



BL. 1969

360716

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

a favor de:

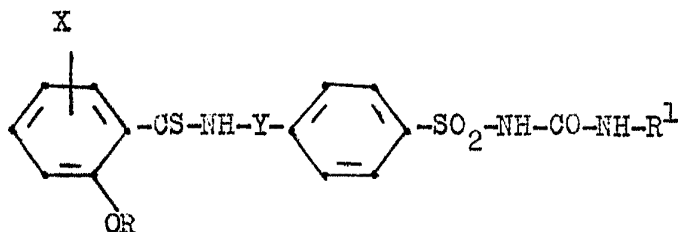
FABRIK FÜR HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lu-
cius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en
Frankfurt/Main (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZENSULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

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

5



POOR
QUALITY

12 JUL.



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,
R¹ (a) alcoholo con 3-6 átomos de C.
20 (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
25 (e) clorociclohexilo, alcoxiciclohexilo inferior
(f) endometilen-ciclohexilo, -ciclohexenilo, -ciclohexilmetilo o -ciclohexenilmetilo,
(g) nortricyclilo
(h) adamantilo.

30 EL sustituyente X se encuentra en posiciones 3,4 o preferiblemente 5, respecto al grupo tiocarbonamida.



L. 1969

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.

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

R¹ puede significar, por ejemplo, ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo (preferiblemente en la forma trans), 40 4-etilciclohexilo, 2,5-endometilenciclohexenil-metilo, 2,5-endometilen-ciclohexilmetilo, butilo, 2,5-endometilen ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 4,4-dimetilciclohexilo.

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

se adiciona agua a carbodiimidias correspondientemente sustituidas, y los productos de la reacción, eventualmente se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales. 50

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 55 ejemplo, las reacciones pueden realizarse en ausencia o



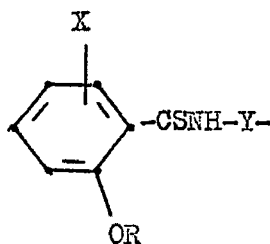
1969

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-
60 urea deseada individual, o podrá no ser adecuado para su síntesis en casos aislados. En tales casos, que se presenten con relativa rareza, no experimentará el técnico dificultades en sintetizar el producto deseado por otro de
65 los procedimientos descritos.

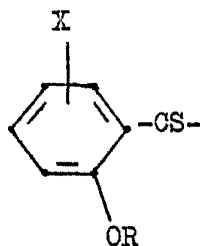
Como sustancias de partida se emplean aquellos compuestos que, en posición para contienen un resto benceno sustituido con el grupo

70



Como ejemplos para el componente

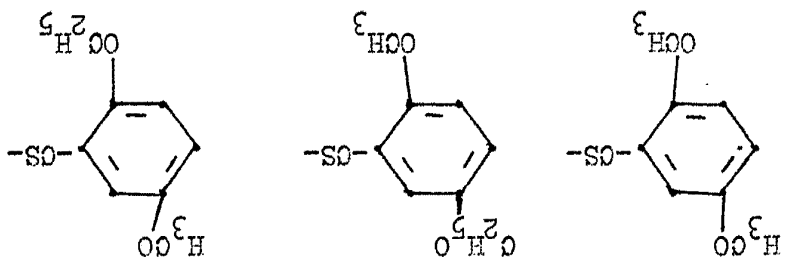
75



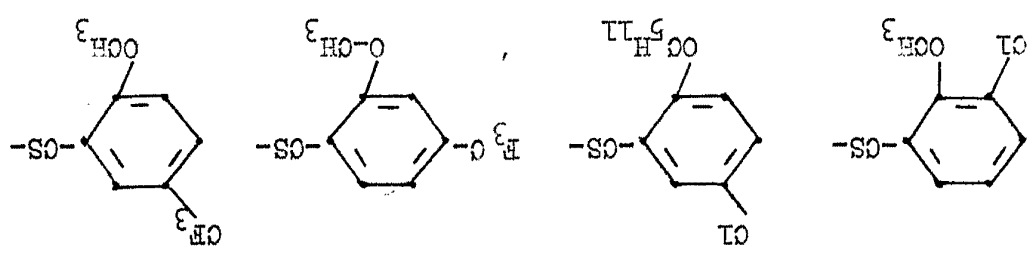
de esta fórmula

citaremos en especial los siguientes:

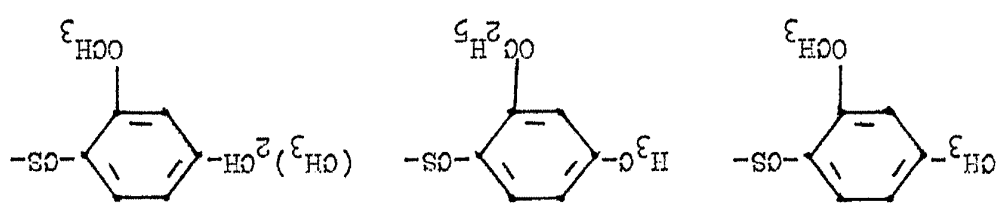
100



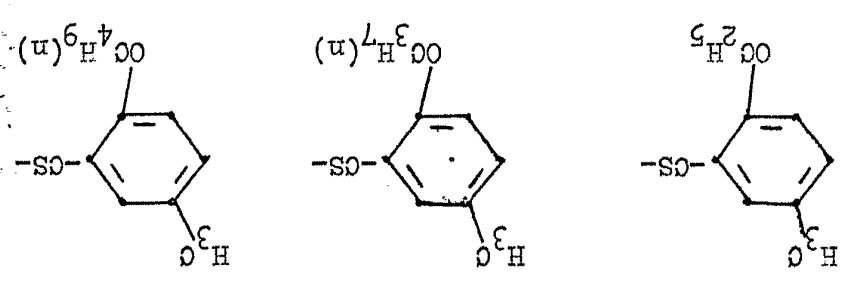
95



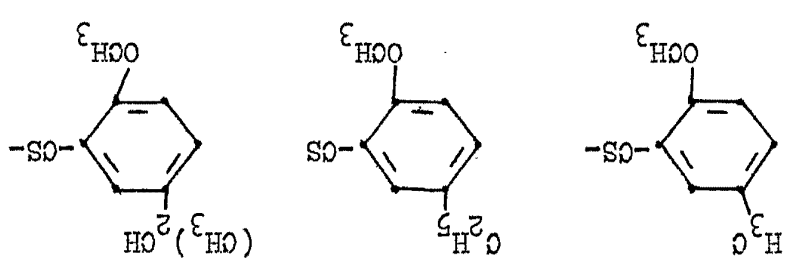
90



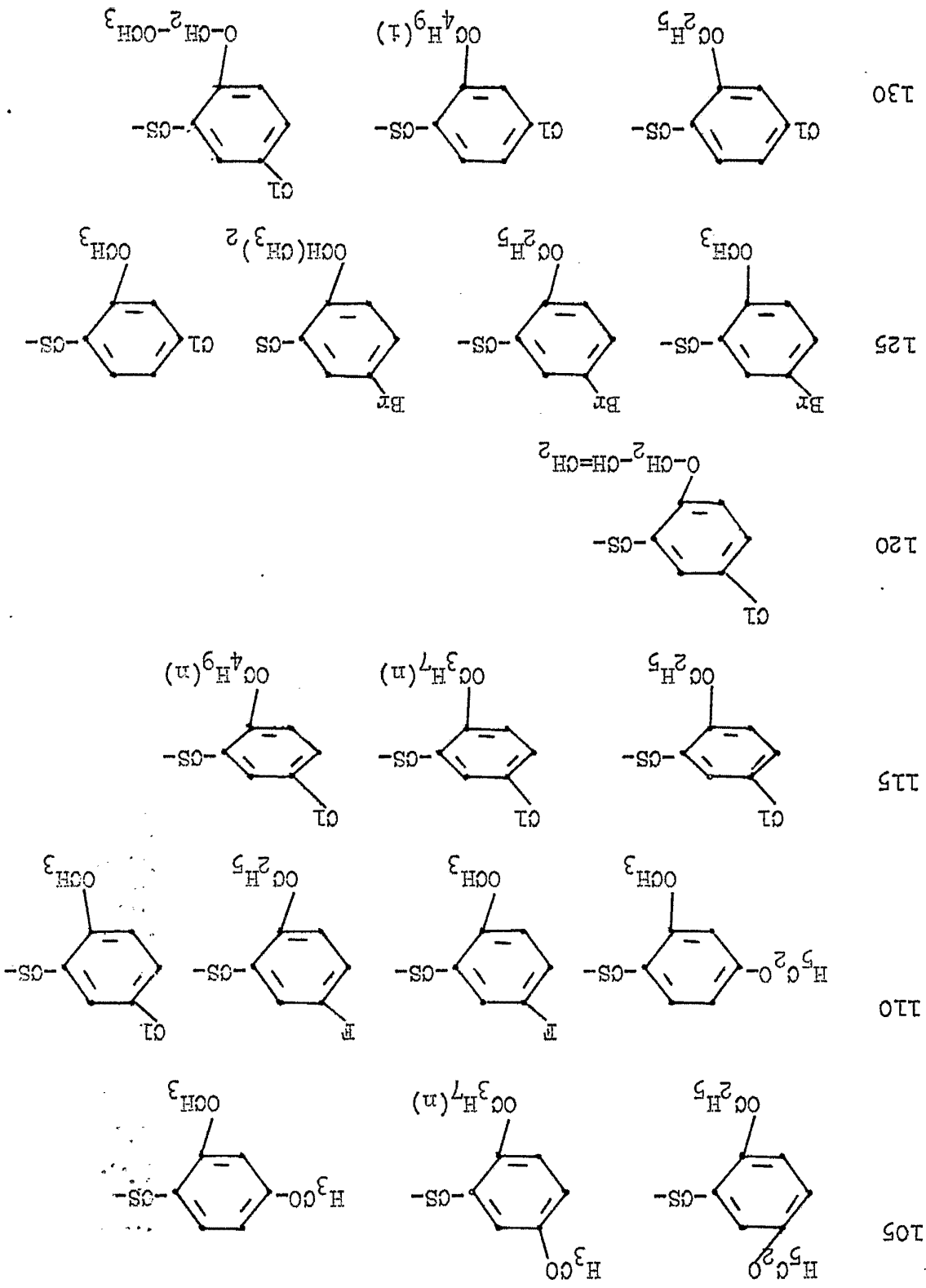
85



80



12



12



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
135 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-
140 nil-7-N'-ciclohexil-urea a 10 mg/kg de N-4-(beta-<2-metoxil-5-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-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 %.

145 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, hacen bajar el azúcar en sangre en 23 %, después de 24 horas, en 40 % e, incluso, después de 48 horas, en 27%,
150 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.

La gran actividad de las bencenosulfonilureas
155 descritas resulta especialmente perceptible si se disminuye más la dosis.



Si se administra la N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotio-
benzamido>-etil)bencenosulfonil/7-N'-ciclohexil-urea a una do-
sis de 0,15 mg/kg o la N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorotio-
160 benzamido>-etil)-bencenosulfonil/7-N'-(4-metilciclohexil)-
urea (trans) a una dosis de 0,05 mg/kg a conejos, puede
comprobarse siempre todavía una clara disminución del azú-
car en sangre.

Las bencenosulfonilureas descritas deben ser -
165 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
170 a una formación de sales. Para la formación de sales pue-
den utilizarse por ejemplo, agentes alcalinos, como hidró-
xidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-té-
rreos.

Como preparados medicinales entran en considera-
175 ción, de preferencia, las tabletas, que además de los pro-
ductos 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-
180 cia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejem -

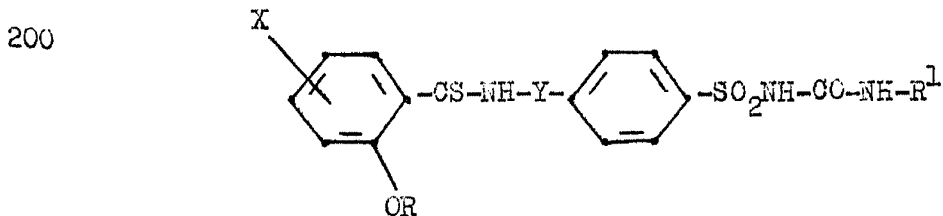


185 plo, una tableta o un polvo con o sin las mencionadas adiciones, se lleva adecuadamente a una forma de dosificación apropiada. Como dosis, ha de elegirse una que sea adecuada a la actividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende por unidad a unos 0,5 a 100 mg, de preferencia a 2 a 10 mg, pero pueden emplearse también unidades de dosificación considerablemente por encima o por debajo de estas cifras, las cuales, en su caso, han de dividirse o multiplicarse antes del empleo.

190 Esta solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de octubre de 1966, con el número F 50 451 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.

REIVINDICACIONES

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



205 en la cual significan: Y = -CH₂-CH₂-; -CH(CH₃)-CH₂- o -CH₂-CH(CH₃)-; R = alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono,



JUL. 1963

de preferencia metilo, alquenilo de bajo peso molecular, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo o etoxietilo; X = halógeno, de preferencia cloro, alcoholo de bajo peso molecular, de preferencia metilo, alcoxi de bajo peso molecular, de preferencia metoxi o trifluorometilo; R^1 = alcoholo con 3 a 6 átomos de C, cicloalcoholo con 5-8 átomos de C, ciclohexenilo, metilciclohexenilo, ciclohexilo sustituido 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, alcoxíciclohexilo con alcoxi de bajo peso molecular, endometilen-ciclohexilo, endometilen-ciclohexenilo, endometilen-ciclohexilmetilo, endometilen-ciclohexenilmetilo, nortríciclico, adamantilo o sus sales, caracterizado porque se adiciona agua o carbo-diimidias correspondientemente sustituidas, y se tratan eventualmente los productos de la reacción con medios alcalinos para la formación de sales.

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

Esta memoria consta de 10 hojas, foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 de noviembre de 1963.