

3 12475

312475



1963



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

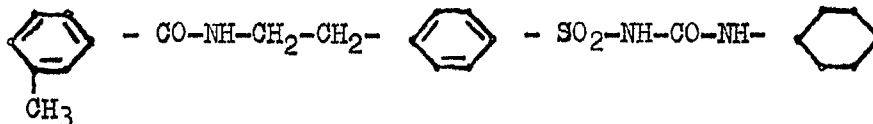
a favor de

FARBWERKE HOECHST. AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brünning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M)-Hoechst. (Republica Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-[4-(BETA-3-METIL-BENZAMIDO-ETIL)-BENCENOSULFONIL]-N'-CICLOHEXIL-UREA".

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a la N-[4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de la fórmula



así como a sales de esta bencenosulfonil-urea.

La preparación de esta bencenosulfonilurea se caracteriza porque

312475



10 a) se hace reaccionar ciclohexilamina o, eventualmente, sus sales,
con 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonilisocianato, éste-
res de ácidos 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonil-car-
bámicos, ésteres de ácidos 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosul-
fonil-tiocarbámicos, haluros de ácidos 4-(beta-3-metil-benzamido-
etil)-bencenosulfonil-carbámicos o 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-
15 bencenosulfonil-ureas.

b) se hace reaccionar 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-benceno-sul-
fonamida o sus sales con isocianato de ciclohexilo, ésteres de áci-
dos ciclohexilcarbámicos, ésteres de ácidos ciclohexil-tiocarbámi-
cos, haluros de ácidos ciclohexil-carbámicos o ciclohexil-ureas.

20 c) se hace reaccionar cloruro de 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)
-bencenosulfonilo con ciclohexilurea, éteres de ciclohexil-iso-
urea, éteres de ciclohexil-isotiourea o ácidos ciclohexil-para-
bámicos y los éteres de bencenosulfonilisourea o los éteres de
bencenosulfonilisotiourea o los ácidos bencenosulfonilparabáni-
cos obtenidos de este o de otro modo, se hidrolizan.

d) se sustituye el átomo de azufre por un átomo de oxígeno en
N-4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclo-
hexil-tiourea.

30 e) se oxida N-4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfenil-7-
N'-ciclohexilurea o la correspondiente bencenosulfinil-urea o

f) se introduce el resto 3-metil-benzoílo en N-4-(beta-amino-
etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexilurea, por acilación en uno
o varios pasos de reacción y los productos del procedimiento se
tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de
35 sales.

Los citados ésteres de ácidos benzolsulfonilcarbámicos o
ésteres de ácidos benzolsulfoniltiocarbámicos, pueden tener en

312475



40 el componente alcohólico un resto de alcohol inferior o un resto fenilo. Lo mismo vale para los ésteres de ácido ciclohexil carbámico o para los correspondientes ésteres de ácido monotiocarbámico.

Como haluros de ácido carbámico son apropiados en primer lugar los cloruros.

45 Las benzolsulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida para el procedimiento, pueden estar sin sustituir en el lado de la molécula de urea opuesto al grupo sulfonilo o bien pueden estar sustituidas por restos alcohol, preferentemente inferiores, o por restos arilo, una o dos veces, pudiendo los restos arilo, eventualmente, estar unidos entre sí
50 por un enlace químico o a través de un miembro de puente tal como $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ o $-S-$. En lugar de benzolsulfonilureas sustituidas de tal modo, pueden emplearse también N-benzosulfonil N'-acil-ureas correspondientes, que en el átomo de nitrógeno N' pueden estar además alcoholadas o ariladas y, también,
55 bis-benzosulfonil)-ureas. Por ejemplo, tales bis-(benzosulfonil)-ureas o N-benzosulfonil -N'-acilureas pueden tratarse con ciclohexilamina.

Las sales obtenidas se calientan a temperatura elevada, en especial a una superior a 100°C.

60 Es posible, además, partir de ciclohexilurea o de ciclohexil-acil-ureas de la fórmula $C_6H_{11}-NH-CO-NH-acilo$, donde acilo significa un resto de ácido alifático, preferiblemente de bajo peso molecular, o un resto de ácido aromático, o el grupo nitró, o de ciclohexilfenil-ureas o de ciclohexil-di-fenil-ureas de
65 las fórmulas $C_6H_{11}-NH-CO-NH-C_6H_5$ o $C_6H_{11}-NH-CO-N(C_6H_5)_2$, pudiendo los restos

312475

28



70 fenilo estar sustituidos así como unidos directamente entre sí o también a través de un miembro de puente, como -CH₂-, NH-, -O- o -S-, o de N,N'-diciclohexil-urea de la fórmula C₆H₁₁-NH-CO-NH-C₆H₁₁ y hacer reaccionar éstas con 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonamida.

75 La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en las benzolsulfoniltioureas correspondientemente sustituidas puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también por el empleo de agentes oxidantes como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio o ácido nítrico. Las tioureas pueden también ser desazufradas por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las amidinas o carbodiimidas de ácido cloro-fórmico obtenidas como fase intermedia pueden transformarse en las bencenosulfonilureas por medidas apropiadas, como saponificación o adición de agua.

80 Las formas de ejecución del procedimiento de acuerdo con el invento pueden variarse en general en lo que respecta a las condiciones de reacción, y ello en amplio sentido, adaptándose a las condiciones que se presenten en cada caso.

85 Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo empleando disolventes, a temperatura ambiente o incrementada.

90 El producto del procedimiento representa un valioso medicamento que se caracteriza por una intensa, y sobre todo prolongada, acción depresora del azúcar en sangre. Su acción depresora del azúcar en sangre pudo determinarse, por ejemplo, administrándolo a conejos y determinando el nivel de azúcar en sangre según el conocido método de Hagedorn-Jensen a través de un dilatado período de tiempo.

Así, por ejemplo, se averiguó que la N-4-(beta-3-metil-

312475



1965

- 95 benzamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, a una dosis de 0,1 mg/Kg, determina todavía una depresión claramente perceptible del nivel del azúcar en sangre, mientras que la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-n-butylurea no posee efecto a dosis inferiores a 25 mg/Kg.
- 100 La benzolsulfonilurea descrita debe servir de preferencia para la obtención de preparados administrables por vía oral con acción depresora del azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y puede aplicarse como tal o en la forma de sus sales o en presencia de sustancias que conduzcan a una formación de sal. Para la formación de sal pueden utilizarse, por
- 105 ejemplo: agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos, pero también bases orgánicas, especialmente bases nitrogenadas terciarias, con tal de que sean fisiológicamente compatibles.
- 110 Como preparados medicinales entran en consideración, preferiblemente, las tabletas que, además de los productos del procedimiento, contengan las usuales sustancias auxiliares y excipientes como talco, almidón, lactosa, goma tragacanto o estearato de magnesio.
- 115 Un preparado que contenga la benzolsulfonilurea descrita como sustancia activa, por ejemplo, una tableta o un polvo con o sin las adiciones mencionadas, es adecuado para ser puesto en forma dosificada. Como dosis ha de elegirse entonces una que sea adecuada a la actividad de la benzolsulfonilurea empleada y al efecto deseado. Adecuadamente, la dosis asciende por unidad a unos
- 120 0,5 a 100 mg preferiblemente 2 a 10 mg, pero pueden utilizarse también unidades de dosificación considerablemente por encima o por debajo de estos valores, las cuales han de dividirse o res-

28 AGO



312475

pectivamente de multiplicarse eventualmente antes de la aplicación.

125

Ejemplo 1

16,1 g de 4-beta-(3-metil-benzamido)-etil-bencenosulfona mida se disuelven en 25 ml de lejía sódica 2 N y 50 ml de acetona y, a 0-5°, con agitación recibe la adición a gotas de 6,3 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con mucha agua, se añade algo de metanol, se filtra y se acidifica el filtrado. La N-4-(beta-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea, después de recristalizar desde metanol, funde a 169-170°C.

130

135

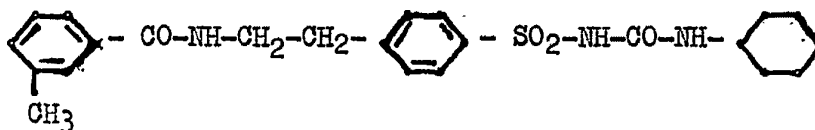
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania los días 19 de Octubre 1.963, 20 de Febrero 1.964, 21 de Mayo 1.964 y 26 de Junio 1.964, bajo los números F 41 042 IVb/12o, F 42 062 IVb/12o, F 42 933 IVb/12o y F 43 268 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

140

REIVINDICACIONES

1).- Un procedimiento para la preparación de N-4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexilurea de la fórmula

145



o sus sales, caracterizado porque

a) se hacen reaccionar ciclohexilamina o eventualmente sus sales con isocianato de 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-benceno-

312475 28



- 150 sulfonilo, ésteres de ácido 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-
-bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido 4-(beta-3-metil-
-benzamido-etil)-bencenosulfoniltiocarbámico, haluros de -
ácido 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonilcarbá-
mico o 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-benceno-sulfonilurea.
- 155 b) se hacen reaccionar 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-ben-
cenosulfonamida o sus sales con isocianato de ciclohexilo,
ésteres de ácido ciclohexilcarbámico, ésteres de ácido ci-
clohexiltiocarbámico, haluros de ácido ciclohexilcarbámico
o ciclohexilureas.
- 160 c) se hace reaccionar cloruro de 4-(beta-3-metil-benzamido-
etil)-benceno-sulfonilo con ciclohexilurea, éteres de ciclo
hexilisourea, éteres de ciclohexilisotiourea o ácidos ciclo
hexilparabánicos y se hidrolizan los éteres de bencenosulfo
nilisourea, éteres de bencenosulfonilisotiourea o ácidos
165 bencenosulfonilparabánicos, obtenidos de este o de otro modo.
- d) en N- $\left[$ 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosulfonil $\right]$ -
-N'-ciclohexil-tiourea, el átomo de azufre se sustituye por
un átomo de oxígeno.
- 170 e) se oxida N- $\left[$ 4-(beta-3-metil-benzamido-etil)-bencenosul-
fenil $\right]$ -N'-ciclohexil-urea o la correspondiente bencenosul-
finil-urea.
- f) se benzofila N- $\left[$ 4-(beta-3-metil-amino-etil)-bencenosulfo-
nil $\right]$ -N'-ciclohexilurea.
- 175 y eventualmente, los productos del procedimiento se tratan
con agentes alcalinos para la formación de sales.

312475

28 AGO



2).- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N° 74-(BETA-3-METILBENZAMIDO-ETIL)-BENCENOSULFONIL-7-N° CICLOHEXILUREA.

Esta Memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 30 de Abril de 1.965

bcu