

305454

P.- 41.240

Fw 5650/6019

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>H</u>

29 MAR

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

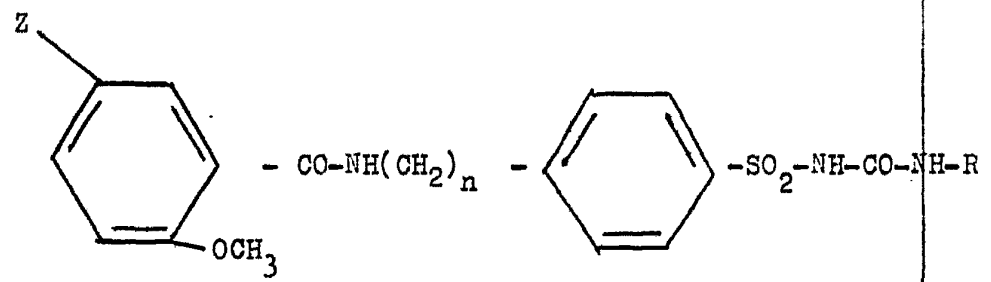
con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES A BASE
DE BENZAMIDOALCOHIL-BENCENOSULFONIL-UREAS" (Clase
Internacional C07c)

El objeto del invento son sales de acilamino-alcohol-benceno-sulfonil-ureas con intercambiadores de aniones, así como la preparación de dichas sales.

En calidad de acilamino-alcohol-bencenosulfonil-ureas de acuerdo con el invento se consideran en primer lugar benzamidoalcohol-bencenosulfonil-ureas que disminuyen intensamente el azucar en la sangre cuya dosis límite activa (la cantidad de sustancia que en una única administración a individuos en ayunas con metabolismo sano, era capaz de reducir el nivel de azucar en la sangre en al menos 10 %) tanto en diversas especies de animales como también en el hombre, se encuentra en el margen de $\mu\text{g}/\text{kg}$. La estructura de dichas acilaminoalcohol-bencenosulfonil-ureas puede ser reproducida por la fórmula general

15



20

25

en que Z significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o bromo; n significa el número 2 ó 3; y R significa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 3-metil-ciclopentilo o 4-metil-ciclohexilo.

30

Como ejemplos de dichas sulfonilureas se pueden citar: la N-[4-(beta- <2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea y la

29 MAR.



correspondiente N'-cicloheptil-urea, así como la N-[4-(beta- <2-metoxi-5-cloro-benzamido> -etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclopentil-urea y las correspondientes N'-ciclohexil-urea y N'-cicloheptil-urea.

5 En calidad de intercambiadores de aniones se --
pueden utilizar las resinas intercambiadoras de aniones --
fuertemente básicas usuales en el comercio, por ejemplo --
las que son a base de poliestireno con grupos de amonio --
cuaternario tales como el grupo trimetilbencilamonio o el
10 grupo dimetiletanolbencilamonio, en calidad de grupos ac-
tivos.

 Para la preparación de las sales de acuerdo con
el invento se emplean las sulfonilureas disueltas en un --
disolvente orgánico, por el cual no es atacada la resina
15 intercambiadora. En calidad de dichos disolventes son --
apropiados por ejemplo alcoholes inferiores tales como --
metanol, etanol, propanol, isopropanol; metanos clorados
tales como cloruro de metileno o cloroformo; éteres ta--
les como tetrahidrofurano, dioxano o dietilenglicol-dime-
20 til éter; cetonas, tales como acetona o metil etil ceto-
na.

 El intercambiador es utilizado en forma de la --
base libre, o en forma de sal de un ácido, que es más dé-
bil que la bencenosulfonil urea aplicada, por ejemplo en
25 forma de carbonato.

 Para la preparación de las sales de sulfonil --
urea se puede suspender de la manera más conveniente el --
intercambiador de iones en uno de los citados disolventes
- preferiblemente en el mismo disolvente en que se disuel-
30 ve la sulfonilurea utilizada - e introduciendo gota a go-

29 MAR



ta lentamente la solución de la sulfonil-urea en la suspensión rápidamente agitada. En este caso, se forma la sal de la sulfonilurea con el intercambiador, que después es separada del agente de suspensión y es secada.

5

De esta manera se logra una dispersión uniforme de la sustancia activa sobre el intercambiador, incluso en los casos en que se renuncia a un aprovechamiento de toda su capacidad, de manera que una parte de los centros activos del intercambiador permanecen en la forma de la base libre o en forma de sal del ácido originalmente fijado.

10

Para la preparación de las sales de acuerdo con el invento, se puede proceder también poniendo en contacto, con el intercambiador para la formación de sales, productos previos ácidos, que en forma de sus sales con el intercambiador de iones pueden ser transformados con facilidad en las sales de acuerdo con el invento, y realizando con la sal obtenida, mediante reacciones apropiadas, una conversión en la sal de sulfonilurea deseada. Así, por ejemplo, se pueden fijar compuestos insaturados tales como la N-[4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea a un intercambiador de aniones, y se puede hidrogenar la sal obtenida, a continuación, de manera de por sí conocida, para formar la correspondiente sal de la N-[4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

15

20

25

30

Además, para la preparación de las sales de sulfonilurea y de intercambiador de iones, se puede proceder también preparando la acil-amino-alcohol-bencenosulfonil-urea en uno de los disolventes citados según procedimien-



tos conocidos, y haciéndola reaccionar adicionalmente en esta solución de reacción, sin previo aislamiento, directamente con el intercambiador de aniones.

5 La concentración de la sulfonil urea en la sal de intercambiador de iones puede ser determinada aislando la sulfonilurea a partir de una determinada cantidad de la sal, por ejemplo liberándola con ácido clorhídrico metanólico, y determinando su cantidad por ejemplo por vía gravimétrica o volumétrica.

10 Mediante la formación de sal con intercambiadores de iones básicos se puede influir sobre la acción de disminución del azúcar en la sangre de las acilamino-alcohol-bencenosulfonil ureas en lo que se refiere a su iniciación y/o su duración.

15 La concentración de la sulfonilurea en la sal con intercambiador, así como el tamaño de grano, la naturaleza química y la estructura estérica del intercambiador de iones empleado determinan, en alto grado, la iniciación, el transcurso y la duración del efecto de disminución del azúcar en la sangre de las sales de bencenosulfonilurea y de intercambiador. Por variación de estas magnitudes, es posible producir preparados que se diferencian del modo de actuar de las sulfonilureas libres o de sus sales con bases de bajo peso molecular, en el hecho de que se retarda considerablemente la velocidad de disminución del nivel de azúcar en la sangre y/o se prolonga la duración de acción.

25 Por ejemplo, mediante formación de sal a partir de la N-[4-(beta- 2-metoxi-5-cloro-benzamido -etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclopentil-urea y un intercambiador

30

29 MAR



de aniones de polivinilbenceno, que está reticulado con -
3 % de divinilbenceno y posee partículas con un tamaño de
0,4 a 0,5 mm, se obtiene un preparado que en una concen-
tración de sustancia activa de 38,1 mg por grano de inter-
cambiador muestra en conejos un retardo de la iniciación
de acción de varias horas, en comparación con la sal sódica
de la citada sulfonilurea, en la misma dosis de 10 mg/
kg.

La extensión en la que aparece un retraso de la
iniciación de la acción y/o una prolongación de la dura-
ción de acción, puede ser afectada por variación de los -
parámetros críticos antes citados. Para las diversas sul-
fonilureas se puede determinar esta influencia en sencii-
llas series de ensayos con pequeño gasto experimental.

La toxicidad de las sales con intercambiador --
de acuerdo con el invento es muy pequeña. El intercambia-
dor insoluble es separado en estado inalterado. La tole-
rancia, de por sí ya muy buena, de las benceno-sulfonil--
ureas no es perjudicada por ello mediante el intercambia-
dor insoluble.

Las sales de acuerdo con el invento deben ser--
vir preferiblemente para la producción de preparados sus-
ceptibles de ser administrados oralmente con actividad de
disminución del azúcar en la sangre para el tratamiento -
de la diabetes mellitus, y pueden ser transformados en --
las formas de preparados farmacéuticos apropiados para la
aplicación oral. En caso deseado, durante la transforma-
ción se pueden añadir las sustancias auxiliares y los ve-
hículos usuales. Preferiblemente es apropiada como forma

30



de preparado la cápsula. La dosis de las sales con inter-
cambiador de acuerdo con el invento está generalmente en-
tre 1 y 100 mg de sustancia activa de sulfonilurea por uni-
dad pero estas cantidades pueden ser también divididas o
multiplicadas, y en casos especiales pueden ser aumenta-
das o disminuidas.

Ejemplo 1.- Resinato de N-[4-(beta- <2-meto-
xi-5-cloro-benzamido> -etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohe-
xilurea (resina intercambiadora a base de poliestireno --
con el grupo trimetilamonio como grupo activo básico).

A). Preparación previa de la resina intercam-
biadora:

20 ml de la resina intercambiadora de aniones -
son tratados durante 30 minutos con lejía de sosa 2 N en
exceso, son lavados en un tubo de cromatografía con agua
hasta quedar libres de iones Cl' y OH' y son dejados repo-
sar durante la noche bajo agua. Se filtra con succión, -
se deja reposar dos veces cada vez durante 15 minutos ba-
jo etanol absoluto, y se filtra de nuevo con succión.

B). Carga:

El intercambiador humedecido con alcohol es des-
leído en 40 ml de etanol absoluto, y se agita rápidamen-
te. A esto se añade gota a gota, lentamente, una solu-
ción casi saturada de 267 mg de N-[4-(beta- <2-metoxi-5-
cloro-benzamido> -etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-
urea en 80 ml de etanol absoluto (solubilidad 420 mg/100
ml de etanol). Después de terminar la adición, se sigue
agitando hasta que el disolvente ya no contiene nada de -



sustancia disuelta (comprobación: dejando evaporar una --
muestra sobre el vidrio de reloj). Se filtra con succión,
se mezcla el intercambiador cargado con 100 ml de etanol
absoluto, se deja reposar durante 10 minutos, se filtra --
5 nuevamente con succión, se deja secar el intercambiador --
sobre el filtro de succión o de vacío, y se pesa (peso --
11,3 g). Los filtrados alcohólicos son evaporados, y son
controlados en cuanto a un residuo eventualmente remanen-
te de sustancia disuelta. La concentración de la N-[4-
10 (beta- <2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfo--
nil/-N'-ciclohexilurea por gramo de intercambiador es de
23,6 mg.

Se puede obtener también el mismo preparado, si
se trata el intercambiador tratado como en A) en solución
15 etanólica absoluta durante 9 horas a 10-15° C con una co-
rriente de CO₂, se lava con alcohol absoluto, y se despla-
za el ión opuesto HCO₃⁻ que resulta entonces, tal como se
describe, mediante la sulfonilurea.

20 Ejemplo 2.- De acuerdo con el procedimiento -
descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina in-
tercambiadora a base de poliestireno con el grupo activo
de trimetilbencilamonio, por carga con 565 mg de N-[4-
(beta- <2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfo--
25 nil/-N'-ciclohexilurea, se obtiene un resinato con una --
concentración de 68,5 mg por g de intercambiador.

Ejemplo 3.- De acuerdo con el procedimiento -
descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina in-
30 terciambiadora a base de poliestireno con el grupo activo

29 MAR 1969



dimetiletanolbencilamonio por carga con 800 mg de N- \square 4-(beta- \langle 2-metoxi-5-cloro-benzamido \rangle -etil)-bencenosulfonyl-N'-ciclohexilurea, se obtiene un resinato con la concentración de 78,3 mg por g de intercambiador.

5

Ejemplo 4.- Resinato de N- \square 4-(beta- \langle 2-metoxi-5-cloro-benzamido \rangle -etil)-bencenosulfonyl-N'-ciclohexilurea (resina intercambiadora a base de poliestireno con el grupo amonio en calidad de grupo activo básico, solo activado parcialmente).

10

A). Preparación previa del intercambiador:

20 ml de la resina intercambiadora, que contienen 21,6 equivalentes molares de iones cloruro susceptibles de ser intercambiados, son hinchados en agua durante 8 horas, son filtrados con succión y son desleídos en 100 ml de agua. Bajo intensa agitación, se añade gota a gota una solución de 260 mg de NaOH (6,5 equivalentes) en 80 ml de agua lentamente, mediante un embudo de goteo estirado hasta quedar capilar, durante una hora. Se sigue agitando durante una hora, se filtra con succión y se lava el intercambiador sobre la columna con 1 litro de agua, hasta quedar libre de iones OH' y Cl'. El filtrado es reunido con las aguas de lavado, y en el se determinan los iones cloruro por análisis cuantitativo de acuerdo con Vollhard. Como se establece un equilibrio de los iones OH' y cloruro entre el líquido de los poros y la solución circundante, en tanto no se utilice un exceso de NaOH, solamente pueden ser abarcados los iones de la solución. Los iones cloro fueron determinados en la canti-

15

20

25

30

29 MAR.



dad de 105 mg = 3 equivalentes molares, lo cual corresponde a una distribución de aproximadamente 1:1. El tratamiento ulterior del intercambiador, así como la carga con 267 mg de sulfonilurea (0,54 equivalentes), se corresponden con el Ejemplo 1.

Ejemplo 5.- Resinato de N-[4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea (resina intercambiadora a base de poliestireno con el grupo anonio como grupo activo básico), preparado por hidrogenación catalítica del resinato de N-[4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-(ciclohexen-(Δ^3)-il-urea).

Análogamente al Ejemplo 1, se incorporan al intercambiador 266 mg de la sulfonil-urea insaturada, y se hidrogenaron en 100 ml de etanol absoluto con Pd/H₂ durante 9 horas a la temperatura ambiente en el agitador. A través de un tamiz de perlón se separó el intercambiador. Una muestra de la sulfonilurea ahora saturada fué liberada con ácido clorhídrico metanólico, fué separada por filtración, y el filtrado fué concentrado por evaporación. La sustancia recristalizada (a partir de metanol y agua) tiene un espectro de infrarrojos idéntico al de la N-[4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, preparada de otro modo.

Ejemplo 6.- De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina intercambiadora a base de poliestireno con el grupo activo trimetilamonio, por carga con 263 mg de N-[4-(beta-(2-

29 MAR.



metoxi-5-metil-benzamido >-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, se obtiene un resinato con una concentración de 31 mg por gramo de intercambiador.

5 Ejemplo 7.- De acuerdo con el procedimiento -
descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina in-
tercambiadora a base de poliestireno con el grupo activo
trimetilamonio, por carga con 267 mg de N- γ -(4-(beta-(2-
10 metoxi-5-cloro-benzamido >-etil)-bencenosulfonil- γ -N-ciclo-
heptil-urea, se obtiene un resinato con una concentración
de 38,1 mg por g de intercambiador.

15 Ejemplo 8.- De acuerdo con el procedimiento -
descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina in-
tercambiadora a base de poliestireno con el grupo activo
trimetilamonio, por carga con 250 mg de N- γ -(4-(beta-(2-
20 metoxi-5-cloro-benzamido >-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-ci-
clopentil-urea, se obtiene un resinato con una concentra-
ción de 25,9 mg por g de intercambiador.

25 Ejemplo 9.- De acuerdo con el procedimiento -
descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina in-
tercambiadora a base de poliestireno con el grupo activo
trimetilamonio, por carga con 236 mg de N- γ -(4-(beta-(2-
25 metoxi-benzamido >-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-(4-metil-ci-
clohexil) urea, se obtiene un resinato con una concentra-
ción de 25,7 mg por g de intercambiador.

30 Ejemplo 10.- De acuerdo con el procedimiento



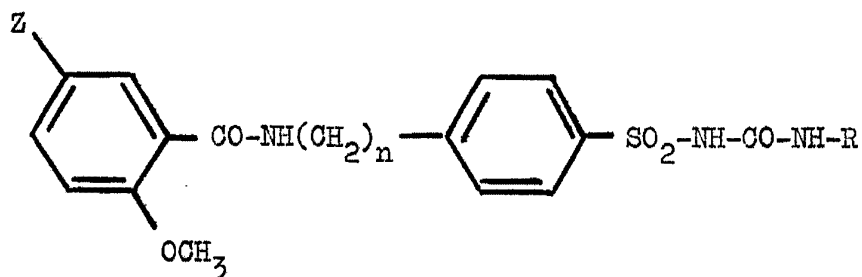
5 descrito en el Ejemplo 1, a partir de 20 ml de resina intercambiadora a base de poliestireno con el grupo activo trimetilamonio, por carga con 217 mg de N-[4-(gamma 2-metoxi-5-cloro-benzamido -propil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, se obtiene un resinato con una concentración de 23,4 mg por g de intercambiador.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 30 de marzo de 1.968, bajo el número P 17 68 097.6 y el 8 de marzo de 1.969, Nº P 19.11904.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de sales a base de benzamidoalcohol-bencenosulfonil-ureas de fórmula:



24.4.69.

75 D



en que Z significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, clo-
ro o bromo, n significa el número 2 o 3, y R significa ci-
clopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 3-metil-ciclopenti-
lo o 4-metil-ciclohexilo, con intercambiadores de aniones,
5 caracterizado porque se trata la forma OH del intercambia-
dor de aniones con una solución de la sulfonilurea en un
disolvente inerte.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se aplica el intercambiador cargado con
10 un ácido más débil que la sulfonilurea.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque un producto previo ácido de la sulfonil-
urea se combina con el intercambiador de iones, y se trans-
forma la sal obtenida en una sal de la bencenosulfonilurea
15 deseada.

4.- Procedimiento para la preparación de sales a
base de benzamidoalcohol-bencenosulfonil-urea.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 16 DIC. 1970

P.A.

16.12.70
MIC