



345990

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

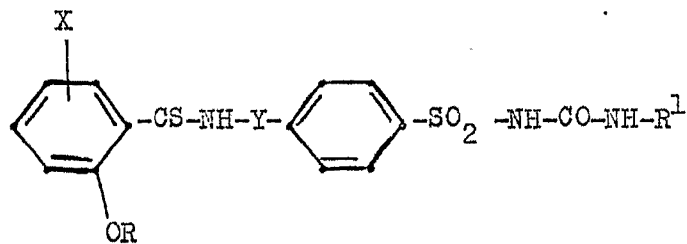
a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lu -
cius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frank
furt/Main (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZENOSULFONILUREAS".

Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosulfo
nilureas de la fórmula

5





345990

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

En la fórmula significan

- Y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
R alcoholo con 1-5 átomos de C, preferiblemente metilo,
15 alqueno de bajo peso molecular, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo o etoxietilo,
X halógeno, preferiblemente cloro, alcoholo de bajo peso molecular, preferiblemente metilo, alcoxi de bajo peso molecular, preferiblemente metoxi, o trifluorometilo,
20
R¹ (a) alcoholo con 3-6 átomos de C.
(b) cicloalcoholo con 5-8 átomos de C.
(c) ciclohexenilo, metilciclohexenilo,
(d) ciclohexilo sustituido con 1-2 alcoholos, conteniendo los alcoholos, 1-2 átomos de C y estando de preferencia en la posición 4 del resto ciclohexilo,
25 (e) clorociclohexilo, alcociclohexilo inferior,
(f) endometilen-ciclohexilo, -ciclohexenilo, -ciclohexil-metilo o -ciclohexenilmetilo,
30 (g) nortricyclilo,
(h) adamantilo.

El sustituyente X se encuentra en posiciones 3,4



345990

o preferiblemente 5, respecto al grupo tiocarbonamida.

35 En las definiciones que anteceden, y en las que siguen, alcohol de bajo peso molecular representa siem - pre uno con 1-4 átomos de C en cadena normal o ramificada.

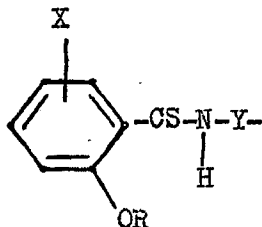
De acuerdo con las definiciones que anteceden, R puede significar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario.

40 R¹ puede significar, por ejemplo: ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo (preferiblemente en la forma trans), 4-etilciclo-hexilo, 2,5-endometilenciclohexenil-metilo, 2,5-endometilen-ciclohexilmetilo, butilo, 2,5-endometilen ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, 4,4-dimetilciclo
45 hexilo.

Constituye, además, objeto del invento un proce - dimiento para la preparación de estas bencenosulfonil - ureas. Este procedimiento se caracteriza porque:

50 bencenosulfonilisocianatos, ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfo - niltiolcarbámico, bencenosulfonil-ureas, bencenosulfonil - semi-carbazidas o bencenosulfonil-semicarbazonas sustituí - das con el grupo

55



en posición p se



345990

hacen reaccionar con aminas sustituidas con R^1 o sus sa -
60 les, y los productos de la reaccion, eventualmente se tra-
tan con agentes alcalinos para la formacion de sales.

Los citados ester de acido bencenosulfonil-
carbamico o ester de acido bencenosulfonil-tiolcarbami-
co pueden tener en el componente alcohol un resto alcoholo
65 o un resto arilo o tambien un resto heterociclico. Como es
te resto es disociado en la reaccion, su constitucion qui-
mica carece de influencia sobre el caracter del producto
final, y, por tanto, puede variarse, dentro de amplios li-
mites. Lo mismo es valido para los ester de acido carbami-
70 mico o los correspondientes ester de acido tiolcarbamico
sustituídos con R^1 .

Como haluros de acido carbamico son apropiados,
en primer lugar, los cloruros.

Las formas de ejecucion del procedimiento de
75 acuerdo con el invento pueden, en general, variarse amplia-
mente en lo que respecta a las condiciones de la reaccion,
y adaptarse a las condiciones de cada caso. Por ejemplo,
las reacciones pueden realizarse en ausencia o en presen-
cia de disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura
80 incrementada.

De acuerdo con el caracter de las sustancias de
partida, uno u otro de los procedimientos descritos podra
dar solo escasos rendimientos de una bencenosulfonil-urea

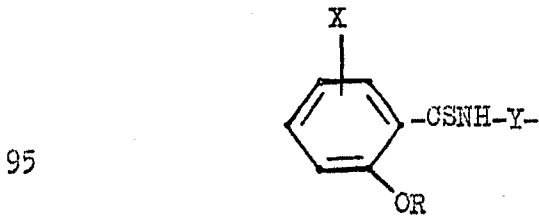


27

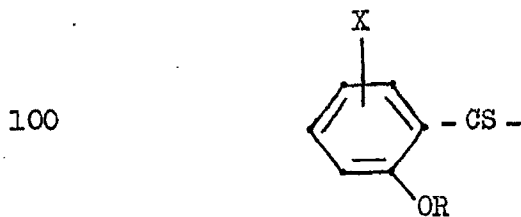
345990

85 deseada individual, o podrá no ser adecuado para su síntesis en casos aislados. En tales casos, que se presentan con relativa rareza, no experimentará el técnico dificultades en sintetizar el producto deseado por otro de los procedimientos descritos.

90 Como sustancias de partida se emplean aquellos compuestos que, en posición para contienen un resto benzeno sustituido con el grupo

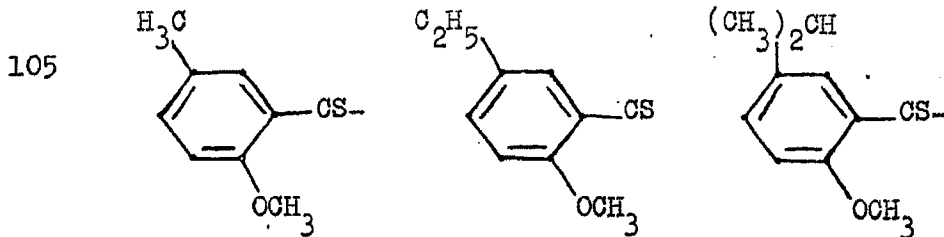


Como ejemplos para el componente



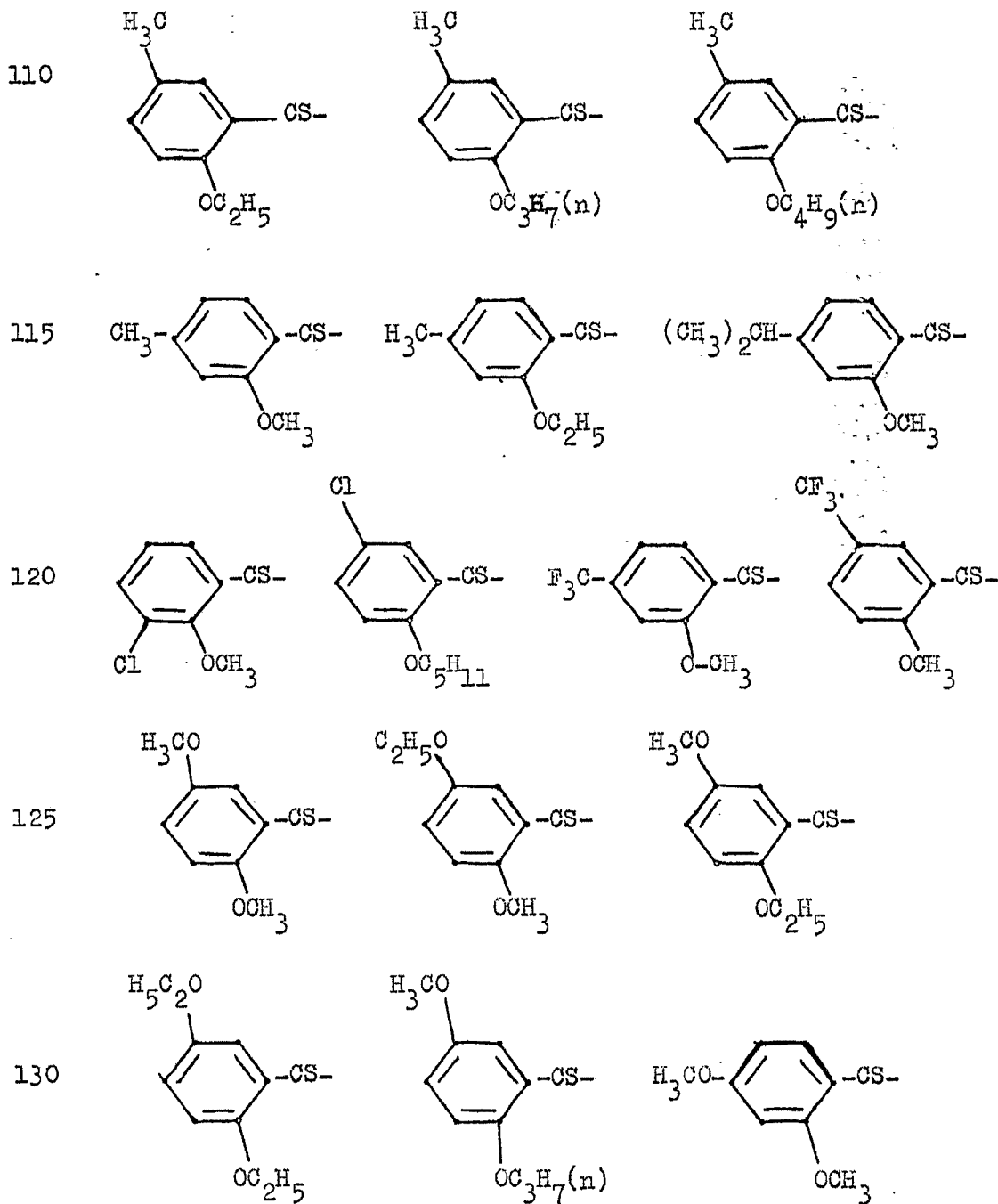
de esta fórmula

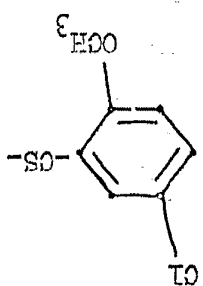
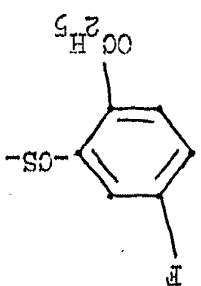
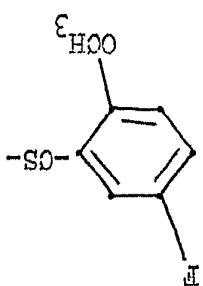
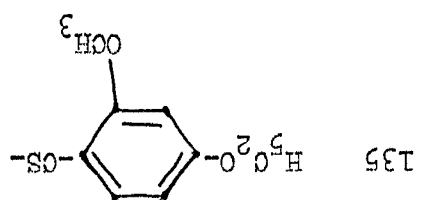
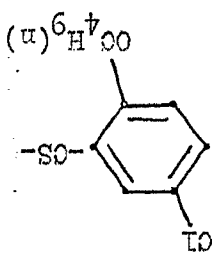
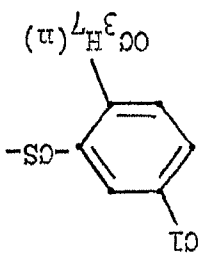
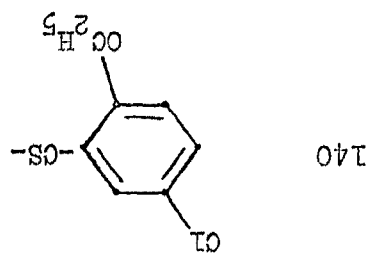
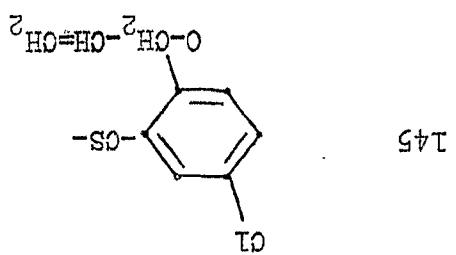
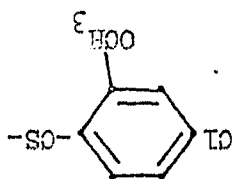
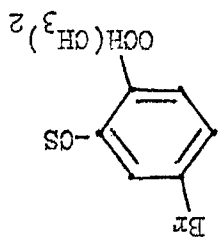
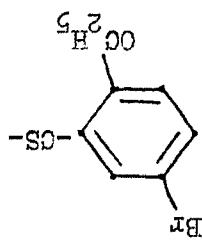
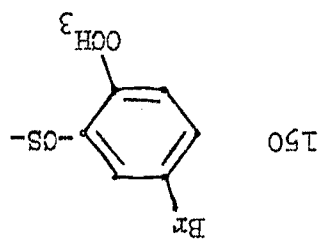
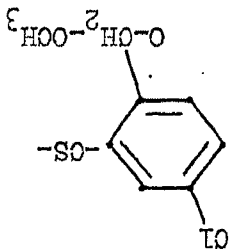
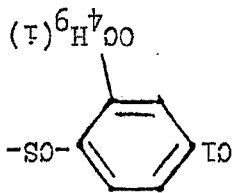
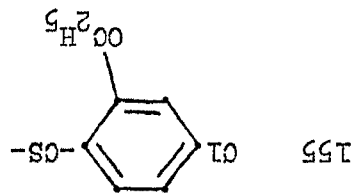
citaremos en especial los siguientes:





345990





345990





345990

La acción depresora del azúcar en sangre de los derivados de bencenosulfonil-urea descritos pudo determinarse administrándolos en dosis de 10 mg/kg a conejos y averiguando el valor del azúcar en sangre según el método conocido de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador durante un período de tiempo prolongado.

Por ejemplo, se averiguó que 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea a 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-butil-urea, después de 3 horas, determinan una disminución del azúcar en sangre de 27 ó, respectivamente, 25 % y, después de 24 horas, de 40 ó, respectivamente, 38 %.

Igualmente, se averiguó que 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), después de 3 horas, hacen bajar el azúcar en sangre en 23 %, después de 24 horas, en 40 % e, incluso, después de 48 horas, en 27%, al paso que la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, con una dosis de menos de 25 mg/kg, ya no provoca disminución alguna del nivel de azúcar en sangre en conejos.

La gran actividad de las bencenosulfonilureas descritas resulta especialmente perceptible si se disminuye más la dosis. Si se administra la N-4-(beta-<2-metoxi-



27

345990

185 5-clorotiobenzamido>-etil)bencenosulfonil/-N'-ciclohexil-
urea a una dosis de 0,15 mg/kg o la N-4-(beta<2-metoxi-
5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-(4-metil-
ciclohexil)-urea (trans) a una dosis de 0,05 mg/kg a cone-
jos, puede comprobarse siempre todavía una clara disminu-
ción del azúcar en sangre.

190 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir,
preferiblemente, para la obtención de preparados adminis-
trables por vía oral con acción depresora del azúcar en
sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pue-
den emplearse como tales en la forma de sus sales o, res-
pectivamente, en presencia de sustancias que conduzcan a
195 una formación de sales. Para la formación de sales pueden
utilizarse, por ejemplo, agentes alcalinos, como hidroxii-
dos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-te-
rreos.

200 Como preparados medicinales entran en considera-
ción, de preferencia, las tabletas, que, además de los
productos del procedimiento, contengan los usuales mate-
riales auxiliares y portadores, como talco, féculas, lac-
tosa, tragacantos o estearato de magnesio.

205 Un preparado que contenga en calidad de sustan-
cia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejem-
plo, una tableta o un polvo con o sin las mencionadas adi-
ciones, se lleva adecuadamente a una forma de dosificación



345990

apropiada. Como dosis, ha de elegirse una que sea adecuada a la actividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende por unidad a unos 0,5 a 100 mg, de preferencia a 2 a 10 mg, pero pueden emplearse también unidades de dosificación considerablemente por encima o por debajo de estas cifras, las cuales, en su caso, han de dividirse o multiplicarse antes del empleo.

Ejemplo 1

N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido>etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

9,7 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (preparado por reacción de 4-(beta-<2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 198-200^o) con éster metílico del ácido cloro-fórmico, reciben en 100 ml de dioxano la adición de 2 g de ciclohexilamina. Se calienta durante hora y media a 110^o, con lo que se expulsa por destilación el metanol formado durante la reacción. Después de enfriar, se añade un poco de agua, se filtra la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea que precipita y se recristaliza en metanol. P. de f. 166-167^o.

De manera análoga se obtienen, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido>-etil)-bence-



345990

- 235 nosulfonil/7-N'-butil-urea de p. de f. 124-126^o (en metanol),
la N-4-(beta-2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido)-etil)-bence-
no-sulfonil/7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, (trans) de p. de
f. 171-173^o (en metanol),
la N-4-(beta-2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido)-etil)-bence-
nosulfonil/7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, (trans) de p. de
f. 188-189^o (en metanol), y
240 la N-4-(beta-2-metoxi-5-bromo-tiobenzamido)-etil)-bence-
nosulfonil/7-N'-(2,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f.
193-195^o (en metanol).

Ejemplo 2

245 N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido)-etil)-benceno-
sulfonil/7-N'-ciclohexil-urea

2,15 g de N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-tiobenza-
mido)-etil)-bencenosulfonil-urea (preparada por reacción
de N-(4-beta-2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido)-etil)-benceno
sulfonamida con cianato potásico en etanol acuoso por ebu-
llición a reflujo, p. de f. 168 - 170^o, (en metanol), se di-
250 suelven en 100 ml de dioxano y 100 ml de xileno. Se añaden
0,99 g de ciclohexilamina y se calienta durante hora y me-
dia a reflujo hasta ebullición. Después de verter en agua,
por acidificación se obtiene un precipitado que se filtra,
255 se disuelve en amoníaco acuoso al 1 % y se precipita de
nuevo por acidificación. La N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-
tiobenzamido)-etil)-bencenosulfonil/7-N'-ciclohexil-urea



345990

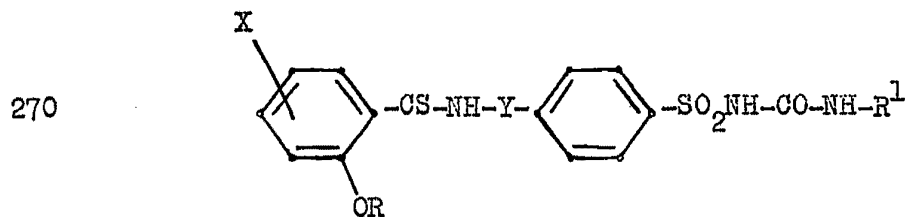
2

así obtenida, después de recristalizar en metanol, funde a 170-172°.

260 Esta solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de octubre de 1966, con el número F 50451 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.

265 REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de benceno-sulfonilureas de la fórmula



275 en la cual significan: Y = -CH₂-CH₂-; -CH(CH₃)-CH₂- o -CH₂-CH(CH₃)-; R = alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, de preferencia metilo, alquenilo de bajo peso molecular, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo o etoxietilo; X = halógeno, de preferencia cloro, alcoholo de bajo peso molecular, de preferencia metilo, alcoxi de bajo peso molecular, de preferencia metoxi o trifluorometilo; R¹= alcoholo con 3 a

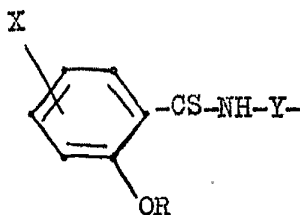
280 6 átomos de C, cicloalcoholo con 5 - 8 átomos de C, ciclohexenilo, metilciclohexenilo, ciclohexilo sustituido con 1 - 2 alcoholos, conteniendo los alcoholos cada uno 1 - 2

345990



átomos de C y estando de preferencia en posición 4 del res
to ciclohexilo, clorociclohexilo, alcoxiciclohexilo con al
285 coxi de bajo peso molecular, endometilen-ciclohexilo, endo
metilen-ciclohexenilo, endometilen-ciclohexilmetilo, endo-
metilciclohexenil-metilo, nortriciclilo, adamantilo o sus
sales, "caracterizado porque bencenosulfonil-isocianatos,
ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de áci-
290 do bencenosulfonil-tiolcarbámico, bencenosulfonil-ureas,
bencenosulfonil-semicarbazidas o bencenosulfonil-semicar-
bazonas sustituidas con el grupo

295



son hechas reaccionar con aminas sustituidas con R¹ o sus
sales, y se tratan eventualmente los productos de la reac
300 ción con medios alcalinos para la formación de sales.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCENO
SULFONILUREAS".

Esta memoria consta de 13 hojas foliadas y meca
nografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 11 de octubre de 1967.

A handwritten signature in dark ink, located at the bottom right of the page, below the date.