

355,486



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

a favor de

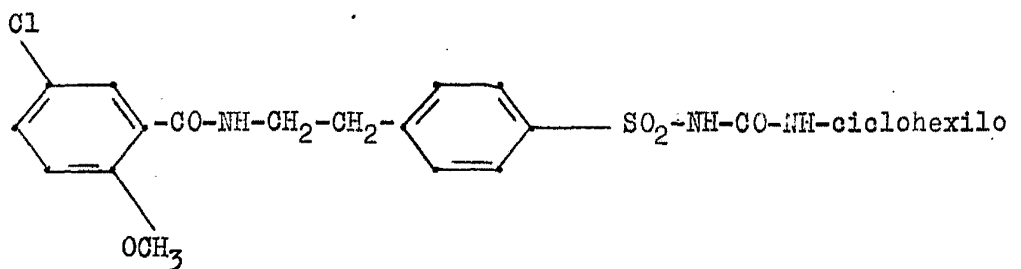
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt/Main (Republica Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N/4-(BETA-(2-METOXI-5-CLORO-BENZAMIDO)-ETIL)-BENCENOSULFONIL/7-N'-CICLOHEXILUREA"

Memoria descriptiva

Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la obtención de N/4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil/7-N'-ciclohexil-urea de la fórmula química

5

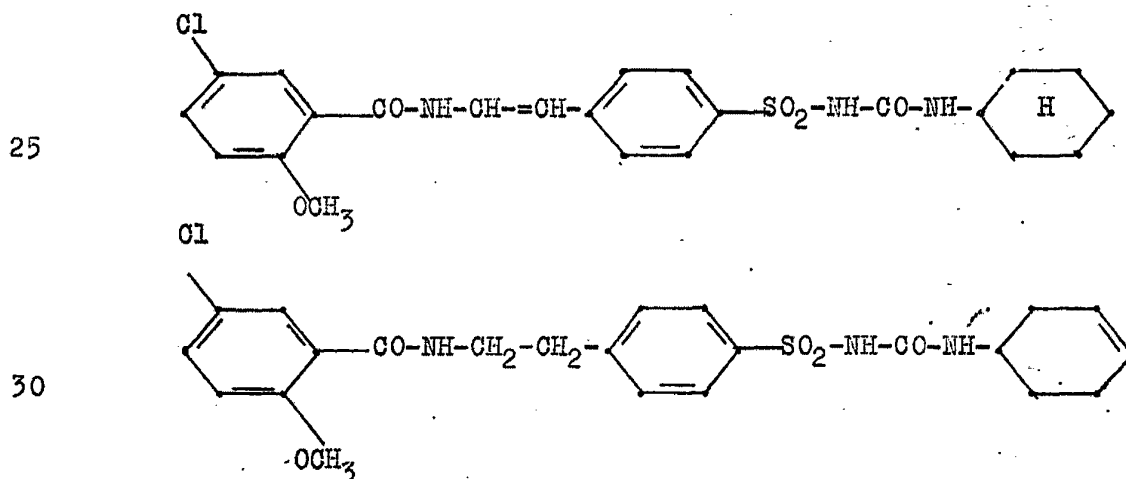




10 o de sus sales, que, como tal o en la forma de sus sales,
posee propiedades reductoras del azúcar en sangre y se
distingue por una intensa y duradera reducción del nivel
del azúcar en sangre.

15 El procedimiento está caracterizado por hidrogenarse
correspondientes acilaminoalquilbencenosulfonil-ureas cu-
ya molécula contiene enlaces sin saturar, y tratarse even-
tualmente con agentes alcalinos el producto de la reacción
para la formación de sales.

20 Bencenosulfonilureas sustituidas de manera correspon-
diente que contienen en la molécula un enlace no saturado
por ejemplo



35 pueden ser transformadas por hidrogenación, por ejemplo con
hidrógeno molecular, en presencia de un conocido catalizador
de hidrogenación; en las bencenosulfonilureas según la in-
vención.



Las formas de ejecución del procedimiento según la invención pueden ser variadas, en general en cuanto a las condiciones de la reacción dentro de amplios límites y ser adaptadas a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las transformaciones pueden ser ejecutadas en ausencia de disolventes a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

40

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

45

En dichas Tablas, representa:

I la N- $\sqrt{4}$ -(beta- \langle 2-metoxi-5-cloro-benzamido \rangle -etil)-bencenosulfonil/ \sqrt{N} '-ciclohexilurea

T A B L A 1

50

Compuesto	Dosis-límite 1) (en mg/kg) para distintos animales de ensayo		
	conejo	perro	rata
I	0,02	0,02	0,2

T A B L A 2

55

Compuesto	Duración del efecto en el conejo (dosis 10 mg/kg)					
	Reducción (%) del azúcar en sangre con respecto al valor inicial, a las horas					
I	3	24	48	72	96	106
	14	23	28	13		0

60

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



NOTA Por dosis límite se entiende aquella dosis que, administrada una sola vez en forma de sal sódica hace bajar del 10% aproximadamente el nivel del azúcar en sangre.

65 La toxicidad aguda mínima del compuesto I resulta de la Tabla 3 siguiente.

T A B L A 3

DL 50 para el ratón (en g/kg) p.o.

Compuesto	DL 50
70 I	3,5

75 Para el hombre de metabolismo sano, pudo comprobarse una dosis-límite del compuesto I de 15 γ /kg. A título de comparación, digase que la conocida N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-butil-urea, en el hombre de metabolismo sano, revela una dosis-límite de 5000 γ /kg.

80 No se comprobaron otros efectos farmacológicos en distintos sistemas de órganos (corazón, sistema respiratorio, intestino aislado, útero, vesícula seminal). Lo mismo que la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butilurea, el compuesto según la invención resultó ineficaz en animales sin páncreas.

85 Los ejemplos siguientes muestran algunas de las numerosas variantes de procedimiento que pueden ser empleadas para la síntesis del compuesto según la invención, no debiendo interpretarse los mismos, sin embargo, como 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 sustancias que conducen a la formación de sales. Para la formación de sales pueden emplearse, por ejemplo, medios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcali-notérreos.

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

Un preparado que contenga la bencenosulfonilurea descrita como sustancia activa, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin las adiciones citadas, es llevado adecuadamente a una forma dosificada apropiada. Como dosis ha de elegirse aquella que sea apropiada a la actividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto deseado. La dosis es convenientemente, por unidad, de aproximadamente 0,5 a 100 mg, y preferiblemente de 2 a 10 mg, pero pueden emplearse también unidades de dosificación considerablemente superiores o inferiores a estos valores, unidades que eventualmente deben fragmentarse o multiplicarse antes de la aplicación.



Ejemplo

115 N- $\sqrt{4}$ (beta<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea

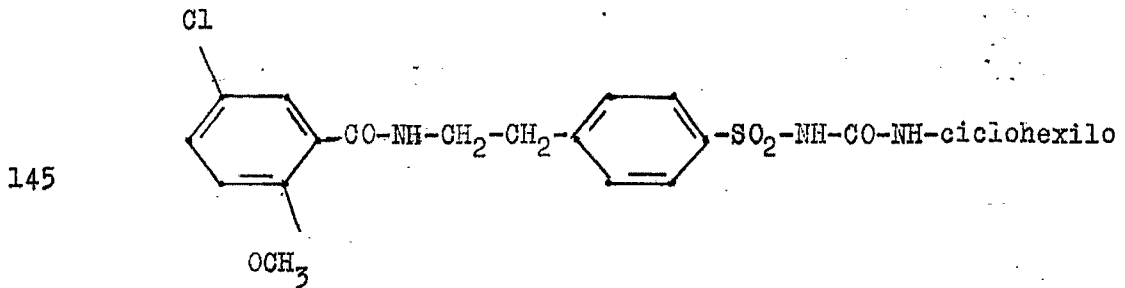
Se disuelven en 150 ml de metanol y aproximadamente
5 ml de dimetilformamida 2,5 g de N- $\sqrt{4}$ (beta<2-metoxi-5-
120 cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(Δ 3-ciclohe-
xenil)-urea (p.f. 154g - 155g, obtenidos partiendo de
4-(beta<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfona-
mida y 3-ciclohexenilisocianato) y se hidrogenan en un
recipiente sacudidor a temperatura ambiente y a presión
normal, en presencia de catalizador Pd. Una vez concluida
125 la absorción de hidrógeno, se filtra por aspiración el
catalizador, se evapora en máxima parte el disolvente a
presión reducida, se adiciona el residuo con agua y se
aisla el producto precipitado mediante filtración por as-
piración. Se vuelve a disolver y a precipitar la N- $\sqrt{4}$ -
130 (beta<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$
-N'-ciclohexil-urea en mucho amoníaco al 1% y se recrista-
liza en metanol. Punto de fusión 167-168g.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Ale-
mania el día 27 de Julio de 1965 con el número F 46 721
135 IVb/12o se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vi-
gente Estatuto sobre propiedad Industrial y del artículo
4g del Convenio de la Unión.



REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la obtención de N-4-(beta-
140 (2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-
ciclohexilurea de la fórmula química



o de sus sales; caracterizado por hidrogenarse correspon-
dientes acilaminoalquilbencenosulfonilureas que contienen
en la molécula enlaces sin saturar, y tratarse eventual-
150 mente con agentes alcalinos el producto de la reacción
para la formación de sales.

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-4-(BETA-
(2-METOXI-5-CLORO-BENZAMIDO)-ETIL)-BENCENOSULFONIL]-N'-
CICLOHEXILUREA"

155 Esta memoria consta de 7 hojas foliadas y mecanogra-
fiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid 26 de Junio de 1968