



JUL. 1968

360715

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

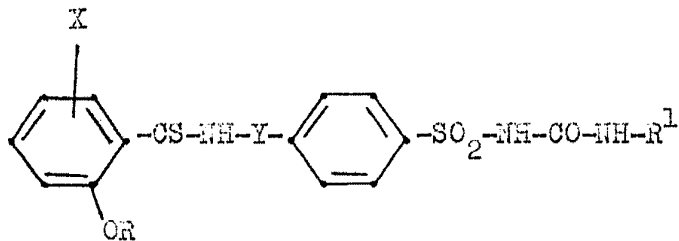
FARBWERKE HOECHST ANFANGESSELLSCHAFT, vormalis Meister Lu-  
cius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en  
Frankfurt/Main (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZENOSULFONILUREAS".

-----  
Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosul-  
foilureas de la fórmula

5



POOR  
QUALITY



1969

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, alqueno 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,
- R<sup>1</sup> (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) nortricyclilo,  
(h) adamantilo.

El sustituyente X se encuentra en posiciones 3,4



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-endometilenciclohexilmetilo, butilo, 2,5-endometilenciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 4,4-dimetilciclohexilo.  
45

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

50 en bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, se sustituye el átomo de azufre del resto urea por un átomo de oxígeno, y los productos de la reacción, eventualmente se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

55 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,

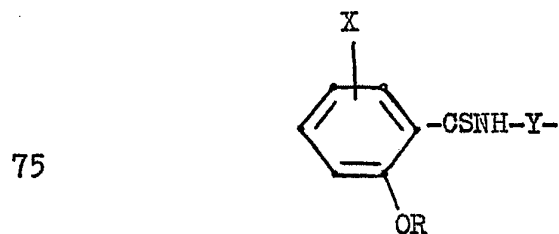


1969

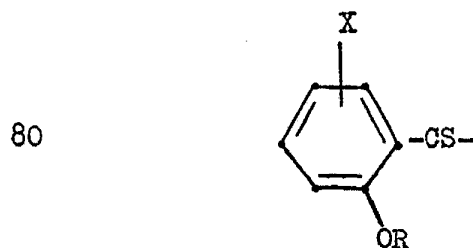
60 las reacciones pueden realizarse en ausencia o en presencia de disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura incrementada.

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.

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



Como ejemplos para el componente

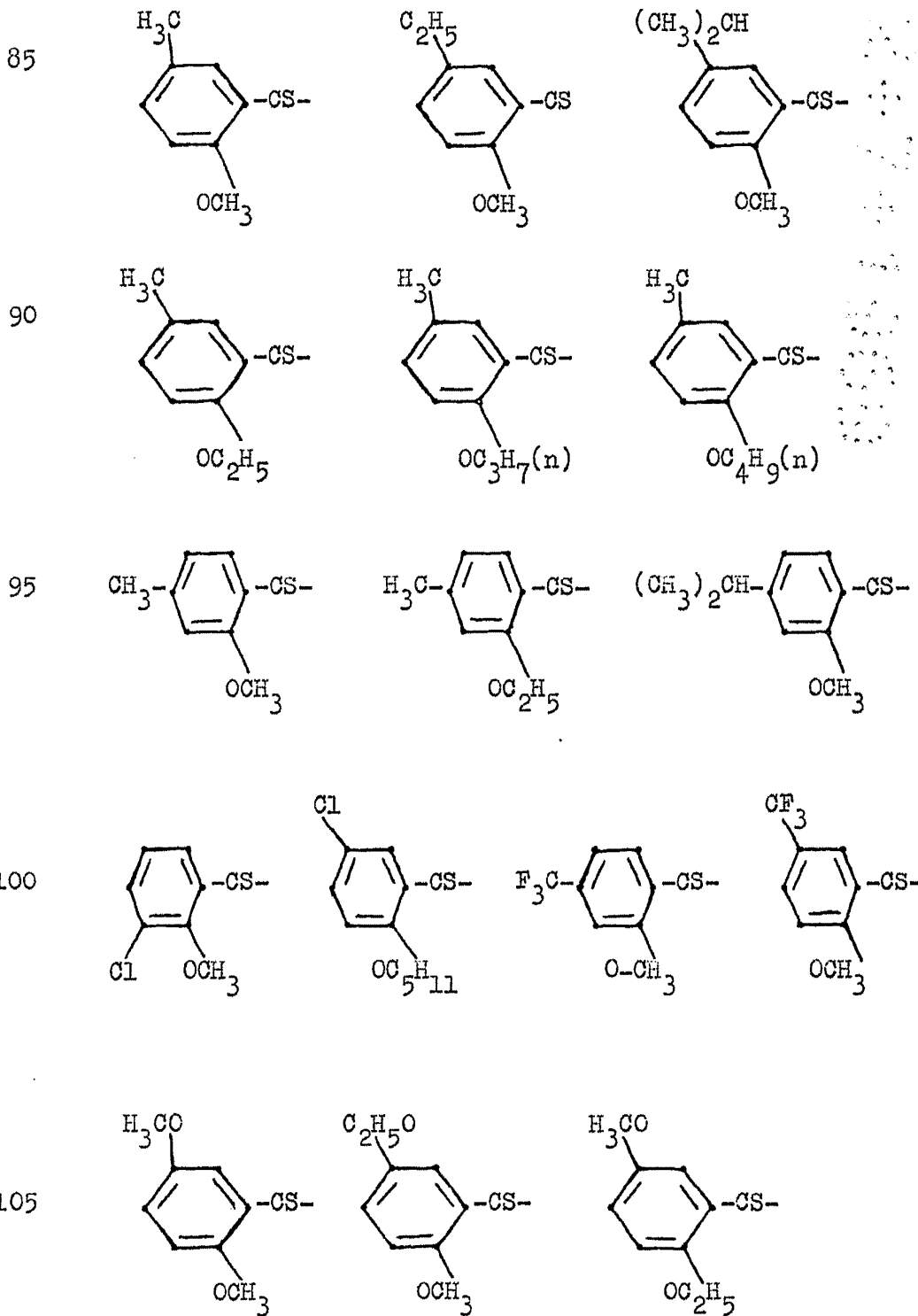


de esta fórmula

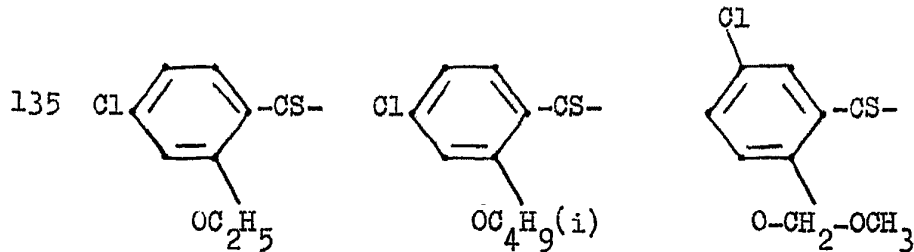


JUL. 1969

citaremos en especial los siguientes:







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.

Por ejemplo, se averiguó que 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclo-hexil-urea a 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-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-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), después de 3 horas, 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 pro



1969

voca disminución alguna del nivel de azúcar en sangre en conejos.

160 La gran actividad de las bencenosulfonilureas descritas resulta especialmente perceptible si se disminuye más la dosis. Si se administra la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorotiobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea a una dosis de 0,15 mg/kg o la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) a una dosis de 0,05 mg/kg a conejos, puede comprobarse siempre todavía una clara disminución del azúcar en sangre.

170 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir, preferiblemente, para la obtención de preparados administrables 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 a una formación de sales. Para la formación de sales pueden utilizarse por ejemplo, agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.

180 Como preparados medicinales entran en consideración, de preferencia, las tabletas, que además de los productos del procedimiento, contengan los usuales materiales auxiliares y portadores, como talco, féculas, lactosa, tragacantos, o estearato de magnesio.



Un preparado que contenga en calidad de sustan-  
cia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejem-  
185 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-  
da y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende  
190 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-  
plicarse antes del empleo.

195 Ejemplo 1

N-/4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-benceno-  
sulfonil/-N'-ciclohexil-urea.

2,63 g de N-/4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenza-  
200 mido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-ciclohexil-tiourea (prepa-  
rada a partir de la correspondiente sulfonamida por ebu-  
llición de isotiocianato de ciclohexilo en dioxano/aceto-  
na en presencia de carbonato potásico, p. de f. 169-171<sup>a</sup>)  
se disuelven en 200 ml de acetona y, con agitación, a tem-  
peratura de 0-5<sup>o</sup>, reciben la adición de nitrito sódico en  
205 un poco de agua. Se añaden ahora a gotas 10 ml de ácido  
acético 5 N y se agita durante 5 horas a temperatura am-  
biente. A continuación se expulsa la acetona por destila -



JUL. 1969

ción en el vacío, se añade agua al residuo y se acidifica. El precipitado así obtenido de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexilurea, después de recristalizar en metanol, funde a 170-172°.

De manera análoga se obtienen, partiendo de la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclooctil-tiourea (p. de f. 177-179° en metanol) por tratamiento con ácido nitroso,

la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclooctil-urea, que después de recristalizar desde metanol diluido funde a 153-155° y, a partir de la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-tiourea de p. de f. 176-178°, la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-urea, de p. de f. 170-172° (en metanol).

225 Ejemplo 2

N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1,3 g de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-tiourea (preparada a partir de la correspondiente sulfonamida e isotiocianato de ciclohexilo p. de f. 169-171° con desc.) se disuelven en 20 ml de dioxano y 50 ml de lejía de sosa caus-

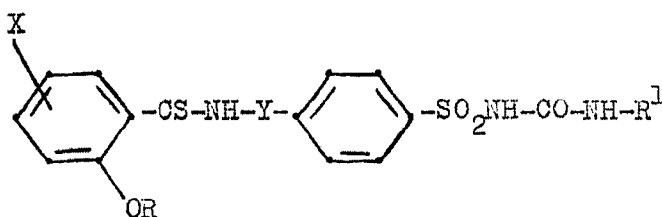


235 tica 1 N. Se añaden 0,55 g de óxido de mercurio y se agita durante 4 horas a 60°. Después de filtrar, se acidifica la solución diluída con ácido clorhídrico, se filtra el precipitado obtenido, se disuelve en amoníaco acuoso del 1 % aproximadamente y se precipita de nuevo con ácido. El precipitado así obtenido de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/7-N'-ciclohexil-urea  
 240 así obtenido, después de recrystalizar desde acetato de etilo/éter de petróleo y metanol diluído, funde a 170-172° con descomposición.

Esta solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de octubre de 1966, con el número F  
 245 50 451 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4°. del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S  
 = = = = =

1). Procedimiento para la obtención de bencenosulfonilureas de la fórmula  
 250



255 en la cual significan: Y = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-; R = alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, de preferencia metilo, alquenilo de bajo peso molecular,



1969

260 metoxi-metilo, etoximetilo, metoxietilo o etoxietilo; X =  
halógeno, de preferencia cloro, alcoholo de bajo peso mole-  
cular, de preferencia metilo, alcoxi de bajo peso molecu-  
lar, de preferencia metoxi o trifluorometilo; R<sup>1</sup> = alcohilo  
265 lo con 3 a 6 átomos de C, cicloalcoholo con 5-8 átomos de  
C, ciclohexenilo, metilciclohexenilo, ciclohexilo sustitui-  
do 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, alcoxiciclohexilo con  
alcoxi de bajo peso molecular, endometilen-ciclohexenilo,  
endometilen-ciclohexilo, endometilen-ciclohexilmetilo, endo-  
270 metilen-ciclohexenil-metilo, nortriciclilo, adamantilo o -  
sus sales, caracterizado porque en bencenosulfonil-tioureas  
correspondientemente sustituidas se sustituye el átomo de  
azufre del resto urea por un átomo de oxígeno, y se tratan  
eventualmente los productos de la reacción con medios alcali-  
275 lino para la formación de sales.

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

Esta memoria consta de 12 hojas, foliadas y meca-  
nografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 de noviembre de 1968.