



5 MAY

P.- 50.693

Mö/hki 01725-77/2416

Int. Cl.: C07C//A61K

402394

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE
SUBCLASE

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINDIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad / de nacionalidad húngara

con domicilio en 1-5, Tó utca, Budapest IV, Hungría

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BEN-
ZENOSULFONILUREA"
(Clase Internacional C07c)



Es sabido que los derivados de bencenosulfonilurea muestran efecto hipoglicémico. Un compuesto particularmente valioso representativo de este grupo es la N_1 -[4-{2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil}]-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea.

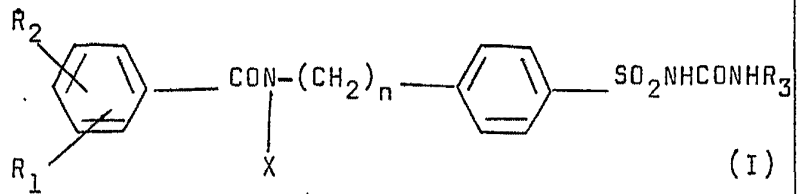
En la bibliografía se describen varios métodos para preparar derivados de bencenosulfonilurea. Se pueden hacer reaccionar con la amina deseada derivados reactivos de amidas de ácido bencenosulfónico, tal como bencenosulfonil-isocianato, uretano, éster de ácido carbónico (DOS nº 1.516.895). Según otro procedimiento conocido, se hace reaccionar la amida de ácido bencenosulfónico, o una sal de ella, con diversos derivados reactivos de amina tales como, por ejemplo, isocianatos, uretanos, cloruros de ácido carbámico (solicitud de patente húngara serie nº FA-705). También se pueden preparar bencenosulfonilureas sustituidas con radicales acilaminoalcohilo por acilación de aminoalcoholbencenosulfonilureas (memoria descriptiva de la patente británica nº 1.139.391).

Según la presente invención se proporciona un nuevo procedimiento para preparar derivados de bencenosulfonilurea de fórmula general I:

402394



5 MAY 1972



5

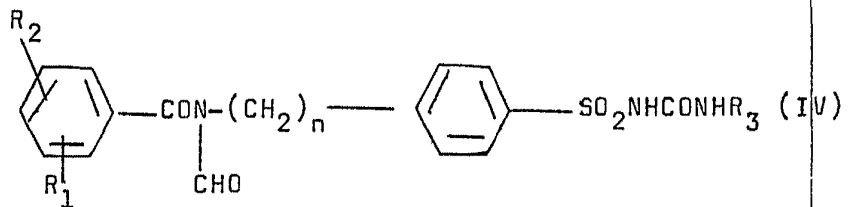
donde R_1 representa un grupo hidrógeno, halógeno, alcoholo, acilamino o alcoxi, nitro o amino; R_2 representa un grupo hidrógeno, halógeno, alcoholo, acilamino o alcoxi, nitro o amino; R_3 representa un grupo alcoholo o un grupo cicloalcoholo o aralcoholo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno o grupos alcoholo o alcoxi; X representa un átomo de hidrógeno o grupo formilo; y n es 0, 1, 2 ó 3.

10

15

Según la presente invención se preparan nuevos compuestos de fórmula general IV:

20



25

26-4-72

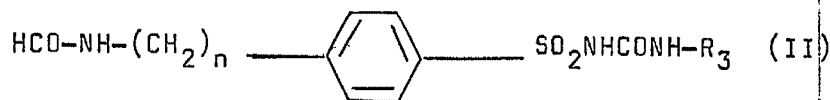
5 MAY 1972



(donde R_1 , R_2 , R_3 y n se han definido antes) que son importantes compuestos intermedios para la preparación de los derivados de acilaminoalcoholbencenosulfonilurea.

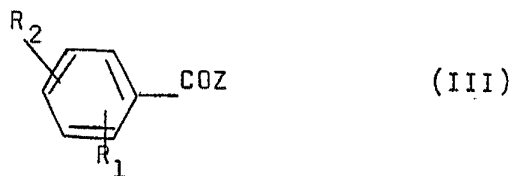
5 Según la presente invención, las benzenosulfonilureas de fórmula general I, donde R_1 , R_2 , R_3 , X y n se han definido antes, pueden ser preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II:

10



15 con una base de Lewis preparada a partir de un haluro de ácido de fórmula general III:

20



25

donde Z representa halógeno y una amida terciaria, en un disolvente orgánico que no forme puentes de hidrógeno, y si se desea hidrolizando parcialmente

26-4-72

402394



5 el producto así obtenido. La hidrólisis parcial consiste en eliminar el grupo formilo. El grupo alcohol de R_1 , R_2 y R_3 representa un grupo de cadena recta o ramificada, que contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo un grupo metilo, etilo o isopropilo).

El átomo de halógeno puede representar un átomo de cloro, bromo, yodo o fluor, preferiblemente un átomo de cloro.

10 El grupo alcoxi contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y representa preferiblemente un grupo metoxi.

15 Si R_3 representa un grupo cicloalcoholo, preferiblemente representa un grupo que contenga de 5 a 7 átomos de carbono, particularmente un grupo ciclohexilo.

Si R_3 representa un grupo aralcoholo, representa preferiblemente un grupo bencilo o fenetilo.

20 En el procedimiento según la presente invención, la hidrólisis se puede efectuar en medio ácido o básico, a de 20 a 25°C.

25 Según el procedimiento de la presente invención, las siguientes aminas terciarias pueden ser usadas como base orgánica; piridina, dimetilamina.



En la reacción de los compuestos de fórmula general II con las bases de Lewis preparadas a partir de los haluros de ácido de fórmula general III y las aminas terciarias, se pueden usar como disolvente orgánico acetona, acetonitrilo, cloroformo o clorobenceno. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de 25°C. La duración de la reacción es de 2 a 4 horas.

Los compuestos de fórmula general II pueden ser preparados fácilmente por el método conocido descrito en la patente británica nº 1.052.113.

Los compuestos de fórmula general I en los que X representa hidrógeno pueden ser preparados sin aislar el derivado fórmilico.

La ventaja del procedimiento de la presente invención estriba en el hecho de que usando dicho cloruro de ácido en la última etapa de la síntesis se pueden reducir significativamente las pérdidas del costoso haluro de ácido de fórmula general III, lo que permite la recuperación del mismo con buenos rendimientos.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos, sin limitar a los ejemplos en ambito de la invención.

25

26-4-72

402394

5 MAY 1951



Ejemplo 1

Se disuelven en una mezcla de 2 ml de acetona y 0,64 g de piridina, con calentamiento. 1,40 g (3,97 moles) de N_1 -[4-2-formilamidoetil-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea (p.f. de 128 a 130°C), preparada a partir de 4-(2-formilamidoetil)-bencenosulfonilamida (p.f. de 123 a 124°C) y de ciclohexilisocianato, según un método descrito en la bibliografía, en la memoria descriptiva de la patente británica 1.052.113. Con enfriamiento con agua de hielo, se añaden 1,64 g (8 mmoles) de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoílo, la mezcla de reacción es mantenida a 10°C durante 4 horas, se añaden 10 ml de metanol, y la mezcla es agitada a 10°C durante 1,5 horas. Una vez acabada la reacción, la mezcla es filtrada y el anhídrido de ácido 2-metoxi-5-clorobenzoico precipitado (p.f. de 135 a 137°C) es lavado con metanol. El filtrado es vertido en agua, y el producto aceitoso precipitado es disuelto en cloroformo. La solución en cloroformo es lavada con agua que contiene Na_2CO_3 en cantidad tal que el pH de la capa acuosa no debe exceder del valor de 6,5 a 7, tras lavar. Subsiguientemente, la parte de cloroformo es lavada con agua que contiene ácido acético, y luego con agua. La parte de cloroformo es disuelta en 2 ml de



benceno y es diluida con 20 ml de gasolina. Se obtienen de 1,80 a 2,00 g de un producto crudo que se disuelve en metanol. Se obtienen de 0,8 a 0,9 del producto, p.f. de 176 a 178°C. Tras lavar con benceno el producto así obtenido, se obtiene N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoyl-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea, que funde a de 180 a 181°C.

Análisis.- Cl, % = 6,66 (calc. 6,79); N, % = 7,91 (Calc. 8,05); S, % = 5,93 (calc. 6,14).

Ejemplo 2

Se disuelven 1,40 g de N_1 -[4-2-formil-ladoetil-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea en una mezcla de 4 ml de cloroformo y 0,64 g de piridina, y se añaden 1,64 g de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoylo, enfriando con hielo. La mezcla es agitada durante 4 horas a una temperatura menor que 10°C. Una vez acabada la reacción, según el método descrito en el ejemplo 1 se obtienen 1,80 g de producto crudo. Tras recristalización con metanol se obtienen 0,50 g de N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoyl-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de 178 a 180°C. Por saponificación de las aguas madres de cristalización, con hidróxido

402394

5 MAY 1951



potásico, se obtienen 0,35 g de N_1 -[4-{2-2-metoxi-5-clorobenzamido-~~etil~~}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de 168 a 170°C.

5

Ejemplo 3

10

15

Se disuelven 1,40 g de N_1 -[4-/2-formilamidoetil/-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea en una mezcla de 2 ml de acetonitrilo y 0,64 g de piridina, y se añaden 1,64 g de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzóilo, enfriando con hielo. La mezcla es agitada a una temperatura menor de 10°C durante 4 horas, y se la sigue tratando según el método descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 0,40 g de N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzóil)-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de 178 a 179°C.

20

25

26-4-72

Ejemplo 4

Se disuelven 7,0 g de N_1 -[4-2-formilamidoetil/-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea en una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano y 3,7 g de piridina, con calentamiento, Tras enfriar la mezcla se añaden 8,25 g de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzóilo, enfriando con hielo, La mezcla es agitada a una temperatura menor que 10°C, durante 5 horas. Se sigue



tratando la mezcla según el método descrito en el ejemplo 1, y así se obtienen 2,80 g de N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoil/-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de 179 a 180°C.

5

Ejemplo 5

Se añaden 0,82 g de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoílo, enfriando con hielo, a una mezcla de 0,70 g de N_1 -[4-2-formilamidoetil-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea y 2 ml de acetona y 2,40 g de dimetilanilina. La mezcla es agitada durante 4 horas a 10°C. Después del tratamiento de la mezcla de reacción según el método descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 0,20 g de N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoílo/-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p. de f.: 177-179°C.

10

15

Ejemplo 6

Se disuelven, con calentamiento, 0,70 g de N_1 -[4-(2-formilamido-etil)-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea en una mezcla de 3 ml de clorobenceno y 0,32 g de piridina, se enfría la mezcla y se añaden 0,80 g de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoílo, con enfriamiento con hielo y agitación y se agita la mezcla durante 6 horas. Se sigue tratando la mezcla

20

25

402394



según el método descrito en el Ejemplo 1 y se obtie-
 nen 0,30 g de N_1 -[4-{2-(-N-formil-N-/2-metoxi-5-clo-
 robenzoil/-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohe-
 xilurea; p. de f.: 175-178°C.

5

Ejemplo 7

Se disuelven 1,40 g de N_1 -4-(2-formi-
 lamido-etil)-bencenosulfonil- N_2 -ciclohexilurea en
 una mezcla de 3 ml de acetona y 0,33 g de piridina.
 Se añaden 0,74 g de cloruro de 4-nitrobenzoilo y se
 agita la mezcla durante 4 horas. Después de la re-
 cristalización en metanol se obtienen 0,30 g de N_1 -
 -[4-{2-(N-formil-N-/4-nitrobenzoil/-amido)-etil}-ben-
 cenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p. de f.: 195-198°C.
 Análisis: C, % = 55,25 (calc. 54,96); H, % = 5,54 (calc.
 5,21); N, % = 10,97 (calc. 11,15).

10

15

Ejemplo 8

Según el método descrito en el ejemplo 1,
 se obtiene N_1 -[4-{2-(N-formil-N-/2-metoxi-5-cloroben-
 zoil/-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -n-butilurea
 con rendimiento del 50%, a partir de N_1 -[4/2-formila-
 midoetil-bencenosulfonil]- N_2 -n-butilurea; p.f. de
 82 a 84°C.

20

25

Análisis.- C, % = 53,03 (calc. 52,85); H, % = 5,8

26-4-72

- 11 -

402394

5 MAY 1972

(calc. 5,24); N, % = 8,35 (calc. 8,40); Cl, % = 7,06
(calc. 7,09).

Ejemplo 9

5 Según el método descrito en el ejemplo 1, se obtiene N_1 -[N-(2-N-formil-N-benzoilamino)-etil]-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de 186 a 187°C.

Ejemplo 10

10 Se disuelven 2,50 g de N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoil)-amido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea en una mezcla de 20 ml de metanol y 20 ml de hidróxido potásico N. Tras 24 horas de reposo, el valor del pH de la solución filtrada es ajustado a 3 por adición de ácido acético a la misma. Se obtienen 2,30 g de N_1 -[4-{2-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de 168 a 169°C.

15
20 Análisis.- C, % = 60,4 (calc. 60,37); H, % = 6,26
(calc. 5,95); N, % = 9,10 (calc. 9,19);
S, % = 7,08 (calc. 6,99).

Ejemplo 11

25 Se disuelven 2,50 g de N_1 -[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoil)-amido)-etil}-benceno-

26-4-72

402394



5 sulfonil]-N₂-ciclohexilurea en 100 ml de acetona y 100 ml de metanol, se ajusta el valor del pH de la solución a pH 2, por adición de unas pocas gotas de cloruro de hidrógeno concentrado, y tras 4 días de reposo se añaden 400 ml de agua. El producto precipitado es separado por filtración y es lavado con agua. Se obtienen 2,20 g de N₁-[4-{2-2-metoxi-5-clorobenzamido-~~etil~~}-bencenosulfonil]-N₂-ciclohexilurea; p.f. de 168 a 170°C.

10

Ejemplo 12

15 Se disuelven 2,50 g de N₁-[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzamido)-~~etil~~}-bencenosulfonil]-N₂-ciclohexilurea en 30 ml de metanol y 300 ml de solución de hidróxido amónico al 2%. Tras 4 días de reposo se ajusta el valor del pH de la solución a pH 3, por adición de ácido acético. Se obtienen 2,0 g de N₁-[4-{2-2-metoxi-5-clorobenzamido-~~etil~~}-bencenosulfonil]-N₂-ciclohexilurea; p.f. de 165 a 168°C.

20

Ejemplo 13

25 Según el método descrito en el ejemplo 10, se obtiene N₁-[4-{2-4-nitrobenzamido-~~etil~~}-bencenosulfonil]-N₂ ciclohexilurea a partir de N₁-[4-{2-(N-formil-N-4-nitrobenzoil)-~~amido~~-~~etil~~}-bencenosulfonil]-N₂ ciclohexilurea.

26-4-72



nil]-N₂-ciclohexilurea. El rendimiento es 80%; p.f. de 204 a 205°C (cristalizado en metanol).

Ejemplo 14

5 Se añaden 25 ml de hidróxido potásico N a las aguas madres de recristalización de N₁-[4-{2-(N-formil-N-2-metoxi-5-clorobenzoyl-amido)-etil}-ben-
10 cenosulfonil]-N₂-ciclohexilurea, preparada por los métodos descritos en el ejemplo 1. La mezcla es diluída al día siguiente con una cantidad de agua tal que se triplique el volumen de la solución, y la solución es filtrada y se ajusta el valor del pH a pH 4, por adición de ácido acético. Se obtie-
15 nen 0,70 g de N₁-[4-{2-2-metoxi-5-clorobenzamido-
-etil}-bencenosulfonil]-N₂-ciclohexilurea. Tras re-
cristalización con metanol, el punto de fusión es de 168 a 170°C.

Ejemplo 15

20 Se disuelven con calentamiento 1,40 g de N₁-[4-2-formilamidoetil]-bencenosulfonil]-N₂-ciclohexilurea en una mezcla de 3 ml de acetona y 0,33 g de piridina. Se añaden a la solución 0,85 g de clo-
25 ruro de 2-metoxi-5-clorobenzóilo, y la mezcla es agitada a de 23 a 35°C durante 4 horas. La mezcla es

402394



5 saponificada mientras reposa durante 24 horas, por
adición de 20 ml de metanol y 20 ml de hidróxido po-
tásico N, a 25°C. Se obtienen 1,2 g de producto
crudo. Tras recristalización con metanol se obtie-
nen 0,50 g de N_1 -[4-{2- β -metoxi-5-clorobenzamido-
etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea; p.f. de
168 a 170°C.

Ejemplo 16

10 Según el método descrito en el ejemplo
10, se obtiene N_1 -[4-{2-benzoilamino-
etil}-bencenosulfonil]- N_2 -ciclohexilurea a partir de N_1 -[4-{2-
-(N-formil-N-benzoilamino)-etil}-bencenosulfonil]-
15 N_2 -ciclohexilurea. El rendimiento es 80%; p.f. de
210 a 212°C (tras recristalización en metanol).

Ejemplo 17

20 A partir de N_1 -[4-{2-(N-formil-N- β -me-
toxi-5-clorobenzoilamino)-etil}-bencenosulfonil]- N_2 -
-butilurea se obtiene N_1 -[4-{2- β -metoxi-5-cloroben-
zamido-
25 zido-
etil}-bencenosulfonil]- N_2 -n-butilurea, según
el método descrito en el ejemplo 10. El rendimiento
es 70%; p.f. de 151 a 152°C (tras recristalización
en acetona).

25

26-4-72

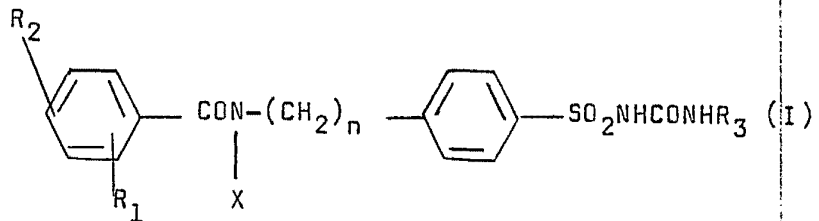


La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría, el 6 de Mayo de 1971, bajo el Nº Ci-1111 y Ci-1112, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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.- Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I:



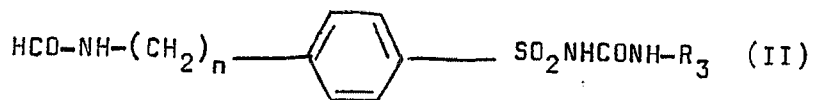
26-4-72

402394

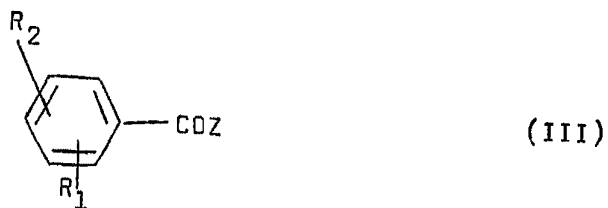


5 donde R_1 representa un grupo hidrógeno, halógeno, alcoholo, acilamino o alcoxi, nitro o amino; R_2 representa un grupo hidrógeno, halógeno, alcoholo, acilamino o alcoxi, nitro o amino; R_3 representa un grupo alcoholo o un grupo cicloalcoholo o aralcoholo, que puede estar sustituido opcionalmente por grupos halógeno, alcoholo o alcoxi; X representa un átomo de hidrógeno o un grupo formilo; y n es 0, 1, 2 ó 3; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general II:

10



15 con una base de Lewis preparada a partir de un haluro de ácido de fórmula general III:



26-4-72

402394

15



5 donde Z representa un átomo de halógeno, preferi-
blemente un átomo de cloro, y con una amina terciaria,
en un disolvente orgánico que no forme puentes
de hidrógeno, y si se desea eliminar el grupo for-
milo mediante hidrólisis.

10 2.- Procedimiento según la reivin-
dicación 1 para preparar N₁-4-(2-2-metoxi-5-cloro-
benzamido-~~etil~~)-bencenosulfonilurea, que compren-
de hidrolizar parcialmente N₁-[4-{2-(N-formil-N-2-
-metoxi-5-clorobenzoyl/amido)-etil}]
-N₂-ciclohexilurea, preparada a partir de N₁-[4-2-
-formilamidoetil-bencenosulfonil]-N₂-ciclohexilu-
rea y cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzoylo y una
amina terciaria, en un disolvente orgánico.

15 3.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 1 y 2, donde la hidrólisis se efectúa
en un medio ácido o básico a de 20 a 25°C.

20 4.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 1 a 2, donde se usan como aminas terciarias
particularmente la piridina o la dimetilani-
lina.

25 5.- Procedimiento según las reivin-
dicaciones 1 a 2, donde se usan como disolvente or-
gánico particularmente la acetona, acetonitrilo,
cloroformo o clorobenceno.

26-4-72

402394



5 MAY

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 4 y 5, donde la reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 25°C.

5

7.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENCENOSULFONILUREA"

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

10

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

5 MAY 1972

15

Alberto de Eizaburu
Por Poderes

20

25

26-4-72

- 19 -