



344049

344049

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 (Main) (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N- $\sqrt{4}$ -(BETA- \langle 2-METOXI-
4-CLORO-BENZAMIDO \rangle -ETIL)-BENCENOSULFONIL $\sqrt{7}$ -N'-(4-METIL-CI-
CLOHEXIL)-UREA".

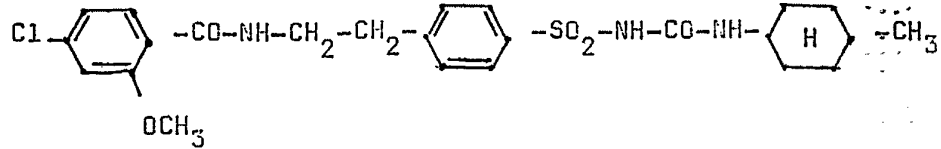
Memoria descriptiva

Constituye el objeto de la invención un procedi-
miento para la obtención de N- $\sqrt{4}$ -(beta- \langle 2-metoxi-4-cloro-
benzamido \rangle -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-
urea de la fórmula química:



344049

5



10

o de sus sales, que, como tal o en la forma de sus sales, posee propiedades reductoras del azúcar en sangre y se distingue por una disminución intensa y duradera del nivel del azúcar en sangre, caracterizado por:

15

a) transformarse con 4-metil-ciclohexil-amina, o sus sales, 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil-isocianato, o los ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfoniltiolcarbámico, haluros de ácido bencenosulfonil-carbámico, bencenosulfonil-ureas, -semicarbácidas o -semicarbazonas, todos aquellos correspondientemente sustituidos,

20

b) transformarse 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonamida o sus sales con 4-metil-ciclohexiliso cianato, ésteres de ácido 4-metil-ciclohexil-carbámico, ésteres de ácido 4-metil-ciclohexil-tiolcarbámico, haluros de ácido 4-metil-ciclohexil-carbámico, o 4-metil-ciclohexil-ureas,

25

c) transformarse haluros de 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonilo con 4-metil-ciclohexilurea o con sus sales alcalinas,

d) hidrolizarse ésteres de 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-



344049

- 30 etil)-bencenosulfonil-isourea, ésteres de ácido benceno
sulfonil-isourea, ésteres de bencenosulfonil-isotio-urea,
ácidos bencenosulfonil-parabánicos o bencenosulfonil-ami
dinas de ácido halógeno-fórmico,
- e) permutarse el átomo de azufre por un átomo de oxígeno en
35 N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil)-ciclohexil)-tiourea,
- f) oxidarse la N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea o la N- $\sqrt{4}$ -
(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
40 N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, o
- g) adicionarse agua a N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-
etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-carbodi-
imida,
- h) hidrogenarse correspondientes acilaminoalquilbencenosul-
45 fonilureas que contengan en la molécula enlaces no satu-
rados,
- i) introducirse en la N- $\sqrt{4}$ -(beta-aminoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, por acilación, eventualmente
escalonadamente o por fases, el resto de 2-metoxi-4-cloro-
50 benzoílo,
- y tratarse eventualmente con agentes alcalinos los productos
de la reacción para la formación de sales.

El grupo metilo del resto de ciclohexilo puede en-
contrarse tanto en posición cis como en posición trans con



1. 1008

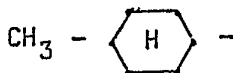
344049

55 respecto al grupo de la urea, sin que ello influya esencialmente en la eficacia del compuesto. En la mayoría de los casos, cuando en la síntesis se emplea una mezcla de metil-ciclohexitamina cis y trans, o de sus derivados, como materia prima, se enriquece con preferencia el compuesto trans.

60 En lugar de los bencenosulfonil-isocianatos, pueden emplearse también productos de reacción de bencenosulfonil-isocianatos con amidas ácidas, como caprolactama o butirolactama, y además con aminas débilmente ácidas como carbazoles.

65 Análogamente a las tioureas se comportan los correspondientes éteres de isotiourea que, en el sentido de la invención, son equivalentes a aquellas como materias primas para las reacciones de desulfuración.

70 Los ésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico y respectivamente los ésteres de ácido bencenosulfonil-tiol-carbámico pueden poseer en el componente alcohol un resto de alquilo o un resto de arilo, o también un resto heterocíclico. Como este resto es dissociado en la reacción, su constitución química no ejerce influencia alguna sobre el
75 carácter del producto final y por tanto, puede variar dentro de amplios límites. Lo mismo vale para los ésteres de ácido carbámico sustituidos por



80



1968

344049

y respectivamente para los correspondientes ésteres de ácido tiolcarbámico.

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

85 Las bencenosulfonilureas que son de considerar como materias primas para el procedimiento pueden, del lado opuesto al grupo de sulfonilo de la molécula de urea, no estar sustituidas, o estarlo una vez o especialmente dos veces. Como estos sustituyentes son disociados en la reacción con
90 aminas, su carácter puede variar dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilureas sustituidas por alquilo, arilo, o heterocíclicamente, pueden emplearse también bis-(bencenosulfonil)-ureas que, en uno de los átomos de nitrógeno, pueden llevar, de desearse así, otro sustituyente más, por
95 ejemplo metilo. Pueden tratarse, por ejemplo, tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o también N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas con ciclohexilamina o con 4-metilciclohexilamina, y calentarse las sales obtenidas a elevadas temperaturas, particularmente a temperaturas superiores a 100° C.

100 Además, es posible partir de urea de la fórmula



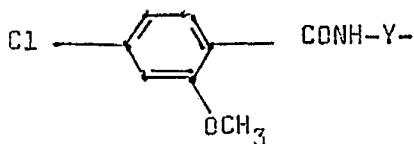
o de ureas que, en el átomo libre de nitrógeno, lleven todavía uno o especialmente dos sustituyentes y transformarlas
105

344049



1968

con bencenosulfonilureas sustituidas por



110

Como tales materias primas son de considerar, por ejemplo, la N-(4-metil-ciclohexil)-urea, las correspondientes N'-acetil-, N'-nitro-, N'-(4-metil-ciclohexil)-N',N'-difenil- (pudiendo también llevar sustituyentes los dos restos de fe- nilo y estar también sustituidos, así como estar unidos entre sí directamente o a través de un elemento puente, como -CH₂-, -NH-, -O- o -S-), N'-metil-N'-fenil-N',N'-diciclohexil-ureas, así como los ciclohexil-carbamoil-imidazoles o -triazoles sus- tituidos por metilo.

115

120

La hidrólisis de los ácidos bencenosulfonil-para- bánicos, éteres de bencenosulfonil-isourea, éteres de bence nosulfonil-isotiourea, ésteres de bencenosulfonil-isourea o amidinas de ácido bencenosulfonil-halógeno-fórmico menciona dos como materias primas se verifica convenientemente en me- dio alcalino. Los éteres de isourea, los ésteres de isourea y las amidinas de ácido halogenofórmico pueden también ser hidrolizados con buenos resultados en un medio ácido.

125

130

La permutación del átomo de azúfre por un átomo de oxígeno en las bencenosulfonil-tioureas correspondiente- mente sustituidas puede ejecutarse de manera conocida, por

344049



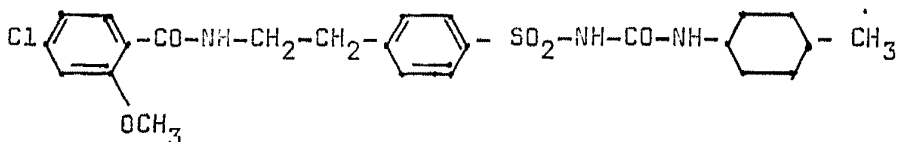
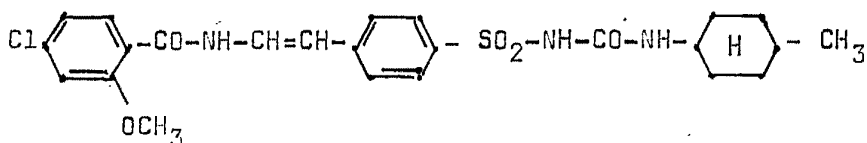
1. 1368

ejemplo, con ayuda de oxidos o de sales de metales pesados, o también con empleo de agentes de oxidación, como agua oxigenada, peróxido de sodio o ácido nitroso.

135 Las tioureas pueden también ser desulfuradas por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las amidinas de ácido clorofórmico y respectivamente las carbodimidias de ácido clorofórmico pueden ser transformadas en las bencenosulfonilureas con medidas adecuadas, como saponificación o adición de agua.

140 Análogamente a las tioureas, se comportan los correspondientes éteres de isotioureas que, en el sentido de la invención, equivalen a aquellas como materias primas para las reacciones de desulfuración.

145 Las bencenosulfonilureas sustituidas de manera correspondiente que contienen en la molécula un enlace no saturado, por ejemplo



pueden ser transformadas por hidrogenación, por ejemplo con



OCT. 1968

344049

hidrógeno molecular, en presencia de un conocido catalizador de hidrogenación, en las bencenosulfonilureas según la invención.

La acilación de aminoetil-bencenosulfonil-ureas
160 puede verificarse en una sola operación, por ejemplo por transformación de haluros de ácido benzoico correspondientemente sustituidos, o puede también ejecutarse en varias operaciones. Como ejemplo de las numerosas posibilidades de una acilación gradual, cítese la transformación de aminoetilben-
165 cenosulfonil-ureas con cloruro de 2-metoxibenzoílo y la sucesiva introducción de un átomo de halógeno en el núcleo de benceno del grupo benzamido.

Las formas de ejecución del procedimiento según la invención pueden en general ser variadas ampliamente en
170 cuanto a las condiciones de la reacción, y ser aceptadas a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las transformaciones pueden ejecutarse en ausencia o en presencia de disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Según el carácter de las materias primas, uno u
175 otro de los procedimientos descritos puede, en algunos casos, proporcionar la bencenosulfonilurea individual deseada sólo con rendimientos mínimos, o no ser adecuado para su síntesis. En tales casos, relativamente raros, no presenta dificultad alguna para el especialista la síntesis del producto
180 deseado por otro de los procedimientos descritos.



1968

344049

La eficacia reductora del azúcar en sangre del compuesto que constituye el objeto de la invención puede verse por las tablas siguientes, en las cuales representa:

185 II, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-4-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea.

T A B L A 1

Dosis-límite 1) (en mg/kg) para distintos animales de ensayo

190	Compuesto	Conejo	Perro	Rata
	II	0,08	0,04	0,6

T A B L A 2

Duración del efecto en el conejo (dosis 10 mg/kg)

195	Compuesto	Reducción (%) del azúcar en sangre con respecto al valor inicial, a las					
		3 horas	24 horas	48 horas	72 horas	96 horas	106 horas
	II	26	24	0			

200 La duración del efecto en el perro (10 mg/kg) es para el compuesto II, de 24 horas aproximadamente.

Nota:

1). Por dosis-límite se entiende aquella dosis que, administrada una sola vez en forma de sal sódica es capaz de reducir en un 10% aproximadamente el nivel del azúcar en sangre.

205

No se comprobaron otros efectos farmacológicos en distintos sistemas de órganos (corazón, sistema respiratorio,



1968

344049

intestino aislado, útero, vesícula seminal). Lo mismo que la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, el compuesto según la invención resultó ineficaz en animales sin páncreas.

Los ejemplos siguientes muestran algunas de las numerosas variantes de procedimiento que pueden emplearse para la síntesis de la bencenosulfonilurea según la invención, no debiendo constituir, sin embargo, una limitación del objeto de la invención.

La bencenosulfonilurea descrita tiene que servir, preferiblemente, para la obtención de preparados, administrables por vía oral, de efecto reductor del azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus, y puede ser aplicada como tal o en la forma de sus sales, y respectivamente en presencia de substancias que conduzcan a la formación de sales. Para la formación de sales pueden emplearse, por ejemplo, agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

Como preparados medicinales son de considerar, preferiblemente, las tabletas que, además de los productos del procedimiento, contengan los materiales auxiliares y portadores corrientes, como talco, fécula, lactosa, goma tragacanto o estearato de magnesio.

Un preparado que contenga la bencenosulfonilurea



7. 1968

344049

descrita como sustancia activa, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin las adiciones mencionadas, es llevado convenientemente a una forma adecuadamente dosificada. Como dosis ha de elegirse aquella que sea apropiada a la eficacia de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto deseado. La dosis es convenientemente, por unidad, de 0,5 a 100 mg, y preferiblemente de 2 a 10 mg, aunque pueden emplearse unidades de dosificación considerablemente superiores o inferiores a dichos valores, unidades que eventualmente deben ser divididas y respectivamente multiplicadas antes de la aplicación.

Ejemplo

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-4-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea

Se disuelven 9,2 g de 4-(beta-(2-metoxi-4-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonamida (p. f. 187 - 188) en 12,5 ml de solución de sosa caústica 2n y 30 ml de acetona y se hacen reaccionar a 0-5° a gotas, con 3,7 g de 4-metil-ciclohexil-isocianato. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y metanol se separa por filtración de la parte sin disolver y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluído. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-4-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, que se separa en forma cristalina, puede previa recristalización en metanol a 204 - 205° C.



1968

344049

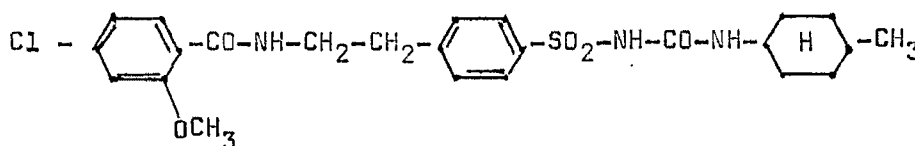
260

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 27 de Julio de 1965 con el número F 46 721 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.

REIVINDICACIONES

265

1). Procedimiento para la obtención de N-[4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido)-etil]-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de la fórmula química



270

o de sus sales, caracterizado por

275

- a) transformarse con 4-metilciclohexilamina, o sus sales, 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil-isocianatos, o los ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfoniltiolcarbámico, haluros de ácido bencenosulfonil-carbámico, bencenosulfonil-urea, -semicarbácidas o semicarbazonas, todos aquellos correspondientemente sustituidos,
- b) transformarse 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonamida o sus sales con 4-metil-ciclohexil-



1968

344049

- 280 isocianato, ésteres de ácido 4-metil-ciclohexil-carbámico, ésteres de ácido 4-metil-ciclohexil-tiolcarbámico, haluros de ácido 4-metil-ciclohexil-carbámico, o 4-metil-ciclohexil-ureas,
- 285 c) transformarse haluros de 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonilo con 4-metil-ciclohexilurea o sus sales alcalinas,
- 290 d) hidrolizarse éteres de 4-(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil-isourea o ésteres de bencenosulfonilisourea, éteres de bencenosulfonilisotiourea, ácidos bencenosulfonilparabánicos, o bencenosulfonil-amidinas de ácido halogeno-fórmico, todos aquellos convenientemente sustituidos,
- 295 e) cambiarse en N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-tiourea el átomo de azufre con un átomo de oxígeno,
- f) oxidarse la N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea o la N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, o
- 300 g) adicionarse agua a la N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-4-cloro-benzamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-carbodiimida, o
- h) hidrogenizarse correspondientes acilaminoalquilbenzolsul



344049

305

fonilureas que contienen en la molécula enlaces sin saturar.

312

i) introducirse en la N-[4-(beta-aminoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, por acilación y eventualmente por fases, el resto de 2-metoxi-4-cloro-benzóilo y tratarse eventualmente con medios alcalinos los productos de la reacción para la formación de sales.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-[4-(BETA-(2-METOXI-4-CLORO-BENZAMIDO)-ETIL)-BENCENOSULFONIL]-N'-(4-METIL-CICLO-HEXIL)-UREA".

315

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

Madrid, 11 de Agosto de 1967