



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	477300	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	31.ENE.1979	
	22			

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 27 20 926.3	10-5-77	Rep.Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AGIK	Nº 469.454

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONILUREAS"

71 SOLICITANTE (S)	(HOE 77/F 097 B Div.I)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, Rep.Federal Alemana

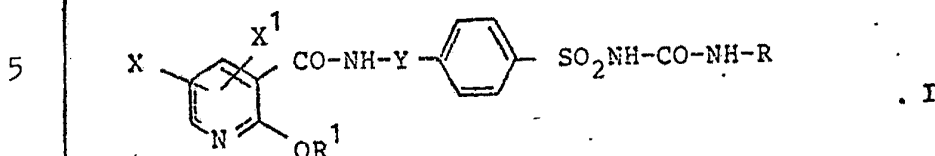
72 INVENTOR (ES)
Dr. Volker Hitzel, Dr. Rudi Weyer, Dr. Werner Pfaff y Dr. Karl Geisen

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.984)

lfg

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de sulfonilureas de la fórmula



10 que como tales sustancias o en forma de sus sales poseen propiedades hipoglucémicas, y que destacan por una intensa y duradera reducción del nivel de azúcar en la sangre.

En la fórmula

15  $R^1$  significa alcoholilo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoholilo, cicloalcoholilalcoholilo, alcoholilcicloalcoholilo en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, fenilo, que eventualmente está monosustituido o disustituido con alcoholilo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o con halógeno,

20 fenilalcoholilo con hasta 3 átomos de carbono en la porción alcoholilo, que eventualmente está monosustituido o disustituido en el núcleo fenílico con alcoholilo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono o con halógeno,

25 X y  $X^1$  significan hidrógeno, alcoholilo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, haló

geno,

Y significa alcoholeno con 2-3 átomos de carbono, y  
R significa alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloal-  
coholilo, alcoholilcicloalcoholilo, cicloalcoholilalcoholilo, ci-  
5 cloalquenilo, alcoholilcicloalquenilo en cada caso con  
en total 5 a 9 átomos de carbono, alcoholilciclopentil-  
metilo, ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, biciclo-  
heptenilmetilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo,  
bicicloheptilo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo.

10 El miembro puente Y significa de preferencia el  
grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . X y  $X^1$  pueden ser iguales o diferentes.  
Son especialmente preferidos compuestos en los que X y  $X^1$   
representan hidrógeno, o uno de los dos sustituyentes re-  
15 presenta hidrógeno y el otro halógeno, de preferencia clo-  
ro, o metilo, y compuestos en los que uno de los dos sus-  
tituyentes significa cloro y el otro metilo. En el caso de  
que  $R^1$  signifique alcoholilo, el radical alcoholilo tiene pre-  
ferentemente 4 a 8 átomos de carbono.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento para  
la preparación de las sulfonilureas está caracterizado por  
que se desdoblan bencenosulfonil-isoureaéteres, bencenosul-  
fonil-isotioureaaéteres, ácidos bencenosulfonil-parabáni-  
cos, o amidinas de ácidos bencenosulfonil-halogenofórmi-  
cos, correspondientemente sustituidos, y eventualmente los  
25 productos de reacción se tratan con agentes alcalinos para

la formación de sales.

Los ésteres o tiolésteres de ácido bencenosulfo  
nil-carbámico citados pueden tener en el componente alco-  
hólico un radical alcohilo o un radical arilo, o también  
5 un radical heterocíclico. Puesto que este radical es sepa-  
rado en la reacción, su constitución química no tiene nin-  
guna influencia sobre el carácter del producto final, y  
por consiguiente puede ser variado entre amplios límites.  
Lo mismo es válido para los ésteres de ácidos carbámicos  
10 sustituidos con N-R o para los correspondientes tioléste-  
res de ácidos carbámicos.

Como halogenuros de ácidos carbámicos son ade-  
cuados en primer lugar los cloruros.

El desdoblamiento de los ácidos bencenosulfonil  
15 parabánicos, de los bencenosulfonilisoureaéteres o bence-  
nosulfonilisotioureaéteres, o de las amidinas de ácidos  
bencenosulfonilhalogenofórmicos, mencionados como sustan-  
cias de partida, se realiza convenientemente por hidrólisis  
alcalina. Los isotioureaéteres se pueden desdoblar  
20 también con buen resultado en un medio ácido.

La forma de realización del procedimiento según  
la invención puede ser variada por lo general ampliamente  
respecto a las condiciones de reacción, y puede ser ade-  
cuada o acomodada a las relaciones existentes en cada ca-  
25 so. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en

ausencia o en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Según el carácter de las sustancias de partida, en casos aislados, el procedimiento descrito puede proporcionar una bencenosulfonilurea individual deseada sólo con escaso rendimiento, o puede no ser adecuado para su síntesis. En tales casos, que surgen de modo relativamente raro, no plantea dificultades al especialista sintetizar el producto deseado por otro procedimiento.

Los compuestos según la invención pueden ser transformados en sales fisiológicamente inocuas por procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo, por reacción con bases, carbonatos o aminas.

Los compuestos según la invención tienen valiosas propiedades terapéuticas, y destacan en especial por un efecto hipoglucémico. Por consiguiente sirven preferiblemente para la preparación de medicamentos.

El efecto hipoglucémico de las bencenosulfonilureas descritas se puede comprobar administrándolas, como compuestos libres o en forma de las sales sódicas, en dosis de 10 mg/kg, a conejos alimentados normalmente, y determinando durante un período de tiempo más largo el valor o índice de azúcar en la sangre por el conocido método de Hagedorn-Jensen, con un autoanalizador, o por el método de hexoquinasa.

En la tabla siguiente están reunidas las disminuciones en % de azúcar en sangre, observadas según esta disposición de ensayo, después de administración por vía oral de algunos compuestos según la invención:

5

T A B L A

Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
	1	3	6	24	48/72 horas
10 1. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\angle$ 2-butoxi-5-cloro-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil/-N'-ciclohexil-urea	40	48	52	54	0
2. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\angle$ 5-cloro-2-pentiloxinicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil/-N'-metil-urea	44	55	45	0	
15 3. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\angle$ 5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil/-N'-propil-urea	42	37	33	39	0
4. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\angle$ 2-(4-metoxi-fenoxi)-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil/-N'-(4-metilciclohexil)-urea	32	30	39	21	13/0
20 5. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\angle$ 2-(4-metil-fenoxi)-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil/-N'-butil-urea	17	24	36	8	0
6. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\angle$ 2-fenoxi-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil/-N'-(3-metilciclopentil)-urea	19	14	26	40	0

## T A B L A

Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				48/72 horas	
	1	3	6	24		
5	7. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-fenoxi-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-ciclohexil-urea	57	61	60	55	23/0
	8. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea	16	22	24	22	0
10	9. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea	19	19	24	12	0
	10. N- $\sqrt{4}$ -(2-<5-cloro-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-butil-urea	5	10	22	21	10/0
15	11. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-butil-urea	13	38	43	25	39/0

Ciertamente han sido ya descritas también (DOS 2 419 198) acilaminoalcoholbencenosulfonilureas, que tienen en el radical acilo un radical de ácido 2-metoxi- ó 2-etoxi-nicotínico, pero estos compuestos no presentan un efecto hipoglucémico tan intenso ni tan duradero como los compuestos según la invención.

Las bencenosulfonilureas descritas en la presente invención pueden servir preferentemente para la produc-

ción de preparados administrables por vía oral con actividad hipoglucémica, para el tratamiento de la diabetes mellitus. Pueden ser aplicados como tales, o en forma de sus sales, o en presencia de sustancias que conducen a una formación de una sal. Para la formación de sales puede recurrirse, por ejemplo, a agentes alcalinos, tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

Como preparados medicinales entran en consideración convenientemente tabletas, que junto a los productos del procedimiento, contienen los excipientes y sustancias auxiliares habituales, tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto o estearato de magnesio.

Un preparado, que como sustancia activa contiene las bencenosulfonilureas descritas, por ejemplo una tableta, una cápsula o un polvo, con o sin aditivos, convenientemente se lleva a una forma dosificada adecuada. En este caso, como dosis hay que elegir una que sea adecuada a la actividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto deseado. Convenientemente la dosis por cada unidad es aproximadamente 1 a 100 mg, de preferencia 5 a 20 mg, pero se pueden emplear también unidades de dosificación superiores o inferiores, que eventualmente se han de subdividir o multiplicar antes de la aplicación.

Para el tratamiento de la diabetes mellitus, las

5 sulfonilureas según la invención pueden ser empleadas tanto solas como también en combinación con otros antidiabéticos orales. Como tales entran en consideración no sólo sulfonilureas hipoglucémicas, sino también compuestos de diferente composición química, tales como por ejemplo biguanidas, en especial la feniletíl-biguanida o la dimetil-

10 El ejemplo siguiente muestra algunas de las numerosas variantes del procedimiento que pueden ser empleadas para la síntesis de las sulfonilureas según la invención. Sin embargo, no debe constituir una limitación del objeto de la invención.

15 Ejemplo

N- [4-(2-< 2-fenoxi-nicotinamido >-etil)-ben-  
cenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

20

2,7 g de N- [4-(2-< 2-fenoxi-nicotinamido >-etil)-ben-  
cenosulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea (p.f. 169 - 171°C,  
preparada a partir de la sulfonamida correspondiente con  
isotiocianato de ciclohexilo) se agitan en 50 ml de metanol absoluto con 1,06 g de óxido de mercurio amarillo durante 4 horas a 40 - 50°C. Después del enfriamiento, se separa por filtración el sulfuro de mercurio, se concentra la solución transparente, y se recristaliza el residuo en

25

30019

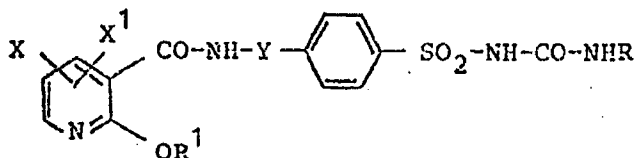
metanol. El punto de fusión se encuentra entre 117 - 118°C.

1,06 g del éter metílico de N-[4-(2-(2-feno-  
xi-nicotinamido >-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-  
-isourea así obtenido, se agitan en 25 ml de ácido clorhídrico  
5 drico concentrado durante 2 horas a reflujo. Después del  
enfriamiento se vierte sobre hielo, se ajusta a 4 el va-  
lor del pH de la solución con acetato de sodio sólido, y  
el precipitado se filtra con succión. La N-[4-(2-(2-fe-  
noxi-nicotinamido >-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-  
10 -urea así obtenida funde, después de la recristalización  
en metanol, a 123 - 125°C.

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



20 en que R<sup>1</sup> significa alcoholo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alcoholocicloalcoholo en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, fenilo, que eventualmente está monosustituido o disustituido con alcoholo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono o con halógeno, fenilalcoholo con hasta 3 átomos de carbono en la porción alcoholo, que eventualmente está monosustituido o disustituido en el núcleo fenílico con alcoholo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono o con ha-

25

lógeno, X y X<sup>1</sup> significan hidrógeno, alcohol con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, Y significa alcoholeno con 2 a 3 átomos de carbono, y R significa alcohol con 1 a 6 átomos de carbono, 5 cicloalcoholo, alcoholcicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, cicloalquenilo, alcoholcicloalquenilo en cada caso con en total 5 a 9 átomos de carbono, alcoholciclopentilmetilo, ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilmeti 10 lo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, biciclohepti lo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo, y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se desdoblaron bencenosulfonil-isoureaéteres, bencenosulfonil-isotiourcaéteres, ácidos bencenosulfonil-parabánicos o amidinas de 15 ácidos bencenosulfonil-halogenofórmicos, correspondientemente sustituidos, y eventualmente los productos de reacción se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONILUREAS".

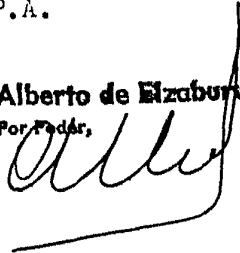
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31.ENE.1979

P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder,



30019