

Fw 4648



1967

328316

3 283 16

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

a favor de:

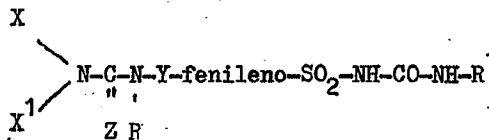
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS DE EFECTO REDUCTOR DEL AZUCAR EN SANGRE".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne a la obtención de preparados farmacéuticos de efecto reductor del azúcar en sangre, adecuados para el tratamiento oral de la Diabetes mellitus, conteniendo tales preparados benzolsulfonilureas de la fórmula

5



donde significan:

Z oxígeno o azufre,

**POOR
QUALITY**

328316



- 10 R hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior,
R¹ a) alquilo o alqueno con 2 - 8 átomos de carbono,
b) fenilalquilo inferior,
c) ciclohexilalquilo inferior,
d) endoalquilenciclohexilo, endoalquilenciclohexenilo, endoalquilen
15 ciclohexilmetilo o endoalquilenciclohexenilmetilo con 1 - 2 áto-
mos de carbono en el endoalquilen,
e) alquilciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
f) cicloalquilo con 5 - 8 átomos de carbono,
g) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo,
20 Y una cadena de hidrocarburo con 1 - 4 átomos de carbono,
X y X¹ cada uno hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo
los restos de alquilo también formar, con el átomo de nitrógeno,
un anillo heterocíclico saturado, cicloalquilo con 5 a 8 átomos de
carbono, ciclohexilalquilo inferior, alquilciclohexilo inferior,
25 fenilo, fenilalquilo inferior, pudiendo estar sustituido cada vez
el resto de fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior halógeno,
CF₃ o NO₂ y pudiendo ser iguales o distintos X y X',

así como las sales de las benzolsulfonilureas mencionadas.

30 En las definiciones anteriores y en las que siguen, "alquilo inferior"
significa siempre un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o
ramificada.

De acuerdo con las definiciones anteriores, R puede significar por
ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo,
bencilo, alfa- o beta-feniletilo, alfa-beta- o gama-fenilpropilo. Los com-
35 puestos en los que R representa metilo o bencilo, y precisamente aquellos en
los que R significa hidrógeno, son preferidos.

R¹ puede significar, por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
isobutilo, butilo secundario, amilo en cadena recta o ramificada (pentilo,
hexilo, heptilo u octilo, así como los restos correspondientes a los restos
mencionados de hidrocarburo con un doble enlace etilénico, como alilo o
40 crotilo. Además, son de considerar como R¹ bencilo, alfa-feniletilo, be-
ta-feniletilo, alfa-, beta- o gama-fenilpropilo o fenilbutilo.

Según la invención, son particularmente preferidos aquellos compuestos

328316



45 que contienen como R¹ un resto de hidrocarburo cicloalifático, eventual-
 mente sustituido por alquilo o enlazado a través de alquileo con el átomo
 de nitrógeno. Como tales restos mencionense, por ejemplo, el ciclopentilo,
 ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo,
 propilo- e isopropilciclohexilo, pudiendo los grupos alquilo encontrarse
 50 preferiblemente en posición 4 y tanto en posición cis como en posición
 trans, ciclohexilmetilo, alfa- o beta-ciclohexiletilo, endometilenciclohexi-
 lo (2,2,1-tricicloheptilo), endoetilenciclohexilo (2,2,2-triciclooctilo),
 endometilenciclohexenilo, endoetilenciclohexilmetilo, endometilenciclo-
 hexenilmetilo o endoetilenciclohexenilmetilo.

55 X y X¹ son, por definición, iguales o distintos. La invención se re-
 fiere especialmente a los compuestos en los cuales X y X¹ representan res-
 tos de alquilo con 1 a 6 átomos de C, que pueden ser rectos o ramificados,
 saturados o sin saturar. Ambos restos X y X¹ pueden también representar,
 juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico, y precisa-
 mente un anillo con 5-6 miembros. Además, son preferidos los compuestos en
 60 los cuales X representa hidrógeno y X¹ representa alquilo con 1 a 6 átomos
 de C, cicloalquilo, fenilalquilo inferior o fenilo, pudiendo a su vez un
 resto de fenilo presente estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi,
 halógeno, -CF₃ o el grupo nítrico. Cuando X y X¹ representan fenilo, los
 dos restos de fenilo pueden también estar enlazados por un simple enlace
 65 y respectivamente por elementos de puente, como -CH₂-, -NH-, -O- o -S-.

Y representa un resto de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono que
 puede ser de cadena recta o ramificada. Como ejemplos mencionense:

70 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃), -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-,
 -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-,
 -C(CH₃)(C₂H₅)-

Z puede representar tanto un átomo de oxígeno como un átomo de azufre,
 siendo preferido el átomo de oxígeno.

75 El resto de fenileno indicado en la fórmula con -fenilen- está pre-
 feriblemente sin sustituir, pero puede también estar sustituido de manera
 sencilla o múltiple por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior. Puede
 llevar las partes restantes de la molécula en posición recíproca o-, m- o
 p, siendo preferida la posición p.



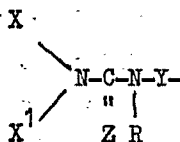
328316

La obtención de las benzolsulfonilureas mencionadas puede verificarse por distintos métodos empleados en general para la obtención de compuestos de esta clase. Así, pueden

80

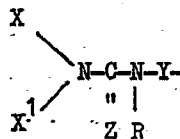
a) hacerse reaccionar aminas de la fórmula R^1NH_2 , o eventualmente sus sales, con benzolsulfonilisocianatos, ésteres de ácido benzolsulfonilcarbámico, ésteres de ácido benzolsulfoniltiocarbámico, halogenuros de ácido benzolsulfonilcarbámico o benzolsulfonilureas que lleven el sustituyente

85



b) hacerse reaccionar benzolsulfonamidas que lleven el sustituyente

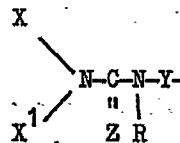
90



o sus sales con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiocarbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas, todos llevando el sustituyente R_1

95

c) hacerse reaccionar cloruros de benzolsulfonilo que lleven el sustituyente



100

con ureas, ésteres de isourea, ésteres de isotiourea o ácidos parabánicos, todos llevando el sustituyente R_1 e hidrolizarse los ésteres de benzolsulfonilisourea, ésteres de benzolsulfonilisotiourea o ácidos benzolsulfonilparabánicos obtenidos así o por otro procedimiento,

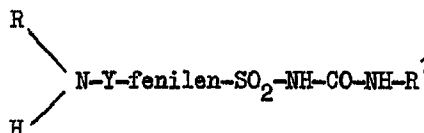
328316



ABR. 1967

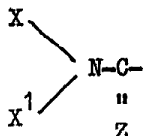
- 105 d) sustituirse en correspondientes benzolsulfoniltiureas el átomo de azufre y respectivamente los dos átomos de azufre por completo o en parte, con átomos de oxígeno,
- e) oxidarse benzolsulfenil- o benzolsulfinilureas sustituidas de manera correspondiente,
- f) introducirse en benzolsulfonilureas de la fórmula

110



con uno o varios grados de reacción, el resto

115



y tratarse eventualmente con medios alcalinos los productos del procedimiento para la formación de sales.

120 Según la naturaleza de los miembros X, X¹ y R, será inadecuado en casos aislados uno u otro de los mencionados procedimientos para la obtención de los compuestos individuales que caen bajo la fórmula general. Tales casos, relativamente raros, pueden ser conocidos con facilidad por el técnico, y en ellos no presenta dificultad alguna el empleo conveniente de otro de los procedimientos de síntesis descritos.

125

Los mencionados ésteres de ácido benzolsulfonil-carbámico y respectivamente ésteres de ácido benzolsulfonil-tiocarbámico pueden poseer en el componente alcohólico un resto de alquilo inferior o un resto de fenilo. Lo mismo vale para los ésteres de ácido carbámico y respectivamente los ésteres correspondientes de ácido monotiocarbámico, sustituidos por R¹.

130

Como halogenuros de ácido carbámico son adecuados, en primer lugar, los cloruros.

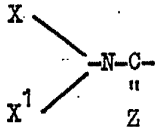
Las benzolsulfonilureas que son de considerar como materias primas del procedimiento (a) pueden estar sin sustituir del lado del resto de



ABR. 1967.

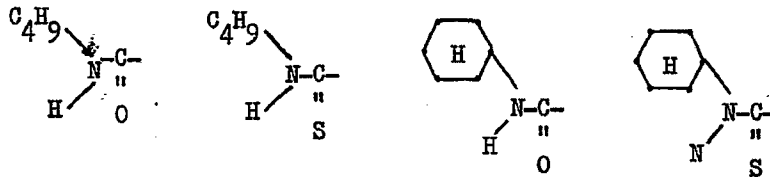
328316

195

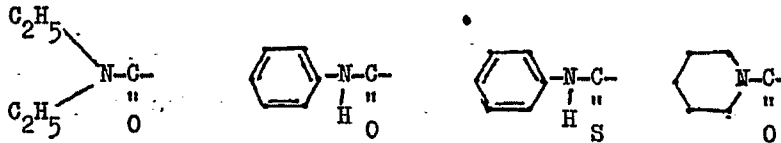


de esta fórmula, son de considerar:

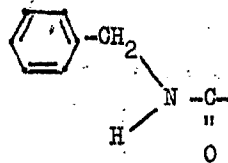
200



205



210



215

Los derivados de benzolsulfonil-urea obtenibles por el procedimiento de la invención constituyen valiosos medicamentos que se distinguen por su efecto reductor del azúcar en sangre intenso y sobre todo duradero. Su efecto reductor del azúcar en sangre pudo ser comprobado, por ejemplo, en el conejo, administrándole los productos del procedimiento en las dosis corrientes de 400 mg/kg y determinando el valor del azúcar en sangre por el conocido método de Hagedorn-Jensen durante un tiempo prolongado.

220

Así se comprobó, por ejemplo, que la N-[4-(beta-n-butilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea provoca una reducción máxima del azúcar en sangre (medida a las 6 horas) del 22%. A las 24 horas, dicha reducción sigue siendo del 16%. Mediante la administración de N-[4-(beta-butilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, se reduce a lo sumo del 32% el nivel del azúcar en sangre, siendo a las 24 horas todavía del

328316 12 A



225 32% dicha reducción. Por el contrario, en el ensayo comparativo, la
N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-butil-urea, conocida como antidiabético
oral y empleada mundialmente como medicamento, provocaba, es verdad,
una reducción máxima del azúcar en sangre del 40% en la dosis indicada
anteriormente, pero dicha reducción había retrocedido a 0 a las 24 ho-
230 ras. Después de la administración de la dosis considerablemente infe-
rior de 10 mg/kg de conejo, que permite una determinación más diferen-
ciada del efecto reductor del azúcar en sangre y que se aproxima más a
la dosis terapéutica, se comprobó que la N-[4-(beta-butylureido-etil)-
benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea provoca a las 3 horas una reducción
del azúcar en sangre del 15% y que la nueva N-[4-(beta-butylureido-etil)-
235 benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea provoca todavía una reduc-
ción del 13% a las 3 horas, mientras que el efecto reductor del azúcar
en sangre de la conocida N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, ad-
ministrada en la misma dosis, es igual a 0.

240 El intenso efecto de los productos del procedimiento resulta de ma-
nera particularmente clara cuando se reduce la dosis. Si se administran
la N-[4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea o la
N-[4-(beta-fenilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea
o la N-[4-(beta-N,N-dietil-ureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-
245 urea o la N-[4-(beta-N,N-dietil-ureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-4-metil
ciclohexil-urea en dosis de 1 mg/kg a conejos, sigue comprobándose toda-
vía una clara reducción del azúcar en sangre, mientras que la ya mencio-
nada N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea no surte ya efecto alguno
a una dosis inferior a 25 mg/kg en el conejo.

Ejemplo 1

250 N-[4-(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.
a) Se disuelven en 200 ml de acetona 7,9 g de 4-(beta-isobutil-tioureido-
etil)-benzolsulfonamida (obtenidos por transformación de cantidades mola-
res de 4-(beta-aminoetil)-benzolsulfonamida con aceite de mostaza isobuti-
lico en acetona en presencia de una cantidad molar de solución de sosa
255 cáustica, punto de fusión 184-186° C.). Se añaden 6,9 g de carbonato de
potasio y se calienta 1 hora agitando y con reflujo hasta la ebullición.
A continuación, se añaden 3,2 g de ciclohexil-isocianato y se sigue agi-
tando durante 4 horas a temperatura de ebullición. Se concentra en el

328316



260 vacío, se disuelven en agua el residuo obtenido, se filtra y se acidifica el filtrado. Para la purificación, se disuelven la N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea en bruto en aprox. 1% de amoníaco y se vuelve a precipitar en el filtrado de dicha solución. La sustancia, previa recristalización, funde en etanol a 166-168^o C.

265 b) α) Se disuelven en una mezcla de 150 ml de metanol y 40 ml de dioxano, 2,5 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea (obtenidos por transformación de 4-(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonamida con aceite de mostaza ciclohexílico mediante un calentamiento de varias horas en acetona en presencia de carbonato de potasio, punto de fusión 178-181^o C. en etanol). Se añaden 3 g de óxido de mercurio y una punta de espátula de carbonato de potasio y se agita durante 6 horas con simultáneo calentamiento a 35^oC. Se separa del sulfuro de mercurio que se ha formado mediante filtración por aspiración y se concentra en vacío. Se disuelve en metanol el residuo obtenido. Después de clarificar con carbón y filtrar, se obtiene mediante rociado con agua un precipitado cristalino de éter metílico de N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-isourea, que, previa filtración por aspiración y secado, funde a 118-120^o C.

270 β) Se vierte ácido clorhídrico concentrado sobre una muestra de éter metílico de la N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-ureidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea así obtenido. Se calienta sobre baño de vapor, poniéndose el cristalizado primero untuoso y luego nuevamente cristalino. Previa recristalización en etanol, se obtiene un producto de punto de fusión 166-168^o C. que resulta idéntico a la N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea obtenida según α).

275 Ejemplo 2

280 N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

285 Se disuelven en 15 ml de solución de sosa cáustica 1n 0,5 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea (obtenidos según el Ejemplo 1 b) α). Se añaden 2 ml de agua oxigenada al 30% y se calienta durante 5 minutos sobre baño de vapor. Previa dilución con agua y acidificación, se obtiene un cristalizado de N- $\sqrt{4}$ -(beta-isobutil-ureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 196-

290



328316

198° C.

295 Se obtiene el mismo compuesto mediante desulfuración de N-[4-(beta-isobutil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, con agua oxigenada.

Ejemplo 3

N-[4-(beta-N,N-difenil-ureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans).

300 Análogamente al Ejemplo 1 a), se obtiene partiendo de 4-(beta-N,N-difenil-ureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 196-198° C.) y 4-metil-ciclohexil-isocianato (trans), por calentamiento en acetona en presencia de carbonato de potasio la N-[4-(beta-N,N-difenilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 197-199° C. (en metanol/dioxano).

305

Ejemplo 4

N-[4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

310 Se disuelven 14,9 g de 4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 120-122° C. en 25 ml de solución de sosa cáustica 2n y 50 ml de acetona y se adicionan a gotas a 0-5° C., agitando, con 6,3 g de ciclohexilisocianato. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua, se filtra y se acidifica el filtrado. La N-[4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, que se obtiene en forma cristalina, funde previa recristalización en metanol/dimetilformamida a 190-192° C.

315

Análogamente, se obtiene la N-[4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 181-182° C. (en metanol/dimetilformamida), la N-[4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea, de punto de fusión 166-168° C. (en metanol), y la

320

N-[4-(beta-butylureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 179-181° C. (en metanol).

325

Análogamente, se obtienen partiendo de la 4-(beta-ciclohexil-ureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 200-202°), la N-[4-(beta-ciclohexil-ureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 209-210° C. (en dimetilformamida/agua), la N-[4-(ciclohexilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de



328316

- fusión 195-197° C. (en dimetilformamida/agua), la
- N-[4-(beta-ciclohexilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea, de punto de fusión 196° C. (en metanol), y la
- 330 N-[4-(beta-ciclohexilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 195° C. (en dimetilformamida/agua);
- Partiendo de la 4-(beta-fenilureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 188-189° C.), se obtiene la
- N-[4-(beta-fenilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 191-193° C. (en dimetilformamida/agua), la
- 335 N-[4-(beta-fenilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea, de punto de fusión 186-187° C. (en dimetilformamida/agua) y la
- N-[4-(beta-fenilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 180-181° C. (en dimetilformamida/agua);
- 340 Partiendo de la 4-(beta-N,N-dietilureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 158-160° C.), se obtiene la
- N-[4-(beta-N,N-dietilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 174-176° C. (en metanol) la
- N-[4-(beta-N,N-dietilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 173-174° C. (en metanol) y la
- 345 N-[4-(beta-N,N-dietilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 131-133° C. (en metanol);
- Partiendo de la 4-(beta-N,N-di-n-propilureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 175° C.), se obtiene la
- 350 N-[4-(beta-N,N-di-n-propilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 155-157° C. (en dimetilformamida/agua), la
- N-[4-(beta-N,N-di-n-propilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 164,5-166° C. (en metanol), y la
- N-[4-(beta-N,N-di-n-propilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 166-168° C. (en metanol);
- 355 Partiendo de la 4-(beta-N,N-pentametilenureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 213-215° C.), se obtiene la
- N-[4-(beta-N,N-pentametilenureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 141-143° C. (descomposición) (en metanol), la
- 360 N-[4-(beta-N,N-pentametilenureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea, de



328316

punto de fusión 167,5-169° C. (en metanol), y la N- $\sqrt{4}$ -(beta-N,N-pentametilenureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 131-133° C. (descomposición) (en metanol);

365 Partiendo de la 4-(beta-N₁-butil-N₂-bencilureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 142-143,5° C.), se obtiene la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-N₁-butil-N₂-bencilureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 142-144° C. (en metanol);

370 Partiendo de la 4-(ciclohexilureido-metil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 180-182° C.), se obtiene la

N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilureido-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 192-194° C. (en etanol/agua), la

N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilureido-metil)-benzolsulfonil]-N'-(4-isopropil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 199-201° C. (en etanol/dimetilformamida), y la

375 N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilureido-metil)-benzolsulfonil]-N'-isobutil-urea, de punto de fusión 193-195° C. (en etanol/agua);

Partiendo de la 4-(fenilureido-metil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 205-206° C.), se obtiene la

380 N- $\sqrt{4}$ -(fenilureido-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 204-206° C. (en etanol), la

N- $\sqrt{4}$ -(fenilureido-metil)-benzolsulfonil]-N'-isobutil-urea, de punto de fusión 201-203° C. (en etanol), y la

N- $\sqrt{4}$ -(fenilureido-metil)-benzolsulfonil]-N'-(4-isopropil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 206-208° C. (en etanol/dimetilformamida);

385 Partiendo de la 4-(beta-fenilureidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 182° C.), se obtiene la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 198° C. (en etanol), la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 186° C. (en etanol/agua), la

390 N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 190° C. (en etanol), la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-isobutil-urea, de punto de fusión 193° C. (en dimetilformamida/agua);



328316

12

- 395 Partiendo de la 4-(gama-difenilureidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 171^o C.), se obtiene la N-[4-(gama-difenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 143^o C. (en etanol/agua), la
- 400 N-[4-(gama-difenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 164^o C. (en etanol/agua), la N-[4-(gama-difenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 147^o C. (en metanol/agua);
- 405 Partiendo de la 4-(gama-fenilureidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 139^o C.), se obtienen la N-[4-(gama-fenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 183^o C. (en etanol), la N-[4-(gama-fenilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 197^o C. (en etanol);
- 410 Partiendo de la 4-(gama-n-butylureidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 102^o C.), se obtiene la N-[4-(gama-n-butylureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 146^o C. (en etanol).
- 415 Por transformación de una solución alcalina y acetónica de la 4-(gama-aminopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 121^o C., con 2 mol de ciclohexilisocianato, se obtiene la N-[4-(gama-ciclohexilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 177^o C. (en etanol);
- 420 Partiendo de la 4-(beta-aminopropil)-benzolsulfonamida, se obtiene la N-[4-(beta-ciclohexilureidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 174^o C. (en etanol);
- 425 Partiendo de la 4-(beta-N-bencil-N-metil-ureidoetil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 135-137^o C., se obtiene la N-[4-(beta-N-bencil-N-metil-ureidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 184-186^o (en agua-etanol), la N-[4-(beta-N-bencil-N-metil-ureidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 177-179^o (en agua-etanol), la

12 APR



328316

430 N-[4-(beta-N-bencil-N-metil-ureidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etil)-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 164-166° (en agua-etanol), la N-[4-(beta-N-bencil-N-metil-ureidoetil)-benzolsulfonil]-N'-butil)-urea, de punto de fusión 144-146° (en agua-etanol).

Ejemplo 5

435 N-[4-(beta-fenil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans).

440 Se suspenden 16,7 g de 4-(beta-fenil-tioureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 183° C.) en 25 ml de solución de sosa cáustica 2n y 100 ml de acetona y se adicionan a gotas, a 0-5° C. con 7 g de 4-metil-ciclohexil-isocianato (trans). Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas, se adiciona a continuación con agua, se filtra y, previa acidificación con ácido clorhídrico diluido, se obtiene la N-[4-(beta-fenil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) en forma cristalina, que, previa recristalización en metanol, funde a 176-178° C.

445 De manera análoga, se obtiene la N-[4-(beta-feniltioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 190-191° C. (en metanol), y la N-[4-(beta-fenil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil)-urea, de punto de fusión 160-161° C. (en metanol);

450 Además, de la 4-(beta-alil-tioureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 144-145° C.) se obtiene la N-[4-(beta-alil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 163-165° C. (en metanol), la N-[4-(beta-alil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil)-urea, de punto de fusión 117-119° C. (en metanol), la N-[4-(beta-alil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 166-168° C. (en metanol), y la N-[4-(beta-alil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 131-134° C. (en metanol);

460 Partiendo de la 4-(beta-ciclooctil-tioureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 151° C), se obtiene la N-[4-(beta-ciclooctil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 185-186° C. (en metanol), y la

328316



N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclooctil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 164-166° C. (en metanol);

465 Partiendo de la 4-(beta-ciclohexil-tioureido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 157-159° C.), se obtiene la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 173-175° C. (en etanol/agua), la

470 N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea, de punto de fusión 132-134° C. (en etanol/agua), y la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexil-tioureido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 162° C. (en etanol/agua);

Partiendo de la 4-(gama-fenil-tioureido-propil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 158° C.), se obtiene la

475 N- $\sqrt{4}$ -(gama-fenil-tioureido-propil)-benzolsulfonil]-N'-n-butil-urea, de punto de fusión 115° C. (en etanol/agua), la

N- $\sqrt{4}$ -(gama-fenil-tioureido-propil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 146° C. (en etanol/agua);

Partiendo de la 4-(gama-ciclohexil-tioureido-propil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 123° C.), se obtiene la

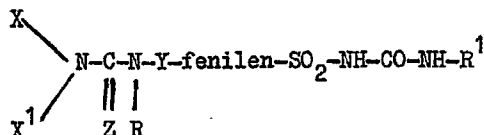
480 N- $\sqrt{4}$ -(gama-ciclohexil-tioureido-propil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 174° C. (en metanol/agua), y la

N- $\sqrt{4}$ -(gama-ciclohexil-tioureido-propil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 147-149° C. (en etanol).

485 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 8 de Diciembre de 1.964 bajo el número F 44 630 IVb/12o, 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

490 1). Procedimiento para la obtención de preparados farmaceuticos reductores del azúcar en sangre, para el tratamiento oral de la Diabetes mellitus, caracterizado por mezclarse una bencenosulfonilurea de la fórmula



495



328316

en la que representan:

Z oxígeno o azufre

R hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior,

R¹ a) alquilo o alqueno con 2-8 átomos de carbono,

b) fenilalquilo inferior

c) ciclohexilalquilo inferior,

d) endoalquilenciclohexilo, endoalquilenciclohexenilo, endoalquilenciclohexilmetilo o endoalquilenciclohexenilmetilo con 1-2 átomos de carbono en el endoalquileo,

e) alquilciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior

f) cicloalquilo con 5-8 átomos de carbono,

g) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo,

Y una cadena de hidrocarburo con 1-4 átomos de carbono,

X y X¹ cada uno hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de C, pudiendo los restos de alquilo, juntamente con el átomo de nitrógeno, formar también un anillo heterocíclico saturado, cicloalquilo con 5-8 átomos de carbono, ciclohexilalquilo inferior, alquilciclohexilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior, pudiendo estar sustituido cada vez el resto de fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, CF₃ o NO₂, pudiendo ser iguales o distintos X y X¹,

o a sus sales, eventualmente después de una fina trituration con aditivos adecuados, prensarse en tabletas o cargarse en envolturas en unidades de dosificación.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS DE EFECTO REDUCTOR DEL AZUCAR EN SANGRE".

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

Madrid, 23 de Junio de 1966