



ESPAÑA

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

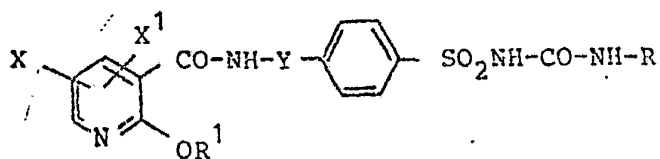
10	ES	11	NUMERO	12	AI
		21	477304		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			31.ENE.1979		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
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
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENSULFONILUREAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 77/F 097 F Div. V
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.- 70.988)

KCG.

1 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 pro-  
piedades hipoglucémicas, y que destacan por una intensa y  
duradera reducción del nivel de azúcar en la sangre.

10 En la fórmula

$R^1$  significa alcoholo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloal-  
coholo, cicloalcoholalcoholo, alcoholcicloalcoholo en ca-  
da caso con 5 a 9 átomos de carbono, fenilo, que eventual-  
mente está monosustituido o disustituido con alcoholo o  
15 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 disus-  
tituido en el núcleo fenílico con alcoholo o alcoxi en  
20 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 2-3 átomos de carbono, y  
 $R$  significa alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloal-  
coholo, alcoholcicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, ci-

25

1 cloalquenilo, alcoholcicloalquenilo en cada caso con en  
total 5 a 9 átomos de carbono, alcoholciclopentilmetilo,  
ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilme-  
5 tilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, biciclohep-  
tilo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo.

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 repre-  
10 senta hidrógeno y el otro halógeno, de preferencia cloro, o  
metilo, y compuestos en los que uno de los dos sustituyen-  
tes significa cloro y el otro metilo. En el caso de que  $\text{R}^1$   
signifique alcoholilo, el radical alcoholilo tiene preferente-  
mente 4 a 8 átomos de carbono.

15 El procedimiento para la preparación de las sulfonilureas está caracterizado porque halogenuros de bencenosul-  
fonilo correspondientemente sustituidos se hacen reaccionar  
con ureas sustituidas con R o con sus sales de metales alcali-  
linos, o halogenuros de ácidos bencenosulfónicos correspon-  
20 dientemente sustituidos o, en presencia de agentes de con-  
densación ácidos, también ácidos sulfónicos correspondiente-  
mente sustituidos o sus sales de metales alcalinos, se hacen  
reaccionar con N-R-N'-hidroxi-urea, y eventualmente los pro-  
ductos de reacción se tratan con agentes alcalinos para la  
25 formación de sales.

1                    Los ésteres o tiolésteres de ácido bencenosulfo-  
nil-carbámico citados pueden tener en el componente alcohó-  
lico un radical alcohilo o un radical arilo, o también un  
radical heterocíclico. Puesto que este radical es separado  
5 en la reacción, su constitución química no tiene ninguna  
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  
10 carbámicos.

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

                  Como halogenuros de sulfonilo o de sulfinilo que  
pueden ser empleados según el procedimiento, son adecuados  
15 en especial los cloruros. Como agente de condensación ácido  
se pueden emplear por ejemplo cloruro de tionilo o ácido po-  
lifosfórico.

                  La forma de realización del procedimiento según  
la invención puede ser variada por lo general ampliamente  
20 respecto a las condiciones de reacción, y puede ser adecua-  
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.

25                    Según el carácter de las sustancias de partida, en

1 casos aislados, el procedimiento descrito puede proporcionar  
una bencenosulfonilurea individual deseada sólo en escaso  
rendimiento, o puede no ser adecuado para su síntesis. En  
tales casos, que surgen de modo relativamente raro, no plan  
5 tea dificultades al especialista sintetizar el producto de-  
seado por otro procedimiento.

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

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

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

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  
25 de algunos compuestos según la invención:

1

## T A B L A

	Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
		1 hora	3 horas	6 horas	24 horas	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	9. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil/-N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea	19	19	24	12	0

1	Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
		1	3	6	24	48/72
		horas				
5	10. N- $\sqrt{4}$ -(2-<5-cloro-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-nicotinamido >-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea	5	10	22	21	10/0
	11. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido >-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea	13	38	43	25	39/0

10 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.

15 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

20 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.

25 Como preparados medicinales entran en consideración convenientemente tabletas, que junto a los productos

1 del procedimiento, contienen los excipientes y sustancias  
auxiliares habituales, tales como talco, almidón, lactosa,  
tragacanto o estearato de magnesio.

5 Un preparado, que como sustancia activa contiene  
las bencenosulfonilureas descritas, por ejemplo una table-  
ta, una cápsula o un polvo, con o sin aditivos, conveniente-  
mente se lleva a una forma dosificada adecuada. En este ca-  
so, como dosis hay que elegir una que sea adecuada a la ac-  
tividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto de-  
10 seado. Convenientemente la dosis por cada unidad es aproxi-  
madamente 1 a 100 mg, de preferencia 5 a 20 mg, pero se pue-  
den emplear también unidades de dosificación superiores o  
inferiores, que eventualmente se han de subdividir o multi-  
plicar antes de la aplicación.

15 Para el tratamiento de la diabetes mellitus, las  
sulfonilureas según la invención pueden ser empleadas tanto  
solas como también en combinación con otros antidiabéticos  
orales. Como tales entran en consideración no sólo sulfonil-  
ureas hipoglucémicas, sino también compuestos de diferente  
20 composición química, tales como por ejemplo biguanidas, en  
especial la feniletíl-biguanida o la dimetil-biguanida.

El ejemplo siguiente muestra algunas de las numero-  
sas variantes del procedimiento que pueden ser empleadas pa-  
ra la síntesis de las sulfonilureas según la invención. Sin  
25 embargo, no debe constituir una limitación del objeto de la

1 invención.

Ejemplo

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

5 3 g de sulfocloruro de 4-<2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil>-benceno (punto de fusión 84 - 87°C, preparado a partir de N-(2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotínico y ácido clorosulfónico) se disuelven en 10 ml de cloroformo y se añaden con agitación, gota a gota, 8 ml de agua, a una solución  
10 de 3,8 g de sulfito de sodio x 7 H<sub>2</sub>O, y al mismo tiempo se incorporan 1,3 g de bicarbonato de sodio sólido. Se agita durante media hora a temperatura ambiente y, a continuación, se vuelve a agitar durante una hora a 60 - 65°C, con lo cual  
15 se deja que se separe por destilación el cloroformo. El residuo se diluye con agua y se acidifica. El producto separado se recoge en éter, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y la solución se concentra por evaporación. El residuo se disuelve en 20 ml de dioxano, se añaden 0,7 g de  
20 N-butyl-N'-hidroxi-urea, se añade con agitación, gota a gota, la solución de 0,5 ml de cloruro de tionilo en 5 ml de dioxano, y se agita durante 2 horas a 60°C. Después del enfriamiento, se mezcla con agua/hielo, se trata la sustancia separada con amoníaco al 1%, se filtra y se acidifica el filtrado.  
25 La sustancia precipitada se recristaliza en metanol

27019

1 diluido. La N-(4-<2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicoti-  
namido)-etil>-bencenosulfonil)-N'-butil-urea obtenida fun-  
de a 170 - 172°C. El preparado no muestra depresión alguna  
con respecto a una sustancia obtenida por otro método.

5

10

15

20

25

27019

1

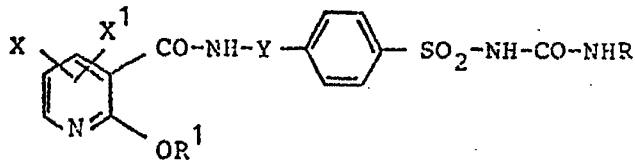
REIVINDICACIONES

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 benceno-sulfonilureas de la fórmula



15

en que R<sup>1</sup> 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<sup>1</sup> significan hidrógeno, alcoholo con hasta 4 átomos de

25

27019

1 carbono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, Y  
significa alcohileno con 2 a 3 átomos de carbono, y R signi  
fica alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcohilo, al  
cohilcicloalcohilo, cicloalcoholalcohilo, cicloalquenilo,  
5 alcoholcicloalquenilo en cada caso con en total 5 a 9 átomos  
de carbono, alcoholciclopentilmetilo, ciclohexenilmetilo,  
clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bicicloheptilmetilo,  
bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nortricyclilo, adamantilo,  
bencilo, y sus sales fisiológicamente compatibles caracteri  
10 zado porque halogenuros de bencenosulfonilo correspondiente  
mente sustituidos se hacen reaccionar con ureas sustituidas  
con R o con sus sales de metales alcalinos, o halogenuros  
de ácidos bencenosulfínicos correspondientemente sustituidos,  
o en presencia de agentes de condensación ácidos, también  
15 ácidos sulfínicos correspondientemente sustituidos o sus  
sales de metales alcalinos, se hacen reaccionar con N-R-N'-  
-hidroxi-urea, y eventualmente los productos de reacción se  
tratan con agentes alcalinos para la formación de sales.

20 2ª.-"Procedimiento para la preparación de benceno-  
sulronilureas".

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

1

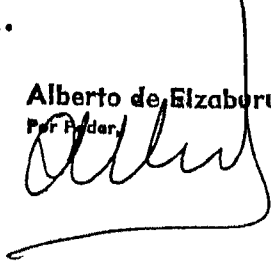
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máqui  
na por una sola cara.

Madrid, 31.ENE.1979

P.A.

5

**Alberto de Elizaburu**  
Per. P. Adm.



10

15

20

25

27019

MTG