

355481



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

a favor de:

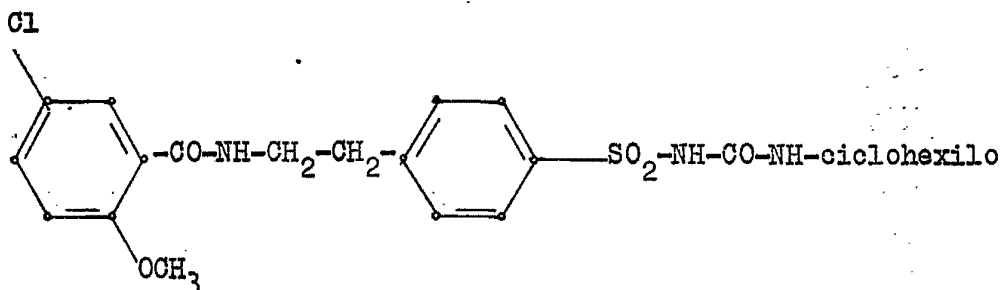
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormals Meister  
Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente  
en Frankfurt (Main) (Republica Federal Alemana) por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N<sup>4</sup>-(BETA-<2-ME  
TOXI-5-COLORO-BENZAMIDO>-ETIL)-BENCENOSULFONIL<sup>7</sup>-N'-  
CICLOHEXILUREA"

-----  
Memoria Descriptiva

Constituye el objeto de la invención un procedi-  
miento para la obtención de N<sup>4</sup>-(beta-<2-metoxi-5-cloro-  
benzamido>-etil)-bencenosulfonil<sup>7</sup>-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 se distingue por introducirse en la N-[4-(beta-aminoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, por acilación, el resto de 2-metoxi-5-cloro-benzóilo, eventualmente escalonadamente, y tratarse eventualmente con agentes alcalinos el producto de la reacción para la formación de sales.

20

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

25



30 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 eleva-  
35 da.

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

En dichas Tablas, representa:

40 I la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-  
etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexilurea

T A B L A 1

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

| Compuesto | Conejo | Perro | Rata |
|-----------|--------|-------|------|
| 45 I      | 0,02   | 0,02  | 0,2  |

T A B L A 2

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

| Compuesto | Reducción (%) del azúcar en sangre<br>con respecto al valor inicial a las<br>50 horas |    |    |    |    |     |
|-----------|---|----|----|----|----|-----|
|           | 3   | 24 | 48 | 72 | 96 | 106 |
| I         | 14  | 23 | 28 | 13 |    | 0   |

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



55 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.

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

60 T A B L A 3 DL 50 para el ratón (en g/kg) p.o.

|           |       |
|-----------|-------|
| Compuesto | DL 50 |
| I         | 3,5   |

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

70 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'-butil-urea, el compuesto según la invención resultó ineficaz en animales sin páncreas.

75 El ejemplo siguiente muestra algunas de las numerosas variantes de procedimiento que pueden ser empleadas para la síntesis del compuesto según la invención, no debiendo interpretarse el mismo, sin embargo, como una limitación del



objeto de la invención.

80 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 conducen a la formación de sales. Para la formación de sales pueden emplearse, por ejemplo, medios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos, o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

90 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.

95 Un preparado que contenga la bencenosulfonilurea descrita como substancia 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 convenientemente, por unidad, de aproximadamente 0,5 a 100 mg, 100 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

105 N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexilurea

Se suspendieron en 130 ml de cloroformo 16,3 g de N-4-(beta-aminoetil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexilurea. Previa adición de 9 g de piridina, se añadieron 10,3 g de cloruro de ácido 2-metoxi-5-cloro-benzoico y se calentaron agitando durante 6 horas a 40°. Se concentró en vacío la solución obtenida y se diluyó el residuo untuoso con amoníaco al 1%. Previa acidificación de la solución alcalina y recristalización en metanol, se obtuvo la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 171 - 172°.

115 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.

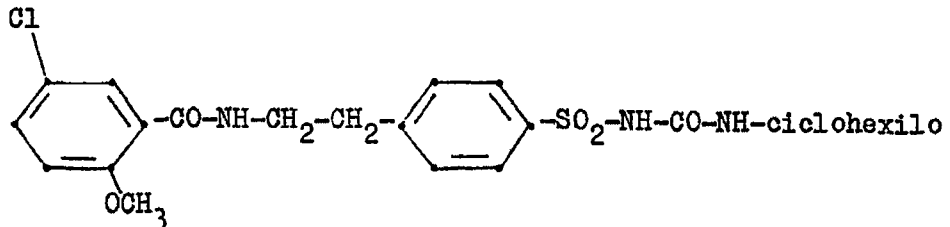
120 REIVINDICACIONES  
= = = = =

1). Procedimiento para la obtención de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-urea de



la fórmula química

125



130

o de sus sales, caracterizado porque se introduce en la N-4-  
(beta-aminoetil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-urea, por aci-  
lación, el resto de 2-metoxi-5-cloro-benzoilo, y se trata  
eventualmente con agentes alcalinos el producto de la reacción  
para la formación de sales.

135

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado -  
porque la acilación puede verificarse en una sola operación,  
por ejemplo por transformación de haluros de ácido benzoico -  
sustituídos de manera correspondiente, o bien ejecutada esca-  
lonadamente, por ejemplo, por transformación de aminoetil-ben-  
ceno-sulfonil-ureas con halogenuro de 2-metoxibenzoilo y suce-  
siva introducción de un átomo de cloro en el núcleo de benceno  
del grupo benzamido.

140

3). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N4-(BETA-<2-METOXI-  
5-CLORO-BENZAMIDO>-ETIL)-BENCENOSULFONIL7-N'-CICLOHEXILUREA".

145

Esta Memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanogra



fiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 Junio de 1968

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name or set of initials.