



1969

3 6 0 7 1 2

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

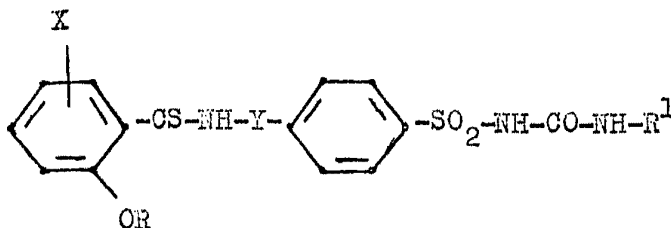
a favor de:

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

Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosul
fonilureas de la fórmula

5



POOR
QUALITY



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, alquenilo 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,
- 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
(e) clorociclohexilo, alcoxiciclohexilo inferior
(f) endometilen-ciclohexilo, -ciclohexenilo, -ciclohexil-metilo o -ciclohexenilmetilo
(g) nortriciclilo
(h) adamantilo.

El sustituyente X se encuentra en posiciones 3,4



UL. 1969

o preferiblemente 5, respecto al grupo tiocarbonamida.

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

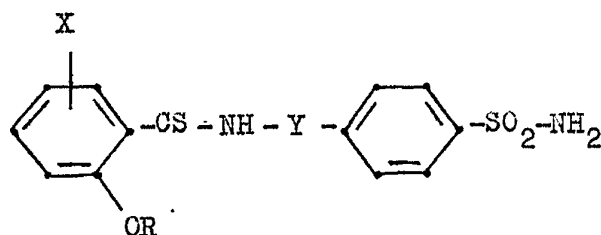
De acuerdo con las definiciones que anteceden, R puede significar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario.

40 R^1 puede significar, por ejemplo: ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo (preferiblemente en la forma trans), 4-etilciclohexilo, 2,5-endometilenciclohexenil-metilo, 2,5-endometilen-ciclohexilmetilo, butilo, 2,5-endometilenciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 4,4-dimetilciclohexilo.

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

bencenosulfonamida de la fórmula

50



55 o sus sales, se hacen reaccionar con isocianatos, ésteres, de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, haluros de ácido carbámico o ureas sustituidos todos con R^1 ,



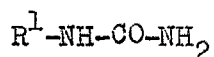
JUL. 1969

y los productos de la reacción, eventualmente se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

60 Como haluros de ácido carbámico son apropiados, en primer lugar, los cloruros.

Las bencenosulfonilureas que entran en cuenta como sustancias de partida para el procedimiento pueden estar sin sustituir en el lado de la molécula de urea
65 apartado del grupo sulfonilo o pueden estar sustituidas una o, especialmente, dos veces. Como estos sustituyentes son disociados en la reacción con aminas, su carácter puede variarse dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilureas sustituidas con alcohol, arilo,
70 acilo, heterociclo, se pueden emplear también bis-(bencenosulfonil)-ureas que, eventualmente, pueden llevar en uno de los átomos de nitrógeno, todavía otro sustituyente, por ejemplo, metilo. Por ejemplo, se pueden tratar tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o también N-bencenosul-
75 fonil-N'-acil-ureas con aminas de la fórmula R^1-NH_2 y las sales obtenidas pueden calentarse a temperaturas incrementadas, en especial a temperaturas por encima de 100°.

Es posible, además, partir de ureas de la fórmula
80 mula



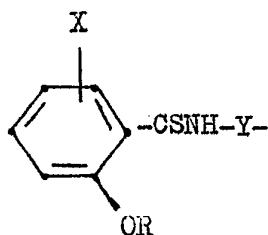
o de ureas que en el átomo de nitrógeno libre estén sus-



L. 1969

tituidas todavía una o, en especial dos veces, y hacerlas reaccionar con bencenosulfonamidas sustituidas con

85



90

o con sus sales. Como tales sustancias de partida entran en consideración, por ejemplo, N-ciclohexil- o N-(4-metil-ciclohexil)-urea, las correspondientes N'-acetil-, N'-nitro-, N'-ciclohexil-N'-(4-metil-ciclohexil)-, N', N'-difenil- (pudiendo ambos restos fenilo estar también sustituidos así como unidos directamente o también a través de un órgano de puente como -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, entre sí), N'-metil-N'-fenil-, N',N'-diciclohexil-ureas, así como carbamoil-imidazoles o carbamoil-triazoles sustituidos con R¹ y, finalmente, también ureas de la fórmula R¹-NH-CO-NH-R¹.

95

100

Las formas de ejecución del procedimiento de acuerdo con el invento, pueden, en general, variarse ampliamente en lo que respecta a las condiciones de la reacción, y adaptarse a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden realizarse en ausencia o en presencia de disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura incrementada.

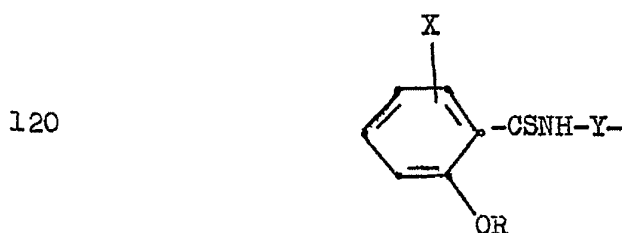
105

De acuerdo con el carácter de las sustancias de

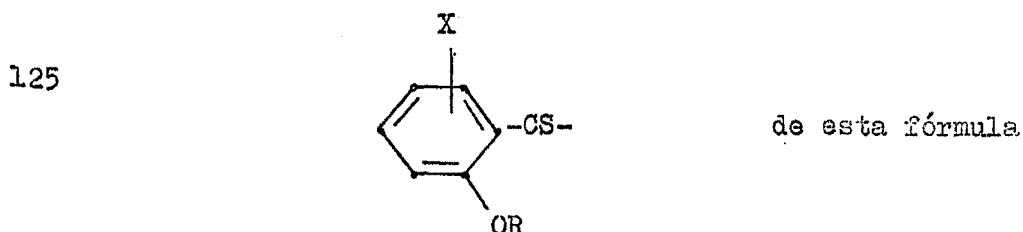


partida, uno u otro de los procedimientos descritos podrá dar sólo escasos rendimientos de una bencenosulfonil-urea deseada individual, o podrá no ser adecuado para su síntesis en casos aislados. En tales casos, que se presentan con relativa rareza, no experimentará el técnico dificultades en sintetizar el producto deseado por otro de los procedimientos descritos.

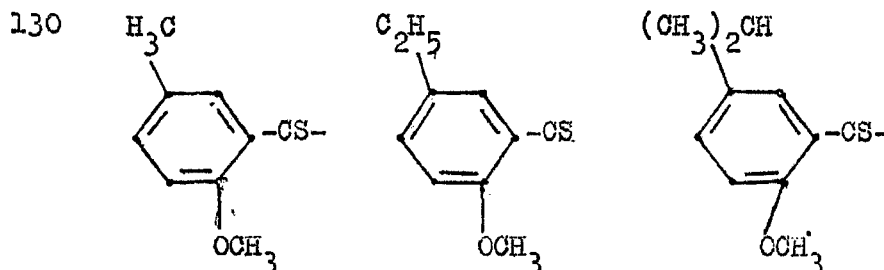
115 Como sustancias de partida se emplean aquellos compuestos que, en posición para contienen un resto bence no sustituido con el grupo



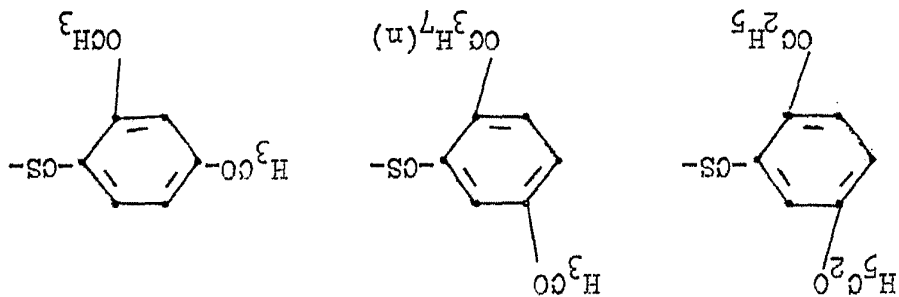
Como ejemplos para el componente



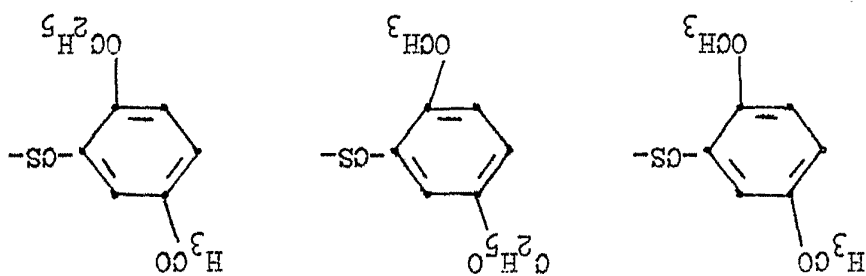
citaremos en especial los siguientes:



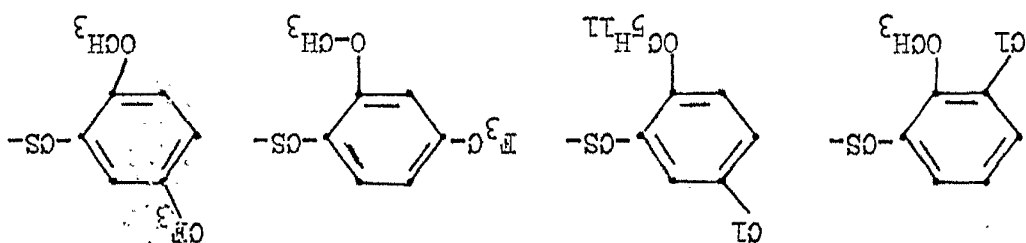
155



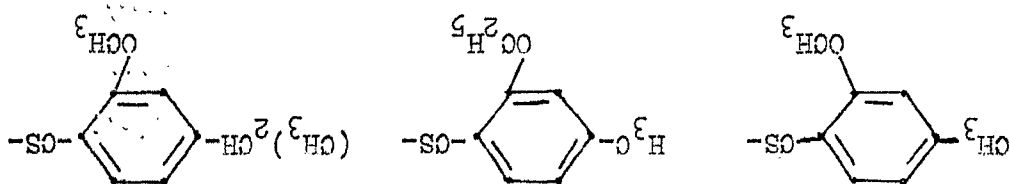
150



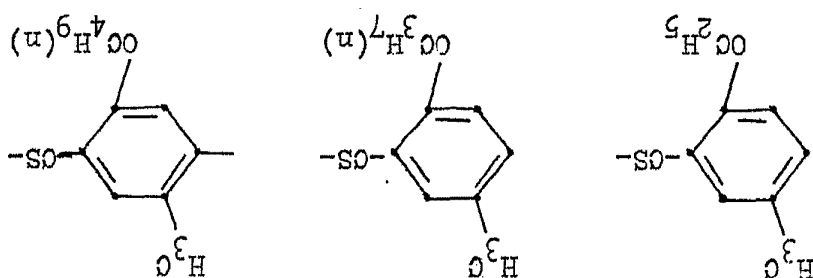
145



140



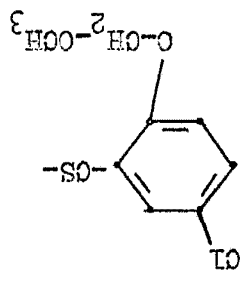
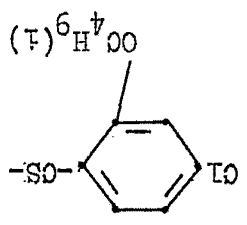
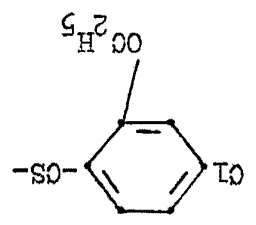
135



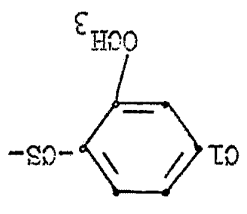
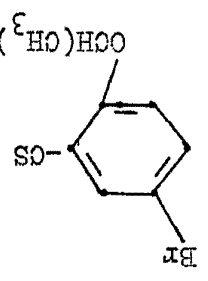
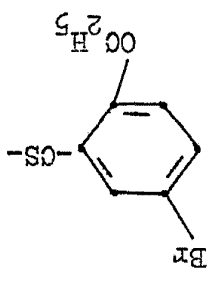
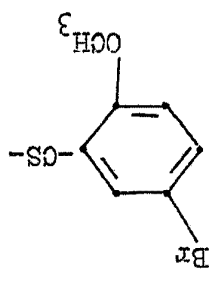
1969 JUL.



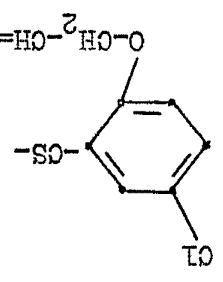
180



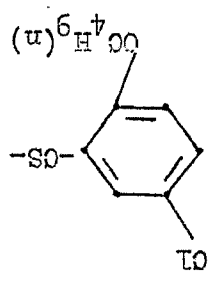
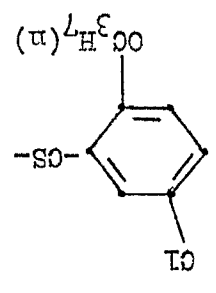
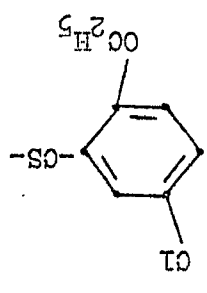
175



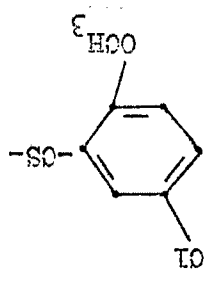
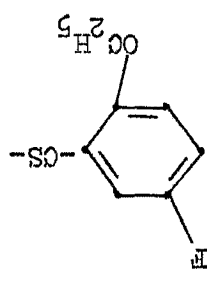
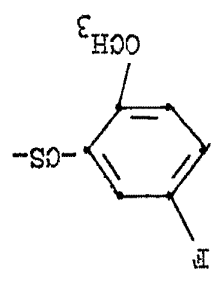
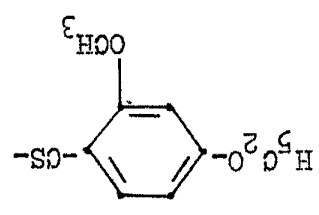
170



165



160



JUL. 1969





1964

185 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.

190 Por ejemplo, se averiguó que 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclo-hexil-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
195 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,
200 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.

205 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-5-clorotiobenzamido>-etil)bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-



210 urea a una dosis de 0,15 mg/kg o la N-4-(beta-<2-metoxi-5-
cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilci-
clohexil)-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.

215 Las bencenosulfonilureas descritas deben ser -
vir, preferiblemente, para la obtención de preparados ad-
ministrables por vía oral con acción depresora del azúcar
en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y
pueden emplearse como tales en la forma de sus sales o,
respectivamente, en presencia de sustancias que conduzcan
220 a una formación de sales. Para la formación de sales pue-
den utilizarse por ejemplo, agentes alcalinos, como nítró-
xidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-
térreos.

225 Como preparados medicinales entran en considera-
ción, de preferencia, las tabletas, que además de los pro-
ductos del procedimiento, contengan los usuales materia-
les auxiliares y portadores, como talco, féculas, lactosa,
tragacantos o estearato de magnesio.

230 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
apropiada. Como dosis, ha de elegirse una que sea adecuada



L. 1969

a la actividad de la bencenosulfonilurea empleada y al
235 efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende por uni-
dad a unos 0,5 a 100 mg, de preferencia a 2 a 10 mg, pero
pueden emplearse también unidades de dosificación conside-
rablemente por encima o por debajo de estas cifras, las
cuales, en su caso, han de dividirse o multiplicarse an-
240 tes del empleo.

Ejemplo 1

N-4-(beta-2-metoxi-5-clorotiobenzamido)-etil)-benceno-
sulfonil7-N'-ciclohexilurea.

6,5 g de 4-(beta-2-metoxi-5-clorotiobenzamido-
245 etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 191-193^o), obtenida
por la reacción de beta-feniletilamida de ácido 2-metoxi-
5-clorotiobenzoico con ácido clorosulfónico o amoniacó
se disuelven en 8,5 ml de lejía de sosa cáustica 2 N y 40
ml de acetona y, a 0-5^o, reciben la adición a gotas de
250 2,3 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando du-
rante 3 horas, se diluye con agua, se filtra y se acidifi-
ca el filtrado con ácido clorhídrico diluído. Después de
recristalizar en metanol la N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-
tiobenzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-urea
255 así obtenida funde a 171-172^o.

De manera análoga se obtienen
la N-4-(beta-2-metoxi-5-clorotiobenzamido)-etil)-benceno
sulfonil7-N'-butilurea, de p. de f. 120-122^o (en metanol);



U. 1964

260 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 153-154^o (en metanol), y

N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 166-168^o (en metanol/dimetilformamida);

265 a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-metiltiobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 182-184^o), la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metiltiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 170-172^o (en metanol), y

270 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metiltiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 181-183^o (en metanol)

a partir de la 4-(beta-<2-etoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida, (p. de f. 126-128^o),

275 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea, de p. de f. 181-183^o (en metanol/dimetilformamida), y

280 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 178-180^o (en metanol/dimetilformamida).

Ejemplo 2

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



JUL. 1969

3,35 g de 4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida se disuelven en 100 ml de dimetilformamida, y, con agitación, reciben la adición de 0,54 g de metilato sódico disueltos en 10 ml de metanol. Se sigue agitando durante 10 minutos y se añaden entonces 2,94 g de N,N-difenil-N'-ciclohexil-urea. Se calienta ahora durante 50 minutos con agitación a 110-115°, con lo que se expulsa por destilación el metanol a través de un condensador descendente. Después de enfriar, la solución de reacción se vierte en amoníaco acuoso del 1 % aproximadamente, se filtra y se acidifica el filtrado. El precipitado obtenido se filtra, se disuelve en amoníaco acuoso del 1 % aproximadamente y se precipita de nuevo por acidificación. La N-[4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea así obtenida funde a 171-172° después de recrystalizar en metanol diluido.

Ejemplo 3

N-[4-(beta-<2-metoxi-4-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

2,3 g de 4-(beta-<2-metoxi-4-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 152-154°) se disuelven en 50 ml de acetona y 50 ml de dioxano. Se añaden 1,7 g de carbonato potásico y se calienta con agitación durante hora y media a 70°. Después de añadir 0,75 g de



JUL. 1966

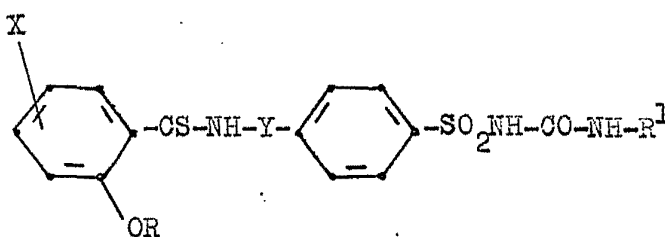
310 isocianato de ciclohexilo, se sigue calentando con agita-
ción durante 5 horas a 70°.

315 Se deja enfriar, se vierte en agua y se acidifi-
ca. El precipitado obtenido es recogido en amoníaco acuo-
so aproximadamente al 1 %. Acidificando la solución fil-
trada sobre carbón se obtiene un precipitado de N-(4-(be-
ta-(2-metoxi-4-cloro-tiobenzamido)-etil)-bencenosulfonyl)-
N'-ciclohexilurea, de p. de f. 174-176° con desc. desde
metanol diluído.

320 Esta solicitud, que corresponde a la depositada
en Alemania el día 15 de octubre de 1966, con el número
F 50 451 IVb/120 se acoge a los beneficios del artículo 51
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del ar-
tículo 4º. del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

325 1). Procedimiento para la obtención de benceno-
sulfonylureas de la fórmula



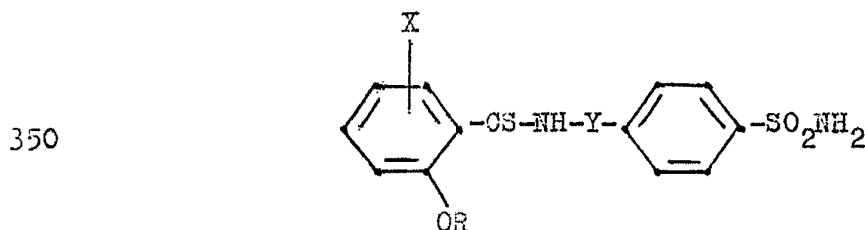
330

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, alqueno de bajo peso molecular,



1369

335 metoxi-metilo, etoximetilo, metoxietilo o etoxietilo; X =
halógeno, de preferencia cloro, alcoholo de bajo peso mo-
lecular, de preferencia metilo, alcoxi de bajo peso mole-
cular, de preferencia metoxi o trifluorometilo; R¹ = alco-
hilo con 3 a 6 átomos de C, cicloalcoholo con 5-8 átomos
340 de C, ciclohexenilo, metilciclohexenilo, ciclohexilo sus-
tituído con 1-2 alcoholos, conteniendo los alcoholos cada
uno 1-2 átomos de C y estando de preferencia en posición
4 del resto ciclohexilo, clorociclohexilo, alcoxiciclohe-
xilo, con alcoxi de bajo peso molecular, endometilen-ciclo-
hexilo, endometilen-ciclohexenilo, endometilen-ciclohexil-
345 metilo, endometilen-ciclohexenil-metilo, nortricyclilo, ada-
mantilo o sus sales, caracterizado porque bencenosulfona-
midas de la fórmula



o sus sales, se hacen reaccionar con isocianatos, ésteres
de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, halu-
355 ros de ácido carbámico, o ureas, sustituídos todos ellos
con R¹, y se tratan eventualmente los productos de la reac-
ción con medios alcalinos para la formación de sales.



1968.

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

Esta memoria consta de 16 hojas , foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 de noviembre de 1968