



11. 1969

3 6 0 7 1 4

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

a favor de:

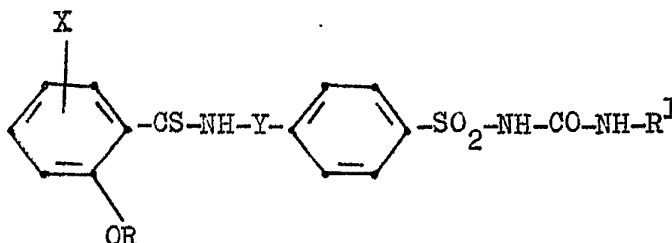
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister
Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en
Frankfurt/Main (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCENOSULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosul
fonilureas de la fórmula

5



POOR
QUALITY



1. 1389

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, alqueniilo 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) ciclohexeniilo, metilciclohexeniilo
 - (d) ciclohexiilo sustituido con 1-2 alcoholos, conteniendo los alcoholos 1-2 átomos de C, y estando de preferencia en la posición 4 del resto ciclohexiilo
 - (e) clorociclohexiilo, alcoxiciclohexiilo inferior
 - (f) endometilen-ciclohexiilo, -ciclohexeniilo, -ciclohexil-metilo, o -ciclohexenilmetilo,
 - (g) nortricicliilo
 - (h) adamantilo.

El sustituyente X se encuentra en posiciones 3,4



L. 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, ciclo-heptilo, ciclooctilo, 4,4-dimetilciclohexilo.

45 Constituye, además, objeto del invento un procedimiento para la preparación de estas bencenosulfonilureas. Este procedimiento se caracteriza porque:

50 se hidrolizan éteres de bencenosulfonil-isourea, ésteres de bencenosulfonil-isourea, éteres de bencenosulfonil-isotiourea, ácido bencenosulfonil-parabánico o amidinas de ácido bencenosulfonil-halo-fórmico, todos ellos correspondientemente sustituidos, y los productos de la reacción, eventualmente se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

55 La sustitución del átomo de azufre en la parte de urea de las bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, por un átomo de oxígeno, puede llevarse a



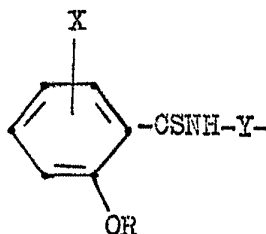
60 cabo de manera conocida, por ejemplo, con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también empleando agentes oxidantes, como ácido nitroso.

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.

70 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.

75 Como sustancias de partida se emplean aquellos compuestos que, en posición para contienen un resto benceno sustituido con el grupo

80

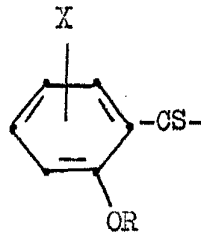




1968

Como ejemplos para el componente

85

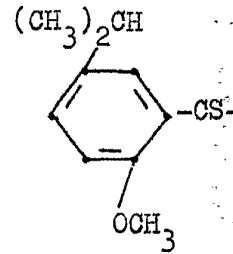
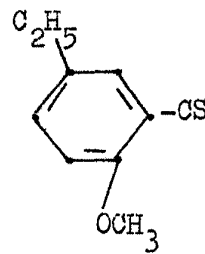
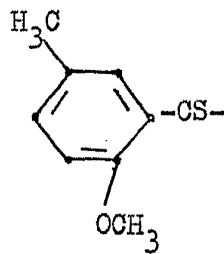


de esta fórmula ci

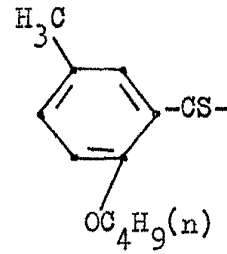
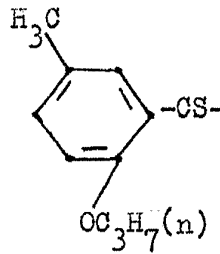
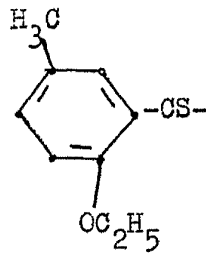
90

taremos en especial los siguientes:

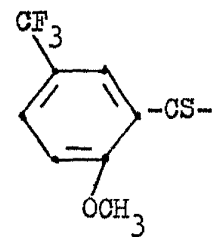
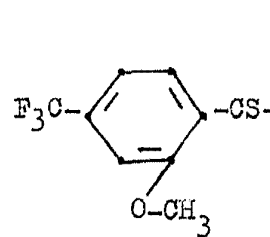
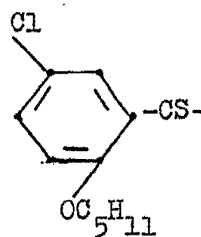
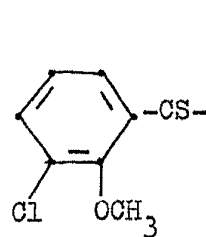
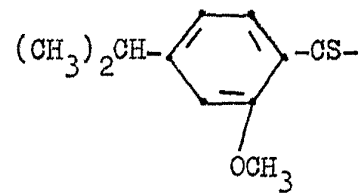
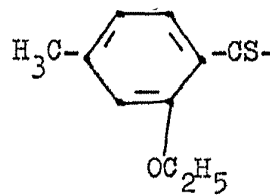
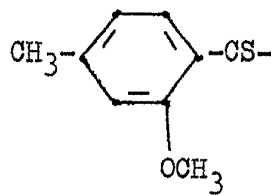
95



100



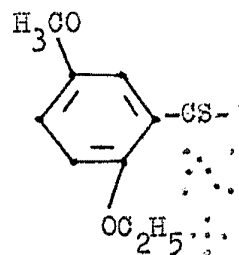
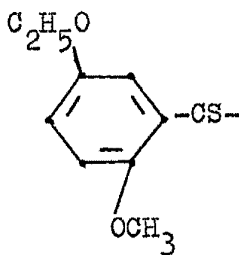
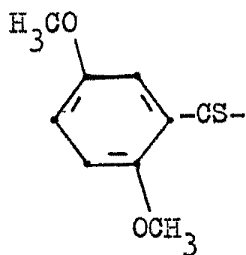
105



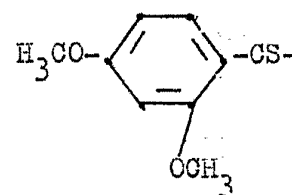
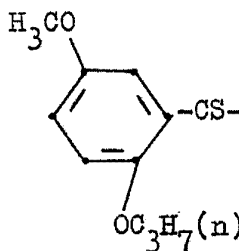
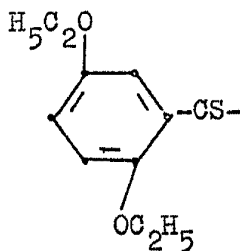


JUL. 1969

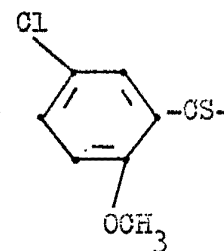
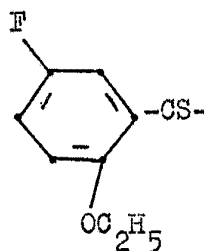
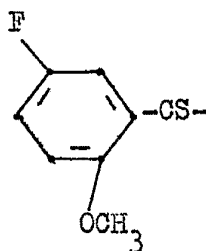
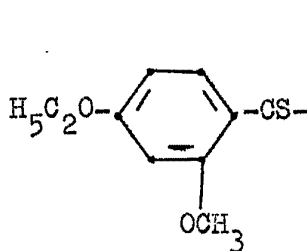
110



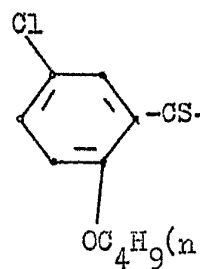
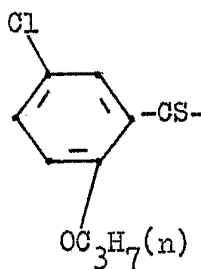
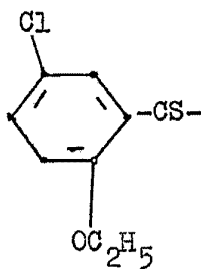
115



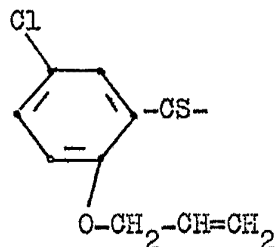
120



125

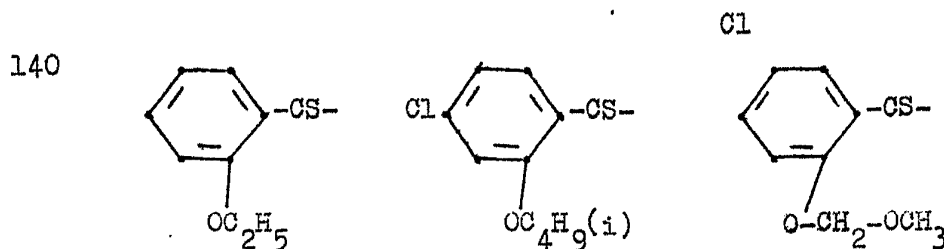
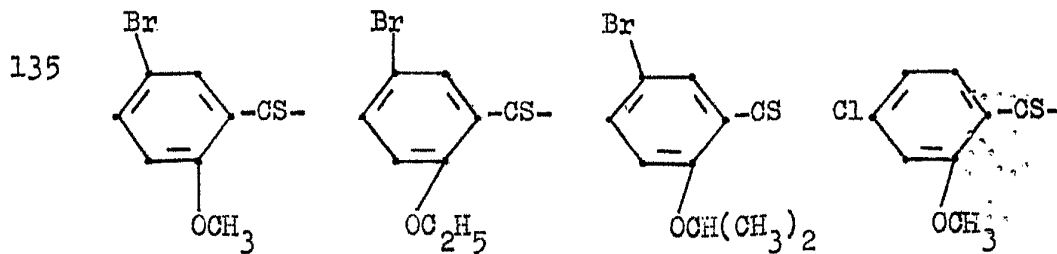


130





1969



145 La acción depresora del azúcar en sangre de los derivados de bencenosulfonil-urea descritos pudo determinar se 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.

150 Por ejemplo, se averiguó que 10 mg/kg de N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/ $\overline{7}$ -N'-ciclo-hexil-urea a 10 mg/kg de N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/ $\overline{7}$ -N'-butil-urea, después de 3 horas, determinan una disminución del 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- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/ $\overline{7}$ -N'-



L. 1969

160 (4-metilciclohexil)-urea (trans), después de 3 horas, ha-
cen bajar el azúcar en sangre en 23 %, después de 24 ho-
ras, 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 cone-
165 jos.

La gran actividad de las bencenosulfonilureas
descritas resulta especialmente perceptible si se disminu-
ye más la dosis. Si se administra la N-4-(beta-<2-metoxi-
5-clorotiobenzamido>-etil)bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-
170 urea a una dosis de 0,15 mg/kg o la N-4-(beta-<2-metoxi-
5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metil-
ciclohexil)-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.

175 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir,
preferiblemente, para la obtención de preparados adminis-
trables por vía oral con acción depresora del azúcar en
sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pue-
den emplearse como tales en la forma de sus sales o, res-
180 pectivamente, en presencia de sustancias que conduzcan a
una formación de sales. Para la formación de sales pueden
utilizarse por ejemplo, agentes alcalinos, como hidróxi-
dos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.



JUL. 1969

185 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, láctosa,
tragacantos o estearato de magnesio.

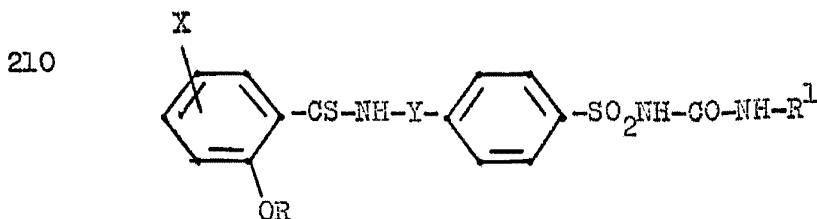
190 Un preparado que contenga en calidad de sustan-
cia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejem-
plo, una tableta o un polvo con o sin las mencionadas adi-
ciones, se lleva adecuadamente a una forma de dosifica-
ción apropiada. Como dosis, ha de elegirse una que sea
adecuada a la actividad de la bencenosulfonilurea emplea-
195 da y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende
por unidad a unos 0,5 a 100 mg, de preferencia a 2 a 10
mg, pero pueden emplearse también unidades de dosifica-
ción considerablemente por encima o por debajo de estas
cifras las cuales, en su caso, han de dividirse o multi-
200 plicarse antes del empleo.

Esta solicitud, que corresponde a la deposita-
da en Alemania el día 15 de octubre de 1966, con el núme-
ro F 50 451 IVb/120, se acoge a los beneficios del artícu-
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y
205 del artículo 4º. del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

=====

1). Procedimiento para la obtención de benceno-
sulfonilureas de la fórmula



215 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,
metoxi-metilo, etoximetilo, metoxietilo o etoxietilo; X =
220 halógeno, de preferencia cloro, alcoholo de bajo peso mole-
cular, 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
de C, ciclohexenilo, metilciclohexenilo, ciclohexilo sus-
tituído con 1-2 alcoholos, conteniendo los alcoholos cada
225 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-
metilo, endometilen-ciclohexenil-metilo, nortricyclilo, ada
230 mantilo o sus sales, caracterizado porque se hidrolizan -
éteres de bencenosulfonil-isourea, ésteres de bencenosul-
fonil-isourea, ésteres de bencenosulfonil-isotiourea, áci-
dos bencenosulfonil-parabánicos o amidinas de ácidos bence-
nosulfonamido-halo-fórmicos, correspondientemente sustituí-
dos, y se tratan eventualmente los productos de la reac -



1968

235 ción con medios alcalinos para la formación de sales.

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

Esta memoria consta de 11 hojas, foliadas y meca
nografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 de noviembre de 1968.

ba