

347613

28 E



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

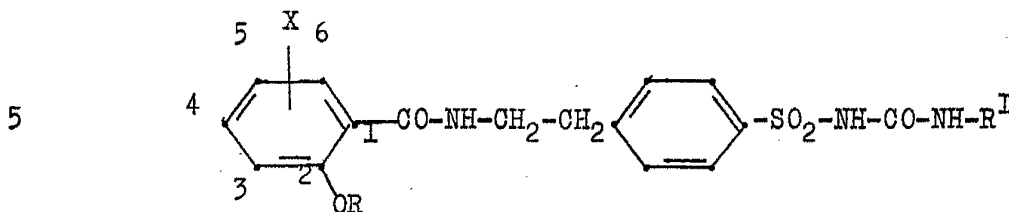
a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormals Meister Lucius  
& Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt/  
Main (Republica Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCENOSULFONILUREAS"

Memoria descriptiva

Constituyen el objeto de la invención bencenosulfoni-  
lurea de la fórmula



10

que, en forma pura o en la forma de sus sales, poseen pro-  
piedades reductoras del azúcar en sangre y que se distinguen  
por una gran reducción del nivel del azúcar en sangre.

**POOR  
QUALITY**



En ésta fórmula representan

R alquilo inferior, preferiblemente metilo o alqueno inferior,

15 X hidrógeno; fluor; cloro o bromo, preferiblemente cloro alquilo inferior, preferiblemente metilo o alcoxi inferior, preferiblemente metoxi,

R<sup>I</sup> endometilenciclohexilo, endometilenciclohexenilo, endoetilenciclohexilo, endoetilenciclohexenilo.

20 El sustituyente X se encuentra en posición 4 o preferiblemente 5 con respecto al grupo de la carbonamida.

En las definiciones anteriores y siguientes, alquilo inferior y respectivamente alqueno inferior o alcoxi inferior significa siempre uno con 1-4 átomos de C en cadena recta o ramificada.

25 De acuerdo con las definiciones anteriores, R puede representar por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo, alilo.

30 R<sup>I</sup> puede representar especialmente: 2,5-endometilenciclohexenilo, 2,5-endometilenciclohexilo, 2,5-endoetilenciclohexilo, 2,5-endoetilenciclohexenilo.

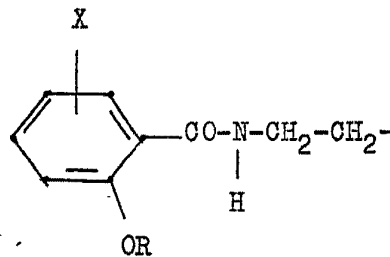
Constituye además el objeto de la invención un procedimiento para la obtención de las mencionadas bencenosulfonil-ureas

El procedimiento se distingue a): por transformarse



35 bencenosulfonilsocianatos, ésteres de ácido bencenosulfonil  
carbámico ésteres de ácido bencenosulfoniltiolcarbámico,  
haluros, ureas semicarbácidas o semicarbazonas de ácido  
carbámico sustituidos con el grupo

40

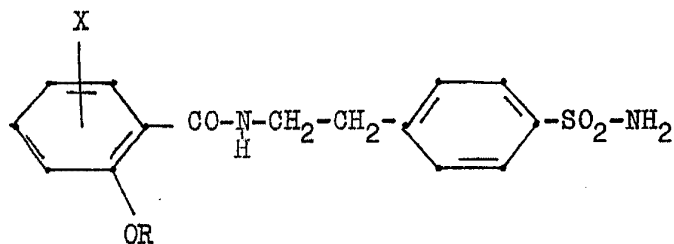


en posición p, con aminas sustituidas por R<sup>I</sup> o sus sales,

45

b) transformarse bencenosulfonamidas de la fórmula

50



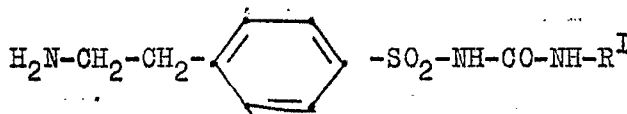
o sus sales con isocianatos, sustituidos por R<sup>I</sup>, ésteres  
de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, haluros  
de ácido carbámico o ureas.

55

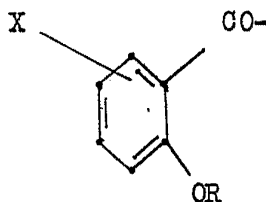
c) hidrolizarse éteres de bencenosulfonil-isourea corres-  
pondientemente sustituidos, ésteres de bencenosulfonil-iso  
urea, éteres de benceno sulfonil-isotiourea, ácido benceno  
sulfonil-parabánicos o amidinas de ácido bencenosulfonil-  
halogenofórmico,



- 60 d) transformarse bencenosulfonilhalogenuros correspondiente  
mente sustituidos con ureas sustituidas por R<sup>I</sup>, y especial  
mente sus sales alcalinas,
- e) transformarse haluros de ácido bencenosulfínico corres-  
pondientemente sustituidos, o en presencia de medios ácidos  
de condensación también ácidos bencenosulfínicos correspon-  
65 dientemente sustituidos o sus sales alcalinas, con hidroxii-  
ureas cuyo grupo NH<sub>2</sub> está sustituido por R,
- f) adicionar agua a carbodiimidas correspondientemente sus-  
tituidas.
- g) sustituir con un átomo de oxígeno el átomo de azufre en  
70 bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas,
- h) oxidar bencenosulfínil- y respectivamente -sulfenilureas  
correspondientemente sustituidas,
- i) hidrogenar correspondientes bencenosulfonilureas que con-  
tienen en la molécula enlaces no saturados,
- 75 k) introducir por acilación, en bencenosulfonilureas de la  
fórmula



80 eventualmente por grados, el resto

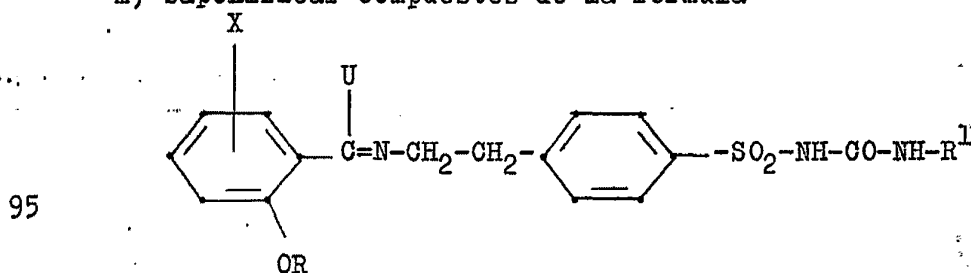




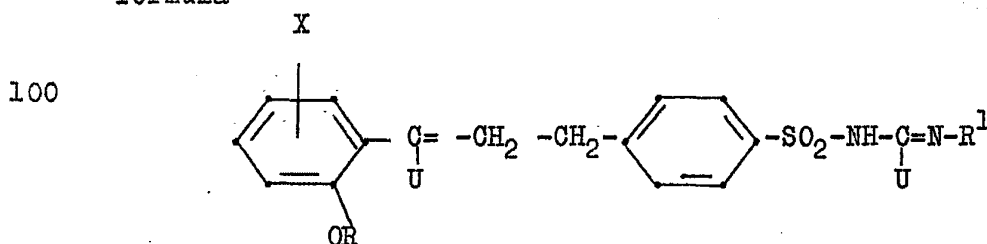
l) cambiar con un átomo de oxígeno y respectivamente átomos de oxígeno el átomo de azufre y respectivamente los átomos de azufre en tiobenzamidoalquilbencenosulfonil-ureas

90 - o -tioureas, correspondientemente sustituidas, o

m) saponificar compuestos de la fórmula



o sus derivados de ácido parabánico o compuestos de la fórmula



105 donde U representa cada vez uno de los grupos O-alquilo de bajo peso molecular, -S-alquilo de bajo peso molecular o halógeno (Preferiblemente cloro), y tratar eventualmente los productos de la reacción con medios alcalinos para la formación de sales.

110 Los ésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico y respectivamente ésteres de ácido bencenosulfonil-tiolcarbámico



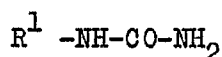
115 pueden poseer en el componente alcohólico un resto de alquilo o un resto de arilo o también un resto heterocíclico. Como este resto es disociado en la reacción, su constitución química no ejerce influencia alguna sobre el caracter del producto final y puede, por tanto, ser variada dentro de amplios límites. Lo mismo vale para los ésteres de ácido carbámico, sustituidos por  $R^I$  y respectivamente para los correspondientes ésteres de ácido tiolcarbámico.

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

125 Las bencenosulfonilureas que son de considerar como materias primas del procedimiento pueden estar sin sustituir del lado de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo, o estar sustituidas de manera simple o particularmente doble. Como estos sustituyentes son disociados en la reacción con aminas, su caracter puede ser variado dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilurées sustituidas por alquilo, arilo, acilo o heterocíclicamente, pueden también emplearse bis-(bencenosulfonil)-ureas que  
130 pueden llevar otro sustituyente, en uno de los átomos de nitrógeno, por ejemplo metilo. Se pueden tratar, por ejemplo, tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o también N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas con aminas  $R^I-NH_2$  y calentar las sales obtenidas a elevadas temperaturas, especialmente a  
135 temperaturas superiores a 100° C.

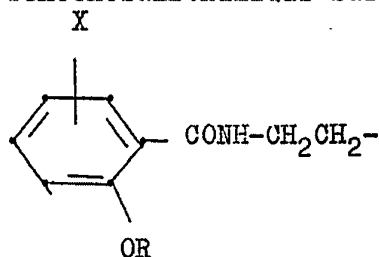


Además, es posible partir de ureas de la fórmula



o de ureas que en el átomo libre de nitrógeno están sustituidas de manera sencilla o especialmente doble, transformándolas con bencenosulfonamidas sustituidas por

140



145

Como tales materias primas son de considerar, por ejemplo la N-endometilenciclohexil- o N-endometilenciclohexenil-ureas, las correspondientes N'-acetil, N'-nitro-, N'-endometilenciclohexil-, N'-endometilenciclohexenil-, N',N'-difenil- (pudiendo los dos restos de fenilo estar también sustituidas directamente o también unidos entre sí a través de un puente como -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- o -S-) N'-metil-N'-fenil, N',N'-dici-  
150 clohexil-ureas, así como ciclohexil-carbamoil-imidazoles o -triazoles, sustituidos por R<sup>I</sup>.

155

La hidrólisis de los ácidos bencenosulfonil-parabánicos éteres de bencenosulfonil-isourea, éteres de bencenosulfonil-isotiourea, ésteres de bencenosulfonil-isourea o amidinas de ácido bencenosulfonil-halógenofórmico se verifica convenientemente en medio alcalino. Los éteres de isourea y los ésteres de isourea pueden también ser hidrolizados con buenos resultados en un medio ácido.

160

La transformación de los bencenosulfohalogenuros con ureas sustituidas por R<sup>I</sup> se verifica convenientemente con empleo de medios de condensación fuertemente básicos, como



165 metales alcalinos, amidas alcalinas o preferiblemente hidruros alcalinos en disolventes indiferentes.

La transformación de ácidos sulfínicos o de cloruros de ácido sulfínico con hidroxioureas puede verificarse convenientemente en disolventes indiferentes y, si se eligen como materias primas los ácidos sulfínicos o sus sales alcalinas, se necesitan medios de condensación ácidos, como por ejemplo cloruro de tionilo, ácidos polifosfóricos, ácido fosfórico anhídrido o ácido sulfúrico.

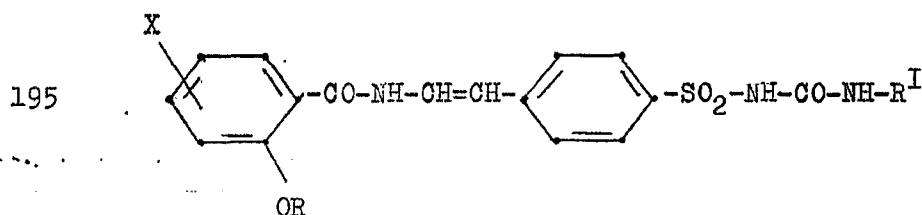
175 La sustitución del átomo de azúfre con un átomo de oxígeno en las bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas pueden ser ejecutada de manera conocida, por ejemplo, con ayuda de óxidos o de sales de metales pesados, o también con empleo de medios de oxidación, como agua oxigenada, peróxido sódico o ácido nitroso.

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

185 La oxidación de las bencenosulfinil y respectivamente bencenosulfonilureas puede ejecutarse con los medios de oxidación conocidos, como por ejemplo permanganatos de potasio, en disolventes indiferentes.



190 Las bencenosulfonilureas correspondientemente susti-  
tuidas que contienen en la molécula un enlace sin saturar,  
por ejemplo



200 pueden ser transformados por hidrogenación, por ejemplo con  
hidrógeno molecular, en presencia de un conocido cataliza-  
dor de hidrogenación, en las bencenosulfonilureas según la  
invención.

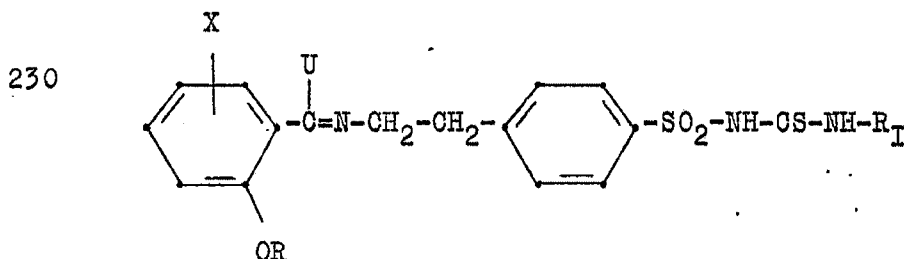
205 La acilación de aminoetil-bencenosulfonil-ureas puede  
verificarse en una sola fase, por ejemplo, por transforma-  
ción de haluros de ácido benzoico correspondientemente sus-  
tituidos, pero también puede verificarse en varias fases.  
Como ejemplo de las numerosas posibilidades de una acilación  
por fases, mencionese la transformación de aminoetil-benceno  
sulfonil-ureas con cloruro de 2-metoxi-benzóilo y la ulterior  
introducción de un átomo de halógeno en el núcleo de benceno  
210 del grupo benzamídico.

215 La sustitución de los átomos de azufre en tiobenzamido-  
alquilbencenosulfonil-ureas o -tioureas correspondientemente  
sustituidas por átomos de oxígeno puede ejecutarse, por ejem-  
plo, con ayuda de medios de oxidación como agua oxigenada,  
peróxido de sodio u otros compuestos peróxido.



En lugar de las tiobenzamidoalquilbencenosulfonilureas pueden desulfurarse también en benzamidoalquilbencenosulfonil-ureas correspondientes éteres de tiobenzamidoalquilbencenosulfonilisotiourea, éteres y respectivamente éteres de tiobenzamidoalquilbencenosulfonilisourea, ácidos bencenosulfonil-parabánicos o amidinas de ácido bencenosulfonil-halógenofórmico por tratamiento por medios de oxidación en ambiente ácido o alcalino, con simultanea liberación hidrolítica de la agrupación sulfonilurea.

Análogamente, en lugar de las tiobenzamidoalquil-bencenosulfoniltioureas, pueden también transformarse en las correspondientes benzamidoalquil-benceno-sulfonilureas compuestos de la fórmula



donde U tiene el significado anterior, por tratamiento con medios de oxidación en ambiente ácido o alcalino, con simultanea desulfuración e hidrólisis.

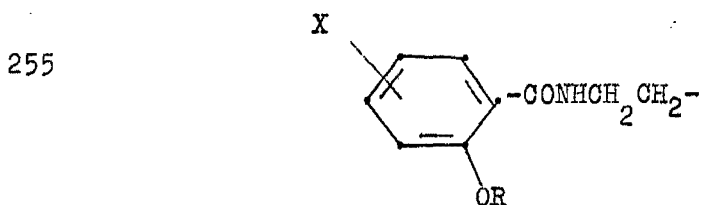
Las formas de ejecución del procedimiento de la invención pueden, en general, ser variadas dentro de amplios límites en lo referente, a las condiciones de la reacción, y adaptadas a las circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden ejecutarse en ausencia o en presencia de disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura elevada.



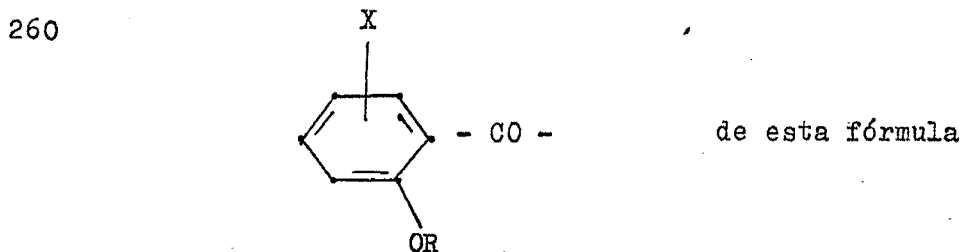
245 Según el caracter de las materias primas, uno u otro de los procedimientos descritos puede en algunos casos proporcionar solo con rendimientos mínimos una determinada bencenosulfonilurea deseada, o no ser adecuado para su síntesis. En tales casos, no es difícil para el especialista sintetizar el producto deseado por otro de los procedimientos descritos.

250

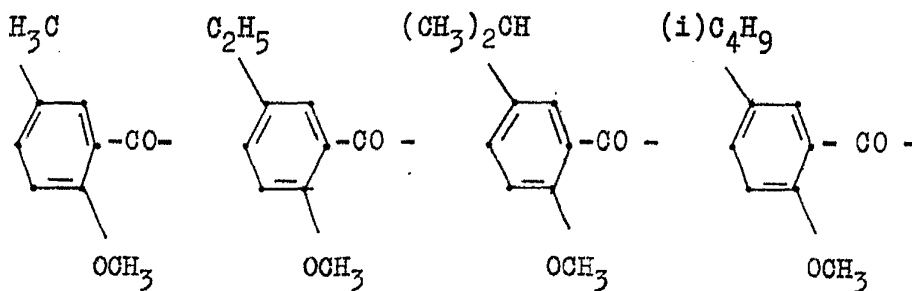
Como materias primas, se emplean aquellos compuestos que contienen un resto de benceno en posición p sustituido por el grupo

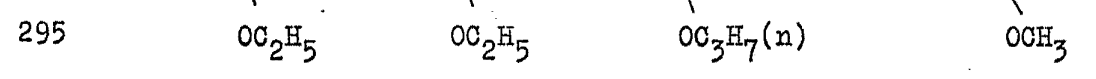
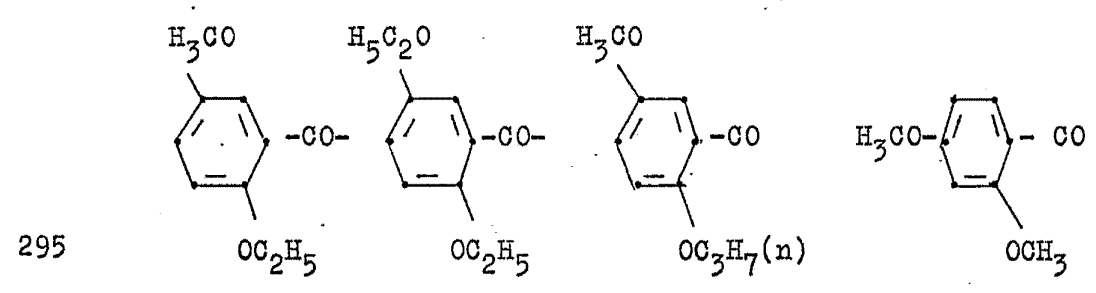
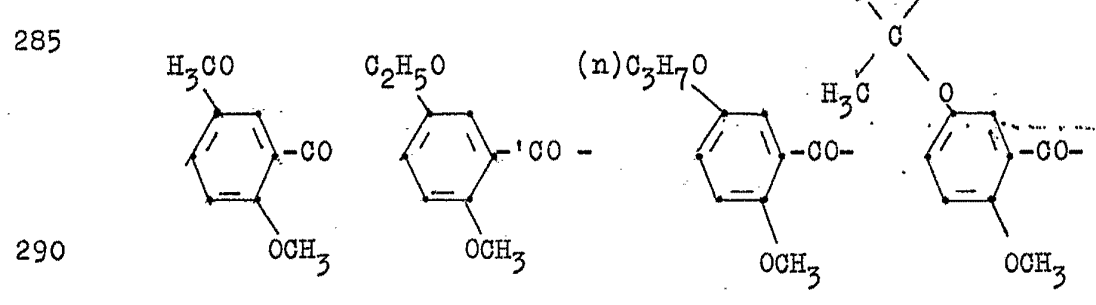
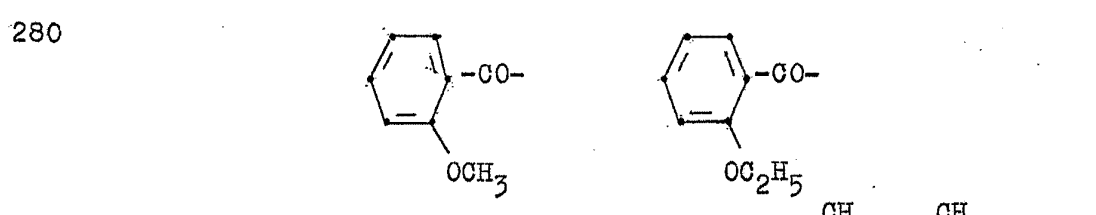
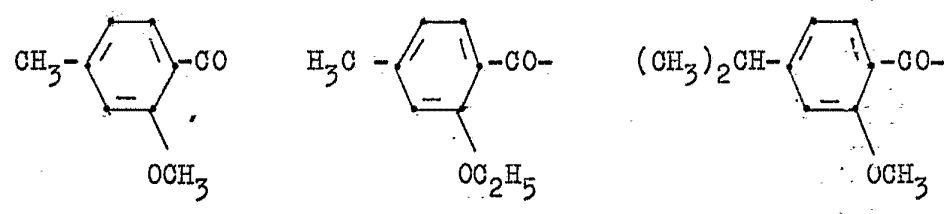
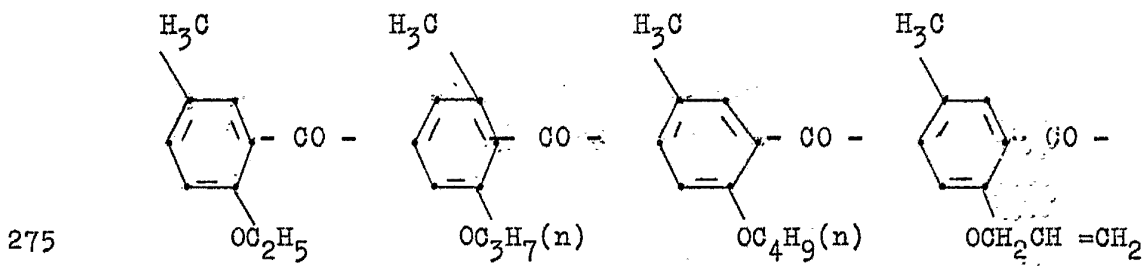


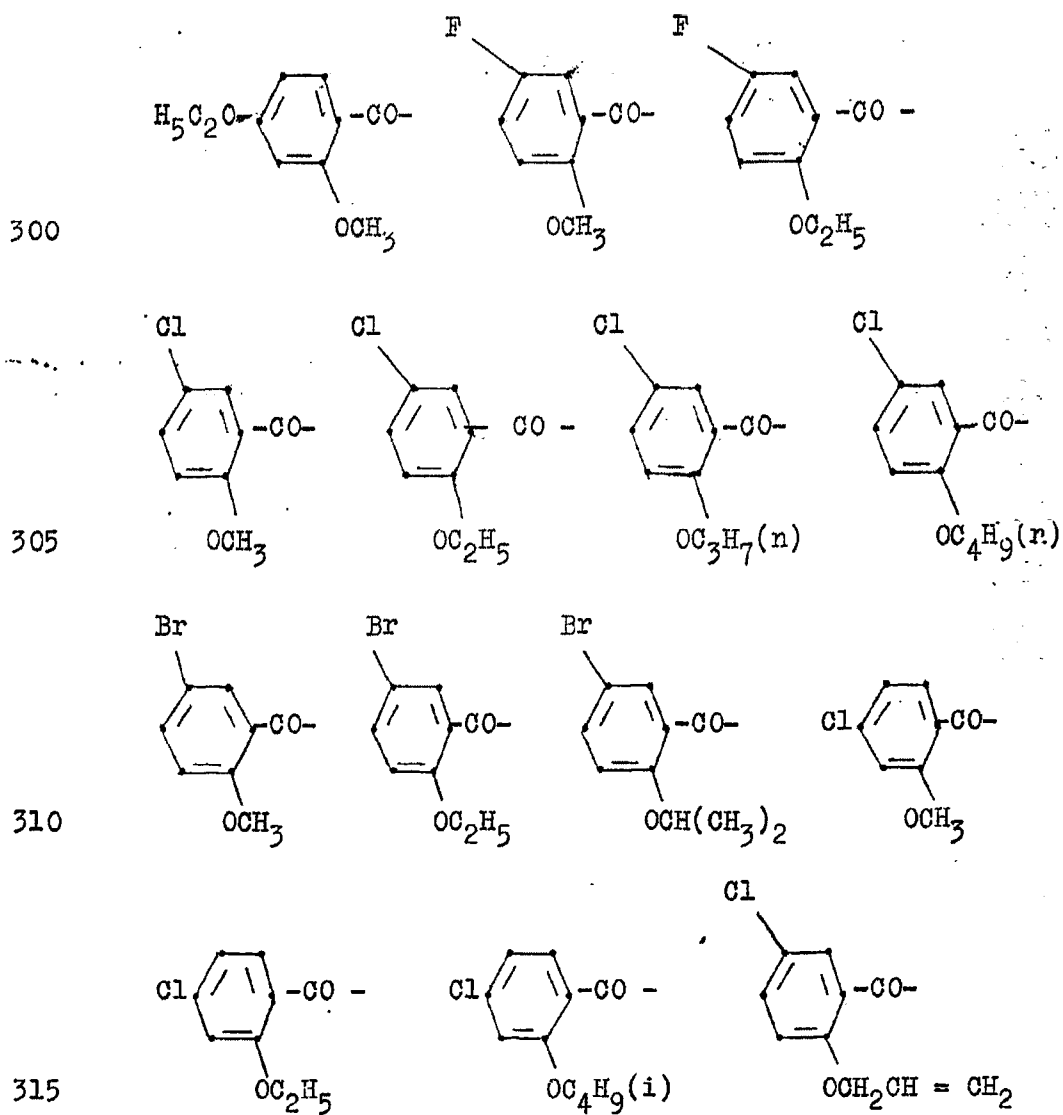
Como ejemplo para la parte



265 mencionense especialmente los siguientes:



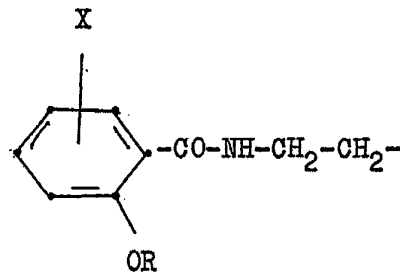




La obtención de las materias primas se verifica por métodos generalmente conocidos. Así, por ejemplo, las bence- nosulfonamidas, empleadas como materia prima, sustituidas en el núcleo del benceno por el resto



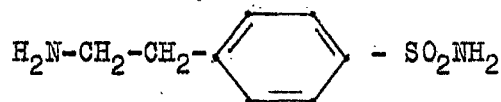
320



325

pueden ser obtenidas por transformación de los correspondientes compuestos de benceno con ácido clorosulfónico, y a continuación con amoníaco, o por acilación de aminocompuestos de la fórmula

330



con correspondientes cloruros ácidos.

335

Los benzolsulfoniluretanos y -ureas empleados como materias primas pueden ser obtenidos, por ejemplo, partiendo de bencenosulfonamidas y ésteres alquílicos de ácido halógenofórmico y respectivamente de cianato potásico (KOCN)

340

El efecto reductor del azúcar en sangre de los derivados de bencenosulfonil-urea descritos pudo ser comprobado administrándolos a conejos en dosis de 10 mg/kg y determinando durante un tiempo prolongado el valor del azúcar en sangre por el conocido método de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador.



Así por ejemplo, se comprobó que 10 mg/kg de la N-4-(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido)etil)-bencenosulfonil-7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-ureas provocan a las 3 horas una reducción del azúcar en sangre del 35%, a las 24 horas del 26% y a las 48 horas del 18%.

Análogamente, se comprobó que 10 mg/kg de la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-bencenosulfonil-7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea reducen a las 3 horas el contenido del azúcar en sangre del 32%, a las 24 horas del 43% a las 48 horas del 28% e incluso todavía, después de 72 horas, del 14% mientras la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butilurea, en una dosis inferior a 25 mg/kg, no provoca ya en el conejo reducción alguna del nivel del azúcar en sangre.

La gran eficacia de las bencenosulfonilureas descritas resulta particularmente clara si se reduce ulteriormente la dosis. Si se administra a conejos la N-4-(beta-(2-metoxi-5-bromobenzamido)etil)-bencenosulfonil-7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea en una dosis de 0,1 mg/kg o la N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)etil)-bencenosulfonil-7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea en una dosis de 0,06 mg/kg, o la N-4-(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)etil)-bencenosulfonil-7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea en una dosis de 0,06, mg/kg sigue pudiendose comprobar todavía una clara reducción del azúcar en sangre.



370 Las bencenosulfonilureas descritas tienen que servir preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral de acción reductora del azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pueden ser aplicadas en forma pura o en la forma de sus sales, y respectivamente en presencia de sustancias que conduzcan a una formación de sales. Para la formación de sales pueden  
375 emplearse, por ejemplo, medios alcalinos, como hidroxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

Como preparados médicos son de considerar, preferiblemente, tabletas que, además de los productos del procedimiento, contienen las materias auxiliares y vehiculos corrientes, como talco, almidón, azúcar de leche, tragacanto o estearato de magnesio.  
380

Un preparado que contiene como materia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin las adiciones mencionadas, es llevado convenientemente a una forma dosificada adecuada. Como dosis, debe elegirse aquella que es adecuada para la eficacia de la bencenosulfonilurea y para el efecto deseado. La dosificación es convenientemente, por unidad de 0,5 a 100 mg aproximadamente, preferiblemente de 2 a 10 mg, pero  
385 pueden emplearse también unidades de dosificación considerablemente superiores o inferiores, que tengan eventualmente que ser divididas o multiplicadas antes de la aplicación.  
390



Ejemplo 1

N- $\sqrt{4}$ -(beta<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea

395

Se suspenden en 100 ml de dioxano 4,2 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta  
-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metilu-  
retano (p.f. 189 - 191 $\frac{1}{2}$ ) y, previa adición de 1,2 g de 2,5-  
endometilenciclohexilamina, se calientan durante 1 hora a  
400 110 $\frac{1}{2}$  C. Al enfriar, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzami-  
do>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-  
urea que se ha formado se separa por cristalización y, pre-  
via recristalización en metanol, funde a 187-189 $\frac{1}{2}$  C.

Análogamente, se obtienen:

405

Partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>  
-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (punto de fusión 178-180 $\frac{1}{2}$   
C).

410

La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-benceno  
sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 203  
- 205 $\frac{1}{2}$  C. (en metanol).

Partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)  
-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p.f. 203 - 205 $\frac{1}{2}$  C)

415

La N- $\sqrt{4}$ -(-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo  
nil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 158 - 160  
(en metanol).

Partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>  
-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p.f. 197 - 199 $\frac{1}{2}$  C.)



420 La N-4-(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 171 - 172<sup>g</sup> C. (en metanol/dimetilformanida.).

Partiendo del N-4-(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano (p.f. 175 - 177<sup>g</sup> C.).

425 La N-4-(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 191 - 193<sup>g</sup> C. (en metanol/dimetilformamida),

Partiendo del N-4-(beta-<2,5-dimetoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano (p.f. 173 - 175<sup>g</sup> C.)

430 La N-4-(beta-<2,5-dimetoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 163 - 165<sup>g</sup> C. (en metanol),

Partiendo del N-4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano (p.f. 174 - 176<sup>g</sup> C.)

435 La N-4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 197 - 198<sup>g</sup> C. (en metanol)

Partiendo del N-4-(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano (p.f. 171 - 173<sup>g</sup> C.)

440 La N-4-(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 206 - 207<sup>g</sup> C. (En metanol/dimetilformamida).



Ejemplo 2

N-4-(beta-2-metoxi-5-fluorobenzamido)-etil)-bencenosulfo-  
nil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea

Se disuelven en 8,5 ml de solución de sosa cáustica 2n y  
445 50 ml de acetona, 6 g de 4-(beta-2-metoxi-5-fluorobenzamido)-  
-etil) bencenosulfonamida (p.f. 167 - 169° C.) y se adicionan  
a gotas a 0-5° C. con 2,5 g de 2,5-endometilenciclohexiliso-  
cianato. Se agita durante 3 horas, se adiciona con agua y me-  
tanol, se separa por filtración de la parte sin disolver y se  
450 acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La N-4-  
(beta-2-metoxi-5-fluorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-  
(2,5-endometilenciclohexil)-urea que ha precipitado funde pre-  
via recristalización en metanol/ -dimetilformamida a 206 - 207° C

Análogamente, se obtienen:

455 partiendo de la 4-(beta-2-n-propoxi-5-clorobenzamido)-  
etil)-bencenosulfonamida (p.f. 192 - 194°),

la N-4-(beta-2-n-propoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bence-  
nosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 171  
- 173° (en metanol),

460 partiendo de la 4-(beta-2-n-propoxi-5-metilbenzamido)-  
-etil bencenosulfonamida (p.f. 166 - 167°),

la N-4-(beta-2-n-propoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bence-  
nosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 148  
- 150° (en metanol),

465 partiendo de la 4-(beta-2-metoxi-5-etilbenzamido)-etil)-  
bencenosulfonamida (p.f. 193 - 195°)



la N- $\sqrt{4}$ -(beta -<2-metoxi-5-etilbenzamido>-etil)-benceno sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de p.f. 162 - 164 $\text{g}$  (en metanol).

470

Ejemplo 3

N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil)-urea

475

Se disuelven en aproximadamente 10 ml de solución de sosa caústica 2n y 5 ml de dioxano 2 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil)-tiourea (obtenidos partiendo de 4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida y 2,5-endometilen-ciclohexilisulfocianato mediante cocción de varias horas en acetona, en presencia de carbonato potásico y agitando, p.f.

480

158 - 160 $\text{g}$  C. (en metanol diluido). Previa adición de 5 ml de agua oxigenada al 35%, se calienta durante aproximadamente 20 minutos en baño de agua. Previo enfriamiento, se acidifica. Se obtiene un precipitado cristalino que se filtra por aspiración, se disuelve en amoníaco aproximadamente al 1% y previa filtración, se vuelve a precipitar por acidificación. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea funde, previa recristalización en metanol, a 186 - 188 $\text{g}$  C.

485

Ejemplo 4

490

N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea



495 a) Se disuelve en 50 ml de metanol 1 g de N-4-(beta-  
<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-  
endometilenciclohexil)-tiourea (véase el Ejemplo 3). Previa  
adición de 0,5 g de óxido de mercurio y de un poco de carbo-  
nato potásico, se calienta agitando durante 4 horas a 50-60° C.  
Se filtra, se concentra y se cristaliza en metanol diluido.  
El éter metílico de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-  
etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-isourea  
500 funde a 118 - 120° C.

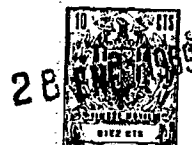
b) Se calientan 0,1 g del producto obtenido según 4 a)  
en 2 ml de dioxano y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado,  
durante 20 minutos, en baño de vapor. Se filtra por aspiración  
el producto obtenido después de verterlo en agua y se recrís-  
505 taliza en metanol diluido. El punto de fusión de la N-4-(be-  
ta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5  
-endometilenciclohexil)-urea se encuentra a 186 - 188° C.

Se obtiene el mismo producto por saponificación alcalina  
del éter de isourea obtenido según 4 a) mediante calentamiento,  
510 durante 1 hora, con solución de sosa cáustica 2n en baño de  
vapor.

#### Ejemplo 5

N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-  
-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea

515 a) Se disuelven en 30 ml de benceno 0,8 g de ácido endo-  
metilenciclohexil-parabámico (punto de fusión 111-113° C. en



metanol diluido), se añaden 0,4 g de trimetilamina y 1,6 g de cloruro de ácido 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfónico y se calienta durante 2½ horas, con reflujo, hasta la ebullición. Se concentra en vacío, se adiciona el residuo obtenido con agua y se frota. La sustancia cristaliza después de reposar algún tiempo. Se filtra por aspiración, se lava con agua y se recrystaliza en metanol/dioxano. El ácido 1-(4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil)-3-(2,5-endometilenciclohexil)-parabánico funde a 227 - 229° C.

b) Se disuelve en poco dioxano y solución de sosa cáustica 2n el producto obtenido según 5a) y se calienta durante 45 minutos la solución en baño de vapor. Previo enfriamiento se diluye con agua y se acidifica. El precipitado así obtenido de N-(4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-(2,5-endometilen-ciclohexil)-urea funde, previa recristalización en metanol/agua, a 186 - 188° C.

Ejemplo 6

535 N-(4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-(2,5 endometilenciclohexil)-urea

a) Se disuelven en 30 ml de piridina 3,1 g de N-2,5-endometilenciclohexil-urea. Al añadirse 7,4 g de cloruro de 4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonilo, se produce



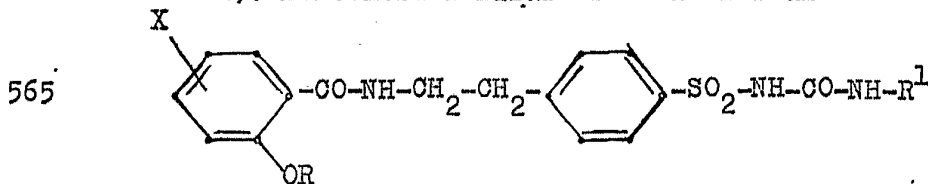
540 un ligero calentamiento. A los 10 minutos, se añade la solución clara a una mezcla de agua helada y de ácido clorhídrico diluido, se filtra por aspiración el precipitado que se ha formado y se agita con amoníaco al 0,5%. Se disuelve en caliente en acetona el precipitado amorfo y al enfriarse cristaliza la N-4-(-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de punto de fusión 133 - 135º C.

545 b) Se disuelve en 20 ml de dimetilformamida 1 g de la urea anterior y se añade a la cubeta una solución acuosa de permanganato potásico en exceso. Previa filtración del bióxido de manganeso, se adiciona con agua y con ácido clorhídrico diluido y se recristaliza el precipitado que se ha formado en metanol. Se obtiene la N-4-(beta<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea, de punto de fusión 187 - 189º C.

550 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania los días 29 de Noviembre de 1966 y 13 de Julio de 1967 con los números F 50 793 IVb/12o y F 52 939 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

1). Bencenosulfonilureas de la fórmula



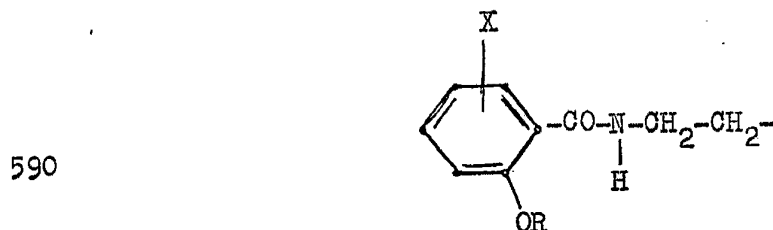


donde representan

- 570 R alquilo inferior, preferiblemente metilo, o alqueni-  
lo inferior,
- X hidrógeno, flúor, cloro o bromo, preferiblemente clo-  
ro, alquilo inferior, preferiblemente metilo o alco-  
xi inferior preferiblemente metoxi en posición 4 ó 5  
con respecto al grupo de la carbonamida,
- 575 R<sup>1</sup> endometilenciclohexenilo o endometilenciclohexilo,  
endoetilenciclohexilo, endoetilenciclohexenilo;  
así como sus sales.

2). Procedimiento para la obtención de bencensulfo -  
nilurea de la fórmula indicada en la reivindicación 1), ca-  
580 racterizado por:

- a) transformarse bencenosulfonilisocianatos, ésteres de  
ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido benceno-  
sulfonilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfoniltiolcar-  
bámico, haluros, ureas, semicarbácidas, semicarbazonas de  
585 ácido bencenosulfonilcarbámico, sustituidas en posición p  
con el grupo

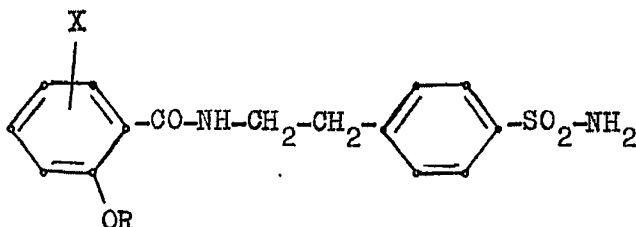


con aminas sustituidas por R<sup>1</sup> o sus sales;



b) transformarse sulfonamidas de la fórmula

595



600

o sus sales con isocianatos sustituidos por  $R^1$ , ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, haluros de ácido carbámico o ureas;

605

c) hidrolizarse éteres de bencenosulfonil-isourea correspondientemente sustituidos, ésteres de bencenosulfonilisourea, éteres de bencenosulfonilisotiourea, ácidos bencenosulfonilparabánicos o amidinas de ácido bencenosulfonilhalogenofórmico;

610

d) transformarse haluros de bencenosulfonilo correspondientemente sustituidos con ureas sustituidas por  $R^1$  y especialmente sus sales alcalinas;

e) transformarse haluros de ácido bencenosulfínico correspondientemente sustituidos o, en presencia de medios ácidos de condensación, también ácidos bencenosulfínicos correspondientemente sustituidos o sus sales alcalinas, con hidroxiiureas cuyo grupo  $NH_2$  está sustituido por  $R^1$ ;

615

f) adicionarse agua a carbodiimidias correspondientemente sustituidas;

g) cambiarse por un átomo de oxígeno el átomo de azufre de

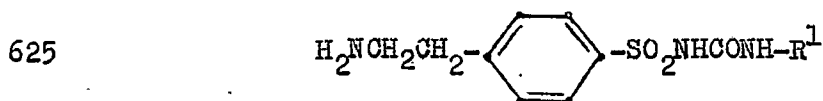


bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas.

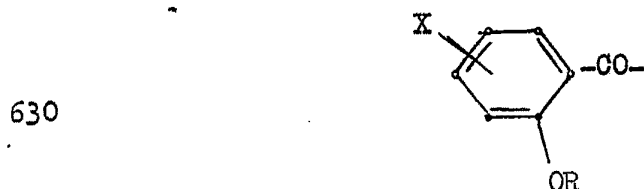
h) oxidarse bencenosulfinil- y respectivamente bencenosul-  
620 fenil-ureas correspondientemente sustituidas,

i) hidrogenarse correspondientes bencenosulfonilureas que  
contienen en su molécula enlaces sin saturar,

k) introducirse en bencenosulfonilureas de la fórmula

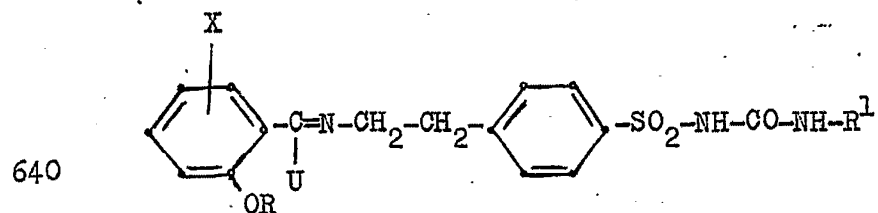


mediante acilación, y eventualmente por grados, el resto

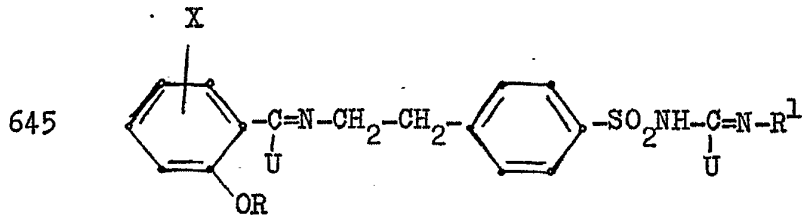


l) cambiarse en tiobenzamido-alquilbencenosulfonilureas o  
-tioureas correspondientemente sustituidas el átomo de  
azufre y respectivamente los átomos de azufre por un átomo  
635 de oxígeno y respectivamente átomo de oxígeno, o

m) saponificarse compuestos de la fórmula



o sus derivados de ácido parabánico, o compuestos de la  
fórmula



representando en cada caso U uno de los grupos -O-alquilo de bajo peso molecular, -S-alquilo de bajo peso molecular o halógeno (preferiblemente cloro), y tratarse eventualmente con medios alcalinos los productos de la reacción...

650 3). Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos reductores del azúcar en sangre, adecuados para el tratamiento oral de la Diabetes mellitus, caracterizado por darse una forma de administración farmacéuticamente adecuada a bencenosulfonilureas de la fórmula indicada en la reivindicación 1), o a sus sales no tóxicas eventualmente, en mezcla con vehículos farmacéuticamente corrientes.

660 4). Preparados farmacéuticos reductores del azúcar en sangre, adecuados para el tratamiento oral de la Diabetes mellitus, caracterizados por un contenido de una bencenosulfonilurea definida en la reivindicación 1) o de su sal.

665 5). Procedimiento para la reducción del nivel del azúcar en sangre en el tratamiento de la Diabetes mellitus, caracterizado por administrársele al paciente por vía oral, una cantidad eficaz de una bencenosulfonilurea definida en la reivindicación 1), o de su sal.



6). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCENOSULTO  
NILUREAS".

Esta Memoria consta de 28 hojas, foliadas y mecano-  
grafiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 25 de noviembre de 1967.