

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

ES

11

21

22

NUMERO	477301
FECHA DE PRESENTACION	31.ENE.1979

AI

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	No 469.454

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENOSULFONILUREAS"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST ANTIENGESELLSCHAFT

HOE 77/P 097 C  
Div. II

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Volker Hitzel, Dr. Rudi Weyer, Dr. Werner Pfaff y  
Dr. Karl Geisen

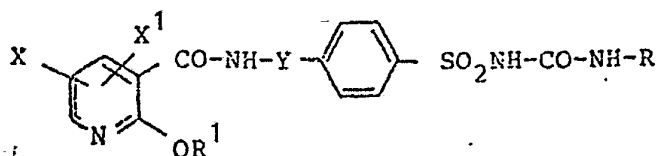
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.985)

FOG.

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



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 alcohol con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alcoholcicloalcoholo en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, fenilo, que eventualmente esté monosustituido o disustituido con alcoholo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o con halógeno,

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

X y  $X^1$  significan hidrógeno, alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno,

25 Y significa alcoholeno con 2-3 átomos de carbono, y

5

R significa alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholilo, alcoholilcicloalcoholilo, cicloalcoholilalcoholilo, cicloalquenilo, alcoholilcicloalquenilo en cada caso con en total 5 a 9 átomos de carbono, alcoholilciclopentilmetilo, ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nortricyclilo, adamantilo, bencilo.

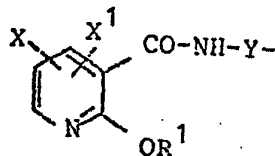
10

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

15

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de las sulfonilureas está caracterizado porque en bencenosulfoniltioureas sustituidas con

20



25

se reemplaza el átomo de azufre por oxígeno, y eventualmente los productos de reacción se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

30019

Los ésteres o tiolésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico citados pueden tener en el componente alcohólico un radical alcohilo o un radical arilo, o también un radical heterocíclico. Puesto que este radical es separado en la reacción, su constitución química no tiene ninguna 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 sustituidos con N-R o para los correspondientes tiolésteres de ácidos carbámicos.

Como halogenuros de ácidos carbámicos son adecuados en primer lugar los cloruros.

El reemplazamiento del átomo de azufre en la agrupación urea de las correspondientes bencenosulfonil tioureas sustituidas por un átomo de oxígeno, se puede llevar a cabo de modo conocido, por ejemplo con ayuda de óxidos o de sales de metales pesados, o también por empleo de agentes oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido sódico, ácido nitroso o permanganatos.

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

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 adecuada o acomodada a las relaciones existentes en cada caso. 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 desca- da sólo con escaso rendimiento, o puede no ser adecuado para su síntesis. En tales casos, que surgen de modo rela- tivamente 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 pre- feriblemente para la preparación de medicamentos.

El efecto hipoglucémico de las bencenosul- fonilureas descritas se puede comprobar administrándolas, como compuestos libres o en forma de las sales sódicas,

5 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:

T A B L A

Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
	1	3	6	24	48/72
	horas				
15 1. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\langle$ 2-butoxi-5-cloro-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea	40	48	52	54	0
2. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\langle$ 5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-metil-urea	44	55	45	0	
3. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\langle$ 5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-propil-urea	42	37	33	39	0
20 4. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\langle$ 2-(4-metoxi-fenoxi)-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea	32	30	39	21	13/0
5. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\langle$ 2-(4-metil-fenoxi)-nicotinamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea	17	24	36	8	0
25 6. N- $\sqrt{4}$ -(2- $\langle$ 2-fenoxi-nicoti-					

	Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
		1 hora	3 horas	6 horas	24 horas	48/72 horas
5	namido >-etil)-bencenosulfonil/-N'-(3-metilciclopentil)-urea	19	14	26	40	0
	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

20

Ciertamente han sido ya descritas también (DOS 2 419 198) scileminoelcohilbencenosulfonilureas, que tienen en el radical scilo un radical de ácido 2-metoxi-6 2-etoxinicotínico, pero estos compuestos no presentan un efecto hipoglucémico tan intenso ni tan duradero como los compuestos según la invención.

25

Las bencenosulfonilureas descritas en la presente invención pueden servir preferentemente para la producción 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 editivos, 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 sulfonilureas según la invención pueden ser empleadas tanto solas como también en combinación con otros

entidiabéticos 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-biguanida.

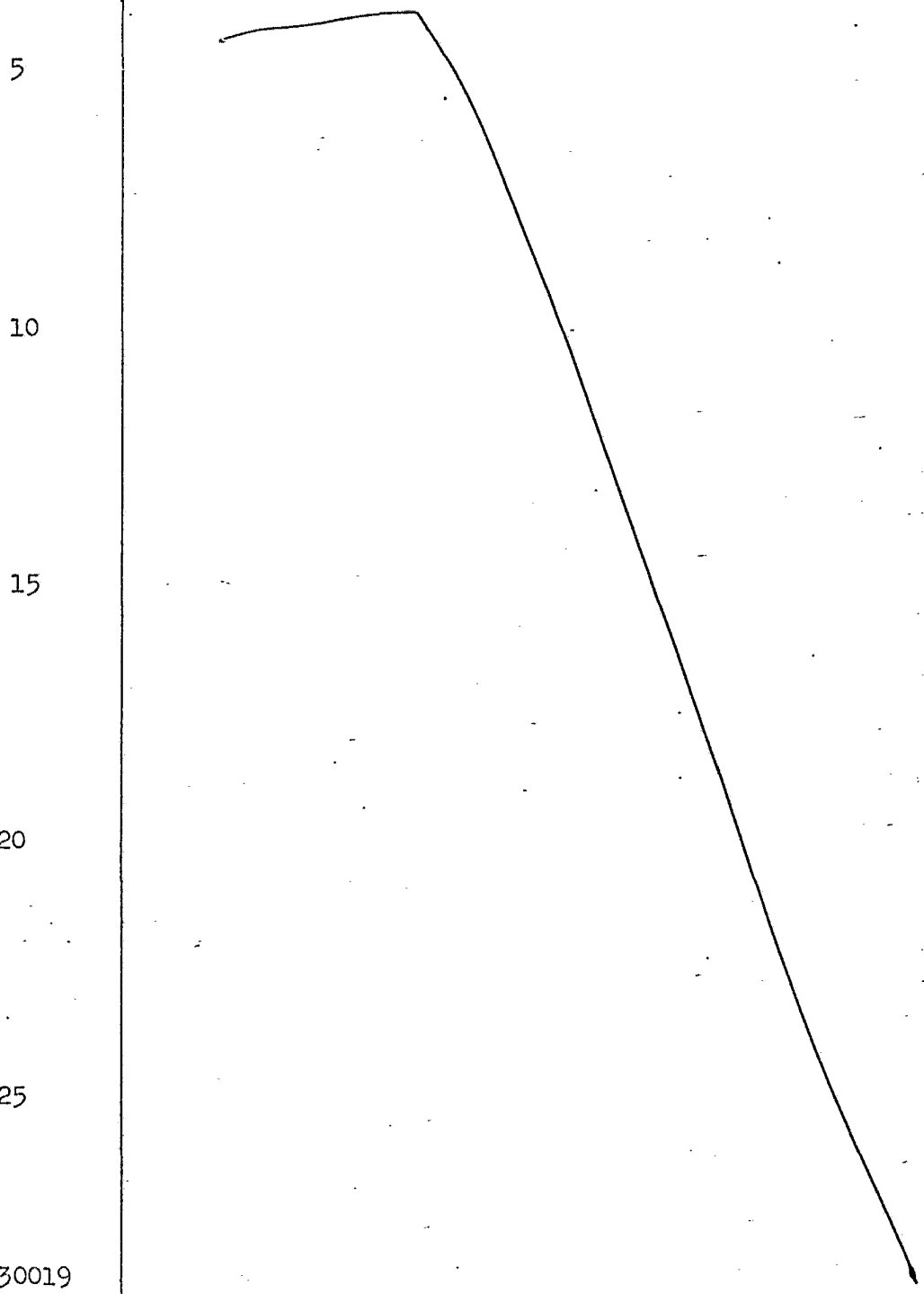
El ejemplo siguiente muestra algunas de las numerosas variantes del procedimiento que pueden ser empleadas para la síntesis de las sulfonilureas según la invención. Sin embargo, no debe constituir una limitación del objeto de la invención.

Ejemplo

N-[4-(2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

1,35 g de N-[4-(2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea (p.f. 169 - 171°C, preparada a partir de 4-(2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida con lisotiocianato de ciclohexilo, recristalizado en etanol diluido), se disuelven en 30 ml de dioxano y 30 ml de lejía de sosa 2n, y después de añadir 0,53 g de óxido de mercurio amarillo, se agitan durante 5 horas a 60°C. Después del enfriamiento se separa por filtración el sulfuro de mercurio, se concentra en vacío, se recoge en agua y se acidifica con ácido acético glacial. La N-[4-(2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, así precipitada,

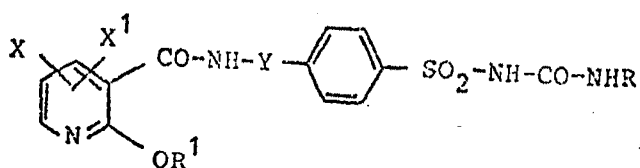
funde, después de la recristalización en metanol, a 123 - 125°C.



REIVINDICACIONES

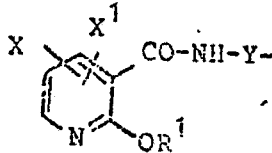
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en que  $R^1$  significa alcoholo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, alcoholcicloalcoholo 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 halógeno,  $X$  y  $X^1$  significan hidrógeno, alcoholo con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno,  $Y$  significa alcoholeno con 2 a 3 átomos de car-

bono, y R signifique alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo, alcoholcicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, cicloalquenilo, alcoholcicloalquenilo en cada caso con en total 5 a 9 átomos de carbono, alcoholciclopentilmetilo, ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo, y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque en bencenosulfoniltiureas sustituidas con el grupo



se reemplaza el átomo de azufre por oxígeno, y eventualmente los productos de reacción se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

2a.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonilureas.

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

Esta memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elzaburu  
For Forer