



1965

304314

304314

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 BENZOLSULFONILUREAS".

- - - - -
Memoria descriptiva

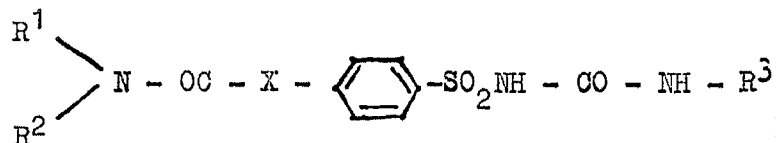
Es sabido que los derivados de la benzolsulfonilurea poseen propiedades reductoras de azúcar en sangre, por lo cual son adecuados como antidiabéticos administrables por vía oral.

5 Especialmente la N-(4-amino-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-
urea y la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea han alcanzado gran importancia en la terapia de la diabetes debido a sus buenas propiedades reductoras de azúcar en sangre y a su tolerabilidad.

3043



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



15 donde R¹ representa un alquilo con 1 a 4 átomos de C, cicloalquilo - conteniendo hasta 8 átomos de C en el núcleo y llevando eventualmente como sustituyente alquilo inferior - un resto de ciclohexil-metilo o ciclohexil-etilo, R² representa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de C, R¹ y R²

20 juntos, pueden formar con N, un núcleo heterocíclico conteniendo 4 a 6 átomos de C en el núcleo y llevando eventualmente sustituyentes, X representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH- o un simple enlace químico, R³ representa un resto,

25 saturado o sin saturar, de cicloalquilo, conteniendo en el núcleo 5 a 8 átomos de C y llevando eventualmente como sustituyente por lo menos un alquilo inferior, pudiendo R³ además representar ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, fenilmetilo o feniletilo, y sus sales - constituyen valiosos medicamentos, que se distinguen por una reducción intensa y particularmente, duradera del nivel del azúcar en sangre.

30

35 Constituye el objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de tales benzolsulfonil-ureas. Como procedimientos de obtención son de considerar, en primer lugar, los que pueden ser empleados de manera general para la obtención de sulfonilureas.

Por ejemplo, pueden transformarse con una amina de la



304314

15

fórmula R^3NH_2 benzolsulfonil-isocianatos que contienen como

40 sustituyente un grupo $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ N - OC - X \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$ -. En lugar de benzol-
sulfonil-isocianatos, pueden emplearse también los compues-
tos que en el transcurso de la reacción forman tales benzol-
sulfonil-isocianatos o que reaccionan como tales benzolsul-
fonil-isocianatos.

45 Prescindiendo de compuestos que se indicarán más ade-
lante, pueden emplearse como compuestos que reaccionan como
isocianatos, por ejemplo, productos de transformación de benz-
zolsulfonil-isocianatos con amidas ácidas, como caprolactama
o butirolactama y además con aminas débilmente básicas, como
carbazoles.

50 Sin embargo, pueden obtenerse las benzolsulfonil-ureas
deseadas también haciendo reaccionar un isocianato conte-
niendo el sustituyente R^3 con benzolsulfonamidas que contie-
nen como sustituyente el grupo $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ N-OC-X- \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$, convenientemente
55 en la forma de sus sales. En lugar de un isocianato conte-
niendo el sustituyente R^3 pueden emplearse, también aquí,
como materias iniciales, los compuestos que en el transcur-
so de la reacción forman tales isocianatos o que reaccionan
como tales isocianatos. Tales compuestos son conocidos, por
ejemplo por la Memoria de la Patente alemana 845 042.

60 Además, pueden hacerse reaccionar con aminas de la fór-
mula R^3NH_2 ésteres de ácido benzolsulfonil-carbámico que con-
tienen como sustituyente el grupo $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ N-OC-X- \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$ y que, en el
componente éster, tienen un resto de alquilo de bajo peso mo-
lecular o un resto de fenilo, y respectivamente también co-



304314

65 rrespondientes ésteres de ácido benzolsulfonil-monotiocar-
bámico, pero también es posible hacer reaccionar con benzol-
sulfonamidas ésteres de ácido carbámico de la fórmula
R³-NH-COOR⁴, donde R⁴ representa un resto de alquilo de bajo
70 rrespondientes ésteres de ácido monotiocarbámico.

También pueden emplearse con éxito halogenuros de ácido
carbámico. Así, pueden obtenerse los compuestos deseados ha-
ciendo reaccionar halogenuros de ácido benzolsulfonil-carbá-
mico que contienen el sustituyente $\begin{matrix} R^1 \\ \searrow \\ N-OC-X- \\ \nearrow \\ R^2 \end{matrix}$ con una ami-
75 na de la fórmula R³NH₂, y respectivamente un halogenuro de
ácido carbámico llevando el sustituyente R³ con correspon-
dientes benzolsulfonamidas.

Además, pueden también transformarse en los compuestos
deseados correspondientes benzolsulfonilureas que en el lado
80 de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo, son li-
bres de sustituyentes o contienen como sustituyente uno o dos
otros restos de alquilo o de arilo, haciendo reaccionar di-
chas benzolsulfonilureas con aminas de la fórmula R³NH₂, even-
tualmente en la forma de sus sales. En lugar de tales benzol-
85 sulfonilureas con tales sustituyentes, pueden emplearse tam-
bién correspondientes N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas o bis-
(benzolsulfonil)-ureas. Por ejemplo, pueden tratarse tales
bis-(benzolsulfonil)-ureas o N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas
con aminas de la fórmula R³NH₂ y calentar las sales obteni-
90 das a temperaturas superiores a 100° C.

Además, es posible transformar ureas de la fórmula R³-NH-
CO-NH₂ o ureas aciladas de la fórmula R³-NH-CO-NH-acilo - don-

3 4314 15



de acilo representa un resto de ácido alifático, preferible-
 mente de bajo peso molecular o un resto de ácido aromático,
 95 o el grupo NO₂- o difenilureas de la fórmula R³-NH-CO-
 N(C₆H₅)₂, pudiendo contener sustituyentes los restos de fe-
 nilo o estar unidos uno con otro directamente o también a
 través de un puente o ureas N,N'-disustituídas de la fór-
 mula R³-NH-CO-NH-R³, con benzolsulfonamidas que contienen el
 100 sustituyente

$$\begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{N-OC-X-} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$$

Además, pueden transformarse por hidrólisis en las ben-
 zolsulfonilureas deseada éteres de benzolsulfonilisourea o
 de benzolsulfonilisotiourea y ácidos benzolsulfonilparabámi-
 cos, conteniendo todos estos compuestos el sustituyente
 105

$$\begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{N-OC-X-} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$$

Además, en benzolsulfoniltioureas provistas de los co-
 rrespondientes sustituyentes es también posible sustituir con
 oxígeno el azufre de manera corriente, por ejemplo con ayuda de
 110 óxidos o sales de metales pesados o también empleando medios
 de oxidación como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio
 o ácido nitroso.

Las formas de ejecución del procedimiento de la invención
 pueden ser en general variadas dentro de amplios límites en
 lo que concierne a las condiciones de reacción y adaptadas
 115 a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las transforma-
 ciones pueden ejecutarse con empleo de disolventes, a tempe-
 ratura ambiente o a temperatura aumentada.

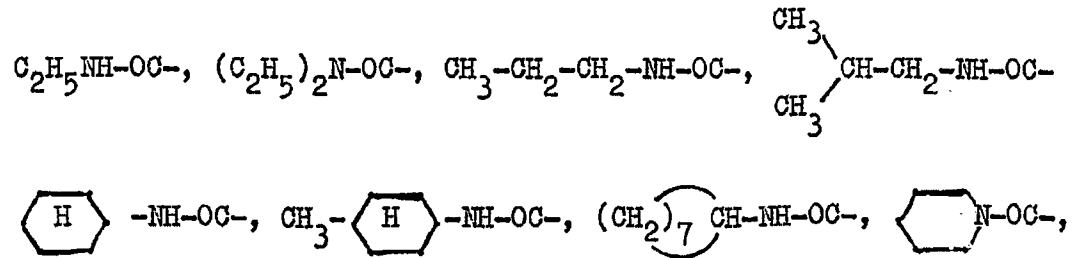
Mediante una ulterior hidrogenación pueden eventualmente
 transformarse las sulfonilureas anteriormente mencionadas con
 120 el grupo X = -CH=CH- en compuestos con el grupo X = -CH₂-CH₂-



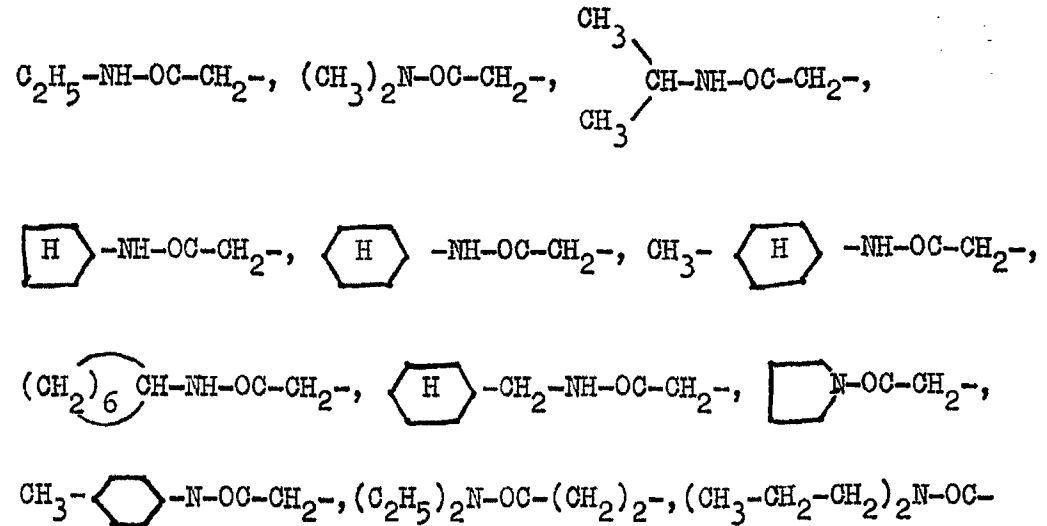
15 ENL 2 1965

Como materias primas se emplean, por una parte, los compuestos que contienen un resto de benzol que contiene el sustituyente $\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ R^2 \end{matrix}$ N-OC-X-. Como tales grupos son de considerar, por ejemplo:

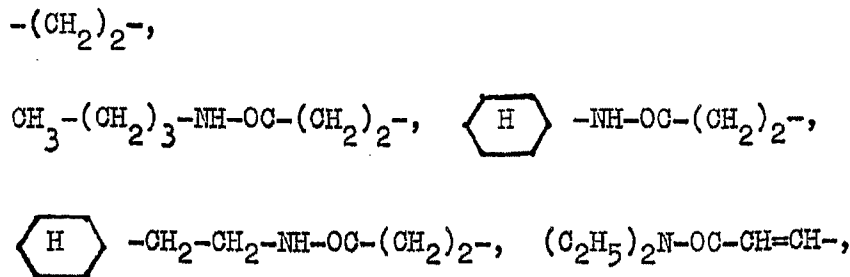
125



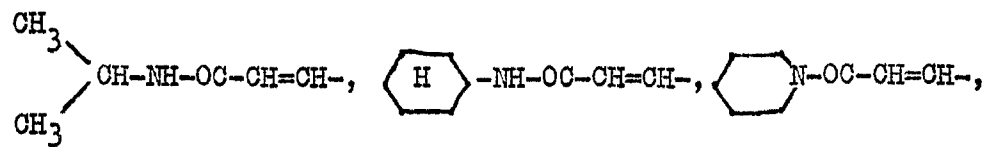
130



135



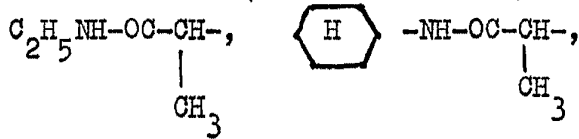
140





221314

15 F.M.F.



145 Como participantes en la reacción se emplean los compuestos que, como R³, contienen por ejemplo los restos siguientes: ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 4-etil-ciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, feniletilo, ciclohexenilo.

150 Los derivados de sulfonilurea descritos constituyen valiosos medicamentos que se distinguen por su acción reductora de azúcar en sangre intensa y sobre todo de larga duración. Su acción reductora de azúcar en sangre pudo ser comprobada, por ejemplo, en el conejo, administrándole a éste los productos del procedimiento en las dosis corrientes
155 de 400 mg/kg juntamente con el alimento y determinando durante un tiempo prolongado el valor del azúcar en sangre por el método conocido de Hagedorn-Jensen.

160 Así, por ejemplo, se determinó que la N-[4-(ciclohexilcarbamilometil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea provoca a las 6 horas una reducción máxima de azúcar en sangre del 36%, que a las 24 horas es todavía del 32%. Administrando N-[4-(dietilcarbamilmetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea, se reduce el nivel de azúcar en sangre en el 32%, siendo todavía del 11% la reducción a las 24 horas. Por el contrario, en el
165 ensayo comparativo, la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, conocida como antidiabético oral y empleada como medicamento, provoca, una reducción de azúcar en sangre del 40%,



304374

15 ENL. 1955

que a las 24 horas ha bajado nuevamente a 0.

170 Las benzolsulfonilureas descritas tienen que servir con
preferencia para la fabricación de composiciones administra-
bles por vía oral de acción reductora de azúcar en sangre,
para el tratamiento de la Diabetes mellitus, pudiéndose apli-
car como tales o en la forma de sus sales, y respectivamente
175 en presencia de sustancias que conduzcan a una formación de
sales. Para la formación de sales pueden emplearse por ejem-
plo: medios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbo-
natos alcalinos o alcalinotérreos, pero también bases orgáni-
cas, y especialmente bases nitrogenadas terciarias.

180 Como composiciones médicas son de considerar con prefe-
rencia tabletas que además de los productos del procedimiento
contengan las materias auxiliares y vehículos corrientes, como
talco, almidón, azúcar de leche, tragacanto, estearato de mag-
nesio, etc.

185 Una composición que contiene las benzolsulfonilureas des-
critas como materia activa, por ejemplo una tableta o polvo
con o sin las adiciones mencionadas, recibe convenientemente
una adecuada forma dosificada. Como dosis es de elegir la do-
sis que está adaptada a la eficacia de la benzolsulfonilurea
empleada, así como al efecto deseado. La dosificación es con-
190 venientemente, por unidad, de 0,1 a 1 g aproximadamente, pu-
diéndose emplear sin embargo también unidades de dosificación
considerablemente superiores o inferiores, que son eventual-
mente de dividir y respectivamente de multiplicar antes de la
aplicación.

195 Ejemplo 1

$N-\sqrt{4}-(\text{ciclohexilcarbamil})-\text{benzolsulfonil}-N'-(4'-\text{metilciclohexil})-\text{urea}$



304314

200 Se suspenden en 100 ml de xilol 15 g de N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p.f. 217 - 218° C) y se adicionan a 60° C con 6,2 g de 4-metilciclohexilamina. Se sigue removiendo media hora y se calienta luego durante 2 horas a 130° C, desprendiéndose metanol. Previo enfriamiento, se filtra por aspiración el producto cristalizado, se re-
205 cristaliza en dimetilformamida/agua y se lava bien con agua y metanol. Previo secado, la N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metilciclohexil)-urea funde con descomposición a 250° C.

Se obtuvieron análogamente:

210 N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctilurea, de p.f. 224° C (descomposición), partiendo de N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metiluretano y ciclooctilamina.

215 N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea, de p.f. 238 - 239° C, partiendo de N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metiluretano y ciclohexilamina, y

N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(ciclohexilmetil)-urea, de p.f. 241 - 244° C, partiendo de N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metiluretano y ciclohexilmetilamina.

220 Ejemplo 2

N- $\overline{4}$ -(dietilcarbamil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea

225 Se disuelven 25,6 g de 4-dietilcarbamil-benzolsulfonamida (p.f. 183 - 184° C) en 50 ml de solución de sosa cáustica 2n y 100 ml de acetona y se adicionan a gotas, a 0 - 5° C, con 15,3 g de ciclooctil-isocianato. Se sigue removiendo durante 2 horas, se adiciona con la cantidad doble de agua, se

304314

15



230 filtra sobre carbón y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. El aceite que se separa en un primer tiempo se solidifica pronto. Previa recristalización en metanol, la N-4-(dietilcarbamil)-benzolsulfonil-N'-ciclo-octil-urea funde a 144 - 145° C. El rendimiento es del 76%.

Se obtuvieron análogamente:

235 N-4-(dietilcarbamil)-benzolsulfonil-N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 163 - 164° C (en metanol), partiendo de 4-dietilcarbamil-benzolsulfonamida y 4-metil-ciclohexilisocianato.

240 N-4-(dietilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 194 - 195° C (en metanol), partiendo de 4-(dietilcarbamil-metil)-benzolsulfonamida (p.f. 175 - 176° C) y ciclohexilisocianato,

N-4-(dietilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 182 - 183° C (en metanol), partiendo de 4-(dietilcarbamil-metil)-benzolsulfonamida y 4-metilciclohexilisocianato.

245 N-4-(dietilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-N'-ciclooctil-urea, de p.f. 179 - 180° C (en metanol), partiendo de 4-(dietilcarbamil-metil)-benzolsulfonamida y ciclooctilisocianato,

250 N-4-(propilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 180 - 180,5° C (en metanol), partiendo de 4-(propilcarbamil-metil)-benzolsulfonamida (p.f. 175 - 176,5° C) y ciclohexilisocianato.

255 N-4-(propilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 193 - 194° C (en metanol), partiendo de 4-(propilcarbamil-metil)-benzolsulfonamida y 4-metilciclohexilisocianato.



304314 15

260 N- $\sqrt{4}$ -(propilcarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooc-
til-urea, de p.f. 170,5 - 171,5° C (en metanol), partiendo
de 4-(propilcarbamil-metil)-benzolsulfonamida y ciclooctiliso-
cianato,

265 N- $\sqrt{4}$ -(3'-metilpentametilen-carbamil-metil)-benzolsulfo-
nil]-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 149 - 151° C (en metanol),
partiendo de 4-(3'-metilpentametilen-carbamil-metil)-benzol-
sulfonamida (p.f. 164 - 165,5° C) y ciclohexilisocianato,

270 N- $\sqrt{4}$ -(3'-metilpentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-
-N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 161,5 - 163,5° C (en
metanol), partiendo de 4-(3'-metilpentametilencarbamil-metil)-
benzolsulfonamida y 4-metilciclohexilisocianato,

275 N- $\sqrt{4}$ -(3'-metilpentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-
N'-ciclooctil-urea, de p.f. 143 - 144° C (en acetona), par-
tiendo de 4-(3'-metilpentametilencarbamil-metil)-benzolsul-
fonamida y ciclooctilisocianato,

280 N- $\sqrt{4}$ -(pentametilencarbamil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-
ciclohexil)-urea, de p.f. 194 - 195° C (en metanol), partien-
do de 4-(pentametilencarbamil)-benzolsulfonamida (p.f. 205 -
206° C) y 4-metilciclohexilisocianato,

285 N- $\sqrt{4}$ -(pentametilencarbamil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooc-
til-urea, de p.f. 156 - 157° C (en metanol), partiendo de 4-
(pentametilencarbamil)-benzolsulfonamida y ciclooctilisocia-
nato,

285 N- $\sqrt{4}$ -(3'-metilpentametilencarbamil)-benzolsulfonil]-N'-
(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 182 - 184° C (en metanol)
partiendo de 4-(3'-metilpentametilencarbamil)-benzolsulfona-
mida (p.f. 209 - 211°) y 4-metilciclohexilisocianato,

285 N- $\sqrt{4}$ -(3'-metilpentametilencarbamil)-benzolsulfonil]-N'-
ciclooctil-urea, de p.f. 176 - 177° (en metanol), partiendo



3043145

de 4-(3'-metilpentametilen-carbamil)-benzolsulfonamida y ciclo-octilisocianato,

290 N- $\sqrt{4}$ -(3'-metilpentametilen-carbamil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p.f. 176,5 - 177,5 $^{\circ}$ (en metanol); par-tiendo de 4-(3'-metilpentametilen-carbamil)-benzolsulfonamida y ciclohexilisocianato.

Ejemplo 3

295 N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(ciclohexil-metil)-urea

300 Se suspenden 12,7 g de N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamilmetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -urea (p.f. 203 - 204 $^{\circ}$) con 4,7 g de ciclohexil metilamina y 2,5 g de ácido acético glacial en 250 ml de to-luol, y se calientan durante 4 horas removiendo y con reflujo, Previo enfriamiento, se filtra por aspiración el precipitado, se lava con agua y se recristaliza en dimetilformamida/agua. La N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(ciclohexilmetil)-urea, obtenida con un rendimiento del 85%, funde a 213,5 $^{\circ}$.

305 Se obtuvieron análogamente:

N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ci-clohexil-urea, de p.f. 208,5 - 209,5 $^{\circ}$ (en metanol), partien-do de N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -urea y ciclohexilamina,

310 N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 198,5 - 199 $^{\circ}$ (en metanol), partiendo de N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -urea y 4-metilciclohexilamina,

315 N- $\sqrt{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ci-clooctilurea, de p.f. 197,5 - 199 $^{\circ}$ (en metanol), partiendo



304314

de N-[4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil]-urea y ciclooctilamina.

Ejemplo 4

320

N-[4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea

325

Se mezclan bien 3,82 g de N-[4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-acetil-urea (p.f. 177°, desc.) y 15,9 g de ciclohexilamina-acetato y se calientan durante 2 horas en matraz abierto a 140 - 150°. Se disuelve en solución de sosa cáustica al 1% la masa clara de fusión, se filtra y se acidifica el producto de filtración. La N-[4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea así obtenida es recristalizada dos veces en metanol, fundiendo a 208 - 209°.

330

Ejemplo 5

N-[4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metilciclohexil)-urea

335

Se calientan durante 7 horas en baño de aceite a 100°, 15,4 g de N,N-difenil-N'-(4-metilciclohexil)-urea, 7,61 g de 4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonamida sódica en 50 ml de dimetilformamida. Previo enfriamiento, se añade agua, se alcaliniza con solución de sosa cáustica diluida y se agota con éter. Se filtra la fase acuosa con adición de carbón y se acidifica el producto de filtración. La N-[4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metilciclohexil)-urea así obtenida funde previa recristalización en metanol a 144 - 145°.

340

Ejemplo 6

345

N-[4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea



304314

Se mezclan bien 15,2 g de 4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonamida sódica con 7 g de potasa molida y 18,5 g de éster metílico de ácido ciclooctilcarbámico (p.f. 65 - 66°) y se calientan durante 3 horas a 130° en baño de aceite. Pre-
vio enfriamiento, se adiciona con agua, se elimina por extrac-
ción con éter el exceso de éster de ácido carbámico, se aci-
difica la fase acuosa y se filtra por aspiración el precipi-
tado. La N-[4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-
N'-ciclooctil-urea así obtenida es recristalizada dos veces
en metanol, fundiendo a 167,5 - 168,5°.

Se obtuvieron análogamente:

N-[4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-
ciclohexil-urea, de p.f. 170 - 171° (en metanol), partiendo
de 4-(pentametilencarbamil-metil)-benzolsulfonamida sódica y
éster metílico de ácido ciclohexilcarbámico.

Ejemplo 7

N-[4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-
urea

Se disuelven 13,6 g de cloruro de mercurio (0,05 mol)
en 120 ml de agua. Removiendo, se adicionan a gotas con 50 ml
de solución de sosa cáustica 2n. Se añaden al óxido de mercurio
precipitado 17,5 g (0,04 mol) de N-[4-(ciclohexilcarbamil-
metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea (p.f. 141 - 143°)
obtenida partiendo de 4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzol-
sulfonamida y isosulfocianato de ciclohexilo, disueltos en
80 ml de solución de sosa cáustica 1n, a una temperatura de
40°. Se remueve durante 2 - 3 horas, se filtra por aspira-
ción el sulfuro de mercurio que se ha formado y se lava el
residuo con poca agua. Se clarifica con carbón el producto de



304314 15 L

375 filtración y se acidifica. La N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, que se separa en forma de cristales, es recristalizada en metanol, fundiendo a 208,5 - 209,5°.

Ejemplo 8

380 N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea

Se hacen reaccionar por calentamiento en baño de vapor 28,5 g de ciclohexilurea con 19 ml de sulfato de dimetilo. A los 30 minutos se enfría la solución clara y se disuelve en 100 ml de agua. A ello se añade simultáneamente a gotas, removiéndolo, una solución de 58 g de sulfocloruro de 4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzol en 120 ml de acetona y una solución de 18 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua de modo que la temperatura no supere los 40° y que la mezcla siga alcalina. Se sigue removiéndolo durante 1 hora, se enfría y se filtra por aspiración el precipitado. El éter metílico de la N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea funde, previa doble recristalización en benzol/éter de petróleo, a 113 - 115°.

395 Se calientan durante 10 minutos en baño de vapor 8,72 g de este compuesto con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se adiciona el producto untuoso con agua y se obtienen al poco tiempo cristales que se filtran por aspiración y se lavan bien con agua. Se recristaliza la N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea en dimetilformamida/metanol, fundiendo a 208 - 210°.

400

Ejemplo 9

N- $\overline{4}$ -(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea



304314
15
405 Se remueven durante 1 hora a 55° 14,8 g de 4-ciclohexil
carbamil-metil-7-benzolsulfonamida, 20 g de potasa molida y
100 ml de acetona. A continuación, se añaden a gotas, en 30
410 minutos, 8,5 g de cloruro de ácido ciclohexilcarbámico y se
remueve otras 10 horas a unos 55°. Se destila en vacío la ace-
tona y se disuelve el residuo en mucha agua, en caliente. Se
filtra y se acidifica el producto de filtración con ácido
clorhídrico. Se filtra por aspiración la N-4-(ciclohexil-
carbamil-metil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea que se se-
para y se recristaliza en metanol. El punto de fusión se en-
415 cuentra a 208 - 209°.

Ejemplo 10

N-4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-
urea

420 Se suspenden en 250 ml de benzol 19,6 g de ácido ciclo-
hexilparabámico y se adicionan con 10 g de trietilamina,
produciéndose disolución. Luego, se disuelven en 250 ml de
benzol 31,6 g de sulfocloruro de 4-(ciclohexilcarbamil-metil)-
benzol, se vierten juntas ambas soluciones y se calienta du-
rante 3 1/2 horas hasta la ebullición. Se filtra por aspira-
425 ción el clorhidrato de trietilamina que se separa y se con-
centra en vacío el producto de filtración. Se hace cristali-
zar el residuo tenaz mediante adición de éter de petróleo.
El ácido 1-ciclohexil-3-4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzol-
sulfonil-7-parabámico así obtenido funde a 225 - 226° C, con
430 producción de espuma. El rendimiento es del 74%.

Se calienta el producto durante 5 minutos en baño de va-
por con solución de sosa cáustica 1n. Previa acidificación
con ácido clorhídrico diluido, se obtiene, con un rendimiento
del 93%, la N-4-(ciclohexilcarbamil-metil)-benzolsulfonil-7-
435 N'-ciclohexil-urea, de p.f. 208 - 210° C.

30431415 EN



Ejemplo 11

N- $\overline{4}$ (beta-dietilcarbamil-vinil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-
urea

440 a) Se disuelven en 50 ml de solución de sosa cáustica
2n y 100 ml de acetona 28,2 g de 4-(beta-dietilcarbamil-vinil)
-benzolsulfonamida (p.f. 183 - 185° C (en metanol) y se adi-
cionan a 0 - 5° C, a gotas, con 15,3 g de ciclooctil-isocia-
nato. Se sigue removiendo durante 3 horas, se diluye con agua
445 hasta la solución de la mezcla de reacción, se filtra sobre
carbón y se acidifica el producto de filtración con ácido
clorhídrico diluido. La N- $\overline{4}$ (beta-dietilcarbamil-vinil)-
benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea, obtenida en forma cris-
talina, es recristalizada en metanol con adición de un poco
de dimetilformamida, fundiendo a 186 - 188° C.

450 b) Se suspenden en 100 ml de dimetilformamida y 200 ml
de metanol 16 g del compuesto anteriormente obtenido y se hi-
drogenan a temperatura ambiente y a presión normal sobre pa-
ladio. Después de 1 hora, está absorbida la cantidad teórica
de hidrógeno. Se filtra por aspiración el catalizador y se
455 adiciona con agua el producto de filtración hasta su entur-
biamiento. En el transcurso de algunas horas, y con rendimiento
prácticamente cuantitativo, cristaliza en el armario frigorí-
fico la N- $\overline{4}$ (beta-dietilcarbamil-etil)-benzolsulfonil]-N'-
ciclooctil-urea, que, previa filtración por aspiración y se-
cado, funde a 146 - 147° C.

460

Se obtuvieron análogamente:

465 N- $\overline{4}$ (beta-dietilcarbamil-vinil)-benzolsulfonil]-N'-ci-
clohexil-urea, de p.f. 185 - 186,5° C (en metanol), obtenida
partiendo de 4-(beta-dietilcarbamil-vinil)-benzolsulfonamida
y ciclohexilisocianato, y de ella la N- $\overline{4}$ (beta-dietilcarba-



304314⁵

mil-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 113 - 114° C

470 N-[4-(beta-dietilcarbamil-vinil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, de p.f. 189 - 191° C (en metanol), obtenida partiendo de 4-(beta-dietilcarbamil-vinil)-benzolsulfonamida y 4-metil-ciclohexilisocianato, y de ella la N-[4-(beta-dietilcarbamil-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, de p.f. 133 - 134° C.

475 N-[4-(beta-ciclohexilcarbamil-vinil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea, de p.f. 222,5 - 224,5° C (en dimetilformamida/agua), obtenida partiendo de 4-(beta-ciclohexilcarbamil-vinil)-benzolsulfonamida (p.f. 261 - 262° C (en dimetilformamida/agua)) y ciclooctilisocianato, y de ella la N-[4-(beta-ciclohexilcarbamil-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea, de p.f. 181 - 183° C (en metanol).

480 N-[4-(beta-ciclohexilcarbamil-vinil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 235° C (descomposición) (en dimetilformamida/agua), obtenida partiendo de 4-(beta-ciclohexilcarbamil-vinil)-benzolsulfonamida y ciclohexilisocianato, y de ella la N-[4-(beta-ciclohexilcarbamil-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p.f. 192,5 - 194° C (en metanol).

490 N-[4-(beta-ciclohexilcarbamil-vinil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, de p.f. 235 - 236° C (descomposición) (en dimetilformamida/agua), obtenida partiendo de 4-(beta-ciclohexilcarbamil-vinil)-benzolsulfonamida y 4-metil-ciclohexilisocianato, y de ésta la N-[4-(beta-ciclohexilcarbamil-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de p.f. 192 - 193,5° C (en metanol).

304314

15



Ejemplo 12

495 N-(4-ciclohexil-carbamil-metil-benzolsulfonil)-N'-(4-isopropil-ciclohexil)-urea

Se adicionan en 100 ml de acetona 15 g de 4-(ciclohexil-carbamil-metil)-benzolsulfonamida con la solución de 2 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua. Se añade a gotas a la solución clara, removiendo a unos 20° C, 9 g de 4-isopropil-ciclohexil-isocianato y se sigue removiendo durante 2 horas. Se forma lentamente un grueso precipitado. Se adiciona con agua y ácido clorhídrico, se filtra por aspiración el producto y se recristaliza en etanol-dimetilformamida. La N-(4-ciclohexil-carbamilmetil-benzolsulfonil)-N'-(4-isopropil-ciclohexil)-urea funde a 247 - 250° C.

Ejemplo 13

N-[4-(ciclohexil-carbamil)-benzolsulfonil]-N'-cicloheptil-urea

510 Se suspenden 10 g de 4-(ciclohexilcarbamil)-benzolsulfonil-urea, juntamente con 3,7 g de cicloheptilamina y 2,0 g de ácido acético glacial en 200 ml de toluol y se remueven durante 4 horas con reflujo. A continuación se enfría y se filtra por aspiración el precipitado. Una doble disolución y precipitación con dimetilformamida/agua produce un punto de descomposición de 256 - 260° C.

Se obtuvieron análogamente:

N-[4-(ciclohexil-carbamil)-benzolsulfonil]-N'-bencilurea, de punto de descomposición 232° C (en dimetilformamida/agua).

520 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 25 de Septiembre de 1.963 bajo el número F 40 828 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.



525

REIVINDICACIONES

530

535

540

545

550

1). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo anexo, donde R_1 representa un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo - conteniendo hasta 8 átomos de carbono en el núcleo y llevando eventualmente como sustituyente alquilo inferior - un resto de ciclohexilmetilo o ciclohexiletilo, R_2 representa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_1 y R_2 , juntos, pueden formar con el átomo de nitrógeno un núcleo heterocíclico conteniendo en el núcleo 4 a 6 átomos de carbono y llevando eventualmente sustituyentes, R_3 representa un resto saturado o sin saturar de cicloalquilo conteniendo en el núcleo 5 a 8 átomos de carbono y llevando eventualmente como sustituyente por lo menos un alquilo inferior, pudiendo R_3 también representar un resto de ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, fenilmetilo o feniletilo y X representa una cadena de hidrocarburo con 1 ó 2 átomos de carbono, recta o ramificada, saturada o sin saturar, o un simple enlace químico, caracterizado por hacerse reaccionar compuestos unos con otros, compuestos de las fórmulas representadas en las figuras 2 y 3 del dibujo, representando en estas fórmulas las letras A y B grupos que, al reaccionar juntos forman una estructura de urea o una estructura fácilmente convertible en ésta, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

2). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas, de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por el hecho de que benzolsulfonil-isocianatos de la fórmula representada en la fig. 4 del dibujo, o compuestos que forman



555 tales benzolsulfonil-isocianatos en el transcurso de la reacción, o que reaccionan como tales benzolsulfonil-isocianatos, son hechos reaccionar con aminas de la fórmula representada en la fig. 5 del adjunto dibujo, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

560 3). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar isocianatos de la fórmula representada en la fig. 6 del dibujo, o compuestos que en el transcurso de la reacción forman tales isocianatos o que reaccionan como tales isocianatos, con benzolsulfonamidas de la fórmula representada en la fig. 7 del dibujo, preferiblemente en la forma de sus sales, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

570 4). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar con aminas de la fórmula representada en la fig. 5 del dibujo ésteres de ácido benzolsulfonil-carbámico de la fórmula representada en la fig. 8 del dibujo, donde R_4 representa un radical alquilo de bajo peso molecular o un radical fenilo, o correspondientes ésteres de ácido benzolsulfonil-monocarbámico, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

575 5). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar con benzolsulfonamidas de la fórmula representada en la fig. 7 del dibujo ésteres de ácido carbámico de la fórmula representada en la fig. 9 del dibujo, en

580



20421A 15

585 la que R_4 representa un radical alquilo de bajo peso molecular o un radical fenilo, o correspondientes ésteres de ácido monotiocarbámico, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

590 6). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar con aminas de la fórmula representada en la fig. 5 del dibujo haluros de ácido benzolsulfonilcarbámico de la fórmula representada en la fig. 10 del dibujo en la que hal representa un átomo de halógeno, o correspondientes haluros de ácido monotiocarbámico, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

595 7). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar con benzolsulfonamidas de la fórmula representada en la fig. 7 del dibujo haluros de ácido carbámico de la fórmula representada en la fig. 11 del dibujo, en la que Hal representa un átomo de halógeno, o correspondientes haluros de ácido monotiocarbámico, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

600 8). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar con aminas de la fórmula representada en la fig. 5 del dibujo, o con sales de dichas aminas, benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 12 del dibujo, en la que R_5 representa hidrógeno, alquilo inferior o arilo, R_6 representa hidrógeno, alquilo inferior, arilo o, si R_5 es hidrógeno, acilo o el grupo de la fórmula representada en la fig. 13

610

36431415



615 del dibujo, y, de formarse una sal de amina en la fase inicial de la reacción, por calentarse a una temperatura superior a 100°C dicha sal de amina, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

620 9). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por hacerse reaccionar con benzolsulfonamidas de la fórmula representada en la fig. 7 del dibujo ureas de la fórmula representada en la fig. 14 del dibujo, donde R_7 representa hidrógeno, un radical de ácido alifático de bajo peso molecular o de ácido aromático, un radical fenilo o el grupo NO_2 o tiene el significado de R_3 , y R_8 representa hidrógeno, o si R_7 es un radical fenilo, representa también un radical fenilo, pudiendo con-
625 tener sustituyentes o estar enlazados uno con otro ambos radicales fenilos, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

630 10). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por someterse a hidrólisis éteres de benzolsulfonil-isourea de la fórmula representada en la fig. 15 del dibujo, donde R_9 representa un radical alquilo inferior, o los correspondientes éteres de benzol-sulfonil-isotiourea, o ácidos benzolsulfonil-parabánicos de la fórmula representada en la fig. 16 del dibujo, y se tratan
635 eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

640 11). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 1 del dibujo, caracterizado por sustituirse con un átomo de oxígeno, por ejemplo con ayuda de compuestos de metales pesados o de agentes oxidantes, el átomo

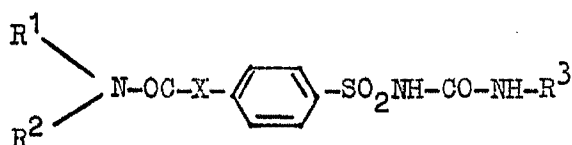
3042



de azufre en benzolsulfonil-tioureas de la fórmula representada en la fig. 17 del dibujo, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

645 12). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula representada en la fig. 18 del dibujo, caracterizado por hidrogenarse una benzolsulfonilurea de la fórmula representada en la fig. 19 del dibujo, y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

650 13). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula



655 donde R¹ representa un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo - conteniendo hasta 8 átomos de carbono en el núcleo y llevando eventualmente como sustituyente alquilo inferior - un resto de ciclohexilmetilo o ciclohexiletilo, R² representa hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, 660 R¹ y R², juntos, pueden formar con el átomo de nitrógeno un núcleo heterocíclico conteniendo en el núcleo 4 a 6 átomos de carbono y llevando eventualmente sustituyentes, R³ representa un resto saturado o sin saturar de cicloalquilo conteniendo en el núcleo 5 a 8 átomos de carbono y llevando eventualmente 665 como sustituyente por lo menos un alquilo inferior, pudiendo R³ también representar un resto de ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, fenilmetilo o feniletilo y X representa una cadena de hidrocarburo con 1 o 2 átomos de carbono, recta o ramificada, saturada o sin saturar, o un simple enlace químico,

304314, 15



670

y se tratan eventualmente con medios alcalinos los productos obtenidos para la formación de sales.

14). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOLSULFONILUREAS.

Esta Memoria consta de veintisiete hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 23 de Septiembre de 1964

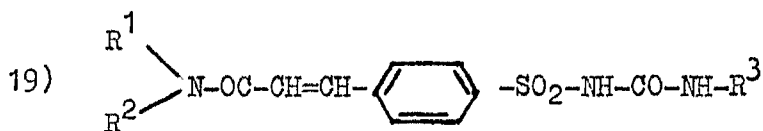
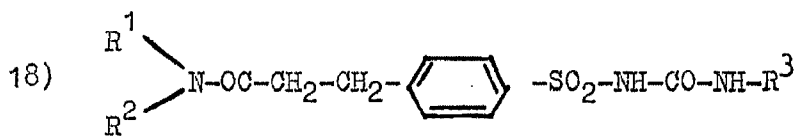
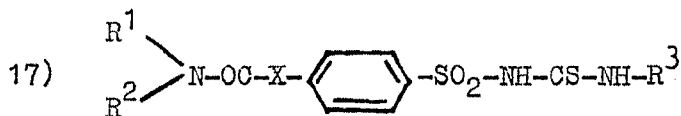
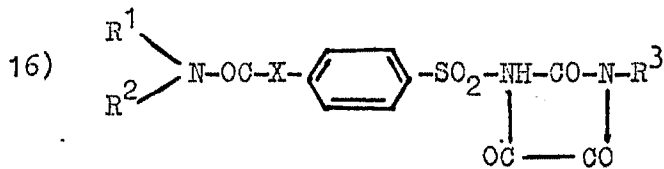
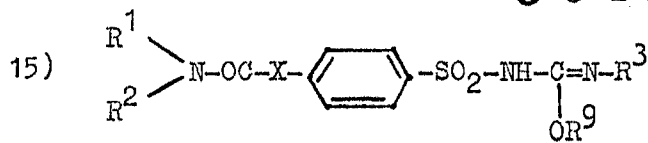
Ol

304314



- 1) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO}_2\text{-NH-CO-NH-R}^3$
- 2) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO}_2\text{-A}$
- 3) B-R³
- 4) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO}_2\text{-NCO}$
- 5) H₂N-R³
- 6) OCN-R³
- 7) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO}_2\text{-NH}_2$
- 8) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO -NH-COOR}^4$
- 9) R⁴OOC-NH-R³
- 10) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO}_2\text{-NH-CO-Hal}$
- 11) Hal-OC-NH-R³
- 12) $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \text{N-OC-X-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-SO}_2\text{-NH-CO-N} \begin{matrix} R^4 \\ R^6 \end{matrix}$
- 13) $\text{-SO}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-X-CO-N} \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$
- 14) $\begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix} \text{N-CO-NH-R}^3$

304314



Madrid, 23 de Septiembre de 1964

DC