



264229

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst, (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-CICLOHEXIL-UREAS".

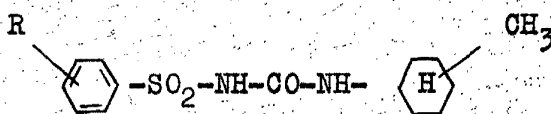
Memoria descriptiva

Es un hecho ya conocido que los derivados de la benzol sulfonilurea poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre, por lo cual son adecuadas como antidiabéticas administrables por vía bucal (véase por ejemplo Arzneimittel-Forschung, 8, páginas 448 - 454 (1958)). Especialmente la N-(4-metilbenzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, por sus buenas propiedades reductoras del azúcar en sangre y por su buena tolerabilidad, ha alcanzado una gran importancia en la terapia de la diabetes.

Ahora bien, se ha comprobado que también los compuestos de la fórmula



264229

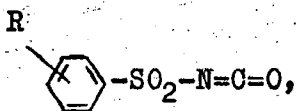


15 donde R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo o un grupo alquilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales, constituyen valiosos medicamentos y se distinguen especialmente por un gran descenso del nivel del azúcar en sangre.

20 Constituye el objeto de la presente invención la obtención de tales sulfonilureas de la fórmula indicada, siendo de considerar, como procedimientos de obtención, aquellos que se utilizan generalmente para la obtención de sulfonilureas. Menciónense a título de ejemplo los métodos siguientes:

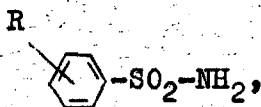
Se puede transformar

25 a) un isocianato de benzolsulfonilo de la fórmula



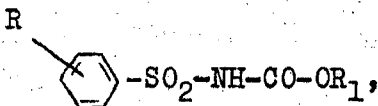
donde R tiene el significado indicado, con una metil-ciclohexilamina, o

30 b) un isocianato de metil-ciclohexilo con una amida de ácido benzolsulfónico de la fórmula



donde R tiene el significado indicado, o sus sales alcalinas,

35 c) un éster de ácido benzolsulfonil-carbámico de la fórmula



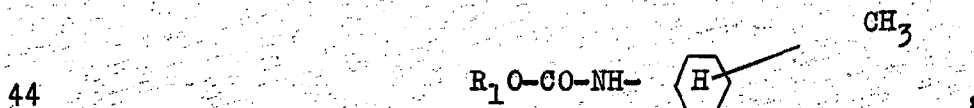
40 donde R tiene el significado indicado y R₁ representa un resto de hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo con 1 -



264229

4 átomos de carbono o un grupo fenilo, con una metil-ciclohexilamina, o

d) un éster de ácido metil-ciclohexil-carbámico de la fórmula

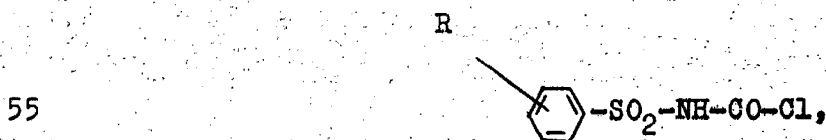


donde R₁ representa un resto de hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o un grupo fenilo, con amidas de ácido benzosulfónico de la fórmula



o sus sales alcalinas, donde R tiene el significado indicado, o

e) un cloruro de ácido benzosulfonil-carbámico de la fórmula



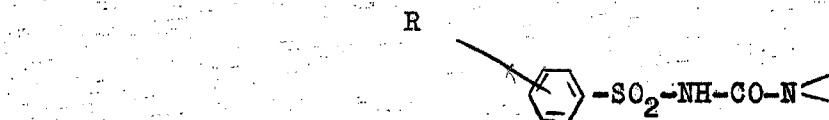
donde R tiene el significado indicado, con una metil-ciclohexilamina, o

f) un cloruro de ácido metil-ciclohexil-carbámico con amidas de ácido benzosulfónico de la fórmula



o sus sales alcalinas, donde R tiene el significado indicado, o

g) una benzosulfonilurea que contiene una agrupación de la fórmula



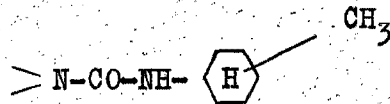


264229

donde R tiene el significado indicado, con una metil-ciclohexilamina, o

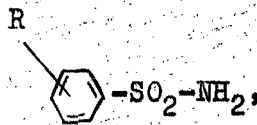
70

h) una metil-ciclohexil-urea, que contiene una agrupación de la fórmula



con amidas de ácido benzolsulfónico de la fórmula

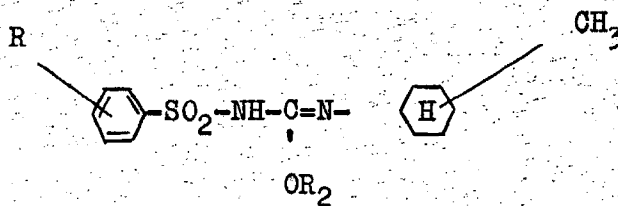
75



o sus sales alcalinas, donde R tiene el significado indicado, o hidrolizar

i) un éter de N-benzolsulfonil-N'-(metil-ciclohexil)-isourea de la fórmula

80

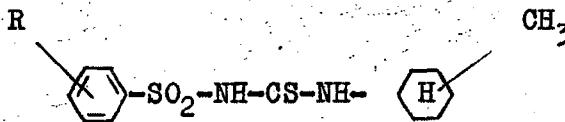


donde R tiene el significado indicado y R₂ representa un resto de hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o sustituir

85

k) en una N-benzolsulfonil-N'-(metil-ciclohexil)-tiourea de la fórmula

90



donde R tiene el significado indicado, el átomo de azufre con un átomo de oxígeno.

Los distintos métodos de obtención pueden ser variados dentro de amplios límites, en lo que concierne las condiciones de la reacción, y adaptados a las circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las transformaciones pueden ser realizadas con empleo de disolventes, a temperatura ambiente o a tempera

95



364229

100 tura aumentada. Para obtener en la forma más pura posible los productos del procedimiento, se realiza convenientemente una separación completa de las benzolsulfonamidas utiliza

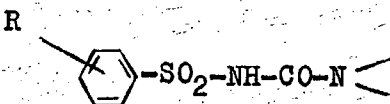
105 das como materia prima o que se forman en el transcurso de la reacción, separación que puede conseguirse ventajosamente introduciendo el producto del procedimiento en amoníaco fuertemente diluido, filtrando los elementos sin disolver y obteniendo mediante acidificantes la benzolsulfonil-metil-ciclohexil-urea deseada.

110 Como materia prima se emplean por una parte los compuestos que contienen un resto benzol conteniendo el sustituyente R. Como restos R son de considerar: El hidrógeno, cloro, bromo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec., butilo terc., así como los correspondientes grupos alcoxi; se emplean preferiblemente compuestos de 4-clorobenzol, toluol y respectivamente 4-metoxibenzol, aún cuando el sustituyente puede encontrarse también en otras posiciones.

115 Por otra parte, se emplean aquellos compuestos iniciales que contienen restos metilciclohexilo; entonces, el resto ciclohexilo puede estar sustituido en distintas posiciones por el grupo metilo. En general, pueden utilizarse para la transformación mezclas de cis- y trans-metil-ciclohexilaminas, como las que se obtienen por ejemplo en la hidrogenación catalítica de toluidinas con empleo de un catalizador de cobalto. Naturalmente, pueden también emplearse las aminas en la forma pura o respectivamente enriquecida cis- o trans-.

120

125 En la transformación con una metil-ciclohexilamina de benzolsulfonil-ureas que contienen una agrupación de la fórmula



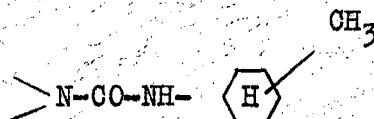


264229

130

son de considerar como materias iniciales los compuestos que reaccionan como isocianatos, por ejemplo las N-benzolsulfonyl-N'-acil-ureas, bis-benzolsulfonilureas y las sulfonilureas cuyo grupo amino terminal libre está exento de sustituyentes o contiene como sustituyentes grupos alquilo o restos de fenilo. En la transformación de amidas de ácido benzol sulfónico y respectivamente de sus sales alcalinas con metilciclohexil-ureas que contienen una agrupación de la fórmula

135



140

pueden también emplearse como materias iniciales ureas aciladas o los derivados de metil-ciclohexil-urea cuyo grupo amino terminal está exento de sustituyentes o lleva como sustituyentes grupos alquilo y respectivamente fenilo.

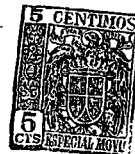
145

Como restos acilos son adecuados, por ejemplo, los restos de ácidos alifáticos de bajo peso molecular, y especialmente el resto de acetilo, pero también los restos de ácidos aromáticos; también son de considerar restos de ácidos inorgánicos, por ejemplo el grupo NO₂. En la desulfuración de correspondientes sulfonil-tioureas, el átomo de azufre es sustituido con oxígeno de manera corriente - por ejemplo mediante óxidos de metales pesados, sales de metales pesados o por oxidación, por ejemplo con peróxido de sodio, nitrito de sodio o peróxido amoniacal de hidrógeno.

150

155

Los nuevos derivados de sulfonilurea constituyen valiosos medicamentos que se distinguen especialmente por su intenso efecto reductor del azúcar en sangre. Su efecto reductor de azúcar en sangre pudo ser comprobado por ejemplo en perros y conejos dando con el alimento los productos del procedimiento en las dosis corrientes de 400 mg/kg (conejo) y



264229

160 respectivamente de 100 mg/kg (perro) y determinando el valor del azúcar en sangre por el procedimiento corriente de Hagedorn-Jensen durante un tiempo prolongado. Así, por ejemplo, se comprobó que la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, producía en el conejo a las 3 - 6 horas, un descenso máximo del azúcar en sangre del 50% aproximadamente,

165 mientras que la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-butil-urea, conocida desde hace mucho tiempo como antidiabético bucal y empleada en gran escala, no revelaba en un análogo ensayo sino un descenso del 40% aproximadamente. Para demostrar la mayor eficacia de los productos del procedimiento en

170 comparación con el último compuesto mencionado, se realizaron ensayos comparativos con perros a los que se les administró con el alimento una baja dosis de ensayo de 5 mg/kg. Como resultado de estos ensayos pudo comprobarse que, por ejemplo la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-

175 urea, puede reducir en un 30%, a las dos horas, el nivel de azúcar en la sangre de los animales de ensayo, mientras que para la conocida N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea no se comprobó, en el ensayo de control que se desarrollaba simultáneamente, sino un descenso del 22% del nivel de azúcar

180 en sangre. La N-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea reveló también en el ensayo anterior, un efecto superior al de la conocida N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea. 5.mg/kg provocaron, a las dos horas, un descenso del nivel de azúcar en sangre del 24%, a las seis horas del

185 27%, a las 24 horas del 14%, mientras que las cifras correspondientes de la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, en el ensayo de control conducido simultáneamente, eran del 22%, 24% y 7%.



264229

190

A consecuencia de la falta de un grupo amino en posición "para", los productos del procedimiento no revelan eficacia quimioterápica alguna, de modo que al ser empleados en la Medicina humana no existe el peligro de un deterioro de la flora intestinal ni del desarrollo de resistencia por parte de gérmenes patógenos y similares. A consecuencia de estas propiedades, se distinguen ventajosamente de la N-(4-amino-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea empleada también en la práctica como antidiabético bucal.

195

200

Los productos del procedimiento tienen que servir preferiblemente para la obtención de preparados, administrables por vía bucal, con eficacia reductora del azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pueden ser aplicados como tales o en la forma de sus sales, y respectivamente en presencia de materias que conduzcan a la formación de sales. Para la formación de sales pueden considerarse por ejemplo:

205

Medios alcalinos, como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o bicarbonatos. Como preparados medicinales son de considerar preferiblemente tabletas que, además de los productos del procedimiento, contienen las materias auxiliares y portadoras corrientes, como talco, almidón, azúcar de leche, tragacanto, estearato de magnesio, etc.

210

Como dosis individual, se administran en general 0,2 - 2 g.

Ejemplo 1

215

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

Se añaden lentamente a gotas, removiendo a 20º, 30 g de toluolsulfonilisocianato a 17 g de 4-metilciclohexilamina en 100 cm³ de benzol absoluto. Se remueve la mezcla de reac-



264229

220 ción durante dos horas a temperatura ambiente, se concentra
después en vacío y se introduce en caliente el residuo en
mucho amoníaco al 1%. Después de tratarla con carbón animal,
se hace precipitar la solución de reacción con ácido clorhí-
225 drico. La N-4-(metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohe-
xil)-urea obtenida funde, previa una doble recristalización
en alcohol, a 175 - 176º.

Ejemplo 2

N-(3-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

230 34,5 g de 3-metilbenzolsulfonilmetiluretano y 17 g de
4-metil-ciclohexilamina son calentados durante 2 horas a 125
- 130º. El producto siruposo de reacción es tratado con amo-
niaco al 1% hasta que no se disuelve ya. Después de filtrar
con carbón animal, se acidifica con ácido clorhídrico la so-
lución amoniacal. La N-(3-metil-benzol-sulfonil)-N'-(4'-me-
235 til-ciclohexil)-urea que se separa funde, previa una doble
recristalización en alcohol, a 157 - 160º.

Ejemplo 3

N-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea.

240 Se mezclan 25 g de 4-metoxibenzolsulfonilmetiluretano
con 11,5 g de 4-metilciclohexilamina y se calienta la mezcla
durante 2 horas a 130º. La masa de fusión es introducida en
amoníaco al 1% y tratada con carbón. Se acidifica con ácido
clorhídrico la solución amoniacal clara. La N-(4-metoxi-ben-
245 zolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea que se separa,
oleosa en un principio, es recristalizada en alcohol previa
cristalización y funde a 178 - 180º.

Análogamente se obtiene, por transformación de 4-cloro-
benzolsulfonilmetiluretano y 4-metilciclohexilamina, la N-
(4-cloro-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, que



264229

250 tiene su punto de fusión a 188 - 189°, así como, por transformación de 4-bromobenzolsulfonilmetiluretano con 4-metilciclohexilamina, la N-(4-bromo-benzolsulfonil)-N'-(4-metilciclohexil)-urea, que tiene su punto de fusión a 202 - 204°.

Ejemplo 4

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(3'-metil-ciclohexil)-urea.

255 Se añaden lentamente a gotas, a 0 - 10°, 19,7 g de toluolsulfonilisocianato a una solución de 11,3 g de 3-metilciclohexilamina en 100 cm³ de benzol absoluto, Se sigue removiendo otra hora a temperatura ambiente. Luego, se concentra a presión reducida y se trata varias veces el residuo con solución caliente de amoníaco al 1%. La N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(3'-metil-ciclohexil)-urea, que se separa al acidificarse, funde a 174 - 175° después de una doble recristalización en alcohol.

260

Ejemplo 5

N-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-(3'-metilciclohexil)-urea

265

270 Se disuelven en acetato de etilo 30 g de 4-metoxibenzolsulfonilmetiluretano y se adicionan con prudencia con 14,5 g de 3-metilciclohexilamina. Se seca la sal que cristaliza después de la concentración y se calienta a continuación tres horas a 120 - 130°. Al enfriar, la masa siruposa cristaliza y es disuelta con solución caliente de amoníaco al 1%. Se filtra la solución de amoníaco con carbón y se acidifica con ácido clorhídrico. Previa recristalización en metanol, la N-(4-metoxibenzolsulfonil)-N'-(3'-metil-ciclohexil)-urea funde a 179 - 180° C.

275

Ejemplo 6

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(2'-metil-ciclohexil)-urea.

Se agregan 23 g de 2-metilciclohexilamina a 46 g de 4-metilbenzolsulfonilmetiluretano suspendido en acetato de



284228

280 etilo. Previa concentración, se calienta durante 3 horas a 120 - 130°. Previo tratamiento con amoníaco caliente al 1%, se filtra con carbón. Después de acidificar con ácido clorhídrico, la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(2'-metil-ciclohexil)-urea se separa en forma de aceite que pronto cristaliza y, 285 previa una doble recrystalización en alcohol, funde a 166 - 168°.

Ejemplo 7

N-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-(2'-metil-ciclohexil)-urea.

290 Se adicionan 49,2 g de 4-metoxibenzolsulfonilmetilureta no con 23 g de 2-metilciclohexilamina y se calienta después, durante 3 horas, a 120 - 130°. La urea es introducida en solución amoniacal caliente al 1% y precipitada después de tratamiento con carbón animal y ácido clorhídrico. Previa doble 295 recrystalización en alcohol, funde a 167 - 169°.

Ejemplo 8

N-(4-etil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea.

300 Se mezclan bien 48,6 g de metiléster de ácido N-(4-etil-benzolsulfonil)-carbámico y 22,6 g de 4-metil-ciclohexilamina y se calientan durante 35 minutos a unos 130° C. Se hace 305 cristalizar la masa de fusión que se forma al calentar frotando con amoníaco diluido. Se disuelven en agua los cristales. Se acidifica la solución con ácido clorhídrico y, previo enfriamiento, se filtra por aspiración el precipitado así obtenido. Se tratan los cristales en caliente con sosa cáustica diluida, disolviéndose la mayor parte de ellos. Se filtra por aspiración la parte insoluble, se clarifica con carbón y se acidifica en caliente con ácido clorhídrico el filtrado prácticamente incoloro, produciéndose una precipitación. Se filtra por aspiración y se recrystaliza dos veces



264229

310 el residuo en metanol. La N-(4-etil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea así obtenida funde a 165 - 167º C.

Ejemplo 9

315 N-(4-terc.-butil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea.

320 Se mezclan bien 54,2 g de metiléster de ácido N-(4-terc.-butil-benzolsulfonil)-carbámico (obtenidos por transformación de 4-terc.-butil-benzolsulfonamida con metiléster de ácido clorofórmico en presencia de carbonato potásico anhidro y acetona) y 22,6 g de 4-metil-ciclohexilamina, y se calientan durante 35 minutos a 130º C. Se hace cristalizar aun caliente con amoníaco diluido la masa de fusión que se ha formado durante el calentamiento. Se disuelven los cristales, se filtra por aspiración el precipitado que se ha formado al acidificar y se trata en baño de vapor con sosa cáustica diluida. Se filtra la parte sin disolver y se acidifica con ácido clorhídrico el producto de filtración. Se filtra por aspiración el precipitado obtenido durante la acidificación, se lava con agua caliente y se recrystaliza dos veces en metanol. Se obtiene así la N-(4-terc.butil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea en forma de cristales blancos, que tienen su punto de fusión a 209º - 211º C.

Ejemplo 10

335 N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

340 Se calientan removiendo mecánicamente y con reflujo, hasta la ebullición, 21,4 g de N-4-metil-benzolsulfonil-urea, 19 g de acetato de p-metil-ciclohexilamina (forma trans) y 400 ml de toluol. (Temperatura interior, aprox. 108º C). Después de una hora, todo se ha disuelto. Se sigue removiendo a temperatura de ebullición otros 30 minutos y se deja enfriar



264229

la solución.

345

Se agita la solución clara de toluol una vez con 500 ml y dos veces con 250 ml de amoniaco al 1% cada una. Se filtra la solución amoniacal con adición de pequeñas cantidades de carbón activo y se acidifica lentamente el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración y se seca la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea así obtenida. El rendimiento es de 28,7 g (92,58% de la teoría). El punto de fusión se encuentra a 177 - 179º

350

C. El compuesto, recristalizado en etanol, funde a 183 - 185º C. El acetato de p-metil-ciclohexilamina empleado como materia prima (forma trans.) puede ser obtenido de la siguiente manera: se disuelven 113 g de p-metil-ciclohexilamina en 800 ml de éter diisopropílico y 160 ml de metanol y se adicionan a 5º C a gotas con 58 ml de ácido acético glacial. Se sigue agitando durante 1 hora a 5º C. Se filtra por aspiración el precipitado cristalino, se lava bien con éter diisopropílico y se seca a 60º C. El punto de fusión se encuentra a 136 - 138º C. El rendimiento es de 97,6 g (57% de la teoría).

355

360

Ejemplo 11

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea.

365

Se mezclan bien 2,56 g de N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-acetil-urea y 1,73 g acetato de p-metil-ciclohexilamina y se calienta durante 1 1/2 horas en matraz abierto, en baño de aceite, a 140º C. La masa de fusión clara es disuelta en amoniaco al 1% en baño de vapor y colocada luego corto tiempo en hielo.

370

Se separan por filtración las pequeñas precipitaciones y se acidifica con ácido clorhídrico diluido el producto de



264229

filtración. La N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea así obtenida funde, previa filtración por aspiración y secado, a 176 - 178º C. Recristalizada en etanol, su punto de fusión se encuentra a 183 - 185º C. El rendimiento es de 1,6 g (= 51,61% de la teoría).

375

Ejemplo 12

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea.

Se calientan durante 7 horas, a 100º C, en baño de aceite, 15,4 g de N,N-difenil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (obtenidos partiendo de cloruro de ácido difenil-carbámico y de p-metil-ciclohexilamina, obtenida a su vez poniéndola en libertad por tratamiento con sosa cáustica del acetato de p-metil-ciclohexilamina obtenido según el Ejemplo 10), 4,83 g de amida sódica de ácido p-toluolsulfónico y 50 ml de dimetilformamida. Después de dejarlos reposar por la noche, se les añade 1 litro de agua, se alcaliniza la mezcla de reacción con sosa cáustica diluida y se agota con éter.

380

385

Se filtra la fase acuosa con adición de carbón activo y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea así obtenida y se seca. El punto de fusión se encuentra a 177 - 179º C. El rendimiento es de 6,9 g (88,9% de la teoría).

390

Recristalizado en etanol, el compuesto funde a 183 - 185º C.

395

Ejemplo 13

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea.

Se hacen reaccionar con 19 ml de sulfato de dimetilo, por calentamiento en baño de vapor, 31 g de 4-metil-ciclohexilurea de punto de fusión 202 - 203º C, obtenida del clorhi

400



264229

drato de trans-4-metil-ciclohexilamina por transformación con cianato potásico. Después de media hora, se enfría la solución clara y se disuelve en 100 ml de agua. A esta solución se le añaden a gotas, simultáneamente y siempre removiendo, una solución de 40 g de cloruro p-toluolsulfónico en 120 ml de acetona, y una solución de 18 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua de forma que la temperatura no suba más allá de los 40°C y que la mezcla de reacción quede alcalina. Se sigue removiendo durante 1 hora, se enfría y se filtra luego por aspiración el precipitado. El éter metílico de la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-isourea funde a 139 - 140°C previa una doble recristalización en etanol/agua.

Se calientan durante 30 minutos, en baño de vapor, 28 g de este compuesto con 60 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se forma una pasta espesa e incolora con formación de gas, hasta que se disuelve en amoníaco al 1%, filtrándose la solución con carbón y volviéndose a precipitar con ácido clorhídrico diluido. Después de recristalizar dos veces en etanol/agua, el punto de fusión de la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea se encuentra a 183 - 184°C.

Ejemplo 14

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

Se disuelven removiendo 17,1 g de amida de ácido 4-metil-benzolsulfónico en 100 ml de acetona y 100 ml de sosa cáustica 1n y se les añaden a gotas 14 g de 4-metil-ciclohexil-isocianato (punto de ebullición 70 - 71°C, a 15 mm obtenido partiendo de clorhidrato de trans-4-metil-ciclohexilamina y fosgeno). Se remueve durante 1 hora la solución, luego se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico diluido



264229

435

el producto de filtración. Se recristaliza dos veces en etanol/agua el precipitado cristalino. Se obtiene la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, cuyo punto de fusión se encuentra a 183 - 185º C.

Ejemplo 15

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea.

440

Se calientan durante 20 horas, removiendo mecánicamente, a 110º C, 17,1 g de amida de ácido 4-metil-benzolsulfónico, 15,6 g de 4-metil-ciclohexil-urea de punto de fusión 202 - 203º C, 55 g de carbonato de potasio molido y 150 ml de éter glicolmonometílico. Se evapora el exceso de éter glicolmonometílico a presión reducida y se absorbe el residuo insoluble en 2000 ml de agua caliente. Después de la

445

filtración, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico 2n. Se disuelve el precipitado que se ha separado en un exceso de amoníaco al 1%, se filtra y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico. Se recristaliza en etanol el producto cristalino. Se obtiene la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, cuyo punto de fusión se encuentra a 183 - 184º C.

450

Ejemplo 16

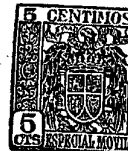
N-(4-cloro-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

455

Se calientan durante 16 horas a 100º C, en baño de aceite, 10,7 g de amida sódica de ácido 4-clorobenzolsulfónico, 20 g de N-(4-metil-ciclohexil)-N'-acetil-urea (punto de fusión 135 - 136º, forma trans) y 100 ml de dimetilformamida. Se añade a la solución amarilla y clara 1 litro de agua y se filtra previo tratamiento con carbón. Al acidificarse el producto de filtración con ácido clorhídrico 2n,

460

se precipita la forma trans de la N-(4-cloro-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea que, después de una doble re-



34229
cristalización en etanol, funde a 188 - 189º C.

Ejemplo 17

465 N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

Se introducen, con enfriamiento y en porciones, 23,5 g de cloruro de ácido 4-metil-benzolsulfonil-carbámico (obtenido por introducción de gas clorhídrico seco en una solución de isocianato de toluolsulfonilo en triclorobenzol, punto de fusión 95 - 96º) en 4-metil-ciclohexilamina en exceso (punto de ebullición 52.5 - 53º C a 24 mm, n_D^{25} 1.4488, forma trans). Una vez concluida la reacción, se vierte la mezcla en agua, se filtra y se introduce el precipitado obtenido en la acidificación con ácido clorhídrico 2n en amoníaco al 1%. Se aclara con carbón la solución amoniacal, se acidifica y se recrystaliza en etanol/agua la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea filtrada por aspiración. El producto puro funde a 183 - 184º C.

Ejemplo 18

480 N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

Se disuelven en un poco de amoníaco al 1% 39 g de una N,N'-di-(4-metil-benzolsulfonil)-urea en bruto que contiene agua de cristalización. Se le añaden a la solución 11,4 g de 4-metil-ciclohexilamina (forma trans, n_D^{25} 1.4488) y se obtiene un precipitado cristalino de la sal de 4-metil-ciclohexilamina de N,N'-di-(4-metil-benzolsulfonil)-urea, que se filtra por aspiración y se seca.

Se calientan durante 1 1/4 horas, a 120 - 130º C, 25 g de esta sal en armario seco. Se trata con amoníaco al 1% la masa de fusión enfriada y se separa por filtración de la amida sin disolver de ácido p-toluolsulfónico. Al acidificarse con ácido acético el producto de filtración, se separa la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-

490



384229

495

urea que, después de recrystalizar en etanol/agua, funde a 183 - 185º C.

Ejemplo 19

N-4-metil-benzolsulfonil7-N'-4'metil-ciclohexil7-urea.

500

Se suspenden en 250 ml de acetona 12 g de N-4-metil-benzolsulfonil7-N'-4'-metil-ciclohexil7-tiourea y se les añade, removiendo mecánicamente, una solución de 2,8 g de nitrito sódico en 25 ml de agua. Se enfría la mezcla aproximadamente a + 5º C y se le añaden a gotas en 45 minutos, removiendo, 23 ml de ácido acético 5n. Se remueve durante 3 horas a + 5 - + 15º C, se separa por filtración el azu-

505

fre que se ha precipitado y se concentra a cerca de la mitad el producto de filtración, a presión reducida. Se diluye con agua, se separa el precipitado que se ha formado, se disuelve en mucho amoníaco diluido (1:50), se aclara la solución con carbón y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. Se filtran por aspiración los cristales que se han separado y se recrystaliza en etanol. La N-4-metil-benzolsulfonil7-N'-4'-metil-ciclohexil7-urea forma cristales blancos de punto de fusión 183 - 185º C.

510

515

La N-4-metil-benzol-sulfonil7-N'-4'-metil-ciclohexil7-tiourea, que sirve de material inicial, puede ser obtenida por transformación de amida sódica de ácido 4-metil-benzolsulfónico con isosulfocianato de 4-metil-ciclohexílico (p.e. 108 - 109º C a 12 mm). El punto de fusión, después de la recrystalización en acetato de etilo, se encuentra a 198 - 200º C (con descomposición).

520

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 26 de Enero de 1.960, bajo el número F 30 394 IV b/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigen



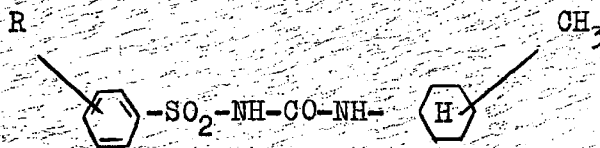
264229

525 te Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas benzolsulfo
nil-ciclohexil-ureas de la fórmula

530

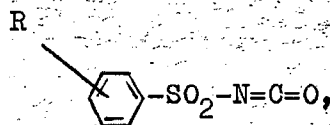


y de sus sales, donde R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo o un grupo alquilo o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, caracterizado por el hecho de sintetizarse estos compuestos por métodos que pueden ser utilizados en general para la obtención de tales sulfonil-ureas.

535

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con una metil-ciclohexilamina un isocianato benzosulfónico de la fórmula

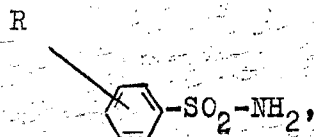
540



donde R tiene el significado indicado.

3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse un isocianato metil-ciclohexílico con amidas de ácido benzosulfónico de la fórmula

545

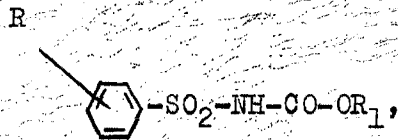


donde R tiene el significado indicado, o sus sales alcalinas.



264229

550 4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con una metil-ciclohexilamina un éster de ácido benzolsulfonilcarbámico de la fórmula

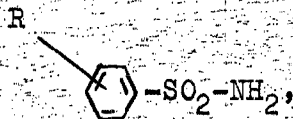


555 donde R tiene el significado indicado y R₁ representa un resto de hidrocarburo.

5) Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de transformarse un éster de ácido metil-ciclohexil-carbámico de la fórmula

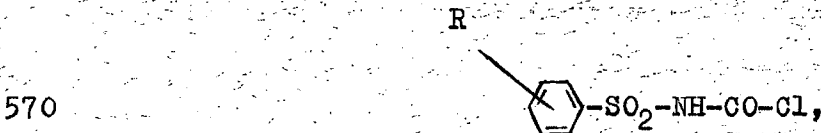


donde R₁ representa un resto de hidrocarburo, con amidas de ácido benzolsulfónico de la fórmula



565 donde R tiene el significado indicado, o sus sales alcalinas.

6). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con una metil-ciclohexilamina un cloruro de ácido benzolsulfonil-carbámico de la fórmula



donde R tiene el significado indicado.

7). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse un cloruro de ácido metil-ciclohexil-carbámico con amidas de ácido benzolsulfónico de la fórmula

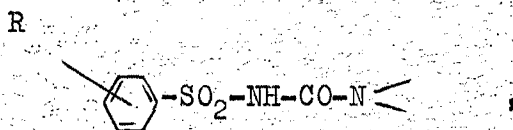




264229

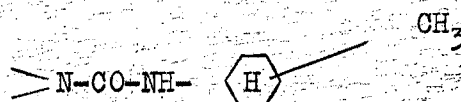
donde R tiene el significado indicado, o sus sales alcalinas.

580 8). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse con una metil-ciclohexilamina una benzol sulfonilurea que contiene una agrupación de la fórmula



donde R tiene el significado indicado.

585 9). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse una metil-ciclohexilurea, que contiene una agrupación de la fórmula

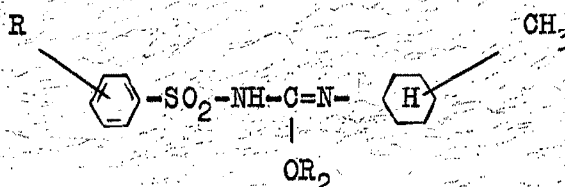


con amidas de ácido benzolsulfónico de la fórmula



donde R tiene el significado indicado, o sus sales alcalinas.

595 10). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por hidrolizarse un éter de N-benzolsulfonil-N'-(metil-ciclohexil)-isourea de la fórmula

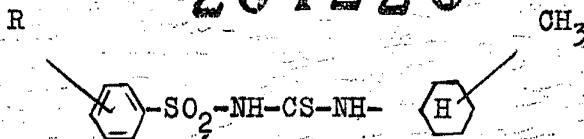


600 donde R tiene el significado indicado y R₂ representa un resto de hidrocarburo.

605 11). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por sustituirse con un átomo de oxígeno el átomo de azufre en una N-benzolsulfonil-N'-(metil-ciclohexil)-tiourea de la fórmula



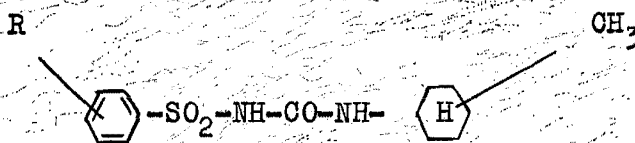
264229



donde R tiene el significado indicado.

610

12). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse una N-benzolsulfonil-N'-(metil-ciclohexil)-urea de la fórmula



donde R tiene el significado indicado, mediante bases inorgánicas y orgánicas, en las correspondientes sales.

615

13). Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos, caracterizado por mezclarse con un vehículo farmacéutico un compuesto de la fórmula indicada en la reivindicación 1), o una sal de un tal compuesto.

620

14). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZOLSULFONIL-CICLOHEXIL-UREAS.

Esta Memoria consta de veintidos hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 21 de Enero de 1961

Bauer