



P.-20.930
Nº.53.042
U.S. Serial Nº.25.209
Case X 2581

265982

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 23 de Marzo de 1961, con el número 265.982

en

E S P A Ñ A

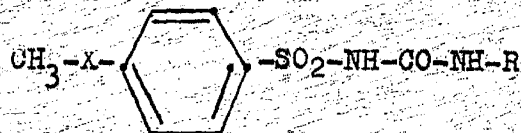
por VEINTE años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana
establecida en 740 South Alabama Street, Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENIL-SULFONIL-
N'-CICLO-ALCOHILUREA Y SIMILARES".

Este procedimiento proporciona determinadas fe-
nilsulfonil-N'-cicloalcoholureas N-sustituídas y procedi-
mientos para la preparación de las mismas.

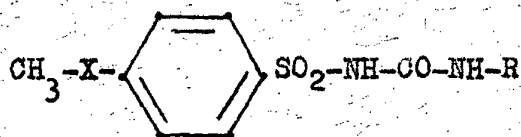
El presente invento proporciona una fenil-sulfo-
5 nil-N'-cicloalcoholurea N-sustituída, o una sal catiónica
de la misma, no tóxica, estando representada dicha sulfo-
nilurea por la fórmula siguiente:





En donde R es ciclohexilo o cicloheptilo y X es el radical divalente $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \delta - \text{CHOH}$.

El presente invento proporciona, asimismo, un procedimiento para la preparación de una fenilsulfonil-N'-cicloalcoholurea N-sustituída o una sal catiónica no tóxica de la misma, estando representada dicha sulfonilurea por la fórmula siguiente:



10 En la que R es ciclohexilo o cicloheptilo y X es el radical divalente $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \delta - \text{CHOH}$, cuyo proceso comprende hacer reaccionar (i) un compuesto amídico o un derivado del mismo, o un isocianato, comprendiendo dicha amida o derivado, o isocianato, al menos un radical fenilsulfonilo para-sustituído, que tenga la fórmula general:



20 En la que X es uno de los radicales divalentes $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \delta - \text{CHOH}$ con, respectivamente, (ii) un isocianato o una amina, comprendiendo dicho isocianato o amina un radical cicloalcoholo, que tenga 6 ó 7 átomos de carbono, con objeto de formar una unión por un grupo ureileno entre dicho radical fenilsulfonilo para-sustituído y el citado radical cicloalcoholo; y, a voluntad, simultánea o posteriormente a la formación de dicha unión por el grupo ureileno, haciendo reaccionar el producto unido por el grupo ureileno con una base o sal básica.

30 Los compuestos representados por la fórmula anterior, en la que X es un agrupamiento carbonilo ($\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C}$), se



932

Preparan, preferentemente, haciendo reaccionar p-acetil-sulfonamida con isocianato de ciclohexilo o con isocianato de cicloheptilo en presencia de un carbonato alcalino. Los compuestos de este invento representados por la fórmula anterior, en la que X es un grupo alcohólico representados por la fórmula anterior, en la que X es un grupo alcohólico secundario (-CHOH-), se preparan muy fácilmente mediante la hidrogenación del grupo carbonilo de la correspondiente p-acetilfenilsulfonilcicloalcoholurea.

10 Se encuentran, asimismo, comprendidas dentro del alcance de este invento las sales catiónicas, no tóxicas, de las fenilsulfonil-N'-cicloalcoholureas N-sustituídas, anteriormente citadas. Las sales pueden formarse haciendo reaccionar la fenilsulfonilurea con una base apropiada o sal básica, como el hidróxido amónico, hidróxido potásico, hidróxido magnésico, carbonato sódico y similares. Entre las sales catiónicas, no tóxicas, preferidas, se encuentran las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio.

20 Tanto las fenilsulfonil-N'-cicloalcoholureas N-sustituídas como sus sales catiónicas, no tóxicas, son sólidos blancos, de punto de fusión elevado. Las propias ureas son solubles en la mayor parte de los disolventes orgánicos polares, mientras que las sales catiónicas son solubles en los disolventes acuosos. Los compuestos de este invento pueden prepararse por métodos distintos de los métodos preferidos anteriormente descritos. Por ejemplo, un procedimiento posible para la preparación de compuestos representados por la fórmula anterior, en la que X es un agrupamiento carbonilo, comprende la reacción de la



20082

p-acetilfenilsulfonamida con clorocarbonato de etilo, formando el correspondiente uretano, que, a su vez, se hace reaccionar con ciclohexil- ó cicloheptil-amina, produciendo la sulfonilurea deseada. Además, puede hacerse uso de

5 la reacción de la p-acetilfenilsulfonamida con ciclohexil- ó cicloheptil-uretano, de la reacción del isocianato de p-acetilfenilsulfonilo con la cicloalcoholamina, así como la reacción de dos moléculas de p-acetilfenilsulfonamida con fosgeno, dando una disulfonilurea que se piroliza en

10 presencia de ciclohexil ó cicloheptil-amina. Todas estas reacciones producen la N-p-acetilfenilsulfonil-N'-cicloalcoholurea deseada. Los compuestos representados por la fórmula anterior, en los que X es un grupo alcohólico secundario, pueden prepararse, asimismo, mediante la reducción

15 del grupo p-acetilo de la sulfonamida, disulfonilurea o sulfonilcarbamato, dando un grupo (hidroxietilo y, si fuese necesario, protegiendo el grupo hidroxilo durante las reacciones posteriores del tipo esquematizado anteriormente utilizadas para la preparación de las p-acetilsulfonilureas. Entre los grupos protectores apropiados se

20 incluyen los grupos acilo y carbamato, cualquiera de los cuales se puede eliminar fácilmente por simple hidrólisis, dando la sulfonilurea deseada que contiene grupo hidroxilo. Otros procedimientos equivalentes para la preparación

25 de los compuestos de este invento será fácilmente evidentes para los especialistas en la materia.

Los nuevos compuestos de este invento poseen propiedades hipoglucémicas que los hacen utilizables como agentes antidiabéticos. Así, por ejemplo, la regulación

30 adecuada de la concentración de azúcar en sangre de los



82

5 diabéticos puede asegurarse mediante la administración oral de N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea en dosis diarias, en el intervalo desde 250 a 1000 mg., aproximadamente. Los ensayos clínicos no han demostrado ningún efecto secundario perjudicial como la ictericia y la toxicidad hepática que resultan de la administración de otros agentes hipoglucémicos por vía oral.

10 Los compuestos de este invento se administran, de preferencia, por vía oral, en una de las formas ordinarias de dosificación, por ejemplo con tabletas comprimidas o cápsulas rellenas, que contienen la cantidad deseada de medicamento, junto con los aglutinantes ordinarios, cargas y otros excipientes. A modo de ejemplo, la N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea puede obtenerse en forma de tabletas apropiadas para la administración oral mediante el procedimiento siguiente: 1424 g de la ciclohexilurea se mezclan con 399 g de almidón, 20 g de gelatina grnular y 37 g de estearato magnésico y la mezcla se comprime dando tabletas ranuradas, de un tamaño tal que cada tableta contenga 500 mg de N-p-acetilfenilsufonil-N'-ciclohexilurea.

20 Este invento se aclara además mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

25 PREPARACION DE p-ACETILBENCENOSULFONAMIDA

30 100 g de p-aminoacetofenona se disolvieron en una mezcla disolvente que contenía 165 ml. de ácido clorhídrico 12 N y 165 ml de ácido acético glacial. La mezcla se enfrió con agitación a 0°C, aproximadamente. Se añadió, gota a gota, con agitación, a la solución ácida,

255982



una solución que contenía 56,2 g de nitrito sódico y 175 ml. de agua, manteniéndola la temperatura por debajo de 5°C. Una vez que la adición ha sido completa, la solución ácida, que contenía el cloruro de p-acetil-fenildiazonio, formado en la reacción anterior, se añadió, 5 gota a gota, con agitación, a una mezcla de 530 ml. de ácido acético glacial y 530 ml. de benceno, que se habían enfriado previamente, y la solución enfriada, a la que se le habían añadido 34 g. de cloruro cúprico dihidratado, se saturó con dióxido de azufre. Una vez que la 10 adición fué completa, la mezcla de reacción se agitó a unos 40 C durante 3 horas, y se vertió, a continuación, en 3000 ml. de una mezcla de agua-hielo. La capa bencénica que contenía el cloruro de p-acetilbencenosulfonilo, 15 formado en la reacción anterior, se separó y la fase acuosa ácida se extrajo dos veces con porciones de 250 ml. de benceno. Las capas bencénicas se combinaron, los extractos combinados se filtraron y el benceno se evaporó del filtrado resultante en vacío. El residuo sólido, que 20 comprende el cloruro de p-acetilbencenosulfonilo, se disolvió en 100 ml. de dioxano y la solución se añadió a 200 ml. de hidróxido amónico acuoso al 14%. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La p-acetilbencenosulfonamida, así preparada, se 25 recogió por filtración. La recrystalización de la torta del filtro de etanol acuoso produjo la p-acetilbencenosulfonamida purificada, que funde a 176-179°C.

EJEMPLO 2

PREPARACION DE N-p-ACETILFENILSULFONIL-N'-
CICLOHEXILUREA

30

265982



Una mezcla de reacción formada por 32,7 g. de p-acetilbencenosulfonamida y 64 g de carbonato potásico anhidro, en 350 ml. de acetona anhidra, se agitó a la temperatura de reflujo durante una hora y media, aproximadamente, formando, así, la sal potásica de la p-acetilbencenosulfonamida. Se añadieron, gota a gota, a la mezcla de reacción 30,9 g de isocianato de ciclohexilo. Se continuó el reflujo y la agitación durante el transcurso de la adición y durante otras 16 horas. La acetona se eliminó por evaporación en vacío y se añadieron, aproximadamente, 750 ml. de agua para disolver el residuo resultante. La solución se filtró. La sal potásica de la N-p-acetilfenilsulfonilo-N'-ciclohexilurea, formada en la reacción anterior, por ser soluble en agua, paso al filtrado. La acidificación del filtrado con ácido clorhídrico 6N acuoso dió lugar a la precipitación N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea, que se recogió por filtración. La recristalización de la torta del filtro de etanol acuoso al 90% produjo la N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea purificada, que funde, aproximadamente, a 188-190°C.

EJEMPLO 3

PREPARACION DE N-(p-ACETILFENILSULFONIL)CARBAMATO DE

ETILO

65 g de cloroformiato de etilo se añadieron, gota a gota, con agitación, a una mezcla de reacción que contenía 89 g. de p-acetilbencenosufonamida y 162 g de carbonato potásico anhidro en 550 ml. de acetona anhidra. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante unas 18 horas,



después de cuyo tiempo se enfrió y se filtró. La torta del filtro, que contenía la sal potásica del N-(p-acetilfenilsulfonil) carbamato de etilo, formada en la reacción anterior, se disolvió, aproximadamente, en 1,4 litros de agua. La solución resultante se filtró para separar las impurezas insolubles y se acidificó a un pH de, aproximadamente, 2 con ácido clorhídrico 12 N, precipitando, así, el N-(p-acetilfenilsulfonil)carbamato de etilo, que se recogió, a continuación, por filtración. La recristalización de la torta de filtro de una mezcla de etanol-agua, produjo el N-(p-acetilfenilsulfonil) carbamato de etilo purificado, que funde, aproximadamente, a 123-125° C.

EJEMPLO 4

15 OTRA PREPARACION DE N-p-ACETILFENILSULFONIL-N'- CICLOHEXILUREA

Unos 30 g de N-p-acetilfenilsulfonilcarbamato de etilo se disolvieron en unos 500 ml. de tolueno caliente. Se añadió, gota a gota, a la solución de carbamato una solución de 12,5 g de ciclohexilamina, disueltos en 25 ml de tolueno, mientras que la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo. Una vez que la adición de ciclohexilamina había sido completa, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante otras cuatro horas y se dejó estar, a continuación, a la temperatura ambiente durante otras 16 horas. La N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea, formada en la reacción anterior, se separó por filtración. La torta del filtro se disolvió en etanol a ebullición y la solución resultante se filtró. El filtrado se diluyó con



agua y se acidificó con ácido clorhídrico 12 N. Por enfriamiento de la solución, se obtuvo la N-p-acetilsulfonil-N'-ciclohexilurea cristalizada, que se recogió por filtración. Después de dos recristalizaciones de etanol acuoso, el compuesto fundió, aproximadamente, a 182-183°C.

EJEMPLO 5

PREPARACION DE N-p-ACETILFENILSULFONIL-N'-CICLOHEPTILUREA

10 4,85 g de N-(p-acetilfenilsulfonil)carbamato de etilo se disolvieron en 60 ml. de tolueno a reflujo. Se añadió, gota a gota, una solución que contenía 4,5 g de cicloheptilamina en 20 ml de tolueno. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a la
15 temperatura de reflujo durante 4 horas. El tolueno se separó por evaporación en vacío. El residuo, que comprendía la N-p-acetilfenilsulfonil-N'-cicloheptilurea, formada en la reacción anterior, se disolvió en etanol, se añadieron 50 ml. de agua y la solución se acidificó al tornasol
20 mediante la adición de ácido clorhídrico 12 N. El enfriamiento de la solución produjo cristales de N-p-acetilfenilsulfonil-N'-cicloheptilurea. Los cristales se separaron por filtración y después de recristalizarlos dos veces de acetona acuosa, fundieron aproximadamente a 156-157°C.
25 C.

EJEMPLO 6

PREPARACION DE N-p-(α -HIDROXIETIL)FENILSULFONIL-N'-CICLOHEXILUREA

30 Un gramo de N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea se disolvió en 100 ml. de etanol, al que se habían añ



5
10
15
20
dido 10 ml de agua. Se añadió, aproximadamente, un gramo de catalizador de paladio sobre carbón al 5% y la urea se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 3,16 kg/cm², aproximadamente. Una vez que se había absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, la mezcla de hidrogenación se filtró para separar el catalizador y el filtrado se evaporó a sequedad en vacío. El residuo, que comprendía la N-p-(α -hidroxietil)fenilsulfonil-N'-ciclohexilurea, formada en la hidrogenación anterior, fundió, aproximadamente, a 150-152° C, después de dos recristalizaciones de etanol acuoso.

15
20
Para hidrogenaciones utilizando cantidades mayores de N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea, puede emplearse una mezcla de etanol y dioxano en lugar del etanol acuoso utilizado en el ejemplo anterior.

25
30
La N-p-(α -hidroxietil)fenilsulfonil-N'-cicloheptilurea puede prepararse por hidrogenación de N-p-acetilfenilsulfonil-N'-cicloheptilurea con un catalizador de paladio sobre carbón, mediante el procedimiento indicado anteriormente.

EJEMPLO 7

PREPARACION DE LA SAL SODICA DE LA N-p-ACETILFENIL-SULFONIL-N'-CICLOHEXILUREA

25
30
Un gramo de N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea se puso en suspensión en 20 ml de agua y se añadieron 2,96 ml. de una solución 1 N de hidróxido sódico. La solución se evaporó en vacío, dejando en forma de sólido amorfo, blanco, la sal sódica de la N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea.

30
La reacción anterior puede repetirse con N-p-ace-

255682



tilfenilsulfonil-N'-cicloheptilurea y N-p-(-hidroxie-
til)fenilsulfonil-N'-ciclohexilurea, formando sus respec-
tivas sales sódicas.

5 Por otra parte, puede utilizarse hidróxido mag-
nésico, hidróxido amónico, hidróxido potásico y similares,
en lugar de hidróxido sódico, para conseguir las corres-
pondientes sales de magnesio, amonio, potasio y similares,
respectivamente, de la sulfonilurea sustituida. Si se
10 desea, pueden utilizarse, en lugar de los hidróxidos,
carbonatos solubles, como el carbonato sódico y el carbo-
nato potásico.

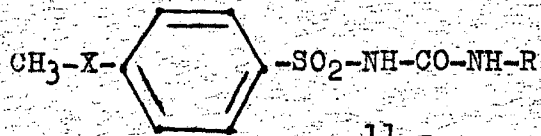
Esta solicitud, que corresponde a la presentada
en Estados Unidos de América, el 28 de Abril de 1960,
bajo el número 25.209, se acoge a los beneficios del ar-
15 culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 - N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta Patente de Inven-
25 ción en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de fenil-
sulfonil-N'-ciclo-alcohol-urea N sustituida, o una sal
catiónica de ella, no tóxica, estando representada dicha
sulfonilurea por la fórmula siguiente:

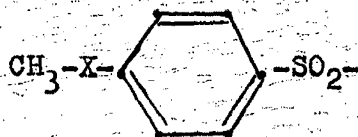
30



265982



en la cual R es ciclohexilo o cicloheptilo, y X es el radical divalente $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ o -CHOH- , caracterizándose dicho procedimiento por la reacción (i) de un compuesto amida, o un derivado de él, o un compuesto isocianato, incluyendo dicho compuesto amida o derivado, o compuesto isocianato, por lo menos un radical para-sustituído de fenilsulfonilo, que tiene la fórmula general



10

en la cual X es uno de los radicales divalentes $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ o -CHOH- con, respectivamente (ii) un compuesto isocianato o amina, incluyendo dicho compuesto isocianato o amina, un radical cicloalcohilo, que tiene 6 ó 7 átomos de carbono para formar un grupo de enlace de grupo ureileno entre dicho radical fenilsulfonilo para-sustituído y dicho radical cicloalcohilo; y opcionalmente al mismo tiempo o seguidamente a la formación de dicho grupo de enlace de grupo ureileno, hacer reaccionar el producto de enlace de grupo ureileno con una base o una sal básica.

15

20

2º.- Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque X es el radical divalente $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ y el producto de enlace de grupo ureileno, es hidrogenado para reducir el grupo carbonilo a un alcohol.

25

3º.- Procedimiento según el punto 1º., caracterizado porque X es el radical divalente -CHOH- y el grupo hidroxilo es protegido antes de ser sometido a la reacción, para formar un enlace de grupo ureileno por sustitución en él de un grupo protector adecuado.

30

4º.- Procedimiento según el punto 3º., caracteri-

205382



zado porque el grupo protector adecuado incluye los grupos acilo y carbamato.

5 5º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque se hace reaccionar con ciclohexilamina, un compuesto amida, que comprende el producto uretano de la reacción de una fenilsulfonamida para-sustituída con clorocarbonato de etilo.

10 6º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque el uretano producido en la reacción de un cicloisocianato de alcohol con un alcohol adecuado, es hecho reaccionar con una fenilsulfonamida para-sustituída.

15 7º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque un fenilsulfonilisocianato para-sustituído es hecho reaccionar con una cicloalcoholamina.

20 8º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque el producto de la reacción de dos moléculas de una fenilsulfonamida para-sustituída con fosgeno, que comprende una disulfonilurea sustituída, es pirolizado en presencia de una cicloalcoholamina.

25 9º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque la base o sal básica empleada es hidróxido amónico, hidróxido potásico, hidróxido magnésico o carbonato sódico.

30 10º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque es hecha reaccionar para-acetil-fenil sulfonamida con ciclohexilisocianato.

265382

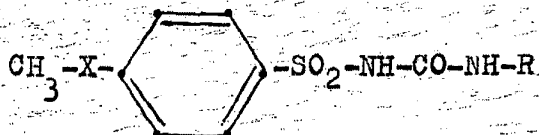


11º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque es hecha reaccionar para-acetilfenilsulfonamida con cicloheptil-isocianato.

5 12º.- Procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado porque la N-p-acetilfenilsulfonil-N'-ciclohexilurea es hidrogenada para formar N-p-(alfa-hidroxietil) fenilsulfonil-N'-ciclohexilurea.

10 13º.- Procedimiento para la preparación de un antidiabético en forma de dosis, que comprende la combinación de una fenilsulfonil-N'-ciclo-alcoholurea N-sustituída o una sal de ella catiónica, no tóxica, estando representada dicha sulfonilurea por la fórmula siguiente:

15



20 en la cual R es ciclohexilo o cicloheptilo, y X es el radical divalente -C- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ o -CHOH- con un ligante, carga u otro ex cipiente y formando la mezcla resultante en tabletas comprimidas o cápsulas rellenas.

14º.- Procedimiento para la preparación de fenil-sulfonil-N'-ciclo-alcoholurea y similares.

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

265382



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

Madrid, 5 JUL 1901

P. A.