulfonil isocianatos, sulfonil ureas, sulfonil carbonatos, etc.

(3) Desulfuración de sulfonil tioureas.

(4) Hidrolisis de sulfonil isoureas ó sulfonil guanidina.

5.

(5) Hidrolisis de ácidos sulfonil-parabánicos.

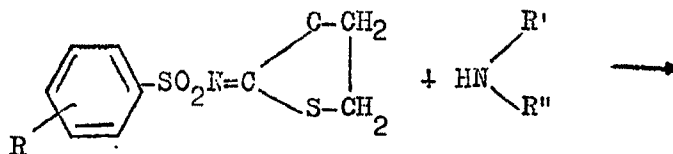
(6) Oxidación de sulfonil ureas; y

(7) Hidratación de sulfonil carbodiimidas.

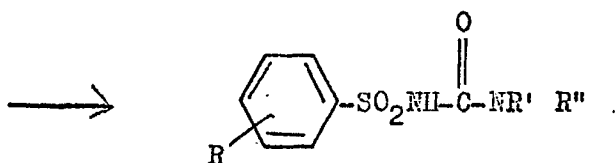
10.

La presente invención se relaciona con un método de síntesis de sulfonil urea y semicarbazidas, cuyo método se lleva a cabo usando una nueva reacción enteramente diferente de los métodos conocidos de síntesis. Así, el presente procedimiento de síntesis se representa por el siguiente esquema general:

15.



20.



25.

en donde R representa un átomo de halógeno, radical trifluometilo ó un radical alquilo de cadena lineal ó ramificada, R' significa una radical alquilo de cadena lineal ó ramificada, un radical cicloalquilo, un radical dialquilamino, un radical amino secundario heterocíclico, un radical bicíclico ó un radical adamantilo, y R'' representa hidrógeno ó un radical alquilenno de cadena lineal ó ramificada, que puede unirse a R' para formar una estructura anular.

30.

Particularmente, el procedimiento de la presente



37545

invención se ha conseguido mediante una investigación de la reacción anular de un nuevo compuesto, el 2-(sulfanilimino)-1,3-oxatolano, y se ha establecido con el descubrimiento la posibilidad de producir sulfonil ureas mediante la reacción de aminas con este compuesto.

5.

Además, 1 mol de amina por 1 mol del citado sulfonilimino produce un rendimiento del 50 al 60 %, y 2 moles de amina por 1 mol del sulfonilimino proporcionan el producto de la invención con un porcentaje de rendimiento casi igual al calculado, y 1 mol de amina por 2 moles de trietilamina ó 1,1 moles de NaOH produce un rendimiento del 70 al 80 %.

10.

Los sulfoniliminooxatolanos antes mencionados como material inicial son compuestos realmente nuevos y son sintetizados, por ejemplo, reaccionando un agente desulfurante, tal como compuestos metálicos pesados ó clorocarbonatos alquílicos, con éster β -hidroxietílico del ácido sulfoniliminoditiocarboxílico ó mediante deshidratación formadora de anillos del éster O- β -hidroxietílico del ácido sulfaniliminotiocarbónico, ó reaccionando cloruro de sulfonilo con 2-amino-1,3-oxatolano.

15.

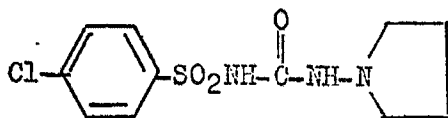
20.

La presente invención se explicará a continuación por medio de ejemplos de versiones de la misma.

EJEMPLO 1

25.

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-1-pirrolidínilurea.



30.

A una solución de 1,2 g de 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano (p.f., 103-104°C; cristales acicu-



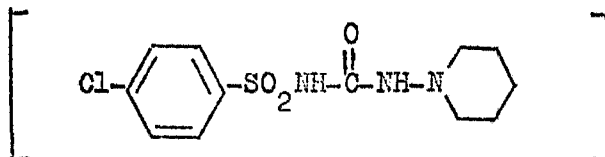
- lares blancos, recristalizados en alcohol) en 6 ml de acetonitrilo, se añaden 0,4 g de N-aminopirrolidina, produciéndose un débil desprendimiento de calor. Cuando se refluje la solución mediante calentamiento en un baño de agua, aparece un precipitado cristalino en la solución. Después de 4 horas de reacción, se enfría la solución y se deja reposar para completar la precipitación de cristales, obteniéndose así 0,49 g de cristales en forma de placas blancas. El filtrado obtenido se concentra para producir un material similar al alquitrán que es extractado con un carbonato sódico acuoso. El extracto acuoso se trata con carbón vegetal activo y se acidifica con ácido clorhídrico, obteniéndose así además 0,25 g del producto final. Producción total: 0,74 g (58,8 % del valor teórico). La recristalización en acetonitrilo produce cristales en forma de placas incoloras, de punto de fusión 199-201°C. Este producto se confirma mediante análisis infrarrojo, análisis elemental, examen mixto, etc., que es idéntico al correspondiente producto obtenido por el método conocido.
5. Cuando se usan 2 moles de amina por 1 mol de compuesto 1,3-oxatiolano, el rendimiento es sustancialmente del 100 % del valor teórico y cuando se emplea 1 mol de amina y de 1 a 2 moles de amina terciaria, tal como trietilamina, el rendimiento es aproximadamente del 80 %. El rendimiento no varía sustancialmente en los siguientes ejemplos.
10. Análisis elemental del $C_{11}H_{14}O_3N_3SCl$:
Calculado: C, 43,51; H, 4,65; N, 13,83.
Observado: C, 43,81; H, 4,80; N, 13,92
15. El compuesto de este ejemplo es útil como medicamento para tratar la diabetes.
- 20.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 2

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-1-piperidinilurea.

5.



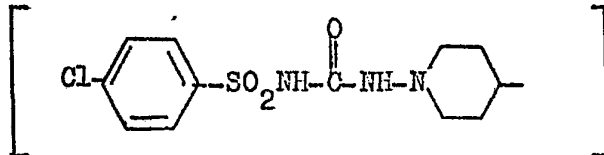
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N-aminopiperidina como material de reacción con 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró después de su recrystalización en acetonitrilo, un punto de fusión de 206 a 209°C.

10.

EJEMPLO 3

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-hexahidroazepinilurea.

15.



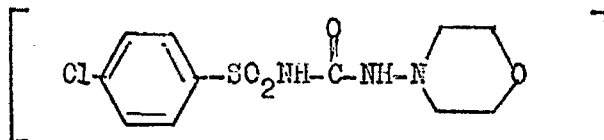
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N-aminohexahidroazepina como material de reacción con 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró un punto de fusión de 205°C después de su recrystalización en acetonitrilo.

20.

EJEMPLO 4

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-4-morfolinilurea.

25.



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N-aminomorfolina como material de

30.

37545



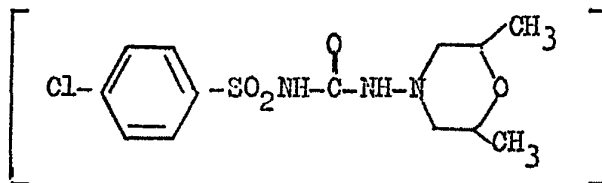
reacción con 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró un punto de fusión de 206-208°C después de su recristalización en metanol.

5.

EJEMPLO 5

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-2,6-dimetil-4-morfolinilurea.

10.



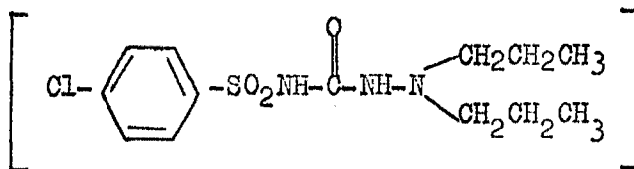
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N-amino-2,6-dimetilmorfolina como material de reacción con 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano, se obtuvieron cristales aciculares como producto final, que mostró un punto de fusión de 195-197°C, después de su recristalización en acetonitrilo.

15.

EJEMPLO 6

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-di-n-propilamino-urea.

20.



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N,N-di-n-propilhidrazina como material de reacción con 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró un punto de fusión de 132 - 134°C, después de su recristalización en metanol.

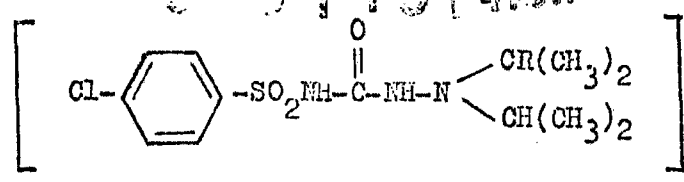
25.

EJEMPLO 7

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-di-isopropilamino-urea.

30.

- 7 -
373145

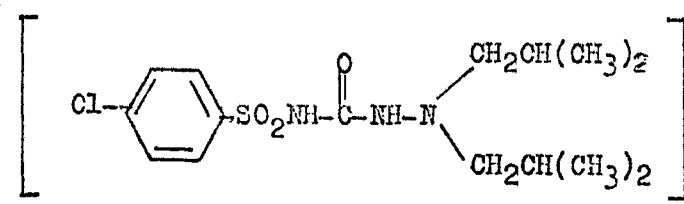


5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N,N-di-isopropil-hidrazina como material de reacción con 2-(clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró un punto de fusión de 186-187°C, después de su recristalización en metanol.

EJEMPLO 8

10.

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-di-isobutilamino-urea.



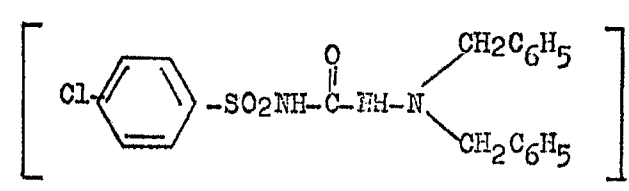
15.

Reaccionando 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano y N,N-di-isobutilhidrazina entre sí, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró un punto de fusión de 150°C, después de su recristalización en metanol.

EJEMPLO 9

20.

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'-dibencilaminourea.



25.

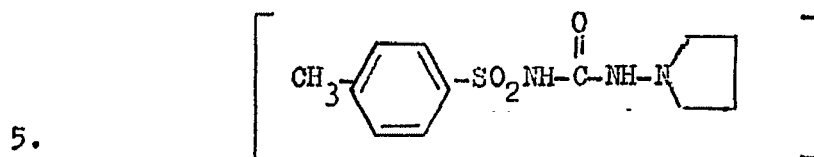
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de emplearse N,N-dibencilhidrazina como material de reacción con 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano, se obtuvieron cristales en forma de placas como producto final, que mostró un punto de fusión de 198-199°C.

30.



EJEMPLO 10.

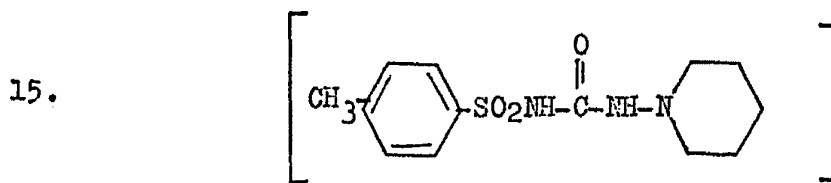
Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-pirrolidinilurea.



10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano (p.f., 131 - 132°C, agujas incoloras recristalizadas en etanol) y N-aminopirrolidina, se obtuvo el producto final, que mostró un punto de fusión de 189-192°C, después de su recristalización en etanol.

EJEMPLO 11

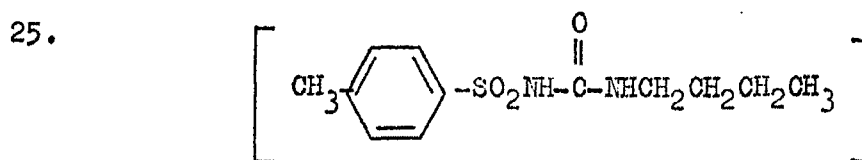
Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-piperidinilurea.



20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero reaccionando entre sí 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y N-aminopiperidina, se obtuvo el producto final, con un punto de fusión de 205-208°C, después de su recristalización en etanol.

EJEMPLO 12

Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-n-butilurea.



30. Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-(p-tolilsulfonil)-1,3-oxatolano y 0,02 mol de n-butilamina durante 16 horas a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción, obteniéndose 2,6 g (rendimiento del

373143



74 %) de cristales aciculares incoloros como producto final, que mostr6 un punto de fusi6n de 125°C (isopropanol).

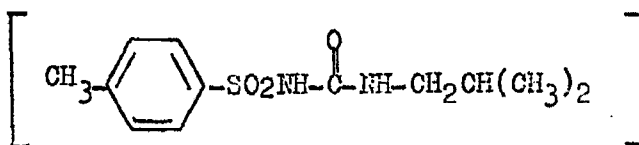
Calculado: C, 53,32; H, 6,71; N, 10,37.

Observado: C, 53,76; H, 6,61; N, 10,23.

5.

EJEMPLO 13

Sintesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-isobutilurea.



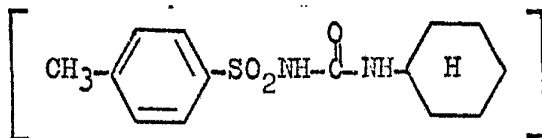
10.

Se sigui6 el procedimiento del ejemplo 1, con la excepci6n de reaccionarse entre si 2-(p-tolilsulfonil)-1,3-oxatiolano e isobutilamina, para obtener el producto final, que mostr6 un punto de fusi6n de 105-106°C, despu6s de su recristalizaci6n en alcohol isopropilico.

15.

EJEMPLO 14

Sintesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-ciclohexilurea.



20.

Se hicieron reaccionar entre si 0,01 mol de 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatiolano y 0,01 mol de ciclohexilamina durante 16 horas a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacci6n y obteni6ndose 1,77 g (rendimiento del 96,6 %) de cristales aciculares incoloros como producto final, que mostr6 un punto de fusi6n de 175-176°C (etanol).

25.

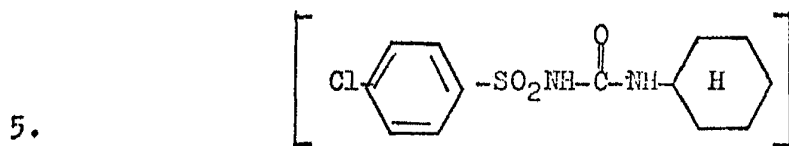
Calculado: C, 56,74; H, 6,80; N, 9,45.

Observado: C, 56,63; H, 6,83; N, 9,50.



EJEMPLO 15

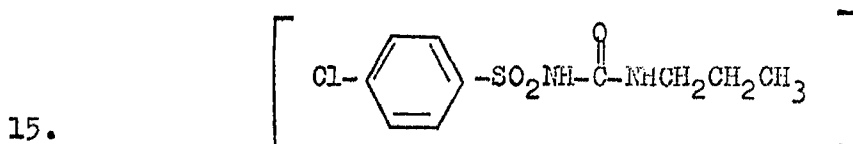
Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonyl)N'-ciclohexilurea.



Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-clorobencenosulfonylimino)-1,3-oxatolano y ciclohexilamina, para obtener el producto final, que mostró un punto de fusión de 158-159°C, después de su recristalización en acetonitrilo.

EJEMPLO 16

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonyl)N'-n-propilurea.



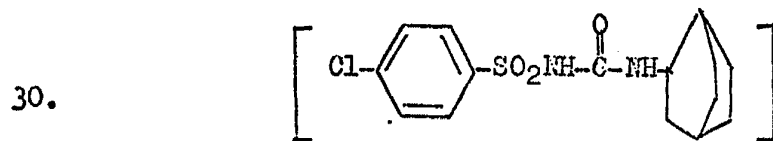
Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-(p-clorobencenosulfonyl)-1,3-oxatolano y 0,01 mol de n-propilamina, en presencia de 0,02 mol de trietilamina, durante 16 horas a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 2,05 g (rendimiento del 94 %) de cristales en forma de barras incoloras como producto final, que mostró un punto de fusión de 128-129°C (metanol).

Calculado: C, 43,41; H, 4,73; N, 10,12.

25. Observado: C, 43,53; H, 4,66; N, 9,85.

EJEMPLO 17

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonyl)N'-2-biciclo(2,2,2)octilurea.



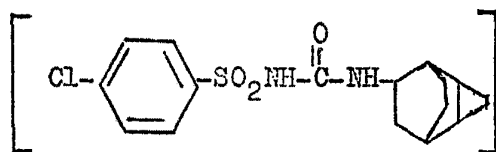


37745

5. Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano y 2-aminobiciclo(2,2,2)octano, para obtener el producto final como cristales aciculares, que mostraron un punto de fusión de 218°C, recristalizados en acetonitrilo + metanol.

EJEMPLO 18

10. Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N'- Δ^5 -biciclo-(2,2,2)octenilurea.

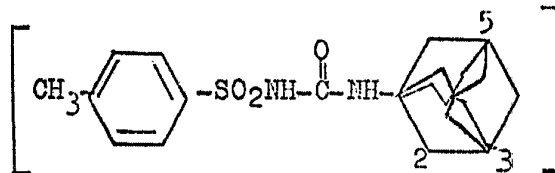


15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano y Δ^5 -biciclo-(2,2,2)octeno-2-amina, se obtuvo el producto final como cristales aciculares que mostraron un punto de fusión de 224-225°C, al recristalizarse en acetonitrilo + metanol.

20.

EJEMPLO 19

Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-1-adamantilurea.



25. Se reaccionaron entre sí 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y 1-aminoadamantano en igual proporción molar, calentado durante 2 horas en un baño de agua y usando dioxano como disolvente de reacción, obteniéndose 0,88 g (rendimiento del 46 %) de cristales en forma de algodón e inco-

30.



1969

loros como producto final, que mostró un punto de fusión de 172-174°C (acetonitrilo).

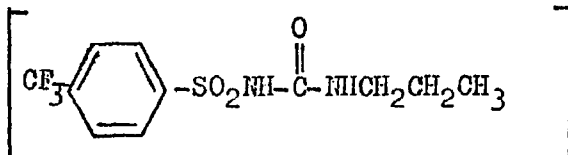
Calculado: C, 62,05; H, 6,94; N, 8,04

Observado: C, 62,23; H, 6,93; N, 8,11

5.

EJEMPLO 20

Síntesis de N-(p-trifluorometilbencenosulfonil)N'-n-propil-urea.



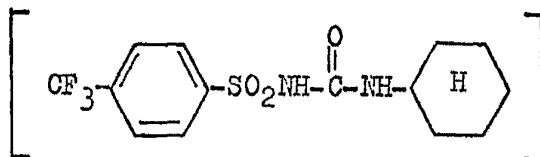
10.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-trifluorometilbencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano (p.f., 97-99°C, barras incoloras recristalizadas en etanol) y n-propilamina, se obtuvo el producto final, que mostró un punto de fusión de 149 - 150°C, recristalizado en benceno.

15.

EJEMPLO 21

Síntesis de N-(p-trifluorometilbencenosulfonil)N'-ciclohexil-urea.



20.

Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-(p-trifluorometilbencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano y 0,02 mol de ciclohexilamina, durante 16 horas y a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 0,31 g (rendimiento del 89 %) de cristales aciculares incoloros como producto final, que mostró un punto de fusión de 174-178°C (isopropanol).

25.

Calculado: N, 8,00.

Observado: N, 8,11.

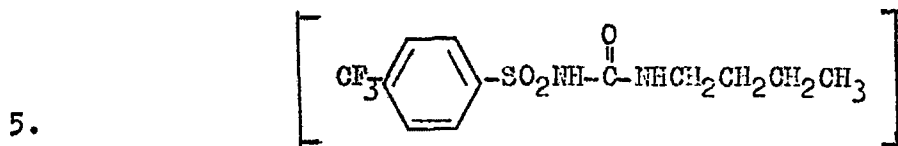
30.

37345



EJEMPLO 22

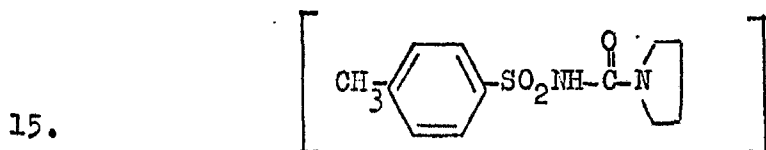
Síntesis de N-(p-trifluorometilbencenosulfonil)N'-n-butilurea.



10. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-trifluorometilbencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano y n-butilamina, se obtuvo el producto final, que mostró un punto de fusión de 133-135°C, después de su recristalización en isopropanol.

EJEMPLO 23

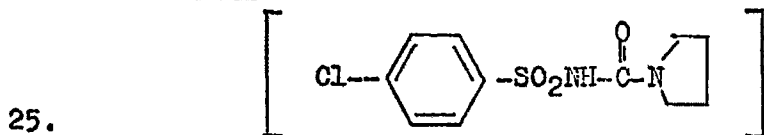
Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N', N'-tetrametilenurea.



20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de reaccionarse entre sí 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatiolano y pirrolidina, se obtuvo el producto final, que mostró un punto de fusión de 210-215°C, después de su recristalización en etanol.

EJEMPLO 24

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N', N'-tetrametilenurea.



30. Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatiolano y 0,02 mol de pirrolidina, durante 16 horas y a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 2,8 g de cristales arenosos incoloros como producto final, que mps

373145



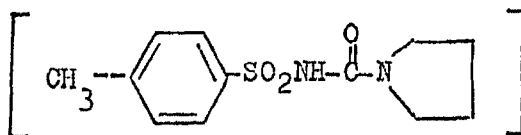
tró un punto de fusión de 227-229°C (acetonitrilo).

Calculado: C, 45,81; H, 4,53; N, 9,70.

Observado: C, 45,81; H, 4,48; N, 9,79.

EJEMPLO 25

5. Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N', N'-pentametenurea.

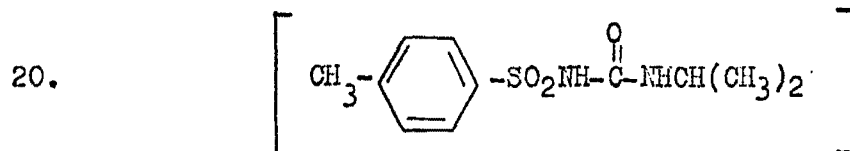


10. Se calentaron y refluieron durante 4 horas 0,01 mol de 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y 0,03 mol de piperidina, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 2,5 g de cristales en forma de barras incoloras como producto final, que mostró un punto de fusión de 148-208°C (rendimiento del 89 %).

15. Calculado: C, 55,31; H, 6,43; N, 9,92.
Observado: C, 55,41; H, 6,43; N, 9,97.

EJEMPLO 26

Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-isopropilurea.



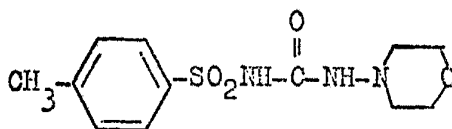
25. Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y 0,02 mol de isopropilamina, durante 16 horas y a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 2,65 g (calculado) de cristales en forma de barras incoloras como producto final, que mostró un punto de fusión de 148-150°C (isopropanol).

30. Calculado: C, 51,56; H, 6,29; N, 10,93.
Observado: C, 51,46; H, 6,03; N, 10,76.



EJEMPLO 27.

Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)-N'-4-morfolinilurea.



5.

Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-(tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y 0,02 mol de N-aminomorfolina, durante 16 horas y a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 2,45 g

10.

(82 % de rendimiento) de cristales en forma de barras incolores, que mostraron un punto de fusión de 205-207°C (acetonitrilo).

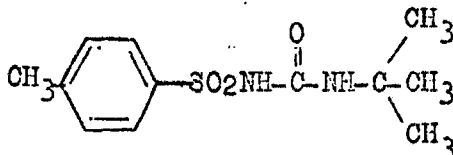
Calculado: C, 48,16; H, 5,73; N, 14,04

Observado: C, 47,95; H, 5,67; N, 13,89.

15.

EJEMPLO 28

Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N'-terciariobutilurea.



20.

Se calentaron en un baño de agua durante 3 horas, 0,01 mol de 2-(p-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y 0,02 mol de terciariobutilamina, usando dioxano como disolvente de reacción y obteniéndose 2,2 g (81 % de rendimiento) de cristales aciculares incoloros como producto final, que

25.

mostró un punto de fusión de 164-166°C.

Calculado: C, 53,32; H, 6,71; N, 10,37

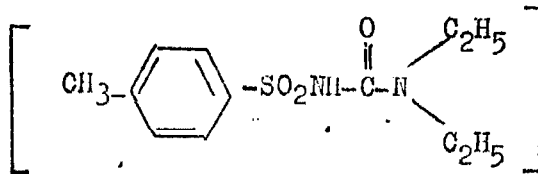
Observado: C, 53,61; H, 6,61; N, 10,16

EJEMPLO 29



Síntesis de N-(p-tolilsulfonil)N', N'-diethylurea.

5.



Se reaccionaron entre sí 0,01 mol de 2-tolilsulfonilimino)-1,3-oxatolano y 0,02 mol de dietilamina, durante 16 horas y a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente de reacción y obteniéndose 1,5 g (56 % de rendimiento) de cristales aciculares incoloros como producto final, que mostró un punto de fusión de 96-97°C (alcohol etílico más agua).

10.

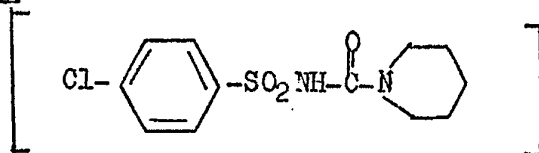
Calculado: C, 53,32; H, 6,71; N, 10,37

Observado: C, 53,23; H, 6,62; N, 9,95.

15.

EJEMPLO 30

Síntesis de N-(p-clorobencenosulfonil)N', N'-pentametilenurea.



30.

Se reaccionó 2-(p-clorobencenosulfonilimino)-1,3-oxatolano con piperidina según el ejemplo 25 y se obtuvieron cristales aciculares incoloros como producto final, que mostró un punto de fusión de 151-157°C (acetonitrilo).

25.

Calculado: C, 47,72; H, 4,98; N, 9,26

Observado: C, 47,36; H, 5,13; N, 9,38.

37795

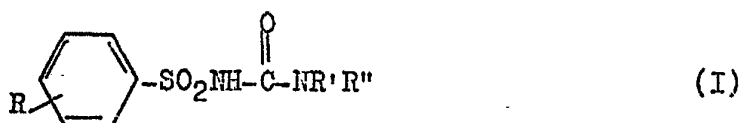
N O T A



Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-

5. das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la preparación de N-bencenosulfonilureas N'-sustituídas; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

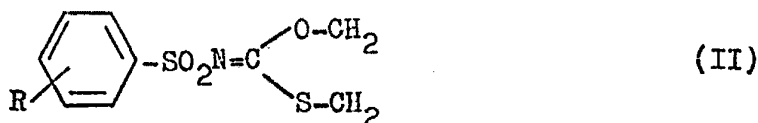
1.- Procedimiento para la preparación de N-bencenosulfonilureas N'-sustituídas, de fórmula general:



en la que R significa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo ó un radical alquilo, R' representa un radical alquilo de cadena lineal ó ramificada, un radical cicloalquilo, un radical alquilamino, un radical cicloalquilamino, un radical amino heterocíclico, un radical bicíclico ó un radical adamantilo, y R'' representa hidrógeno ó un radical alquileo de cadena lineal ó ramificada que puede unirse a R' para formar una estructura anular, caracterizado porque un 2-(bencenosulfonilimino-sustituído)-1,3-oxatolano de fórmula general:

20.

25.



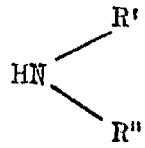
30.

en la que R se define como anteriormente, se hace reaccio-

373145



nar con una amina de fórmula general:



(III)

5. en la que R' y R'' se definen como anteriormente.

2.- Procedimiento para la preparación de N-bence nosulfonilureas N'-sustituídas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10. Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1904

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

YOSHIOKI YAMADA
PRESIDENTE