



1969

3 6 0 7 1 8

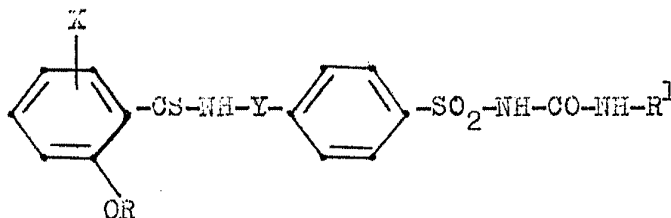
PATENTE DE INVENCION

a favor de:

FABRICA HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister  
Lucius & 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



POOR  
QUALITY



L. 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,
- 20  $\text{R}^1$  (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,
- 25 (e) clorociclohexilo, alcoxiciclohexilo inferior,  
(f) endometilen-ciclohexilo, -ciclohexenilo, -ciclohexil-metilo o -ciclohexenilmetilo,  
(g) nortriciclilo,
- 30 (h) adamantilo.

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



1969

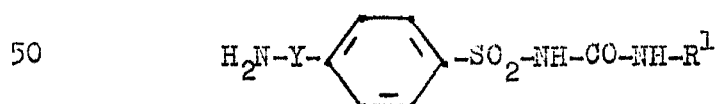
En las definiciones que anteceden, y en las que  
siguen, alcoholo de bajo peso molecular representa siem -  
35 pre uno con 1-4 átomos de C en cadena normal o ramificada.

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

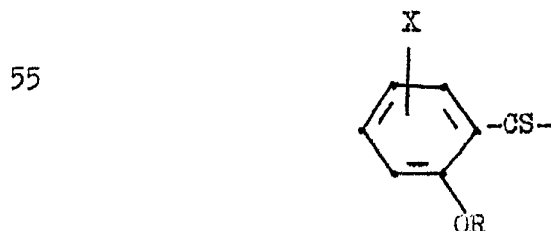
R<sup>1</sup> puede significar, por ejemplo: ciclohexilo,  
40 4-metil-ciclohexilo (preferiblemente en la forma trans),  
4-etilciclohexilo, 2,5-endometilenciclohexenil-metilo,  
2,5-endometilen-ciclohexilmetilo, butilo, 2,5-endometilen  
ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 4,4-dimetilciclo-  
hexilo.

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

en bencenosulfonilureas de la fórmula



se introduce por acilación, eventualmente de manera progre  
siva el resto





1969

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

65 La acilación de amino-etil-bencenosulfonil-úreas  
puede realizarse, o bien en una sola etapa, por ejemplo por  
reacción con haluros de ácido tiobenzóico correspondiente-  
mente sustituidos, pero también puede realizarse en varias  
etapas.

70 Las formas de ejecución del procedimiento de  
acuerdo con el invento pueden, en general, variarse amplia-  
mente 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 in-  
crementada.

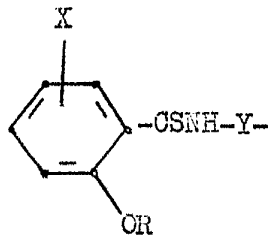
75 De acuerdo con el carácter de las sustancias de  
partida, uno u otro de los procedimientos descritos podrá  
dar solo escasos rendimientos de una bencenosulfonil-urea  
deseada individual, o podrá no ser adecuado para su sínte-  
sis en casos aislados. En tales casos, que se presentan  
con relativa rareza, no experimentará el técnico dificultades  
en sintetizar el producto deseado por otro de los proce-  
80 dimientos descritos.

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



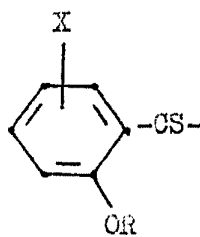
1964

85



Como ejemplos para el componente

90

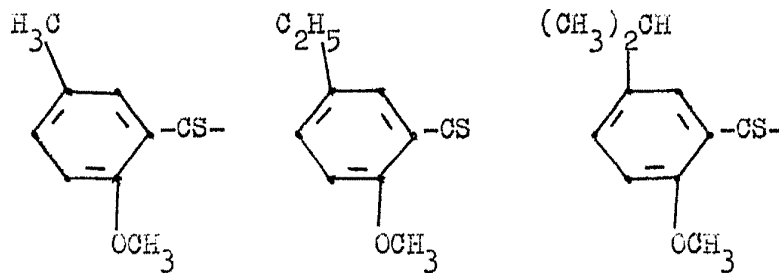


de esta fórmula

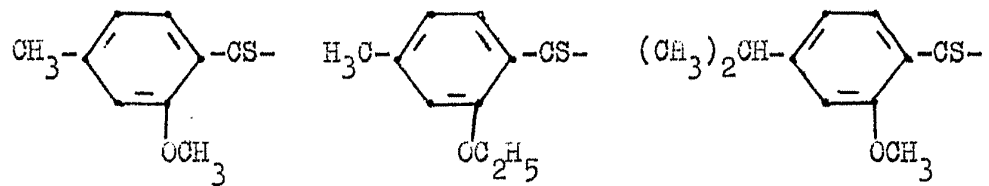
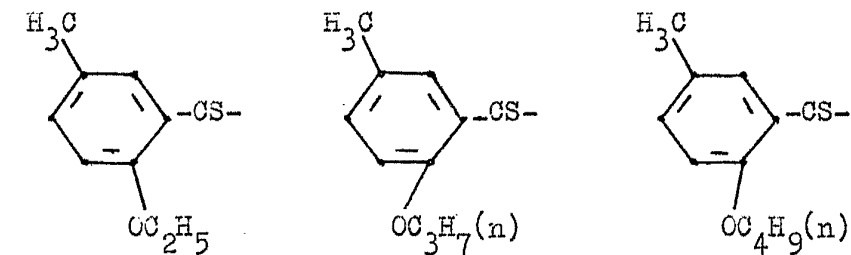
95

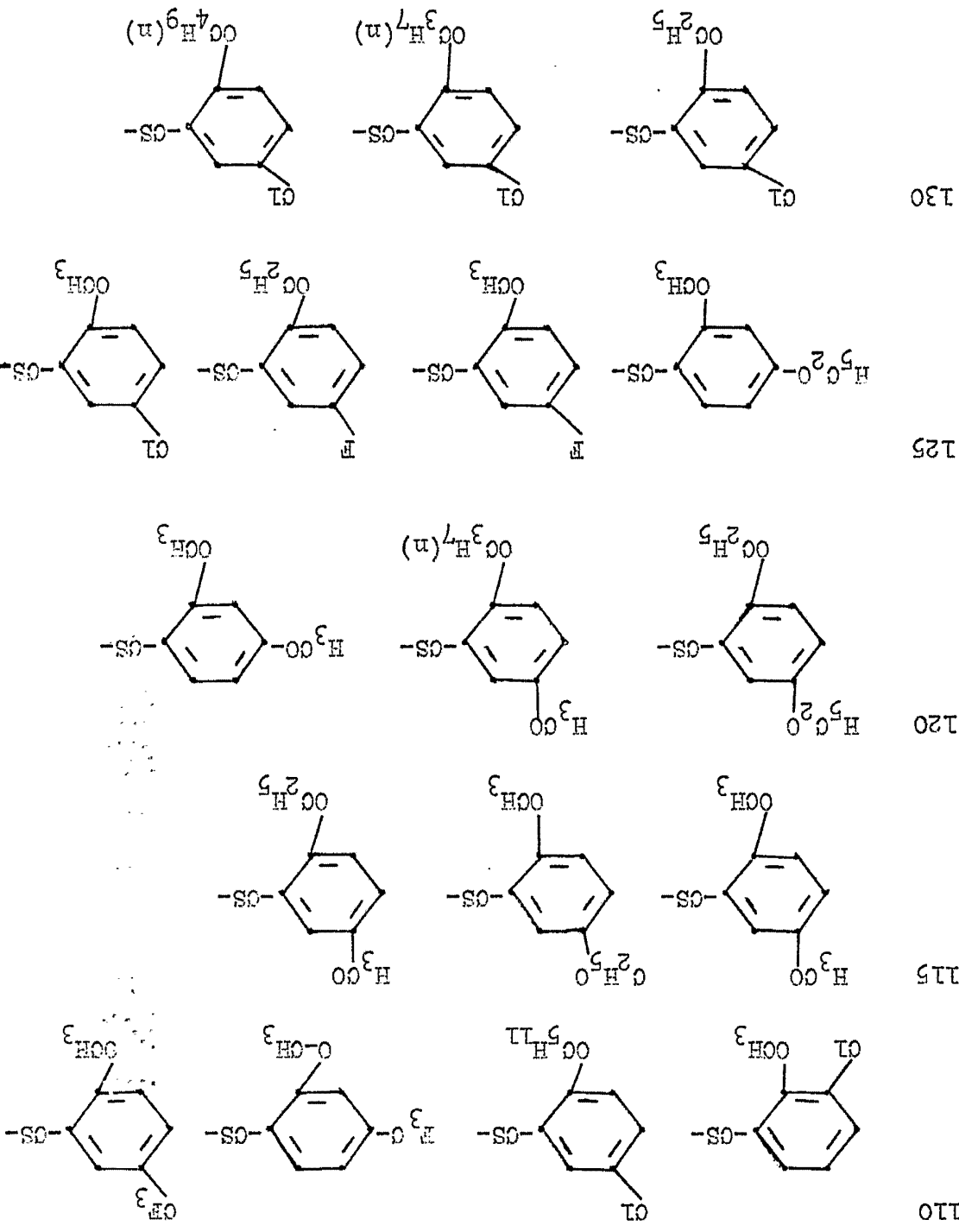
citaremos en especial los siguientes:

100



105

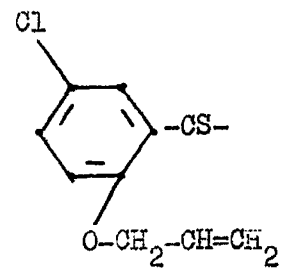




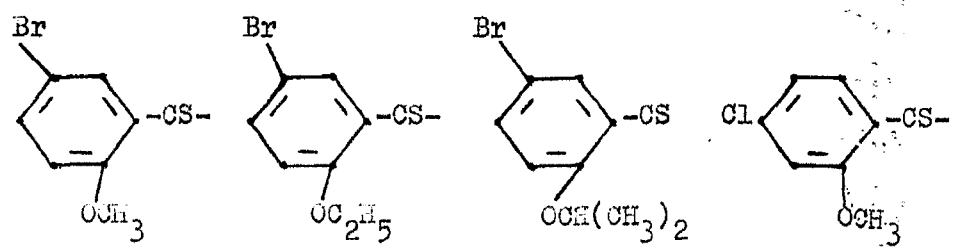


JUL. 1968

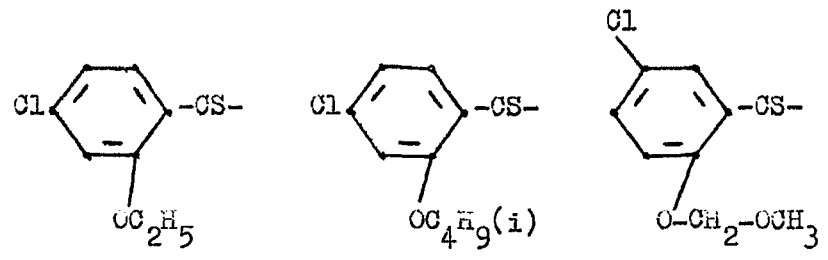
135



140



145



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-clorotio benzamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea a 10 mg/kg de N-(4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-tio benzamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, después de 3 horas, determinan una disminución del azúcar en sangre de 27 ó, respectivamente, 25 %, y des -



1963

pués 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 ho-  
165 hacen 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-  
170 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-  
175 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.

180 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-  
185 pectivamente, en presencia de sustancias que conduzcan a



1963

una formación de sales. Para la formación de sales pueden utilizarse por ejemplo, agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.

190                    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.

195                    Un preparado que contenga en calidad de sustancia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejemplo, 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.

200

205

Ejemplo 1

N-4-(beta-<2-metoxi-3-cloro-tiobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea.

210                    16,3 g. de N-4-(beta-amino-etil)-bencenosulfo-



1969

215 nil/N'-ciclohexil-urea se ponen en suspensión en 130 ml de cloroformo. Después de añadir 9 g de piridina, se adicionan a gotas con agitación 11 g de cloruro de 2-metoxi-5-clorotibenzoilo disueltos en 20 ml de cloroformo. Se calienta con agitación durante 6 horas a 40-45°, se concentra luego en el vacío y se trata el residuo obtenido con amoníaco acuoso aproximadamente del 1 %. Acidificando el filtrado con ácido clorhídrico, se obtiene la N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil/N'-ciclohexil-urea, que, después de dos recristalizaciones en metanol, funde a 170-172° C.

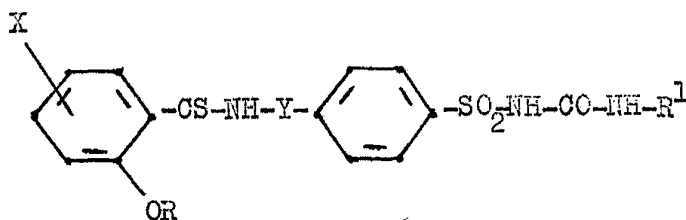
225 Esta solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de octubre de 1966, con el número F 50 451 IVb/120, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º. del Convenio de la Unión.

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

230

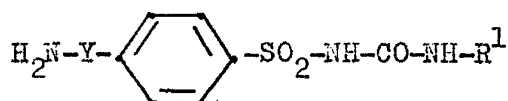


235 en la cual significan: Y = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- ó

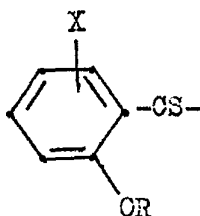


1969

240 -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-; R = alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, de preferencia metilo, alqueno 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<sup>1</sup> = 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, alcoxiciclohexilo con alcoxi de bajo peso molecular, endometilen-ciclohexilo, endometilen-ciclohexenilo, endometilen-ciclohexenilmetilo, endometilen-ciclohexenilmetilo, nortriciclilo, 250 adamantilo o sus sales, caracterizado porque en bencenosulfonilureas de la fórmula



255 se introduce por acilación eventualmente escalonada, el resto





1963

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

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CLORURO SULFOFILUREAS".

Esta memoria consta de 12 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 26 de noviembre de 1963.

*(Handwritten signature)*