



289751

289751

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Höchst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOLSULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

Es sabido que los derivados de la benzolsulfonilurea poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre y que, por tanto, son adecuados como antidiabéticos administrables por vía oral [véase por ejemplo "Arzneimittel-Forschung", Tomo 8, (1958), páginas 448-454]. Especialmente la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butilurea, por sus buenas propiedades reductoras de azúcar en sangre y su buena tolerabilidad, ha alcanzado gran importancia en la terapia de la diabetes. Por la Patente belga 595.089, es sabido además que también la N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclohexilurea y la N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptilurea tienen

5

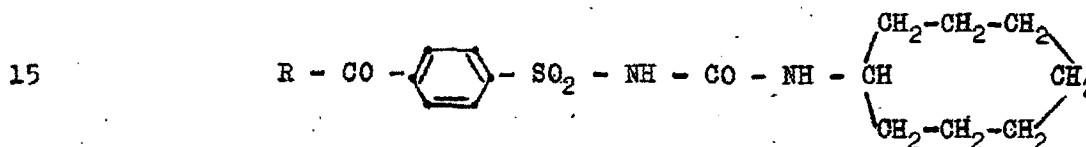
10



289751

un efecto reductor de azúcar en sangre.

Ahora bien, se ha comprobado que los compuestos de la fórmula general



donde R representa un resto de alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales constituyen valiosos medicamentos y se distinguen especialmente por su efecto hipoglucémico, que supera la eficacia de los compuestos conocidos anteriormente mencionados.

20

Constituye el objeto de la invención la obtención de tales benzolsulfonilureas haciendo reaccionar benzolsulfonilisocianatos conteniendo el sustituyente R-CO con ciclooctilamina o sus derivados, y respectivamente, e inversamente, ciclooctilisocianato con amidas de ácido benzosulfónico conteniendo el sustituyente R-CO, convenientemente en la forma de sales correspondientes, pudiéndose emplear en general, en lugar de los benzolsulfonilisocianatos conteniendo el sustituyente R-CO así como del ciclooctilisocianato, los compuestos que en el transcurso de la reacción reaccionan como tales isocianatos; o transformando ésteres de ácido benzosulfonil carbámico provistos del sustituyente R-CO y respectivamente correspondientes ésteres de ácido benzosulfonilmonotiocarbámico con ciclooctilamina y respectivamente, e inversamente, transformando ésteres de ácido N-ciclooctilcarbámico que en el componente estérico contienen un resto de alquilo de bajo peso molecular o el resto de fenilo, y respectivamente correspondientes ésteres de ácido monotiocarbámico con benzosulfonamidas conteniendo el sustituyente R-CO; o tratando halogenuros de ácido benzosulfonilcarbámico conte

25

30

35



289751

niendo el sustituyente R-CO con ciclooctilamina, y respectivamen
40 te, e inversamente, halogenuros de ácido N-ciclooctilcarbámico con
correspondientes benzolsulfonamidas conteniendo el sustituyente
R-CO; o haciendo reaccionar con ciclooctilamina benzolsulfonilureas
conteniendo el sustituyente R-CO, eventualmente en la forma de
45 correspondientes sales y respectivamente correspondientes benzol-
sulfonil-N'-acil-ureas y respectivamente correspondientes bis-(ben-
zolsulfonil)-ureas; o haciendo reaccionar, inversamente, con benzol
sulfonamidas conteniendo el sustituyente R-CO N-cicloalquilureas
y respectivamente N-acil-N'-ciclooctil-ureas, donde "acil" represen
ta un resto de ácido alifático de bajo peso molecular, un resto aro
50 mático o un resto de ácido inorgánico, y respectivamente N,N'-di-
ciclooctil-ureas o N-ciclooctil-ureas, que pueden tener en el átomo
de N' un sustituyente constituido por uno o dos restos de fenilo,
eventualmente unidos por un enlace sencillo o por un miembro de puen
te; o transformando por hidrólisis en las benzolsulfonilureas desea
55 das éteres de benzolsulfonilisourea conteniendo el sustituyente
R-CO, benzolsulfonilguanidinas conteniendo el sustituyente R-CO, o
ácidos parabánicos conteniendo el sustituyente de ciclooctilo en N
y el sustituyente R-CO-benzolsulfonilo en el átomo N; o intercam
biando de manera corriente el azufre por oxígeno en benzolsulfonil-
60 tioureas conteniendo el sustituyente R-CO; u oxidando benzolsulfe-
nil- y respectivamente benzolsulfinilureas conteniendo el substitu
yente R-CO en las benzolsulfonilureas deseadas.

Para la obtención de las benzolsulfonilureas de la fórmula ge
neral anteriormente indicada, son de considerar, como ya se dijo en
65 principio, aquellos procedimientos de fabricación que pueden ser
utilizados en general para la obtención de sulfonilureas. Por ejem
plo, pueden transformarse con ciclooctilamina benzolsulfonil-isocia
natos conteniendo el sustituyente R-CO; en lugar de esta amina, pue



289751

70 den emplearse también derivados, por ejemplo N-formilciclooctila
mina, y transformarse a continuación, por saponificación, los pro
ductos de reacción obtenidos en las sulfonilureas deseadas. Pero
también se pueden obtener las benzolsulfonilureas, en reacción in
versa, haciendo reaccionar ciclooctilisocianato con amidas de áci
do benzosulfónico conteniendo el sustituyente R-CO, estas últimas
75 convenientemente en la forma de sales correspondientes. En lugar de
benzosulfonilisocianatos, pueden emplearse en general aquellos
compuestos que en el transcurso de la reacción reaccionan como tales
benzosulfonilisocianatos, independientemente de compuestos que se
indicarán más adelante, por ejemplo productos de transformación de
80 benzosulfonilisocianatos con amidas ácidas, como caprolactama, etc.,
y además con aminas ligeramente básicas, como carbazoles, difenila
mina, etc. En lugar de ciclooctilisocianato, pueden también emplear
se como materias iniciales los compuestos que en el transcurso de
la reacción reaccionan como tal isocianato, o forman ciclooctiliso
85 cianato, como azoturo de ácido ciclooctanocarboxílico.

Como procedimientos que se mencionan como adecuados en la co
rrespondiente literatura para la obtención de tales benzosulfoni
lureas y que también constituyen el objeto de la presente invención
indíquense además a continuación los siguientes: se pueden hacer
90 reaccionar benzosulfoniluretanos conteniendo el sustituyente R-CO,
y respectivamente correspondientes ésteres de ácido benzosulfonil-
monotiocarbámico, con ciclooctilamina o, en reacción inversa, un
éster de ácido N-ciclooctil-carbámico que contenga en el componen
te estérico un resto de alquilo de bajo peso molecular o el resto
95 de fenilo, y respectivamente un adecuado éster de ácido monotio-
carbámico con benzosulfonamidas conteniendo el sustituyente R-CO.
También pueden emplearse con éxito halogenuros de ácido carbámico.



289751

Así pueden obtenerse los compuestos deseados partiendo de haloge-
nuros de ácido benzolsulfonilcarbámico conteniendo el substituyen
100 te R-CO y de ciclooctilamina, y respectivamente también, inversa-
mente, partiendo de un halogenuro de ácido N-ciclooctil-carbámico
y de una benzolsulfonamida conteniendo el substituyente R-CO. Ade-
más, pueden también transformarse en las benzolsulfonilureas dese-
105 das, por transformación con ciclooctilamina, benzolsulfonilureas
conteniendo el substituyente R-CO, eventualmente en la forma de sa-
les correspondientes, produciéndose separación de amoníaco. La ci-
clooctilamina puede también ser empleada en la forma de una sal,
por ejemplo en forma de clorhidrato o de acetato. En lugar de las
benzolsulfonilureas substituídas unilateralmente, pueden emplearse
110 también N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas y respectivamente también
bis-(benzol-sulfonil)-ureas. Pueden por ejemplo tratarse tales bis-
(benzolsulfonil)-ureas con ciclooctilamina y calentarse las sales
obtenidas a temperaturas superiores a 100° C. Inversamente, se pue-
de también partir de N-ciclooctil- y respectivamente de N,N'-bis-
115 ciclooctil-urea y transformar estos compuestos con una benzolsul-
fonamida conteniendo el substituyente R-CO, separándose entonces
amoníaco y respectivamente ciclooctilamina. Sin embargo, los compo-
nentes de la reacción pueden también ser elegidos de modo que, en
la reacción con las sulfonamidas, se separen distintos otros deri-
120 vados de amoníaco, por ejemplo amidas ácidas así como aminas prima-
rias o secundarias de una clase cualquiera. Así, por ejemplo, pue-
den también hacerse reaccionar las benzolsulfonamidas conteniendo
el substituyente R-CO con una N-ciclooctil-N'-acil-urea. Como res-
125 tos de acilo son indicados, por ejemplo, los restos de ácido alifá-
tico de bajo peso molecular, especialmente el resto de acetilo, pero



289751

también restos aromáticos. También son de considerar restos de ácido inorgánicos, por ejemplo el grupo NO_2 . Además, son adecuadas también las N-ciclo-octil-ureas, que en el átomo N' contienen uno o dos restos de fenilo u otros restos sencillos de arilo, por ejemplo tolilo. Los restos de fenilo pueden estar unidos entre sí, como en el resto de carbazolilo, mediante un enlace sencillo o, como en el resto de fenotiacinilo, mediante un miembro de puente. En lugar de N-ciclooctil-urea, pueden también emplearse para la reacción correspondientes éteres de isourea, convenientemente en la forma de sus sales, haciendo reaccionar estos derivados de isourea con halogenuros de ácido benzolsulfónico conteniendo el sustituyente R-CO y transformando a continuación por hidrólisis los productos obtenidos en las benzolsulfonilureas deseadas. Asimismo pueden obtenerse tales benzolsulfonilureas también por hidrólisis de correspondientes benzolsulfonilguanidinas. También suministran en la hidrólisis las benzolsulfonilureas deseadas los ácidos parabánicos conteniendo los sustituyentes ciclooctílico en el átomo N y R-CO-benzolsulfonilo en el átomo N' y obtenibles por reacción de ácido N-ciclooctil-parabánico con benzolsulfohalogenuros conteniendo el sustituyente R-CO. Además pueden también obtenerse correspondientes benzolsulfoniltioureas conteniendo el sustituyente R-CO y substituirse con oxígeno en estos compuestos el azufre, de manera corriente, por ejemplo con ayuda de óxidos de metales pesados, sales de metales pesados o medios de oxidación, por ejemplo con empleo de peróxido de sodio o de peróxido de hidrógeno. Por fin, se obtienen los productos deseados también produciendo benzolsulfenil-ureas y respectivamente benzolsulfonil-ureas conteniendo el sustituyente R-CO y oxidando éstas, de manera en sí conocida, en las benzolsulfonilureas deseadas.

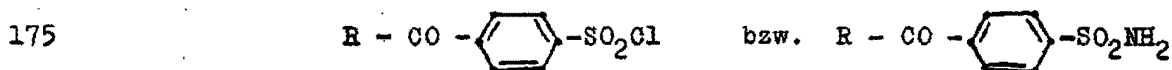


289751

155 Las formas de ejecución del procedimiento según la invención
pueden en general ser variadas dentro de amplios límites en lo re-
ferente a las condiciones de la reacción, y adaptadas a las condi-
ciones de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden ejecutar-
se con empleo de disolventes a temperatura ambiente o a temperatu-
160 ra aumentada. Para obtener en la forma más pura posible los produc-
tos del procedimiento, se realiza convenientemente una separación
completa de las benzolsulfonamidas empleadas como materia prima,
o que se han formado en el transcurso de la reacción, separación
que puede ventajosamente conseguirse absorbiendo el producto del
165 procedimiento en amoníaco muy diluido, separándolo por filtración
de partes sin disolver y haciendo precipitar la benzolsulfonil-
urea deseada por acidificación.

Como componentes de sulfonilo, se emplean aquellos compues-
tos que contienen un resto de benzol llevando el substituyente R-
170 CO, pudiéndose considerar con restos R, por ejemplo, metilo, etilo,
n-propilo e isopropilo. Preferiblemente, se emplean para la rea-
cción correspondientes compuestos de acetofenona-4-sulfonilo.

Los cloruros de ácido benzolsulfónico y respectivamente las
amidas de ácido benzolsulfónico de la fórmula general

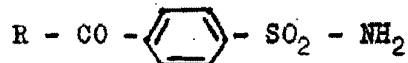


que sirven de materias iniciales primarias, se obtienen ventajosa-
mente diazotando por procedimientos en sí conocidos las correspon-
dientes amino-cetonas, por ejemplo 4-amino-acetofenona, tratando
las sales de diazonio obtenidas en presencia de ácido clorhídrico
180 y de sales de cobre con anhídrido sulfuroso y transformando los
cloruros de ácido sulfónico así obtenidos, eventualmente con amó-



289751

niaco, en las correspondientes amidas de ácido sulfónico. Las amidas de ácido sulfónico de la fórmula



185 obtenidas por el presente procedimiento, pueden ser transformadas directamente en las benzolsulfonilureas deseadas de la manera ya mencionada. Pero también pueden obtenerse de ellas, por métodos en sí conocidos, correspondientes benzolsulfonil-isocianatos, -uretanos o -ureas y transformarse éstos, como ya se ha dicho, por reacción con ciclooctilamina, en las benzolsulfonilureas deseadas.

190 Las N-(4-acil-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-ureas obtenidas según la invención representan valiosos medicamentos que se distinguen particularmente por su muy intenso efecto reductor de azúcar en sangre. Dicho efecto reductor de azúcar en sangre pudo ser comprobado, por ejemplo, con ensayos realizados en perros y en conejos alimentando los productos del procedimiento en dosis de 100 a 400 mg/kg a conejos y respectivamente en dosis de 5 a 100 mg/kg a perros y determinando de la manera corriente, por el método de Hagedorn/Jensen, el valor del azúcar en sangre. El buen efecto de los

195 compuestos según la invención se manifiesta con particular claridad si se realizan los ensayos en el "campo de las dosis-umbral". Por "dosis-umbral" se entienden aquella cantidad de materia activa, en mg/kg de peso del animal de ensayo, que tiene que ser administrada por vía intravenosa o por vía oral para provocar todavía un notable

200 descenso del azúcar en sangre, en comparación con animales de control mantenidos en las mismas condiciones. Ahora bien, se ha comprobado que la dosis-umbral de todas las sulfonilureas según la invención es muy baja. Así, bastan ya 10 mg/kg de la N-(4-acetil-benzol-

205



289751

210 sulfonil)-N'-ciclooctil-urea, administrados a conejos por vía oral, para provocar un descenso del azúcar en sangre. Por vía intravenosa, incluso 5 mg/kg son ya hipoglucémicamente eficaces; Los valores-umbral de comparación, determinados en igualdad de condiciones para la conocida N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea, son, para una administración por vía oral, de 100 mg/kg de conejo, y de 10 mg/kg en caso de aplicación intravenosa. 215 Ello revela que la N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-urea administrada por vía oral, es diez veces más eficaz que el conocido compuesto de comparación, y por vía endovenosa dos veces más eficaz que el mismo.

220 El producto del procedimiento anteriormente mencionado posee propiedades análogamente ventajosas en comparación con la también conocida N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea. La toxicidad del producto del procedimiento se encuentra en el mismo orden de grandeza que la de los compuestos conocidos y es tan baja que la amplitud de su aplicación terapéutica es muy grande. 225

Por faltar un grupo amínico en la posición para los productos del procedimiento no revelan eficacia quimioterápica alguna, de modo que, al emplearse en Medicina humana, no existe el peligro de un deterioro de la flora intestinal, y respectivamente del desarrollo de resistencia por parte de gérmenes patógenos. A consecuencia de estas propiedades, se distinguen ventajosamente de la conocida N-(4-amino-benzolsulfonil)-N'-n-butil-urea, que también se emplea en la práctica como antidiabético oral. 230

Los productos del procedimiento tienen que servir con preferencia para la preparación de preparados de efecto reductor del azúcar en sangre administrables por vía oral para el tratamiento de la Diabétes mellitus y pueden ser aplicados como tales o en la 235



289751

forma de sus sales, y respectivamente en presencia de materias que
conduzcan a la formación de sales. Para la formación de sales, pueden
240 emplearse por ejemplo: medios alcalinos, como hidróxidos alcalinos o al-
calinoterreos, carbonatos o bicarbonatos. Como preparados médicos son
de considerar con preferencia tabletas que, además de los productos
del procedimiento, contienen las materias auxiliares y vehículos co-
rrientes como talco, almidón, azúcar de leche, tragacanto, estearato de
245 magnesio, etc.

Ejemplo 1

N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-urea

Se disuelven 20 g de 4-acetil-benzolsulfonamida en 100 cm³ de
solución de sosa cáustica 1N y 100 cm³ de acetona y se adicionan a
250 gotas enfriando con hielo con 15,5 g de ciclooctilisocianato de p.e.₂₀
115°C. Se sigue removiendo durante 3 horas, a temperatura ambiente,
la mezcla de reacción, se añaden 400 cm³ de agua y se acidifica con
ácido acético glacial. La N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-
urea, que se separa en forma de cristales, es lavada con agua y recrís-
255 talizada en alcohol; su punto de fusión se encuentra a 164-165°C.

Ejemplo 2

N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-urea

Se suspenden en 50 cm³ de xilol 25,7 g de N-(4-acetil-benzolsul-
fonil)-metiluretano y se adicionan removiendo a 70°C con 12,7 g de
260 ciclooctilamina. Después de 1/2 hora, se eleva la temperatura inter-
na de la mezcla de reacción a 110°C, produciéndose la reacción con
desarrollo de metanol. Después de 1/2 hora, se vuelve a calentar to-
davía por corto tiempo a 140°C de temperatura exterior. Al enfriar
se separan los cristales de N-(4-acetil-benzolsulfonil)-metiluretano,
265 que previa recristalización en alcohol, funde a 163-164°C.



289751

Ejemplo 3

N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-urea

270 Se vierten 24,2 g de N-(4-acetil-benzolsulfonil)-urea en una mezcla constituida por 200 cm³ de toluol, 20 cm³ de glicol monometiléter, 127 g de ciclooctilamina y 6,6 g de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas, removiendo y con reflujo, hasta una suave ebullición. Se concentra en el vacío la solución clara así obtenida y se recristalizan dos veces en alcohol los cristales obtenidos; su punto de fusión se encuentra a 163-164º C.

275

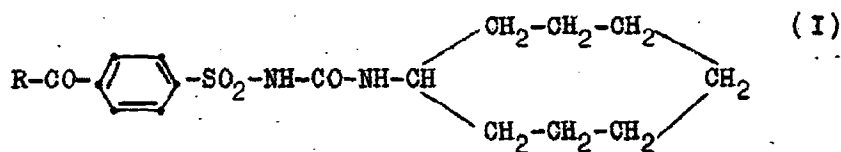
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 10 de Julio de 1962 bajo el número F 37 279 IVb/12, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

280

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas conteniendo el substituyente R-CO, o de sus sales, caracterizado por sintetizarse, de manera conocida para compuestos análogos, benzol sulfonilureas conteniendo el substituyente R-CO de la fórmula

285



donde R representa un resto de alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, o sus sales.

290

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse benzolsulfonilisocianatos conteniendo el substituyente R-CO de la fórmula





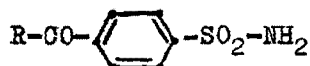
289751

con ciclooctilamina o sus derivados, convenientemente en la forma de sales correspondientes, y respectivamente con compuestos que en el transcurso de la reacción forman un tal isocianato, o que reaccionan como un tal isocianato.

295

3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse amidas de ácido benzolsulfónico conteniendo el substituyente R-CO, de la fórmula

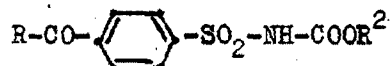
300



convenientemente en forma de sales correspondientes, con ciclooctilisocianato, y respectivamente con compuestos que en el transcurso de la reacción forman tal isocianato o reaccionan como tal isocianato.

305

4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con ciclooctilamina ésteres de ácido benzolsulfonilcarbámico conteniendo el substituyente R-CO de la fórmula

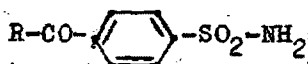


donde R² representa un resto de alquilo de bajo peso molecular o el resto de fenilo, y respectivamente ésteres correspondientes de ácido benzolsulfonilmonotiocarbámico.

310

5). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse benzolsulfonamidas conteniendo el substituyente R-CO de la fórmula

315



con ésteres de ácido N-ciclooctil-carbámico, que contienen como componente estérico un resto de alquilo de bajo peso molecular o

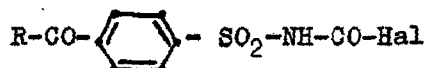


289751

el resto de fenilo, y respectivamente con correspondientes ésteres de ácido monotiocarbámico.

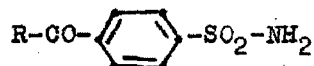
320

6). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con ciclooctilamina halogenuros de ácido benzosulfonilcarbámico conteniendo el sustituyente R-CO, de la fórmula



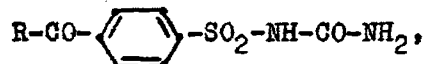
325

7). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con halogenuros de ácido N-ciclooctil-carbámico benzosulfonamidas conteniendo el sustituyente R-CO de la fórmula



330

8). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con ciclooctilamina benzosulfonilureas conteniendo el sustituyente R-CO de la fórmula

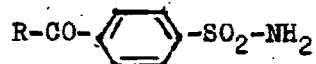


335

que en el átomo de nitrógeno apartado del grupo sulfonilo pueden tener también como sustituyente un resto de ácido alifático de bajo peso molecular, aromático o inorgánico, y respectivamente correspondientes bis-(benzosulfonil)-ureas, eventualmente en la forma de correspondientes sales.

340

9). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse benzosulfonamidas conteniendo el sustituyente R-CO de la fórmula



con N-ciclooctil- o N,N'-bis-ciclooctil-ureas y respectivamente N-ciclooctil-ureas aciladas en N', en las cuales el resto de acilo re-

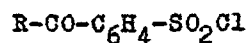


- 345 presenta un resto de ácido alifático de bajo peso molecular, aromático o inorgánico, y respectivamente con N-ciclooctil-ureas cuyo átomo N' puede contener como substituyente uno o dos restos de arilo eventualmente unidos entre sí por un enlace sencillo o por un miembro de puente.
- 350 10). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse por hidrólisis en las benzolsulfonilureas deseadas éteres de benzolsulfonil-isourea, benzolsulfonilguanidinas, o ácidos benzolsulfonil-parabánicos, todos estos compuestos conteniendo el substituyente R-CO.
- 355 11). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por substituirse de manera corriente el azufre con oxígeno en benzolsulfonil-tioureas que contienen el substituyente R-CO.
- 360 12). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por oxidarse en las benzolsulfonilureas deseadas benzolsulfenil- y respectivamente benzolsulfinilureas conteniendo el substituyente R-CO.
- 13). Procedimiento para la obtención de sales de benzolsulfonilureas conteniendo el substituyente R-CO de la fórmula I, caracterizado por transformarse mediante bases dichas ureas en las sales correspondientes.
- 365 14). Procedimiento para la obtención de preparados reductores del azúcar en sangre desprovistos de toda acción antibacteriana, caracterizado por dárseles a las benzolsulfonilureas conteniendo el substituyente R-CO de la fórmula I, en la cual R tiene el significado indicado, eventualmente en unión de un vehículo farmacéutico, una forma de administración terapéuticamente adecuada.
- 370 15). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por



289751

emplearse como materias iniciales benzolsulfocloruros conteniendo el sustituyente R-CO de la fórmula



375 obtenidos por diazotación de aminas correspondientemente substituidas de la fórmula $\text{R-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ y tratamiento de los compuestos de diazonio con anhídrido sulfuroso en presencia de sales de cobre, según Meerwein.

16). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOLSULFONILUREAS.

380 Esta Memoria consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Madrid, a 10 de Julio de 1963