



3567/0

3567/06

CERTIFICADO DE ADICION

5 que se solicita a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE.,
SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en 14,
rue du Val d'Or , Suresnes (Francia), y que ha de recaer
sobre perfeccionamientos aportados a la patente de invención
329.130 concedida el 17 de Enero 1967 por " PROCEDIMIENTO
DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA ISOINDOLINO SULFO-
NILUREA "

=====

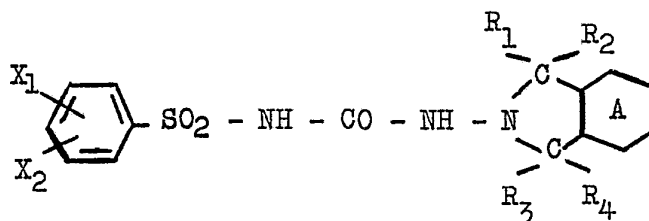
Memoria descriptiva

10 El registro del certificado de adición que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo
el territorio nacional y sus posesiones de unos perfecciona-
mientos aportados a la patente de invención 329.130 concedida
el 17 de Enero 1967 por " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUE-
15 VOS DERIVADOS DE LA ISOINDOLINO SULFONILUREA ", conforme
se describe a continuación.



La presente invención constituye una adición a la Patente Española nº 329.130 presentada a nombre de la misma solicitante el 14 Julio 1966 y que tenía por objeto el procedimiento de preparación de derivados de la N-arilsulfonil N'-(isocindolino-2) urea de fórmula general:

5



10

en la cual:

- X_1 y X_2 son sustituyentes escogidos entre el grupo formado de un átomo de hidrógeno, de un átomo de halógeno, de radicales alcoilo y alcoxi inferiores hasta en C_5 y de radicales amino, nitro y acilo;

15

- A representa un ciclo hidrocarbonado saturado o no saturado tal como fenilo, ciclohexano, endometileno-ciclohexano, ciclohexeno, que puede ser sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por metales alcoilo o alcoxi inferiores hasta en C_5 , hidroxilo, nitro, amino, acilamino, acetamido y carboxilo; y

20

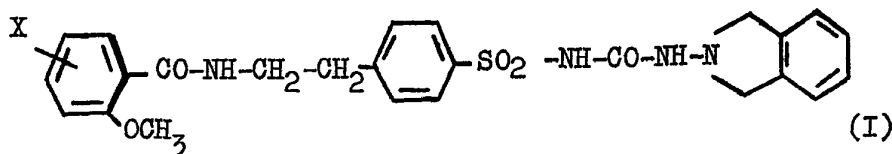
- R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical arilo, arilalcoilo inferior y arilalcenilo inferior.

25

La presente invención reposa sobre la observación de que los derivados que tienen, en lugar de X_1 y X_2 un radical ortometoxi benzamidoetilo, que puede ser sustituido por un átomo de cloro, tienen una actividad netamente incrementada.

La presente invención tiene, por tanto, por objeto el procedimiento de preparación de nuevos derivados de la isocindolino-sulfonilurea de fórmula general I:

30

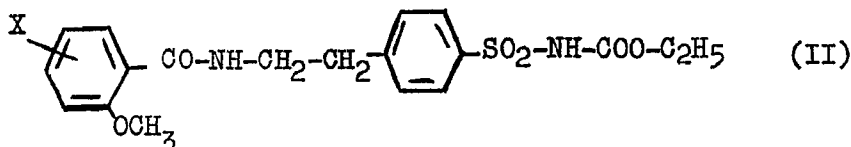


en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

5 La invención comprende, igualmente, la preparación de sales de adición de los derivados antedichos con los ácidos o las bases compatibles. Entre los ácidos que pueden ser utilizados, se pueden citar, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfónico, acético, malónico, maléico, fumárico, tártrico y málico. Las bases utiliza-

10 bles comprenden, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos y alcalino-terrosos y los aminoalcoholes tales como, por ejemplo, el amino-1 propanol-2 , el amino-2 metil-2 propanol-1 y la colina.

15 Las N-arilsulfonil N'-(isoindolino-2) ureas de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un arilsulfonil etil uretano de fórmula general II:



20

en la cual X toma los valores precedentemente definidos, con la N-amino isoindolina , según el procedimiento descrito por Marshall y Al., J. Org. Chem. 23, 927 (1958).

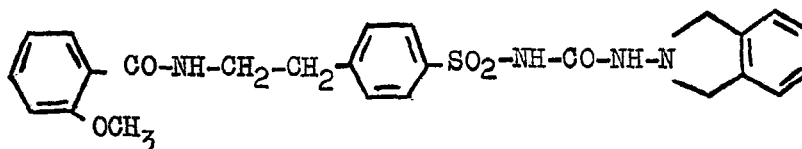
25 Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo ilustran la invención. Todas las partes están dadas al peso y los puntos de fusión están determinados por el método Köfler , a menos que no se precise otra cosa.



EJEMPLO 1

N-[(β-metoxi-2' benzamidoetil)-4 benceno sulfonil]
N'-(isoindolino-2) urea

5



10

Se agregan rápidamente 1,8 partes de N-amino isoindolina en 10 partes de dioxano a la mezcla formada de 60 partes de tolueno y 4 partes de N-[(β-metoxi-2' benzamido etil)-4 benceno sulfonil] etil uretano, que funde a 153°C (etanol), preparado a partir de [β-(metoxi-2' benzamido) etil]-4 benceno sulfamida y de cloroformiato de etilo, en presencia de K₂CO₃, utilizando acetato como disolvente.

15

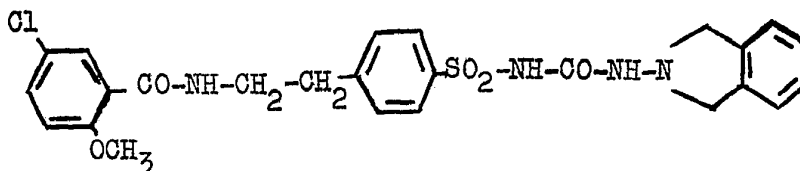
La mezcla reactiva se calienta a reflujo durante 1/2 hora. La solución clara obtenida cristaliza mediante enfriamiento, los cristales se filtran, se lavan con una parte de tolueno y, después, se recrystalizan en etanol anhidro. Se obtienen 3 partes de N-[(β-metoxi-2' benzamido etil)-4 benceno sulfonil] N'-(isoindolino-2) urea, P.F. 166°C, P.F. micro Kofler 151-153°C.

20

EJEMPLO 2

N-[(β-metoxi-2' cloro-5' benzamido etil)-4 benceno sulfonil]
N'-(isoindolino-2) urea

25



P.F. 172-174°C, P.F. micro Kofler 164-166°C (metanol), preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a par-



tir de N-amino isoindolina y de N- [(β -metoxi-2' cloro-5' benzamido etil)-4 benceno sulfonil] etil uretano.

5 Los nuevos derivados y sus sales de adición fisiológicamente tolerables poseen propiedades terapéuticas interesantes, particularmente propiedades hipoglicemiantes, y pueden ser utilizados como medicamentos, principalmente en el tratamiento de la diabetes. Los derivados pueden ser utilizados en su propia forma o bajo forma de preparados farmacéuticos que comprendan un derivado según la presente invención mezclado o asociado
10 con un soporte farmacéutico conveniente.

La toxicidad de estos nuevos derivados es muy débil. Administrados por vía oral a los ratones no se observa ninguna mortalidad en 48 horas con dosis de 3 g/kg.

15 La actividad hipoglicemiente ha sido estudiada en la rata y en el conejo. Se ha podido comprobar que la dosis mínima activa por vía oral es de 1 a 2,5 mg/kg y se observa una baja de 38% de la glicemia en el conejo con 5 mg/kg y de 65% en la rata con 10 mg/kg. Es de observar que la duración de la acción es particularmente larga: de 20 a 24 horas.

20 A título de comparación, se señala que la tolbutamida - hipoglicemiente bien conocido y extensamente utilizado en clínica - no provoca más que una baja de 19% de la glicemia a dosis de 25 mg/kg en el conejo y se necesitan 50 mg/kg para obtener una hipoglicemia de 23 % en la rata con una duración
25 que no rebasa las 15 horas.

Los nuevos derivados pueden ser utilizados en el hombre, en el tratamiento de la diabetes, con la dosis de 10 a 200 mg., de preferencia de 25 a 75 mg. una a tres veces por día. La administración puede efectuarse por vía oral, rec-
30 tal o parenteral, dándose preferencia a la vía oral. Para

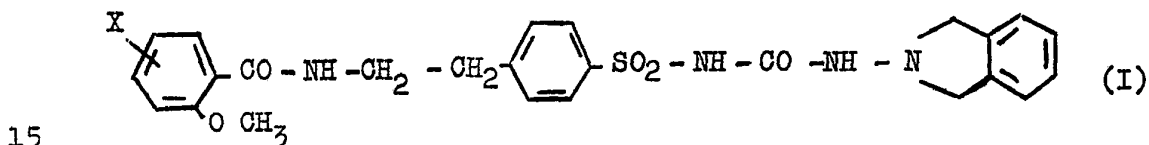


la realización se utilizan diferentes formas farmacéuticas como los comprimidos, las grageas, etc. y los soportes farmacéuticos habituales como talco, almidón, lactosa, estearato de magnesio, etc., La tolerancia de los productos es muy buena y no se observan efectos secundarios notables.

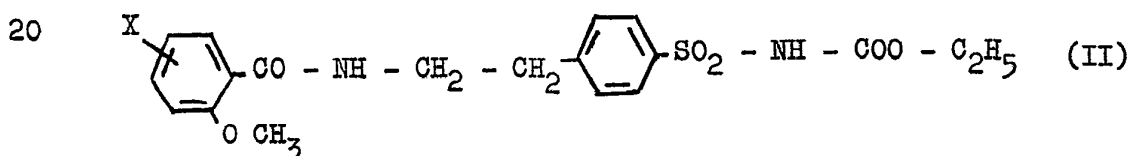
NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, domiciliada en Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la isoindolino sulfonilurea de fórmula general I:



en la cual X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, así como de sus sales de adición con los ácidos y las bases compatibles, caracterizados en que se hace reaccionar un arilsulfonil etil uretano de fórmula general II:



en la cual X toma los valores precedentemente definidos , con la N-amino isoindolina.

SEGUNDA.- Perfeccionamientos aportados a la patente de invención 329.130 concedida el 17 Enero 1967 por PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA ISOINDOLINO SULFONILUREA.



Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5

Madrid, 27 Julio 1968

P.A. de Science Union et Cie.,

Sté Française de Recherche

Médicale

Victor Gil Vega

P.F.
Victor Gil Vega