



1967...

326227

326227

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

a favor de:

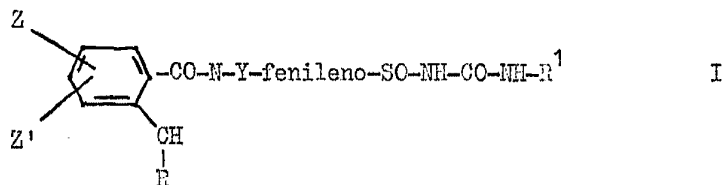
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (K) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS CON ACTIVIDAD DEPRESORA DEL AZUCAR EN SANGRE".

Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituye preparados farmacéuticos que contienen bencenosulfonil-ureas de la fórmula I

5



10

que, como sustancia, o en la forma de sus sales, poseen propiedades depresoras del azúcar en sangre y que se caracterizan por una disminución

326227



intensa y duradera del nivel de azúcar en sangre.

En la fórmula significan:

- R, hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior;
- Z, Z' hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior o halógeno, pudiendo ser Z y Z' iguales o diferentes;
- Y un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de C; y
- R¹ a) alcoholo, alqueno o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos de carbono;
- b) alcoxi alcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol sulfínico alcoholo con 4 a 8 átomos de carbono, de los cuales dos por lo menos pertenecen a la parte de alcoholeno del alcoxi alcoholo, alcoholmercapto alcoholo o alcohol sulfínico alcoholo;
- c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo;
- d) ciclohexil alcoholo inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo o ciclooctilmetilo;
- e) endoalcohol ciclohexilo, endoalcohol ciclohexenilo, endoalcohol ciclohexilmetilo o endoalcohol ciclohexenilmetilo con 1 - 2 átomos de carbono de endoalcoholeno;
- f) alcohol ciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior;
- g) cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono;
- h) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo;
- i) un anillo heterocíclico con 4-5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos, o
- k) un anillo heterocíclico con 4-5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre, así como con hasta dos dobles enlaces etilénicos, anillo unido al átomo de nitrógeno a través de un resto metileno, así como sales de las mencionadas bencenosulfonilureas.

En las definiciones que anteceden y en las siguientes, "alcoholo inferior" representa siempre un alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada. "Acilo inferior" significa un resto acilo (resto de ácido orgánico) con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente un resto alcancilo de cadena recta o ramificada de longitud de cadena correspondiente.

Por ejemplo, R¹ puede significar etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, amilo (pentilo) de cadena recta o ramificada,

326227



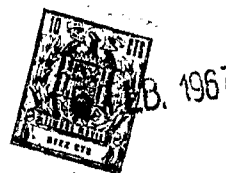
1967

50 hexilo, heptilo u octilo; los restos correspondientes a los mencionados
restos hidrocarburos con un doble enlace etilénico, como alilo, o crotilo,
y además, aquellos alcoholes con 2 - 8 átomos de carbono que lleven toda-
vía un grupo mercapto, como beta-mercaptoetilo o mercaptoalcoholes superio-
res. Además, R¹ puede significar, por ejemplo, gamma-metoxipropilo, delta-
metoxi-n-butilo, beta-etoxietilo, gamma-etoxipropilo, deltaetoxibutilo o
alcoholoxietilos, alcoholoxipropilos o alcoholoxibutilos superiores, así
como los grupos correspondientes que, en lugar del átomo de oxígeno, lle-
ven un átomo de azufre o el miembro -SO-. Además, pueden entrar en conside-
55 ración como R¹ bencilo, alfa-feniletilo, beta-feniletilo, alfa-, beta, o
gamma fenilpropilo o fenilbutilos.

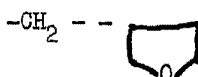
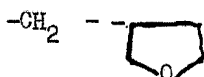
60 Se prefieren de modo especial, en el sentido del invento aquellos com-
puestos que, como R¹, contienen un resto hidrocarburo cicloalifático, even-
tualmente sustituido con alcohol o alcoxi o unido al átomo de nitrógeno
a través de alcoholeno. Como tales restos citaremos a modo de ejemplo el
ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclohexilo, etil
ciclohexilo, propil- e iso-propilciclohexilo, metoxiciclohexilo, etoxiciclo-
hexilo, propoxi- e isopropoxi-ciclohexilo, pudiendo estar los grupos al-
coholo o alcoxi en posiciones 2, 3 o, preferiblemente, 4 y ello tanto en po-
65 sición cis como también en posición trans, ciclohexilmetilo, alfa- o beta-
ciclohexiletilo, ciclohexilpropilos, endometilenciclohexilo (2,2,1-triciclo
heptilo), endoetilenciclohexilo (2,2,2-triciclooctilo), endometilenciclohe-
xenilo, endoetilenciclohexenilo, endometilenciclohexilmetilo, endoetilen-
ciclohexilmetilo, endometilenciclohexenilmetilo o endoetilenciclohexenil-
70 metilo, alfa- o beta-fenilciclopropilo así en la forma cis como también en
la forma trans.

75 Finalmente, son apropiados todavía como R¹ anillos heterocíclicos que,
además de 4 a 5 átomos de carbono pueden contener todavía 1 átomo de oxi-
geno o de azufre y hasta dos dobles enlaces y eventualmente pueden estar
unidos al átomo de nitrógeno vecino por un grupo metileno. Ejemplos de ta-
les anillos heterocíclicos son:



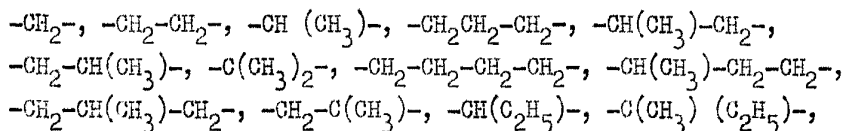


80



Como ejemplos para el miembro de puente Y-citaremos:

85



Ejemplos para los sustituyentes Z y Z' son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec. o butilo terc., los correspondientes restos alcoxi, flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose el cloro de entre los halógenos.

90

El resto fenileno designado "fenileno" en las fórmulas, está con preferencia sin sustituir, pero también puede estar sustituido una o más veces con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior.

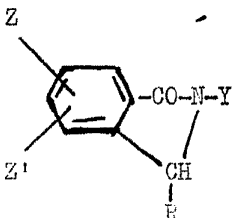
Puede llevar las partes restantes de la molécula en posición orto, meta o para entre sí, prefiriéndose la posición para.

95

Constituye además objeto del invento un procedimiento para la preparación de estas bencenosulfonilureas o de sus sales. El procedimiento está caracterizado porque

a) bencenosulfonil-isocianatos, -carbamatos, -tiocarbamatos, haluros de ácido bencenosulfonilcarbámico, o bencenosulfonilureas sustituidos con el grupo

100

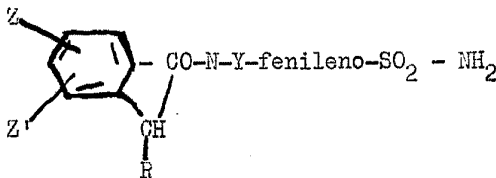


105

se hacen reaccionar con aminas sustituidas con K¹ o eventualmente con sus sales,

b) bencenosulfonamidas de la fórmula

110



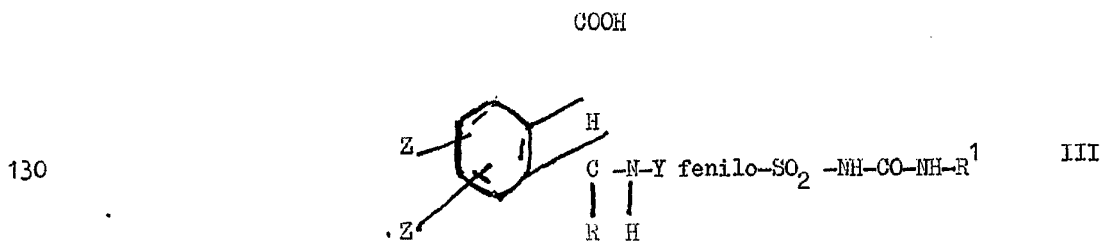
II

326227

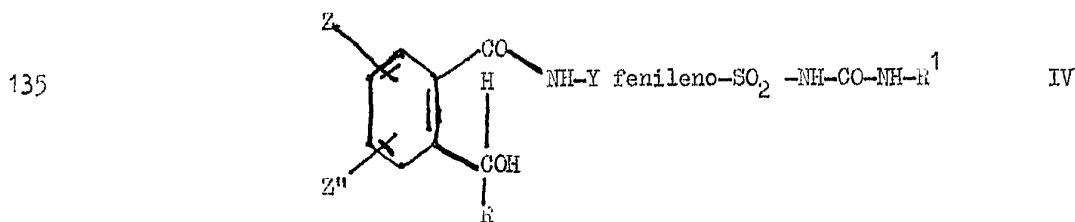


1967

- 115 o, eventualmente, sus sales se hacen reaccionar con isocianatos, carbamatos, tiocarbamatos, haluros de ácido carbámico o ureas sustituidos con R¹,
- c) haluros de bencenosulfonylo correspondientemente sustituidos se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas, éteres de isotioureas o ácidos parabánicos sustituidos con R¹ y se hidrolizan los éteres de bencenosulfonylisoureas, éteres de bencenosulfonylisotiurea, o ácidos bencenosulfonylparabánicos obtenidos de este modo o de otro modo.
- 120 d) en bencenosulfonyltioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre se permuta por un átomo de oxígeno,
- e) se oxidan bencenosulfonylureas o bencenosulfonylureas correspondientes,
- 125 f) en bencenosulfonylureas de la fórmula



o de la fórmula



140 se cierra el anillo de ftalimidino, pudiéndose realizar este proceso en varios pasos, eventualmente a través de derivados funcionales del grupo COOH o del grupo

$$\begin{array}{c} \text{-CH-OH} \\ | \\ \text{R} \end{array}$$

y los productos del procedimiento se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

326227



1967

145 De acuerdo con la naturaleza de los materiales de partida y de las condiciones de proceso, al realizar el procedimiento a) a e) el anillo de ftalimidino puede ser abierto de manera impremeditada. En tales casos, a continuación del procedimiento correspondiente, ha de realizarse la operación descrita en f) con el fin de cerrar de nuevo el anillo.

150 En lugar de los bencenosulfonilisocianatos pueden emplearse también productos de reacción de bencenosulfonilisocianatos con amidas de ácido como caprolactama o butirolactama y, además, con aminas débilmente básicas, como carbazoles.

155 Los mencionados ésteres del ácido bencenosulfonilcarbámico o del ácido bencenosulfoniltiocarbámico pueden tener en el componente alcohol un resto alcohilo de bajo peso molecular o un resto fenilo. Lo mismo es cierto para los carbamatos o los monotiocarbamatos sustituidos por R^1 . Bajo la expresión "resto alcohilo inferior o de bajo peso molecular" en el sentido del invento, debe entenderse en todos los casos uno con no más de 4 átomos de carbono.

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

165 Las bencenosulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida del procedimiento pueden estar sin sustituir en el lado de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo o pueden estar sustituidas una o dos veces por restos alcohilo preferiblemente inferiores o restos ari-
170 lo. En lugar de bencenosulfonilureas sustituidas de esta manera pueden emplearse también correspondientes N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas y también bis-(bencenosulfonil)-ureas. Por ejemplo, tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o N-bencenosulfonil-N'-acilureas pueden tratarse con aminas R^1-NH_2 y las sales obtenidas pueden calentarse a temperaturas aumentadas, en especial a temperaturas por encima de 100°C.

175 Es posible, además, partir de ureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH_2$ o de ureas aciladas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-acilo$, donde "acilo" significa un resto ácido alifático preferiblemente de bajo peso molecular, un resto aromático o el grupo nitro, o de fenilureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-C_6H_5$ o de difenilureas de la fórmula $R^1-NH-CO-N(C_6H_5)_2$, pudiendo estar los restos fenilo sustituidos así como unidos directamente o también por medio de un miembro de puente como $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ ó $-S-$ entre sí, o de ureas N,N-disus-

326227

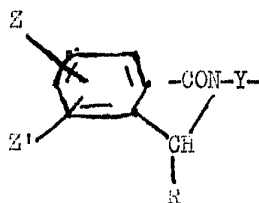


1967

180

tituidas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-R^1$ y hacerlas reaccionar con bencenosulfonamidas sustituidas con

185



190

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en las bencenosulfoniltiureas correspondientemente sustituidas pueden 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 sódico o ácido nitroso.

195

Las tiureas pueden también experimentar la separación del azufre por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las amidas o carbodiimidas de ácido cloro-fórmico obtenidas como productos intermedios pueden transformarse, gracias a medidas apropiadas, como saponificación o adición de agua, en las bencenosulfonilureas.

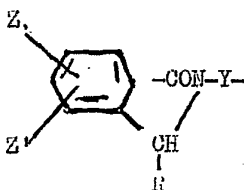
200

El cierre del anillo para formar el compuesto ftalimidino, partiendo de los compuestos de la fórmula III o IV, puede realizarse, por ejemplo, por calentamiento de este compuesto a temperaturas aumentadas.

205

Las formas de realización del procedimiento de acuerdo con el invento pueden, en general, en lo que respecta a las condiciones de la reacción, variar dentro del amplio límite y adaptarse a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden realizarse empleando disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura incrementada.

210

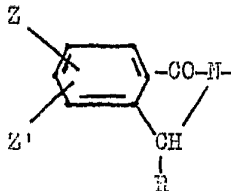


326227



Como ejemplos para el componente

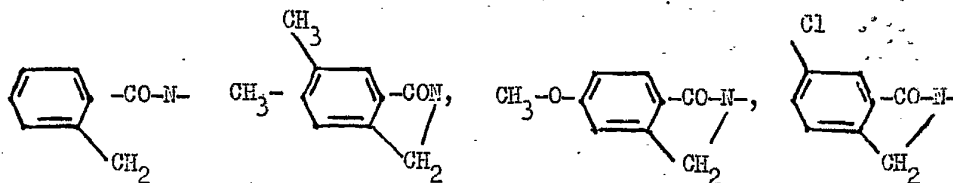
215



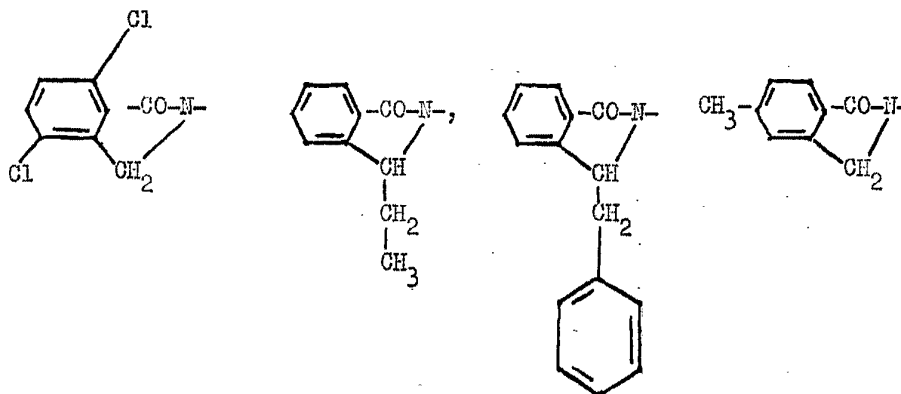
220

de esta fórmula citaremos los siguientes, sin pretender por ello que tal cita sea completa:

225



230



235

La acción depresora del azúcar en sangre de los derivados de bencenosulfonilurea descritos pudo comprobarse agregándose al alimento para conejos en dosis de 10 mg/Kg de peso corporal y determinando el valor del azúcar en sangre según el conocido método de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador, a través de un prolongado período de tiempo.

240

Así, por ejemplo, se averiguó que 10 mg/Kg de N-[4-(beta-ftalimidino-alfa-metil-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, al cabo de 3 horas, determinaron una disminución de 14% del azúcar en sangre, al paso que la co-

326227



B. 1967

245 nocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, con una dosis de menos de 25 mg/Kg, en conejos, no provocaba ya disminución alguna del nivel del azúcar en sangre.

250 La intensa actividad de los productos del procedimiento es particularmente perceptible si se disminuye más la dosis. Si se administra la N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea a una dosis de 2 mg/Kg a conejos, puede comprobarse todavía una clara disminución del azúcar en sangre (-17%).

255 Los productos del procedimiento servirán preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral con actividad depresora del azúcar en sangre para el tratamiento de diabetes mellitus y pueden aplicarse como tales o en la forma de sus sales o en presencia de sustancias que conduzcan a una formación de sal. Para la formación de sales pueden utilizarse, por ejemplo: agentes alcalinos, tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos.

260 Como preparados medicinales entran preferiblemente en consideración las tabletas que, además de los productos del procedimiento, contengan las usuales sustancias auxiliares y recipientes, como talco, féculas, lactosa, goma tragacanto o estearato de magnesio.

265 Un preparado que contenga como sustancia activa las bencenosulfonil-ureas descritas, por ejemplo, una tableta o un polvo con o sin las adiciones citadas, se lleva adecuadamente a una forma dosificada apropiada. Como dosis ha de elegirse a este respecto una que se adapte a la actividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis por unidad asciende a unos 0,5 a 100 mg. preferiblemente de 2 a 10 mg., pero pueden también emplearse unidades de dosificación considerablemente superiores o inferiores que, en su caso, han de dividirse o multiplicarse, respectivamente, antes de su aplicación.

270 Ejemplo 1

N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

275 a) 53,6 g de ftalida se disuelven en 500 ml de xileno. Con agitación se añaden 88,8 g de 4-(beta-aminoetil)-bencenosulfonamida de sodio. Se calienta durante 30 minutos a ebullición y se añaden entonces a gotas 24 g de ácido acético glacial. A continuación se expulsa el xileno por destilación. El residuo obtenido se disuelve en lejía de sosa cáustica 1N,

326227



Feb. 1967

- 280 la solución se clarifica con carbón y se acidifica después de la filtración. Se obtiene con buen rendimiento un precipitado de 4-(beta-
hidroximetil-benzamidoetil)-bencenosulfonamida, que se filtra con succión, se lava con agua y se seca. La sustancia funde a 163-165°C.
- b) Por calentamiento durante hora y media a unos 200°C., enfriamiento del material de la reacción y recristalización desde metanol, se obtiene, a partir de la sustancia preparada según a), con buen rendimiento, 4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonamida, que tiene un p. de f. de 251 a 253°C.
- 285
- c) 15 g de la sulfonamida obtenida según b) se ponen en suspensión en 250 ml de acetona. Se agita, se añaden 13 g de carbonato potásico seco y molido y se calienta durante 1 hora a ebullición. Con agitación y calentamiento continuados, se añaden ahora a gotas 6,3 g de isocianato de ciclohexilo. Al cabo de una ebullición de 6 horas, se detiene la reacción, se expulsa el disolvente por destilación a vacío, se recoge el residuo en agua, se filtra después de tratamiento con carbón y se acidifica. Se obtiene con buen rendimiento un precipitado de N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea. La sustancia funde, después de recristalizar desde metanol, a 213-215°C.
- 290
- 295

Ejemplo 2

N-[4-(beta-ftalimidino-alfa-metil-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

- 300 a) 20 g de 4-(beta-ftalimidino-alfa-metil-etil)-bencenosulfonamida, obtenida a partir de anhídrido del ácido ftálico y 4-(alfa-metil-beta-aminoetil)-benceno-4-sulfonamida, se disuelven en 280 ml de etanol. Se añaden 210 ml de ácido clorhídrico concentrado y 42 g de granalla de cinc. Después de calentamiento durante 3 horas de la carga a temperatura de ebullición, se diluye con agua. Se filtra con succión el precipitado obtenido de beta-(ftalimidino-alfa-metil-etil)-bencenosulfonamida, se lava la sustancia con agua y se seca. P. de f. 244-247°C.
- 305
- b) 11 g de la sulfonamida obtenida según a) se ponen en suspensión 250 ml de acetona. Se añaden 8,7 g de carbonato potásico y se calienta con agitación durante 1 hora a reflujo a ebullición. Después de añadir 4 g de isocianato de ciclohexilo, la carga se mantiene durante 5 1/2 horas a temperatura de ebullición con simultánea agitación. La acetona es des-
- 310

326227



6. 1961

315 tilada, el residuo es disuelto en agua. La solución se clarifica con carbón y el filtrado es acidificado. Se obtiene con buen rendimiento un precipitado cristalizado de $N-\sqrt[4]{4}-(\text{beta-ftalimidino-alfa-metil-etil})-\text{bencenosulfonil}-N'-\text{ciclohexil-urea}$ que se filtra con succión y se recrystaliza desde metanol. La sustancia funde a $198-200^{\circ}$.

320 De modo análogo, partiendo de $4-(\text{beta-ftalimidino-alfa-metil-etil})-\text{bencenosulfonamida}$ e isocianato de butilo, se obtiene la $N-\sqrt[4]{4}-(\text{beta-ftalimidino-alfa-metil-etil})-\text{bencenosulfonil}-N'-\text{butil-urea}$, de p. de f. $166-168^{\circ}\text{C}$. (desde metanol).

Ejemplo 3

$N-\sqrt[4]{4}-(\text{beta-ftalimidino-etil})-\text{bencenosulfonil}-N'-\text{ciclohexil-urea}$.

325 a) 27 g de ftalida se disuelven en 200 ml de xileno. Con agitación, se añaden 44,4 g de $4-(\text{beta-aminoetil})-\text{bencenosulfonamida}$ de sodio. Se calienta a ebullición durante 30 minutos, se añaden a gotas 12 g de ácido acético glacial y se agita hora y media a la temperatura de ebullición. El residuo que se obtiene después de expulsar el disolvente bajo vacío se disuelve en lejía de sosa cáustica 1n. Se filtra empleando carbón y se acidifica el filtrado. Se obtiene un precipitado cristalizado de $4-(\text{beta-o-hidroximetil-benzamidoetil})-\text{bencenosulfonamida}$, que se filtra con succión, se lava con agua y se seca. La sustancia funde a $161-163^{\circ}$.

330 b) 7 g de la sulfonamida obtenida en a) se disuelven en 10 ml. de lejía de sosa cáustica 2N. Después de añadir 50 ml de acetona, se enfría hasta unos 0° y se añaden con agitación 2,5 g de isocianato de ciclohexilo. A continuación se agita la carga durante 2 horas a la temperatura ambiente y se diluye con agua. Se filtra y se acidifica el filtrado. Se obtiene un precipitado cristalizado, que se filtra con succión, se lava con agua y se recrystaliza desde metanol-dimetilformamida. El producto
335 obtenido, la $N-\sqrt[4]{4}-(\text{beta-ftalimidino-etil})-\text{bencenosulfonil}-N'-\text{ciclohexil-urea}$, funde a $213-215^{\circ}$ y, con la sustancia obtenida según el ejemplo 1,
340 no da depresión del punto de fusión.

Ejemplo 4

$N-\sqrt[4]{4}-(\text{beta-ftalimidino-etil})-\text{bencenosulfonil}-N'-\text{ciclohexil-urea}$.

345 a) 4,57 g de $N-\sqrt[4]{4}-(\text{beta-ftalimidino-etil})-\text{bencenosulfonil}-N'-\text{ciclohexil-tiourea}$ se disuelven en 250 ml de metanol. Se añade, con agitación, una

326227



1967

350 suspensión de 2,2 g de óxido de mercurio en 50 ml de metanol y se calienta durante tres horas y media continuando la agitación a unos 60°. Después de enfriar, la solución se filtra y se concentra. La solución metanólica concentrada obtenida recibe la adición de agua con precaución, obteniéndose un precipitado cristalizado de éster metílico de N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-isourea. La sustancia funde, después de recrystalizar desde metanol, a 139-141°.

355 b) 0,4 g del éster metílico de isourea obtenido en a) se calientan sobre baño de vapor con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 5 minutos. Se enfría, se filtran con succión los cristales obtenidos y se lavan con agua. Después de recrystalizar desde metanol se obtiene con buen rendimiento la N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 213-215°.

360

Ejemplo 5

N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

365

0,2 g de éster metílico de ácido N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-carbámico (obtenido por reacción de 4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonamida y éster metílico de ácido cloro-fórmico en acetona en presencia de carbonato potásico, p. de f. 228-231°C. se suspenden en 150 ml de dioxano. Después de añadir 1,1 g de ciclohexilamina se calienta durante hora y media a reflujo a ebullición. A continuación, se expulsa el disolvente bajo vacío y el residuo obtenido se recrystaliza desde metanol. Para la purificación, se recoge en amoníaco acuoso diluido, se filtra y se acidifica el filtrado. El precipitado obtenido de N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, después de recrystalizar desde metanol, funde a 213-215°.

370

375

Ejemplo 6

N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

380

a) 21,6 g de 4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonamida se disuelven en 200 ml de etanol. Sacudiendo, se añade una solución de 11,4 g de cianato potásico en 15 ml de agua. Se calienta durante 4 horas sobre el baño de vapor a reflujo a ebullición y se expulsa luego por desti-

326227



1967

385 lación el alcohol disolvente en su mayor parte. El residuo obtenido se disuelve en agua. La solución se filtra y se acidifica. El precipitado obtenido se recoge en amoníaco diluido aprox. al 1%. Después de acidificar, se obtiene un cristalizado de N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-benceno-sulfonil]-urea. La sustancia, después de recrystalizar desde una mezcla de metanol-dimetil-formamida, funde a 220-222° (desc.).

390 b) 3,6 g de la urea obtenida en a) se ponen en suspensión en 100 ml de tolueno. Después de añadir 0,66 g de ácido acético glacial y 1,1 g de ciclohexilamina, se calienta durante tres horas y media en el baño de aceite a reflujo a ebullición. Se deja enfriar y reposar durante la noche. A la mañana siguiente, se filtra con succión el precipitado separado por cristalización, se lava con éter diisopropílico y agua y se recrystaliza desde una mezcla de metanol/dimetilformamida. La N-[4-(beta-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea así obtenida con buen rendimiento, funde a 213-215°C.

395

Ejemplo 7

N-[4-(beta-5-cloro-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

400 11,7 g de 4-(beta-5-cloro-ftalimidino-etil)bencenosulfonamida (preparada por reducción del correspondiente derivado de ftalimida, p. de f. 176-178°) y 9,2 g de carbonato potásico se calientan a ebullición en 150 ml de acetona durante 1 hora con agitación. A continuación se añaden a gotas 4,2 g de isocianato de ciclohexilo y se continúa la agitación y el calentamiento durante 4 horas más. Después de concentrar al vacío, el residuo obtenido recibe la adición de ácido clorhídrico diluido y la papilla

405 cristalina que se filtra con succión. La sustancia se disuelve en amoníaco al 1% aprox.; el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se obtiene con buen rendimiento la N-[4-(beta-5-cloro-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea. La sustancia funde, después de recrystalizar desde isopropanol, a 151-153°C.

410 De modo análogo se obtiene, a partir de la misma bencenosulfonamida y de isocianato de 4-metil-ciclohexilo, la N-[4-(beta-5-cloro-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea con un p. de f. de 134-136°C. después de recrystalización desde metanol y, empleando isocianato de n-butilo, la N-[4-(beta-5-cloro-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]-

415 N'-butil-urea. La sustancia funde a 160-162° después de recrystalización

326227



1967

desde isopropanol.

Ejemplo 8

$N-\sqrt[4]{4}$ -(ftalimidino-metil)-bencenosulfonil]- N' -ciclohexil-urea.

420 15 g de 4-(ftalimidino-metil)-bencenosulfonamida (obtenida a partir de ftalimidino-metil-benceno por clorosulfuración y reacción del cloruro de ácido sulfónico obtenido como producto intermedio con amoníaco, p. de f. 228-230° o de 4-ftalimidino-metil-benceno-sulfonamida por reducción con granalla de cinc y ácido clorhídrico concentrado en etanol) se hacen hervir a reflujo en 250 ml de acetona en presencia de 13,8 g de carbonato potásico, con simultánea agitación. A continuación se añaden a gotas, a la temperatura de ebullición de la acetona, prosiguiendo la agitación, 6,3 g de isocianato de ciclohexilo y se continúan la agitación y la ebullición durante 6 horas. Después de reposo durante la noche se filtra con succión y la mezcla de sales obtenida se disuelve en agua. La solución
425 se filtra. Por acidificación se obtiene con buen rendimiento un precipitado cristalizado de $N-\sqrt[4]{4}$ -(ftalimidinometil)-bencenosulfonil]- N' -ciclohexil-urea de p. de f. 203-205° después de recristalización desde metanol.
430

435 De modo análogo, a partir de 4-(ftalimidino-metil)-bencenosulfonamida y de isocianato de 4-metil-ciclohexilo, se obtiene la $N-\sqrt[4]{4}$ -(ftalimidino-metil)-bencenosulfonil]- N' -(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 191-193° (desde metanol).

Ejemplo 9

$N-\sqrt[4]{4}$ -(beta-3-etil-ftalimidino-etil)-bencenosulfonil]- N' -ciclohexil-urea.

440 7,6 g de 4-(beta-3-etil-ftalimidino-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 215-217°, preparada a partir de 2-beta-feniletíl-3-etil-ftalimidina por sulfocloración y reacción con amoníaco) y 6,2 g de carbonato potásico se añaden a 100 ml de acetona. La carga se calienta durante 1 hora con agitación y a reflujo a ebullición. A continuación se añaden a gotas 2,8 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 3 horas a temperatura de ebullición. Se disuelve en agua, se filtra la solución y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. El precipitado cristalizado obtenido se filtra con succión y se recoge en amoníaco al 1%. Al acidificar con ácido acético, se obtiene con buen rendimiento la $N-\sqrt[4]{4}$ -(beta-3-etil-ftalimidino-etil)-benceno-sulfonil]- N' -ciclohexil-urea de p. de f.
445
450 105-107°.

326227

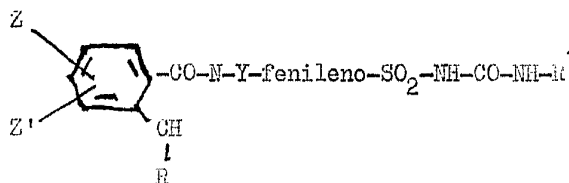


1967

455 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania el 30 de Julio de 1.964 bajo el número F 43 614 IVd/12p, y en Luxemburgo el 13 de Enero de 1.965 bajo el número 47 776, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

460 1). Un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos con actividad depresora del azúcar en sangre apropiados para el tratamiento oral de la diabetes mellitus, caracterizado porque en tales preparados están contenidas bencenosulfonilureas de la fórmula



465

donde

- R significa hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior
- Z, Z' significan hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, pudiendo Z y Z' ser iguales o diferentes,
- 470 Y significa un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y
- R¹ significa
 - a) alcoholo, alqueno o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos de carbono
 - b) 475 alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholulfonilalcoholo con 4 a 8 átomos de carbono, de los cuales dos por lo menos pertenecen a la parte de alcoholeno del alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholulfonilalcoholo,
 - c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo
 - d) 480 ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo o ciclooctilmetilo,

326227



1967

- 485 e) endoalcohilenciclohexilo, endoalcohilenciclohexenilo, endoalco
hilenciclohexilmetilo o endoalcohilenciclohexenilmetilo con 1 a
2 átomos de carbono de endoalcoholeno,
f) alcoholciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
490 g) cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono
h) ciclohexenilmetilo, ciclohexenilo,
i) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de
oxígeno o de azufre así como con hasta dos dobles enlaces etilén-
cos o
495 k) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de
oxígeno o de azufre así como con hasta dos dobles enlaces etilén-
cos, anillo unido a través de un resto metileno con el átomo de ni-
trógeno,
o sus sales no tóxicas con la cantidad necesaria de soportes adecuados y
495 en unidades de dosificación de 0,5 - 100 mg, referidos a la substancia
activa.
2): "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS CON
ACTIVIDAD DEPRESORA DEL AZUCAR EN SANGRE".

500 Esta Memoria consta de 16 hojas foliadas y mecanografiadas por un
sólo lado de sus caras.

Madrid, 30 de Abril de 1966