



ESPAÑA

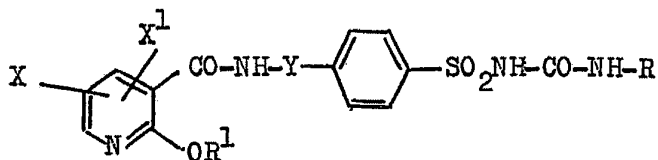
477302  
⑩ ES ⑪ NUMERO ⑫ A1  
⑬ FECHA DE PRESENTACION  
31.ENE.1979

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

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
P 27 20 926.3	10.5.77	Rep.Fed.Al.
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / AG1K	469.454
④④ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENOSULFONILUREAS"		
④⑤ SOLICITANTE (ES)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
④⑥ INVENTOR (ES)		
Dr. Volker Hitzel, Dr. Rudi Weyer, Dr. Werner Pfaff y Dr. Karl Geisen		
④⑩ TITULAR (ES)		
④⑪ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 70.986)

1 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 alcohol 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,

20 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,

25 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 2-3 átomos de carbono, y

1

1

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, nortriciclilo, adamantilo, bencilo.

5

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

20

El procedimiento para la preparación de las sulfonilureas está caracterizado porque se oxidan correspondientes bencenosulfinilureas o bencenosulfenilureas, y eventualmente los productos de reacción se tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

25

Los ésteres o tiolésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico citados pueden tener en el componente alcoholílico un radical alcoholilo o un radical arilo, o también un radical heterocíclico. Puesto que este radical es separado en la reacción, su constitución química no tiene ninguna

1 influencia sobre el carácter del producto final, y por con-  
siguiente 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  
5 carbámicos.

Como halogenuros de ácidos carbámicos son adecua-  
dos en primer lugar los cloruros.

La oxidación de bencenosulfinilureas o de bence-  
nosulfenilureas se realiza por métodos conocidos de por sí,  
10 de preferencia con agentes oxidantes tales como permanganato  
o peróxido de hidrógeno.

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 adecua-  
15 da 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.

20 Según el carácter de las sustancias de partida,  
en casos aislados, el procedimiento descrito puede propor-  
cionar una bencenosulfonilurea individual deseada sólo con  
escaso rendimiento, o puede no ser adecuado para su sínte-  
sis. En tales casos, que surgen de modo relativamente raro,  
no plantea dificultades al especialista sintetizar el pro-  
25 ducto deseado por otro procedimiento descritos.

1 Los compuestos según la invención pueden ser trans-  
formados en sales fisiológicamente inocuas por procedimien-  
tos generalmente conocidos, por ejemplo, por reacción con  
bases, carbonatos o aminas.

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

10 El efecto hipoglucémico de las bencenosulfonilu-  
reas descritas se puede comprobar administrándolas, como  
compuestos libres o en forma de las sales sódicas, en do-  
sis de 10 mg/kg, a conejos alimentados normalmente, y deter-  
minando durante un período de tiempo más largo el valor o  
índice de azúcar en la sangre por el conocido método de Ha-  
gedorn-Jensen, con un autoanalizador, o por el método de  
15 hexoquinasa.

20 En la tabla siguiente están reunidas las disminu-  
ciones en % de azúcar en sangre, observadas según esta dis-  
posición de ensayo, después de administración por vía oral  
de algunos compuestos según la invención:

25

26019

1

T A B L A

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

25

26019

1

5

10

15

20

25

26019

Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
	1	3	6	24	48/72 horas
9. N- $\sqrt{4}$ -(2- < 2-butoxi-5-cloro-nicotinamido > -etil)-bencenosulfonil/-N'-(2,5-endometilenciclohexitil)-urea	19	19	24	12	0
10. N- $\sqrt{4}$ -(2- < 5-cloro-2-(4-metil-ciclohexitil)-nicotinamido > -etil)-bencenosulfonil/-N'-butil-urea	5	10	22	21	10/0
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 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, carbo-

1 natos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcanilótérreos.

Como preparados medicinales entran en consideración convenientemente tabletas, que junto a los productos del procedimiento, contienen los excipientes y sustancias  
5 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  
10 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 10 mg, de preferencia 5 a 20 mg, pero se pueden emplear también unidades de dosificación superiores o  
15 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  
20 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-biguanida.

25 El ejemplo siguiente muestra algunas de las numero-  
26019

1 sas 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.

5 Ejemplo

N-[4-(2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea

2,1 g de ácido 4-(2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfónico (preparado por reducción del sulfocloruro correspondiente, de p.f. 84 - 87°C, con sulfito de sodio), se vierten con 1,8 ml de cloruro de tionilo y se dejan durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentrar por evaporación en vacío, se incorpora el residuo en una suspensión previamente preparada de 0,55 g de N-butil-urea en 10 ml de piridina, y se agita posteriormente durante 15 minutos. Después, se vierte sobre hielo y se acidifica con ácido acético diluido. Después de separar por filtración el precipitado, se trata éste con una solución al 1% de amoníaco, y se filtra con succión de nuevo. La sulfonilurea así obtenida se disuelve en 20 ml de dimetilformamida y se mezcla a temperatura ambiente con una solución acuosa de permanganato potásico, hasta que permanezca el color del permanganato. Después de que se ha descolorado la suspensión con un poco de sulfito de sodio, se filtra con succión el peróxido de manganeso y se

1 acidifica el filtrado transparente con ácido acético diluído. La N-4- 2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotinami-  
do)etil -bencenosulfonil-7-N'-butilurea precipitada se re-  
5 cristaliza en metanol diluído y funde a 170 - 172°C. No ma-  
nifiesta depresión alguna con respecto a una muestra que se  
haya obtenido por otro método.

10

15

20

25

26019

1

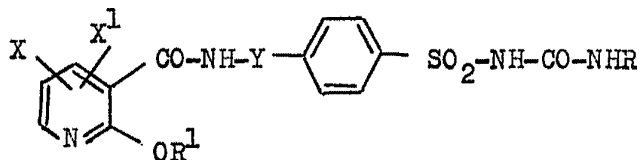
REIVINDICACIONES

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



15

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

26019

1 lógeno, X y X<sup>1</sup> 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-  
5 bono, y R significa 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, bicicloheptenilmeti-  
10 lo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, biciclohepti-  
lógicamente compatibles, caracterizado porque se oxidan co-  
rrespondientes bencenosulfinil-ureas o bencenosulfenil-ureas,  
y eventualmente los productos de reacción se tratan con agen-  
tes alcalinos para la formación de sales.

15 2ª.- Procedimiento para la preparación de benceno-  
sulfonilureas.

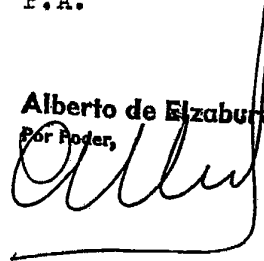
Tal y como se ha descrito en la memoria que antece-  
de y para los fines que se han especificado.

20 Esta memoria consta de ONCE hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 31.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



25

26019

VAL