

135622

14

P. - 59,831



HOE 74/F 085

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Int. Cl.	C07C.143/833 //
A61K	31/04

PATENTE DE INVENCION

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República

Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONI  
LUREAS"

(Clase Internacional C07c; A61k)

24.2.75



Las sulfonilureas han alcanzado una gran importancia en el tratamiento de la diabetes mellitus, ya que ahorran la inyección de insulina a muchos enfermos diabéticos y la reemplazan por una ingestión de tabletas, esencialmente mas agradable.

5

No obstante, en el caso de la utilización de sulfonilureas, compuestos afines e insulina se llega eventualmente a hipoglicemias (H. S. Seltzer, Diabetes 21, 955 (1972)), es decir a una disminución del nivel de azúcar en la sangre por debajo del valor normal. Esto puede exteriorizarse en sudores, hambre canina, temblores y también en una merma del conocimiento. Tales hipoglicemias pueden ser provocadas por diferentes circunstancias, tales como una asimilación irregular de la alimentación, simultánea aparición de otra enfermedad, administración simultánea de otros medicamentos, dosificación excesiva, etc.

10

15

El presente invento se basa en el conocimiento de que determinadas sulfonilureas son capaces, en el caso de una administración por vía oral, de disminuir un nivel acrecentado de azúcar en la sangre pero de no influir sobre un nivel normal de azúcar en la sangre. Esta propiedad corresponde en especial a las bencenosulfonilureas que en el lado de la molécula de urea alejado del grupo sulfonilo llevan un grupo metilo. Se han manifestado como especialmente activas N-acilaminoalcohol-bencenosulfonil-N'-metilureas,

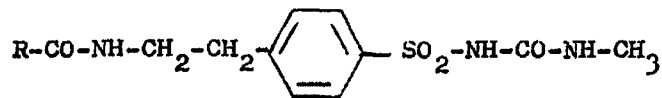
25

24.2.75



en las cuales como grupo acilo aparece un radical de ácido carboxílico orgánico.

Objeto del presente invento son, por consiguiente, N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metilureas, especialmente las que tienen la fórmula general



En la fórmula

R significa alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un radical fenilo que en posición 2 está sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi o dimetilamino y en posición 5 está sustituido con H, CH<sub>3</sub>, Cl o Br.

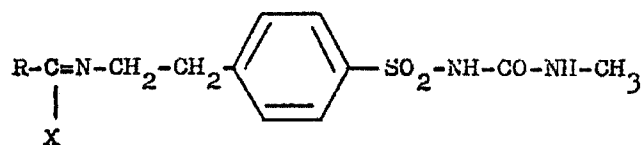
Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de estas sulfonilureas. Este procedimiento está caracterizado porque

a) se hacen reaccionar acilaminoalcoholbencenosulfonil-isocianatos, -ésteres de ácido carbámico, -tiolésteres de ácido carbámico, -ureas, -semicarbazidas o semicarbazonas con metilamina o con sales de ésta; o porque se hacen reaccionar acilaminoalcoholbencenosulfonamidas o sus sales con metilisocianato, ésteres de ácido metilcarbámico, tiolésteres de ácido metilcarbámico, halogenuros de ácido metilcarbámicos o metilureas;



b) se desdoblan N-acilaminoalcoholbencenosulfo  
 nil-N'-metil-isoureaéteres, -isotioureaaéteres, -ácidos para  
 bánicos o -amidinas de ácido halogenofórmico, o compuestos  
 de la fórmula general

5



en donde R significa un radical orgánico, y X significa  
 S-alcoholo de bajo peso molecular, O-alcoholo de bajo peso  
 molecular o halógeno, preferiblemente cloro;

10

c) en N-acilaminoalcohol-bencenosulfonil-N'-me  
 tilitioureas o N-tioacilaminoalcohol-bencenosulfonil-N'-meti  
 lureas se reemplaza el átomo de azufre por un átomo de oxí  
 geno;

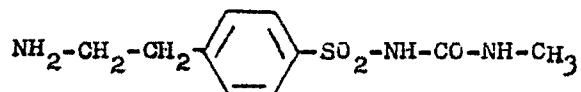
15

d) se hace reaccionar por adición agua con  
 N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metilcarbodiimidias;

e) se oxidan N-acilaminoalcoholbencenosulfinil-  
 -N'-metil-ureas o N-acilaminoalcoholbencenosulfenil-N'-me  
 til-ureas;

20

f) se acilan bencenosulfonilureas de la fórmu-  
 la



25

24.2.75



o

g) se hacen reaccionar halogenuros de acilaminoalcoholbencenosulfonilo con metilurea o con sus sales de metal alcalino, o se hacen reaccionar halogenuros de ácido alcoholaminoalcoholbencenosulfínico o, en presencia de agentes de condensación ácidos, también ácidos sulfínicos adecuadamente sustituidos o sus sales de metal alcalino, con N-metil-N'-hidroxi-urea, y los productos de reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

Los bencenosulfonil-ésteres de ácido carbámico o -tiolésteres de ácido carbámico mencionados pueden tener en el componente alcohólico un radical alcoholo o un radical arilo o también un radical heterocíclico. Dado que este radical es separado durante la reacción, su constitución química no tiene ninguna influencia sobre el carácter del producto final y por lo tanto puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Lo mismo ocurre con los ésteres de ácido metilcarbámico y con los tiolésteres de ácido metilcarbámico.

Como halogenuros de ácido carbámico son apropiados en primer término los cloruros.

Las bencenosulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida del procedimiento pueden estar no sustituidas o bien sustituidas una o dos veces en



el lado de la molécula de urea que está alejado del grupo sulfonilo. Dado que estos sustituyentes son separados durante la reacción con metilamina, su carácter puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Además de benceno sulfonilureas sustituidas se pueden utilizar también bencenosulfonilcarbamoil-imidazoles y compuestos similares o bis-bencenosulfonilureas, que en uno de los átomos de nitrógeno pueden llevar además otro sustituyente, por ejemplo metilo. Por ejemplo, se puede tratar con metilamina a tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o también a N-bencenosulfonil-N'-acilureas, y calentar las sales obtenidas a temperaturas elevadas, especialmente a las temperaturas superiores a 100°C.

Además de ello, es posible partir de metilureas, que en el átomo de nitrógeno libre están sustituidas además una o especialmente dos veces, y hacer reaccionar a éstas con acilaminoalcoholbencenosulfonamidas o sales de éstas. Como tales sustancias de partida entran en consideración, por ejemplo, N,N'-dimetilurea así como N'-acetil-, N'-nitro-, N',N'-difenil-(pudiendo los dos radicales fenilo también estar sustituidos así como unidos entre sí directamente o incluso a través de un miembro de puente tal como -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-, o -S-), o N,N'-dimetil-ureas sustituidas con metilo en N, así como metilcarbamoil-imidazoles, -pirazoles o -triazoles.

El desdoblamiento de los bencenosulfonil-ácidos

25  
24.2.75



parabánicos, -isoureaéteres, isotioureaéteres o -amidinas de ácido halogenofórmico mencionados como sustancias de partida se efectúa convenientemente mediante hidrólisis alcalina; los isoureaéteres pueden ser desdoblados también con buen éxito en un medio ácido.

El reemplazamiento por un átomo de oxígeno del átomo de azufre situado en la agrupación de urea de bencenosulfoniltioureas adecuadamente sustituidas, se puede efectuar de manera conocida, por ejemplo con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también mediante utilización de agentes oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, ácido nitroso o permanganatos.

Las tioureas pueden también ser desulfuradas por tratamiento con fosgeno o con pentacloruro de fósforo. Las amidinas de ácido clorofórmico o carbodiimidias obtenidas como etapas intermedias pueden ser transformadas en las bencenosulfonilureas mediante medidas apropiadas, tales como saponificación o reacción por adición de agua.

Carbodiimidias con las que se hace reaccionar por adición agua de manera correspondiente al modo de procedimiento d), se pueden obtener, por ejemplo, a partir de tioureas adecuadamente sustituidas.

Las formas de realización del procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser hechas variar en general ampliamente en lo que se refiere a las condiciones de reac-

14



ción y pueden ser acomodadas a las circunstancias correspondientes a cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia o en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

5

Dependiendo del carácter de las sustancias de partida, uno u otro de los modos de procedimiento descritos puede proporcionar en algunos casos individuales una bence nosulfonilurea individual deseada sólo con pequeños rendimientos o puede incluso no ser apropiado para la síntesis de ésta. En dichos casos, que aparecen de manera relativamente rara, no plantea ninguna dificultad para un técnico en la materia sintetizar el producto deseado por otro de los modos de procedimiento que se han descrito.

10

15

Las sustancias de partida necesarias para la síntesis de las sulfonilureas de acuerdo con el invento son compuestos predominantemente conocidos - esto ocurre especialmente con las sustancias de partida de la variante de procedimiento (a) - o pueden ser preparadas sin ninguna dificultad de acuerdo con procedimientos en sí conocidos para el técnico en la materia. Así, los sulfonil-isoureaéteres o -isotioureaéteres que entran en utilización en la variante de procedimiento (b) se pueden obtener por reacción de los sulfocloruros con metiliso(tio)ureaéteres, los ácidos parabánicos se pueden obtener por reacción de los correspondientes cloruros de bencenosulfonilo adecuadamente

20

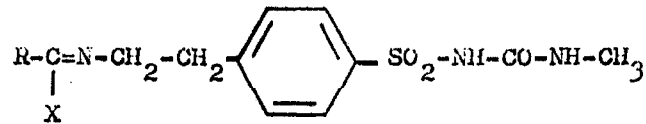
25

24.2.75



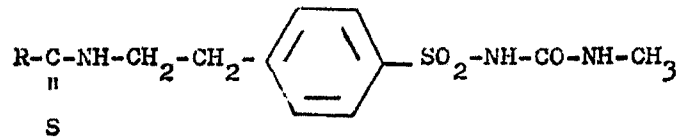
sustituidos con ácido metilparabánico, y las amidinas de ácido halogenofórmico se pueden obtener por tratamiento de sulfoniltiureas con fosgeno. Compuestos de la fórmula general

5



se obtienen por ejemplo tratando con yoduro de metilo a una tioamida

10



15

Las tiureas mencionadas en la variante de procedimiento (c) se obtienen de modo correspondiente a las ureas análogas, por ejemplo por reacción de la acilaminoalcohol-sulfonamida con metilisotiocianato. Las tioacilamido-alcohol-bencenosulfonilureas se obtienen, por ejemplo, por sulfuración de las acilamino-alcohol-bencenosulfonamida con  $\text{P}_2\text{S}_2$  y reacción con metilisocianato de los productos de dicha reacción.

20

Las carbodiimidias se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de las tiureas con óxido de mercurio. Las bencenosulfonilureas o bencenosulfinilureas, que son

25

24.2.75



tratadas ulteriormente de modo correspondiente a la variante de procedimiento (e), se obtienen, por ejemplo, por reacción de correspondientes halogenuros de sulfinilo o de sulfenilo con metilurea.

5 Las aminoalcoholbencenosulfonilureas de la variante de procedimiento (f) se obtienen de manera análoga a los compuestos acilados correspondientes. En este caso hay que proteger en general en las etapas de síntesis necesarias (por ejemplo, reacción de las sulfonamidas con ésteres de ácido metilcarbámico o metilurea) el grupo amino libre mediante medidas apropiadas, tales como acilación, preferiblemente acetilación. Los halogenuros de bencenosulfo  
10 nilo de la variante de procedimiento (g) se obtienen por sulfocloración de las feniletilaminas adecuadamente aciladas. Los sulfocloruros obtenidos se pueden transformar, por tratamiento con sulfito de sodio, en los correspondientes ácidos sulfínicos.

15 El efecto de las sulfonilureas descritas sobre un nivel acrecentado de azúcar en la sangre se puede comprobar del siguiente modo:

20 En primer término, el preparado es ensayado con un animal de ensayo sano, alimentado de manera normal, administrando por vía oral como pienso el compuesto libre o la sal sódica por ejemplo a un conejo y determinando el nivel de azúcar en la sangre a lo largo de un período de tiem



5

5 po prolongado de acuerdo con el método de Hagendorn-Jensen  
o con el autoanalizador. En esta disposición de ensayo no  
se disminuye el nivel de azúcar en la sangre por parte de  
las sulfonilureas descritas. A continuación, el preparado  
es administrado a conejos o también a otros animales de en-  
sayo, en los cuales se genera experimentalmente, por ejem-  
plo mediante administración de glucosa, un nivel acrecenta-  
do de azúcar en la sangre, y se vigila la variación del ni-  
vel de azúcar en la sangre a lo largo de un período de tiem-  
10 po prolongado. Ambos grupos sometidos a ensayo son compa-  
rados con animales testigo, tratados de manera similar pe-  
ro que no han recibido nada de preparado.

15 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir  
preferiblemente para la producción de preparados suscepti-  
bles de ser administrados por vía oral con efecto sobre el  
nivel acrecentado de azúcar en la sangre. Pueden ser admi-  
nistrados como tales o en forma de sus sales o bien en pre-  
sencia de sustancias, que conducen a una formación de sales.  
Para la formación de sales puede hacerse uso por ejemplo  
20 de agentes alcalinos, tales como hidróxidos, carbonatos o  
bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalino-té-  
rreos.

25 Como preparados medicinales entran en conside-  
ración preferiblemente tabletas que, además de los produc-  
tos del procedimiento, contienen las sustancias excipien-

24.2.75



tes y auxiliares usuales, tales como talco, almidón, lacto-  
sa, tragacanto o estearato de magnesio.

5 Un preparado, que contiene las bencenosulfoni-  
lureas descritas como sustancia activa, por ejemplo una ta-  
bleta o un polvo con o sin aditivos, es llevado convenien-  
temente a una forma apropiadamente dosificada. Como dosis  
hay que escoger en tal caso una que esté acomodada a la ac-  
tividad de la bencenosulfonilurea utilizada y al efecto de-  
seado. Las sulfonilureas de acuerdo con el invento pueden  
10 ser empleadas para el tratamiento de la diabetes mellitus,  
a saber por sí sólas así como también en combinación con  
otros agentes antidiabéticos orales. Como tales entran en  
consideración no solamente sulfonilureas que disminuyen el  
azúcar en la sangre, sino también compuestos con diferente  
15 constitución química, tales como por ejemplo biguanidas,  
especialmente la feniletilbiguanida o la dimetil-biguanida.  
Las sulfonilureas pueden ser administradas también combina-  
das con otros agentes curativos, por ejemplo con agentes  
de disminución de los lípidos.

20 Los siguientes ejemplos muestran algunas de las  
numerosas variantes de procedimiento, que pueden utilizar-  
se para la síntesis de las sulfonilureas de acuerdo con el  
invento. No obstante, no deben constituir ninguna limita-  
ción del objeto del invento.

25

Ejemplo 1.

24.2.75



14 M

N- $\overline{4}$ -( $\beta$ - $\langle$ 5-cloro-2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -  
-N'-metilurea.

5 7,4 g (0,02 moles) de 4- $\overline{\beta}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil $\overline{7}$ -bencenosulfonamida son suspendidos en 150 ml de acetona y tras añadirse 10 ml de lejía de sosa 2 N son enfriados a 0-5°C. Con agitación y enfriamiento adicional se añade gota a gota una solución de 1,3 g de metilisocianato en 5 ml de acetona.

10 Se deja calentar a la temperatura ambiente con agitación y se sigue agitando posteriormente durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después de ello se diluye con agua hasta un volumen triple, se separa por filtración del material no disuelto y se acidifica el producto filtrado, con agitación, con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado  
15 es filtrado con succión, es disuelto en 0,2 litros de solución 0,25 N de amoníaco, es separado por filtración del material no disuelto y el producto es precipitado con ácido clorhídrico 2 N. Tras la filtración con succión y el lavado con agua se recristaliza en dimetilformamida la torta  
20 de filtración todavía algo húmeda.

La N- $\overline{4}$ -( $\beta$ - $\langle$ 5-cloro-2-metoxibenzamido $\rangle$ -etil)-  
-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-metilurea obtenida funde a 206-208°C.

De manera análoga se obtienen,  
25 la N- $\overline{4}$ -( $\beta$ - $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -  
-N'-metil-urea de punto de fusión 180-182°C (en etanol-dime



tilformamida);

la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -2-metoxi-benzamido)-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 188-190°C (en agua/etanol)

5 la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -5-cloro-2-etoxibenzamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 213-214°C (en metanol-dioxano);

la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -5-bromo-2-etoxibenzamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 208-210°C (en metanol-dimetilformamida);

10 la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -2-dimetilaminobenzamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metil-urea de punto de fusión 160-162°C (en metanol-agua);

15 la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -5-cloro-2-n-propoxibenzamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 176-177°C (en metanol-dimetilformamida);

la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -5-cloro-2-fenoxibenzamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metil-urea de punto de fusión 159-161°C (en metanol);

la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -acetamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 213-215°C (en etanol-agua);

20 la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -propionamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 182-184°C (en etanol-agua);

la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -n-butiramidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 189-190°C (en metanol);

25 la N- $\sqrt{4}$ -( $\beta$ -isobutiramidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 205-206°C (en metanol-dioxano);

14



La N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -trimetilacetamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-metilurea de punto de fusión 214-215°C (en metanol);

Ejemplo 2.

5 N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-metilurea.

10 17 g de éster metílico de ácido N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -carbámico son suspendidos en 300 ml de dioxano. Tras la adición de 2,8 g de clorhidrato de metilamina y 4 g de trietilamina se calienta con agitación durante dos horas en un refrigerante descendente y se separan por destilación de este modo 50 ml de dioxano. Tras el enfriamiento se diluye con agua hasta un volumen doble. La N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-metil-urea que se separa por cristalización de este modo, es recristalizada en metanol/dimetilformamida y funde a 207-208°C.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el día 21 de Marzo de 1974, bajo el N° P 24 13 514.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

24.2.75



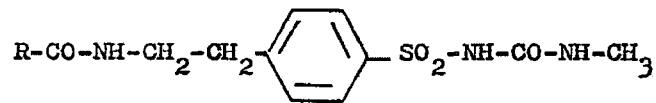
REIVINDICACIONES

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonilureas de la fórmula general



15

en la que R significa alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo que en posición 2 está sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi o dimetilamino y en posición 5 está sustituido con hidrógeno, metilo, cloro o bromo, o sus sales, caracterizado porque (a) se hacen reaccionar acilaminoalcoholbencenosulfonil-isocianatos, -ésteres de ácido carbámico, -tiolésteres de ácido carbámico, -ureas, -semicarbazidas o -semicarbazonas, con metilamina o con sus sales, o se hacen reaccionar acilaminoalcohol-bencenosulfonamidas o sus sales con metilisocia

25

24.2.75

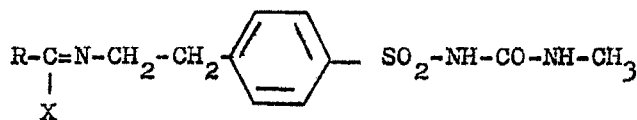


22 88

nato, ésteres de ácido metilcarbámico tiolésteres de ácido metilcarbámico, halogenuros de ácido metilcarbámico o metilureas; b) se desdoblan N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metil-isoureaésteres, -isotioureaésteres, -ácidos parabánicos o -amidinas de ácido halogenofórmico o compuestos de la fórmula general

5

10

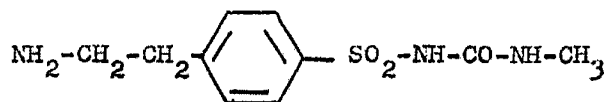


en donde R significa un radical orgánico y X significa S-alcoholo de bajo peso molecular, O-alcoholo de bajo peso molecular o halógeno, preferiblemente cloro; c) en N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metiltioureas o N-tioacilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metiltioureas se reemplaza el átomo de azufre por un átomo de oxígeno; d) se hace reaccionar por adición agua con N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metilcarbodiimidias; e) se oxidan N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metil-ureas o N-acilaminoalcoholbencenosulfonil-N'-metil-ureas; f) se acilan bencenosulfonilureas de la fórmula

15

20

25



24.2.75



228

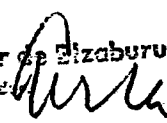
o g) se hacen reaccionar halogenuros de acilaminoalcoholben  
 cenosulfonilo con metilurea o con sus sales de metal alcali  
 lino, o se hacen reaccionar halogenuros de ácidos alcoholila  
 minoalcoholbencenosulfónicos o, en presencia de agentes de  
 5 condensación ácidos, también ácidos sulfínicos adecuadamen  
 te sustituidos o sus sales de metal alcalino, con N-metil-  
 -N'-hidroxi-urea, y los productos de reacción se tratan even  
 tualmente con agentes alcalinos con el fin de formar sales.

2º.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
 10 BENCENOSULFONILUREAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
 antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escri  
 tas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 19 SET. 1975  
 P.A.

Oscar de Eizaburu  
 Por Poder  


25  
 24.2.75  
 J.E.P.

