

30 4997



304997

304997

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

a favor de:

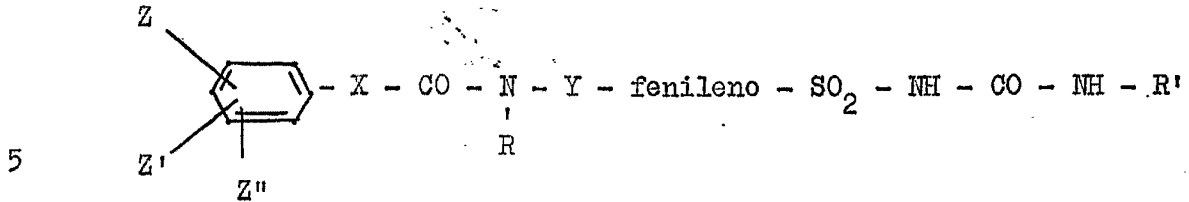
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOLSULFONILUREAS".

-----

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a benzolsulfonilureas de la fórmula



en la cual significan:

R hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior

R' (a) alcoholo, alquenilo o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos de carbono,

**POOR  
QUALITY**

30 4997



- 15 (b) alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholsulfinilalcoholo con 4 a 8 átomos de carbono, de los cuales al menos 2 pertenecen a la parte de alcoholeno del alcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholsulfinilalcoholo,
- (c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo,
- (d) ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptilmetilo o ciclooctilmetilo,
- (e) Endoalcoholenciclohexilo, endoalcoholenciclohexenilo, endoalcoholenciclohexilmetilo o endoalcoholenciclohexenilmetilo con 1-2 átomos de carbono de endoalcoholeno,
- 20 (f) alcoholciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
- (g) cicloalcoholo con 5-8 átomos de carbono,
- (h) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo,
- 25 (i) un anillo heterocíclico con 4-5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos o
- (k) un anillo heterocíclico, unido al átomo de nitrógeno a través de un resto metileno, con 4-5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos,
- 30
- X un enlace químico simple o un miembro de puente de 1-6 átomos de carbono que, dado el caso, puede también contener un grupo -O-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-,
- 35 Y una cadena hidrocarbonada con 1-4 átomos de carbono,
- Z hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, cicloalcoxi con 5-6 átomos de carbono, ciclohexilo, alcohol mercapto inferior, alcoholsulfinilo inferior, alcoholulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenilo, fenilalcoholo inferior, acilo inferior,
- 40 benzoilo, trifluorometilo, hidroxilo, aciloxi inferior, benziloxi,

30 4997



carboxi, carbalcoxi inferior, nitrilo, carbamilo, alcoholcarbamilo inferior, dialcoholcarbamilo inferior o nitro,

Z' y Z" sendos hidrógenos independientes entre sí o - cuando Z es hidrógeno, hidroxí, carboxi, alcoholo, alcoxi o halógeno también alcoholo inferior, alcoxi inferior o halógeno o - cuando Z es hidrógeno - Z' y Z" forman juntos el grupo metilendioxi -O-CH<sub>2</sub>O-,

45

así como sales de las citadas benzolsulfonilureas.

En las definiciones que anteceden y en las siguientes, "alcoholo inferior" representa siempre uno con 1-4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada. "Acilo inferior" significa un resto acilo (resto de ácido orgánico) con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente un resto alcancilo recto o ramificado de longitud de cadena correspondiente.

50

De acuerdo con las definiciones arriba dadas, R puede significar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, bencilo, alfa- o beta-feniletilo, alfa-, beta- o gamma-fenilpropilo. Los compuestos en los cuales R es metilo o bencilo y particularmente aquéllos en los cuales R representa hidrógeno, son los preferidos.

55

60

R' puede significar, por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, amilo (pentilo) de cadena recta o ramificada, hexilo, heptilo u octilo; los restos correspondientes a los citados restos hidrocarbonados con un doble enlace etilénico como alilo o crotilo y, además, aquéllos alcoholos con 2 a 8 átomos de carbono, que tienen todavía un grupo mercapto, como beta-mercaptoetilo o mercaptoalcoholos superiores. Además, R' puede significar, por ejemplo, gamma-metoxipropilo, deltametoxi-n-butilo, beta-etoxietilo, gamma-etoxi-propilo, delta-etoxi-butilo o alcoholoxi-etilos, -propilos o -butilos superiores, así como los

65

70



30 . . . 7

grupos correspondientes que, en lugar del átomo de oxígeno, llevan un átomo de azufre o el miembro -SO-. Además, pueden entrar en consideración como R' bencilo, alfa-feniletilo, beta-feniletilo, alfa-, beta- o gamma-fenilpropilo o fenilbutilos.

75

Se prefieren especialmente en el sentido del invento aquellos compuestos que, como R', contienen un resto hidrocarbonado cicloalifático, eventualmente sustituido con alcoholilo o alcoxi o unido a través de alcoholeno al átomo de nitrógeno. Como tales restos citaremos a modo de ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo,

80

cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, propil- e isopropil-ciclohexilo, metoxiciclohexilo, etoxiciclohexilo, propoxi- e isopropoxiciclohexilo, pudiendo estar presentes los grupos alcoholilo o alcoxi en posiciones 2, 3 o, preferentemente, 4, y ello tanto en posición cis como también en trans,

85

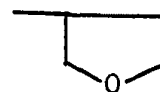
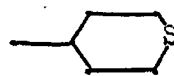
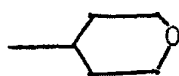
ciclohexilmetilo, alfa- o beta-ciclohexiletilo, ciclohexilpropilos, endometilenciclohexilo (2,2,1-tricicloheptilo), endoetilenciclohexilo (2,2,2-triciclooctilo), endometilenciclohexenilo,

90

endoetilenciclohexenilo, endometilenciclohexilmetilo, endoetilenciclohexilmetilo, endometilenciclohexenil-metilo o endoetilenciclohexenilmetilo, alfa- o beta-fenilciclopropilo, tanto en la forma cis como en la trans.

95

Finalmente, son apropiados todavía como R' anillos heterocíclicos que, además de 4-5 átomos de carbono, pueden contener todavía 1 átomo de oxígeno o átomo de azufre y hasta 2 dobles enlaces y, eventualmente, puedan estar ligados al átomo de nitrógeno vecino por un grupo metileno. Ejemplos de tales anillos heterocíclicos son:

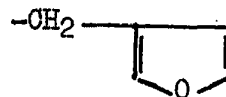
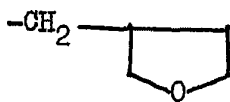




1965

30 4997

100



105

110

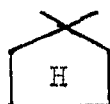
115

120

X, de acuerdo con la definición, es un enlace químico simple o un miembro de puente con 1-6 átomos de carbono que pertenecen a una cadena hidrocarbonada la cual, dado el caso, contiene también uno de los grupos -O-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-. Estas agrupaciones últimamente citadas pueden interrumpir la cadena hidrocarbonada como estar también entre ésta y el núcleo de fenilo. Los grupos -O- o -S- pueden encontrarse además también entre la cadena hidrocarbonada y el grupo carbonilo. Por consiguiente, entran en consideración como X, a manera de ejemplo: -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)- así como correspondientes puentes de pentileno o de hexileno de cadena recta o ramificados y, además, miembros insaturados como -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)- o miembros superiores de estructura semejante que pueden llevar también varios dobles enlaces. Ejemplos de miembros que contienen todavía uno de los citados heterogrupos son -O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-, -S-CH(CH<sub>3</sub>)-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-.

125

Finalmente, este miembro de puente puede también tener estructura cíclica y representar, por ejemplo, el resto 1,1-ciclopentilideno



30 4007



1905

o restos cicloalcoholideno correspondientes, preferentemente aquellos que tienen 3-6 átomos de carbono.

130

Y representa un resto hidrocarbonado con 1-4 átomos de carbono que puede ser de cadena recta o ramificado. Como ejemplos citaremos los miembros definidos para X en el párrafo anterior en tanto caigan bajo la definición general de Y.

135

Ejemplos para los sustituyentes Z, Z' y Z'' son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, iso- o terc. butilo así como los grupos alcoxi correspondientes, fluor, cloro, bromo, yodo, ciclohexiloxi, ciclopentiloxi, metil-, etil-, propil- o butil-mercapto, -sulfinilo o -sulfonilo con restos alcohólicos rectos o ramificados, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, acetilo, propionilo, butirilo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, carbome-  
140 toxi, carboetoxi, carbopropoxi, metilcarbamilo, etilcarbamilo, dimetil- o dietil-carbamilo.

145

El resto fenileno designado "fenileno" en la fórmula, puede estar sin sustituir o sustituido, preferentemente, una o más veces, con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior. Puede llevar las partes restantes de la molécula en posición o, m o p entre sí, prefiriéndose la posición p.

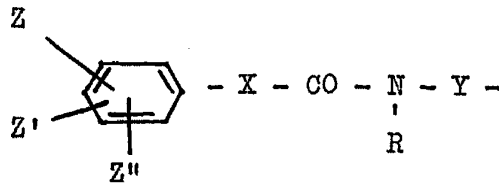
150

La preparación de las citadas benzolsulfonilureas puede realizarse según métodos que se emplean en general para la preparación de compuestos de esta clase. Así, se puede  
155 a) hacer reaccionar aminas de la fórmula  $R'NH_2$  o eventualmente sus sales con benzolsulfonilisocianatos, ésteres de ácidos

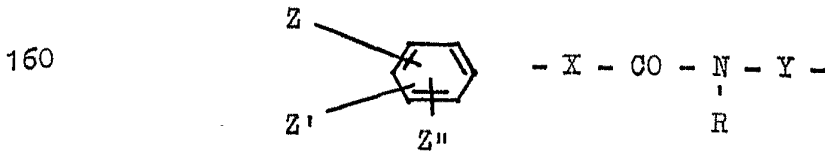
155

benzolsulfonilcarbámicos, ésteres de ácidos benzolsulfoniltio carbámicos, haluros de ácidos benzolsulfonilcarbámicos o benzolsulfonilureas, que llevan el sustituyente

30 4997

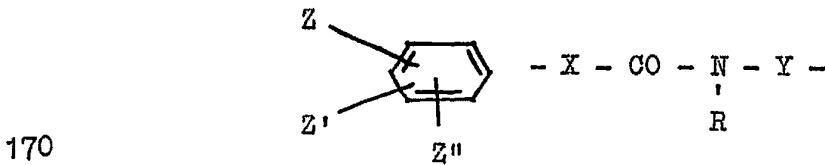


b) hacer reaccionar benzolsulfonamidas que llevan el sustituyente



o sus sales, con isocianatos, ésteres de ácidos carbámicos, ésteres de ácidos tiocarbámicos, haluros de ácidos carbámicos o ureas, sustituidos todos ellos con R',

c) hacer reaccionar cloruros de benzolsulfonilo que llevan los sustituyentes

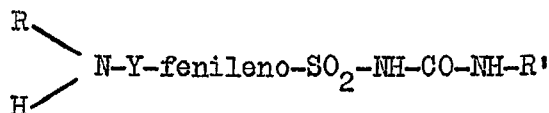


con ureas, éteres de isoureas, éteres de isotioureas o ácidos parabánicos, sustituidos todos ellos con R', e hidrolizar los éteres de benzolsulfonilisourea, benzolsulfonilisotiourea, o los ácidos benzolsulfonil-parabánicos, obtenidos así o de otro modo,

d) sustituir el átomo de azufre por un átomo de oxígeno en benzolsulfoniltioureas correspondientemente sustituidas,

e) oxidar benzolsulfenil o benzolsulfinilureas correspondientemente sustituidas,

f) en benzolsulfonilureas de la fórmula



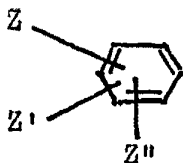
30 4997



1905

introducir por acilación en uno o más pasos de reacción el resto

185



190

g) en benzolsulfonilureas de la fórmula antes indicada, en la que Z es un grupo hidroxí o carboxi protegido por esterificación o un grupo hidroxí protegido por eterificación o, en el caso de que X sea un enlace químico simple y R = H, Z represente un grupo carboxi protegido por formación de ftalimida y que se halla en posición o con la agrupación de carbonamida, dejar libres dichos grupos por saponificación o hidrogenación catalítica, o

195

h) en benzolsulfonilureas de la fórmula arriba indicada, en la que X contiene uno o más dobles enlaces etilénicos, hidrogenar éstos, y tratar los productos del procedimiento, eventualmente, con agentes alcalinos, para la formación de sales.

200

Según la naturaleza de los miembros Z, Z', Z'', X y R' será inadecuado uno u otro de los citados procedimientos para la preparación de los compuestos individuales que caen dentro de las citadas fórmulas generales o, al menos, se harán necesarias medidas para la protección de grupos activos. Tales casos, relativamente raros, pueden ser reconocidos sin dificultad por el especialista y, así, no presenta ninguna dificultad emplear satisfactoriamente en tales casos una u otra de las vías descritas para la síntesis. Así, en ocasiones, será necesario, proteger por esterificación o eterificación grupos hidroxí que ocupan el lugar de Z, proteger grupos carboxi que están en un lugar corres-

205

30 4997 2.



210 pondiente por esterificación, o bien proteger también por  
cierre del anillo hasta con formación del derivado ftalimida  
un grupo carboxi que se encuentra en posición o respecto al  
grupo carbonamido. Similarmente, se podrán tomar medidas se-  
mejantes en los casos en los que R' represente un grupo mercap-  
215 toalcohilo.

Los citados ésteres de ácidos benzolsulfonilcarbámicos o  
ésteres de ácidos benzolsulfoniltiocarbámicos, pueden tener en  
el componente alcohólico un resto de alcohilo inferior o un res-  
to fenilo. Lo mismo vale para los ésteres de ácido carbámico  
220 sustituidos con R' o para los correspondientes ésteres de áci-  
dos monotiocarbámicos.

Como haluros de ácido carbámico son apropiados en primer  
lugar los cloruros.

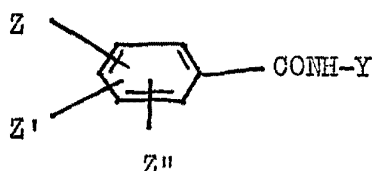
Las benzolsulfonilureas que entran en consideración como  
225 sustancias de partida para el procedimiento, pueden estar sin  
sustituir en el lado de la molécula de urea opuesto al grupo  
sulfonilo o bien pueden estar sustituidas preferentemente por  
restos alcohilo inferior o por restos arilo, una o dos veces,  
pudiendo los restos arilo, eventualmente, estar unidos entre  
230 sí por un enlace químico o a través de un miembro de puente  
tal como  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ . En lugar de benzolsulfonilureas  
sustituidas de tal modo, pueden emplearse también N-benzolsul-  
fonil N'-acil-ureas correspondientes, que en el átomo de ni-  
trógeno N' pueden estar además alcohiladas o ariladas y, tam-  
235 bién, bis-(benzolsulfonil)-ureas. Por ejemplo, tales bis-(ben-  
zolsulfonil)-ureas o N-benzolsulfonil - N'-acilureas pueden  
tratarse con aminas  $\text{R}'\text{NH}_2$ , y calentar las sales obtenidas a  
a temperaturas aumentadas, en especial superiores a  $100^\circ\text{C}$ .

30 4997 28 LNE



Es posible, además, partir de ureas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH_2$  o de ureas aciladas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH-acilo$ , don  
240 de acilo significa un resto ácido alifático o aromático, pre-  
feriblemente de bajo peso molecular o el grupo nitro, o de  
fenilureas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH-C_6H_5$  o de difenilureas de  
la fórmula  $R^1-NH-CO-N(C_6H_5)_2$ , pudiendo los restos fenilo contener  
245 uno o varios sustituyentes o estar unidos entre sí directamente  
o a través de un miembro de puente, como  $-CH_2-$ ,  $NH-$ ,  $-O-$  o  $-S-$  o  
de ureas N,N-disustituídas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH-R^1$ , y hacer  
las reaccionar con benzolsulfonamidas conteniendo como susti-  
tuyente el grupo

250



La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno  
255 en las benzolsulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas  
puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de óxidos o de sales  
de metales pesados o también por el empleo de agentes oxidantes,  
como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, o ácido nitroso.  
Las tioureas pueden también ser desulfuradas por tratamiento  
con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las amidinas o carbodiimi-  
260 das de ácido cloroformico obtenidas como fase intermedia pueden  
transformarse en las benzolsulfonilureas por medidas adecuadas,  
tales como saponificación o adición de agua.

El empleo de compuestos de ftalimida con  $Z =$  carboxilo  
265 en posición orto respecto a la agrupación carbonamida es posible  
fundamentalmente en todos los tipos de reacción. La escisión del  
resto ftalimida puede realizarse por álcali, pero en general tie-  
ne ya lugar durante la reacción o al elaborar los productos de

30 4997 28 LNE.



la reacción. Empleando ésteres o benciléteres puede realizarse posteriormente un desdoblamiento a los compuestos libres.

270 De igual modo, la protección de un grupo hidroxilo o carboxi que ocupa el lugar de Z y la escisión posterior del grupo protector puede realizarse en todos los citados tipos de reacciones. Como grupos protectores entran en consideración, en el caso de que Z sea un grupo hidroxilo, grupos acilo, en especial

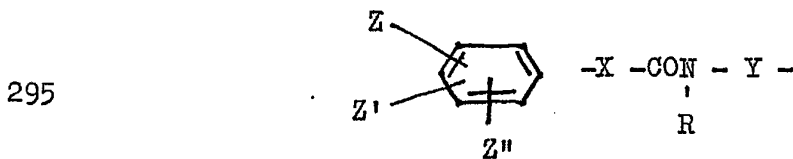
275 grupos alcanoilo inferior y el grupo benzóilo, así como restos de hidrocarburos, especialmente bencilo, que puedan escindirse por saponificación o hidrogenación catalítica. En el caso de que Z sea un grupo carboxi, entra en consideración, para la protección, una esterificación con alcoholes, en especial

280 alcoholes alifáticos inferiores o alcohol bencílico y escisión subsiguiente por saponificación. En los casos en los cuales sean deseables compuestos que como Z contengan un carbalcoxi o aciloxi o benciloxi, queda excluida, evidentemente, una saponificación.

285 Las formas de ejecución del procedimiento de acuerdo con el invento pueden variarse en general en lo que respecta a las condiciones de reacción, y ello en amplio sentido, adaptándose a las condiciones que se presenten en cada caso.

290 Las reacciones pueden, por ejemplo, ejecutarse con empleo de disolventes a temperatura ambiente o elevada.

Como sustancias de partida se emplean por una parte aquellos compuestos que contienen un resto benzol o benceno sustituido con el grupo

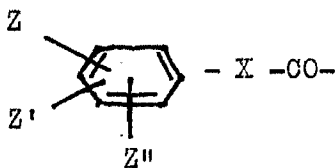


30 4997



Como ejemplos para el componente

20 EN



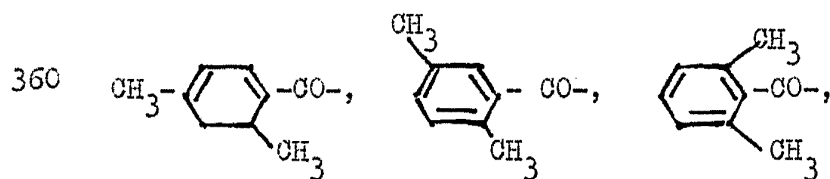
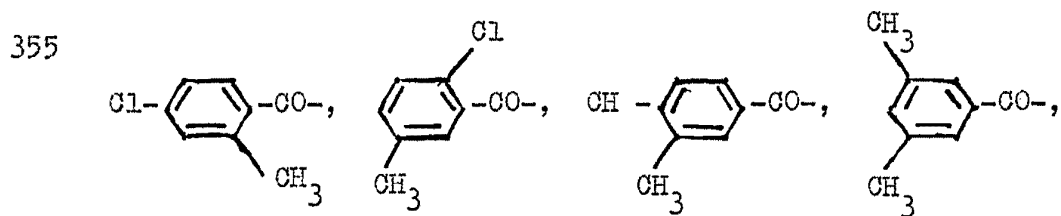
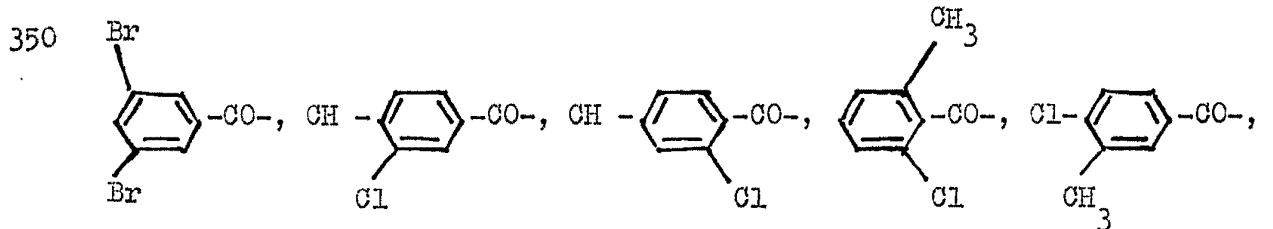
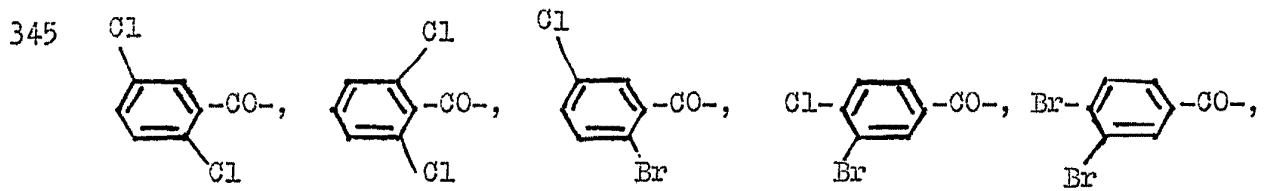
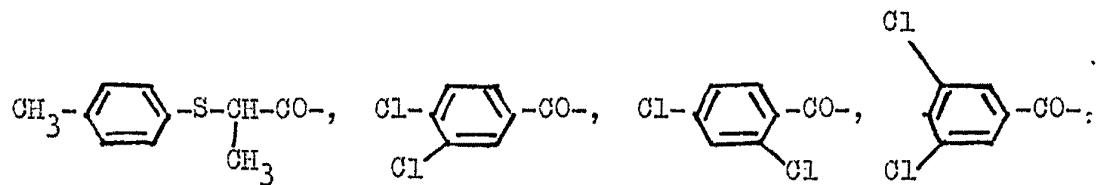
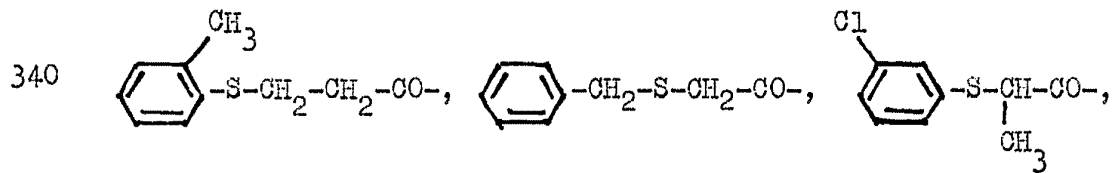
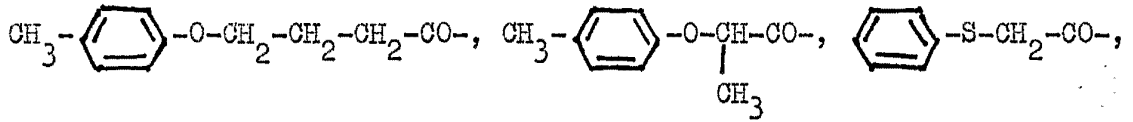
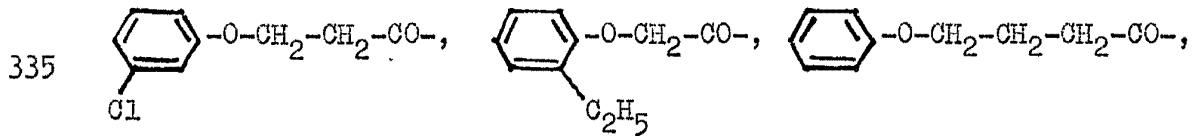
300 de esta fórmula, entran en consideración:

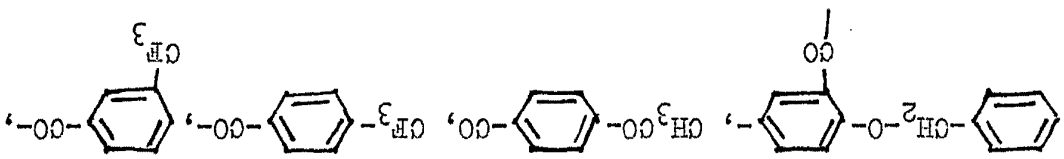




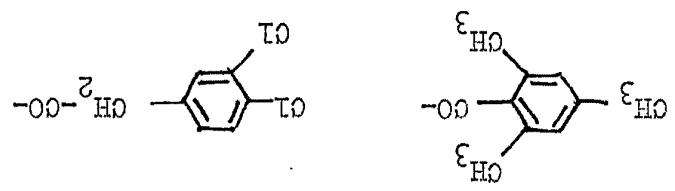
1965

30 277

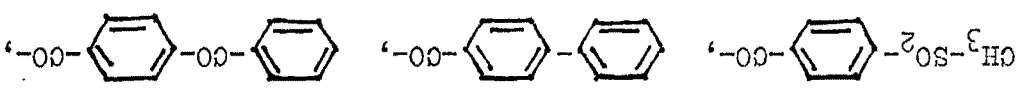
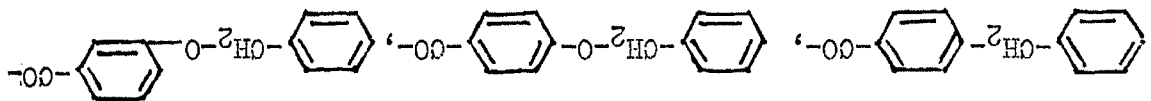




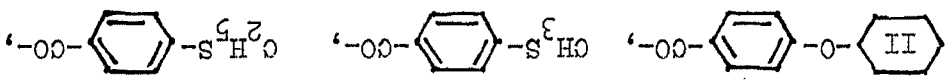
385



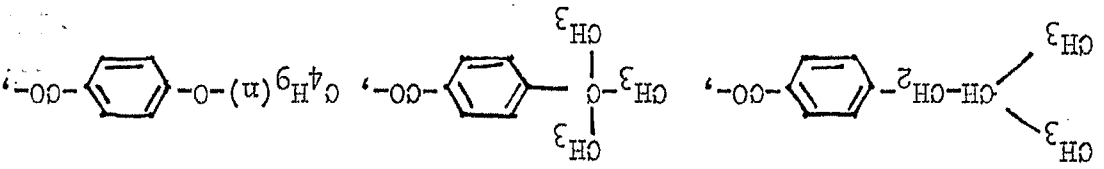
380



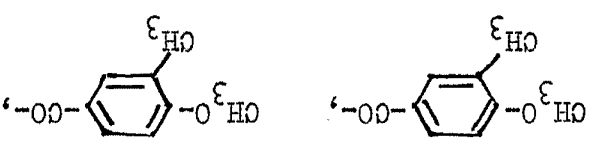
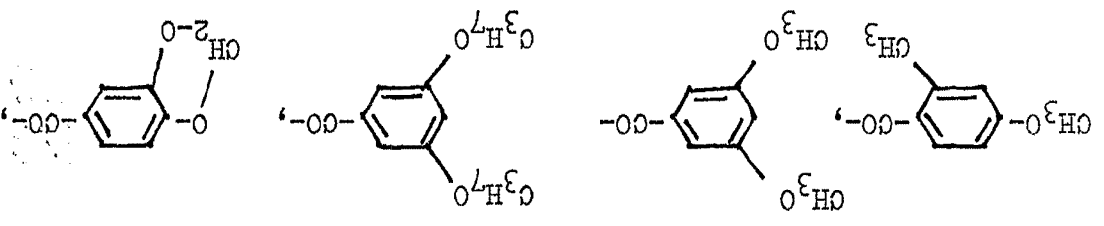
375



370



365

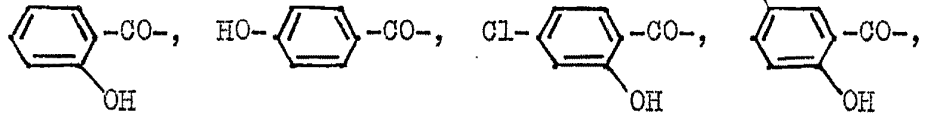


30 4897

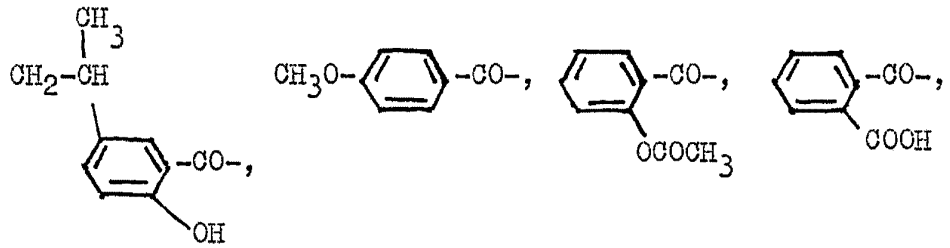


30 4287 20E

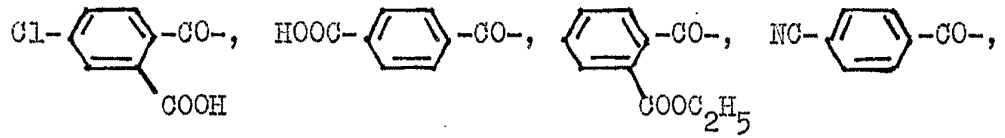
390



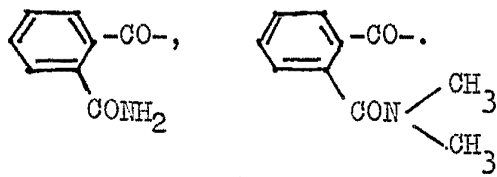
395



400



405



30 4997



1905

205

Los derivados de benzolsulfonilurea obtenibles por el procedimiento de acuerdo con el invento constituyen valiosos medicamentos que se caracterizan por una intensa, y sobre todo prolongada, acción depresora del azúcar en sangre. Su acción depresora del azúcar en sangre pudo determinarse, por ejemplo, en conejos, agregando los productos del procedimiento al alimento en las dosis usuales de 400 mg/Kg y determinando el nivel de azúcar en sangre según el conocido método de Hagedorn-Jensen a través de un dilatado período de tiempo.

Así se averiguó que la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea determinó un descenso máximo del azúcar en sangre (medido después de 6 horas) de 32%. Después de 24 horas este descenso ascendía todavía a 32% igualmente. Por administración de N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'metilciclohexil)-urea se rebajó el nivel de azúcar en sangre en 34% como máximo y, después de 24 horas, el descenso ascendía todavía a 31% y, después de 48 horas, todavía a 20%. En contraste con ello en un ensayo comparativo, la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-butil-urea conocida como antidiabético oral y empleada universalmente como medicamento, consiguió, ciertamente, a la dosis antes citada un descenso del azúcar en sangre de 40% que, sin embargo, después de 24 horas, había retrocedido de nuevo a 0. Después de administrar la dosis considerablemente menor de 50 mg/Kg a conejos, la cual permite una determinación más diferenciada de la actividad depresora del azúcar en sangre y se aproxima más a la dosis terapéutica, se encontró que la nueva N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea, después de 24 horas, determinó un descenso del azúcar en sangre de 17% y, después de 48 horas todavía del 11% y que la nueva N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metilciclohe

30 4997



440 xil)-urea, después de 24 horas, determinó incluso un descenso del 21%, al paso que la actividad depresora del azúcar en sangre de la conocida N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butilurea, a igual dosis, había descendido a 0 al cabo de 24 horas.

445 Se averiguó además, por ejemplo, que 50 mg/Kg de la N-[4-(beta-fenoxi-acetamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea, administrada a conejos, determinó al cabo de 6 horas un descenso del azúcar en sangre del 40%, al paso que el nivel de azúcar en sangre al administrar la conocida N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, había disminuído en 30%.

450 La fuerte actividad de los productos del procedimiento se hace claramente perceptible si se disminuye la dosis. Si se administra la N-[4-(beta-fenoxiacetamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea o la N-[4(beta-fenilacetamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea en dosis de 1 mg/Kg a conejos, puede comprobarse siempre una clara disminución del azúcar en sangre, al paso que la ya citada N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, a una dosis de menos de 25 mg/Kg en conejos, carece ya de eficacia.

460 Si se administra la N-[4-(beta-3-cloro-4-metil-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea en una dosis de 0,2 mg/Kg, la N-[4-(beta-3,5-dimetoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'ciclohexil-urea en una dosis de 0,3 mg/Kg o la N-[4-(beta-3,4-diclorobenzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea en una dosis de 0,3 mg/Kg, la N-[4-(beta-2-hidroxibenzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-n-butylurea en una dosis de 2 mg/Kg o la N-[4-(beta-2-hidroxibenzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea en una dosis de 0,15 mg/Kg a conejos,



4007

465 siempre puede determinarse todavía una clara disminución del azúcar en sangre.

En la Tabla siguiente se indican para una serie de compuestos que constituyen el objeto del presente invento, las dosis en mg/Kg que en conejos, después de administración oral, de-  
 470 terminan justamente todavía una disminución inequívocamente perceptible del nivel de azúcar en sangre ("dosis umbral o de límite inferior"). Para fines de comparación, indicaremos que la dosis umbral para la conocida N-(4-metilbenzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea, asciende a aproximadamente 25 mg/Kg.

475	Compuestos	Dosis umbral en administración oral a conejos (mg/Kg)
	N- <u>4</u> -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil- <u>7</u> N'-ciclohexil-urea	0,1
480	N- <u>4</u> -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil- <u>7</u> N'-(4-metil-ciclohexil)-urea	0,04
	N- <u>4</u> -(beta-fenoxiacetamidoetil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-ciclohexil-urea	0,1
485	N- <u>4</u> -(beta-fenilacetamidoetil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-ciclohexil-urea	1
	N- <u>4</u> -(beta-⟨3-cloro-4-metil-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-(4-metilciclohexil)-urea	0,2
	N- <u>4</u> -(beta-⟨3,4-dicloro-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-ciclohexil-urea	0,3
490	N- <u>4</u> -(beta-⟨2-hidroxi-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-n-butyl-urea	2
	N- <u>4</u> -(beta-⟨2-hidroxi-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-ciclohexil-urea	0,15
495	N- <u>4</u> -(beta-⟨4-metil-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-ciclohexil-urea	0,2
	N- <u>4</u> -(beta-⟨4-metil-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea	0,3
	N- <u>4</u> -(beta-⟨3-metil-benzamido⟩-etil)-benzolsulfonil- <u>7</u> -N'-ciclohexil-urea	0,1



500	N- $\overline{4}$ -(beta- < 4-metoxi-benzamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,2
	N- $\overline{4}$ -(beta- < 4-cloro-benzamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,2
505	N- $\overline{4}$ -(beta-fenilacetamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,5
	N- $\overline{4}$ -(beta- < alfa-fenoxipropionamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,1
	N- $\overline{4}$ -(beta- < alfa-benzamido-metil > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,4
510	N- $\overline{4}$ -(fenacetamido-metil) benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,2
	N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-etil-ciclohexil)-urea	0,08
515	N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-trifluorometil-benzamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -n-butyl-urea	0,3
	N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-trifluorometil-benzamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,15
	N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-fluoro-benzamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,1
520	N- $\overline{4}$ -(beta- < beta-fenilpropionamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,3
	N- $\overline{4}$ -(beta- < beta-fenil-propionamido > -etil) benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,08
525	N- $\overline{4}$ -(beta- < 4-cloro-fenoxiacetamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,2
	N- $\overline{4}$ -(beta-cinnamoilamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,2
	N- $\overline{4}$ -(beta- < 4-etil-benzamido > -etil)benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,2
530	N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-cloro-benzamido > -etil)benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,1
	N- $\overline{4}$ -(beta- < 3,4-dimetil-benzamido > -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -(4-metil-ciclohexil)urea	0,2
535	N- $\overline{4}$ -(beta-benciloxicarbonamido-etil)benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,2
	N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-metil-benzamido > -propil)-benzolsulfonil- $\overline{N'}$ -ciclohexil-urea	0,2

3077



	N- $\overline{4}$ -(beta-fenoxiacetamido-propil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,3
540	N- $\overline{4}$ -(alfa, alfa-dimetil—beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	1
	N- $\overline{4}$ -cloro-3-(beta-benzamidoetil)benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,6
545	N- $\overline{4}$ -(beta-fenilmercapto-acetamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,2
	N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,4-dicloro-fenilacetamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,3
	N- $\overline{4}$ -(alfa-etil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	1
550	N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 4-etoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)urea	0,4
	N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 4-etil-benzamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,2
555	N- $\overline{4}$ -(beta-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	2
	N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 4-fenil-benzamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -ciclohexil-urea	2
	N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ N-bencil-benzamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -ciclohexil-urea	1
560	N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -ciclohexilmetil-urea	1
	N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metoxi-ciclohexil)-urea	2
565	N- $\overline{4}$ -(gamma-benzamido-propil)benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,8
	N- $\overline{4}$ -(gamma- $\langle$ -4-metoxi-benzamido $\rangle$ -propil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -(4-metil-ciclohexil)-urea	0,6
	N- $\overline{4}$ -(gamma- $\langle$ -3-cloro-4-metil-benzamido $\rangle$ -propil)-benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -ciclohexil-urea	1
570	N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,5-dimetoxi-benzamido $\rangle$ -etil) benzolsulfonil- $\overline{N}'$ -ciclohexil-urea	0,3

Las benzolsulfonilureas descritas deben servir de preferencia para la obtención de preparados administrables por vía oral con acción depresora del azúcar en sangre para el tratamiento de



575 la Diabetes mellitus y pueden aplicarse como tales o en la forma  
de sus sales o en presencia de sustancias que conduzcan a una for-  
mación de sal. Para la formación de sal pueden utilizarse, por  
ejemplo: agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbo-  
natos, alcalinos o alcalino-térreos, pero también bases orgánicas,  
580 especialmente bases nitrogenadas terciarias, con tal de que sean  
fisiológicamente compatibles.

Como preparados medicinales entran en consideración preferi-  
blemente, las tabletas que, además de los productos del procedi-  
miento, contengan las usuales sustancias auxiliares y excipientes,  
585 como talco, almidón, lactosa, goma tragacanto o estearato de mag-  
nesio.

Un preparado que contenga las benzolsulfonilureas descritas  
como sustancia activa, por ejemplo, una tableta o un polvo con  
o sin las adiciones mencionadas, es adecuado para ser puesto en  
590 forma dosificada. Como dosis ha de elegirse entonces una que sea  
adecuada a la actividad de la benzolsulfonilurea empleada. Adequa-  
damente, la dosis asciende por unidad a unos 0,5 a 100 mg, preferi-  
blemente 2 a 10 mg, pero pueden utilizarse también unidades de do-  
sificación considerablemente por encima o por debajo de estos valo-  
595 res, las cuales han de dividirse o respectivamente de multiplicar-  
se eventualmente antes de la aplicación.

Ejemplo 1

$N-\sqrt[4]{-(\text{beta-benzamido-etil})-\text{benzolsulfonil}}-N'$ -ciclohexilurea.

600 Se disuelven en 120 ml de agua 13,6 g de cloruro de mer-  
curio (0,05 moles). Con agitación, se añaden a gotas 50 ml de  
lejía sódica 2N. Al óxido de mercurio que precipitó se le aña-  
den 17,8 g (0,004 moles) de  $N-\sqrt[4]{-(\text{beta-benzamido-etil}) \text{ benzolsul-}}$   
 $\text{fonil}}-N'$ -ciclohexil-tiourea (punto de fusión 106-108° C., obte-

30 2 7



nida a partir de 4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida y  
605 aceite de mostaza ciclohexilado) disueltos en 80 ml de una mez-  
cla de partes iguales de lejía sódica 1N y dimetilformamida a  
una temperatura de 40° C. Se agita todavía durante 2 1/2 horas  
a 40-50°, se filtra con succión el sulfuro de mercurio produ-  
cido y se lava con un poco de agua. El filtrado se clarifica  
610 con carbón y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se ob-  
tiene un precipitado de N-4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil/  
-N'-ciclohexil-urea, que se filtra con succión, se lava con agua  
y se recristaliza desde metanol. El punto de fusión es de 189 a  
191° C.

615 Ejemplo 2

N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil/-N'-ciclohexil-urea.

4,5 g de éter metílico de N-4-(beta-benzamido-etil)-benzol  
sulfonil/-N'-ciclohexil-isourea (punto de fusión 151-153°C) se ca  
lientan con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 5  
620 minutos sobre el baño de vapor. La N-4-(beta-benzamido-etil)-  
benzolsulfonil/-N'-ciclohexil-urea precipitada se filtra con  
succión, se tritura con agua y se recristaliza desde metanol.  
Punto de fusión 189-191°C.

Ejemplo 3

625 N-4-(benzamido-metil)-benzolsulfonil/-N'-ciclohexil-urea.

Se disuelven 35 g de N-(4-benzamido-metil-benzolsulfonil)-  
metiluretano (punto de fusión 170-171°C) en 50 ml de xilol y,  
a 70°C, con agitación, reciben la adición a gotas de 10 g de  
ciclohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130°C, ini-  
630 ciándose al cabo de poco tiempo la reacción con desprendimien-  
to de metanol. Después de 30 minutos se enfría, precipita la  
sulfonilurea formada y se recristaliza dos veces desde metanol.

30 4937



El punto de fusión de la N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea es de 201-202°.

635

De modo análogo se obtuvieron:

N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 185-186°C (desde metanol).

N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butilurea, de punto de fusión 193-194°C (desde metanol).

640

N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 210-212°C (desde metanol).

Ejemplo 4

N- $\overline{4}$ -(beta-4'-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

645

Una mezcla de 9,5 g de N- $\overline{4}$ -(beta-4'-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -urea (punto de fusión, 194-196°C), 300 ml de tetanol, 30 ml de monometiléter glicólico, 1,65 g de ácido acético glacial y 2,8 g de ciclohexilamina, se calienta durante 5 horas con agitación y reflujo. Se concentra la mezcla en vacío y se

650

tritura el residuo con alcohol. La N- $\overline{4}$ -(beta-4'-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea obtenida como producto bruto se filtra con succión y funde, después de recrystalizar desde dimetilformamida/agua a 196-197,5°C.

De análogo modo se obtuvieron:

655

N- $\overline{4}$ -(beta-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 180-181°C, (desde dimetilformamida/agua).

N- $\overline{4}$ -(beta-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butilurea, de punto de fusión 166-168°C (desde dimetilformamida/agua).

660

N- $\overline{4}$ -(beta-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 200-202°C (desde dimetilformamida/agua).

30 4997



Ejemplo 5

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

665            60,8 g de 4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida se disuelven en 100 ml de lejía sódica 2N y 400 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 28 g de 4-metilciclohexilisocianato. Se sigue agitando durante 2 horas, se añade a continuación una cantidad doble de agua, se filtra sobre carbón y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Los cristales que precipitan de la N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea funden, después de recristalización desde metanol, a 177-178°C.

De modo análogo se obtuvieron:

675            N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 148-149°C (desde metanol).

N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 189-191°C (desde metanol).

680            N-4-(beta-benzamido-etil)benzolsulfonil-N'-butil-urea, de punto de fusión 183,5-185°C (desde metanol).

N-4-(beta-4'-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 168-170°C (desde metanol).

685            N-4-(beta-4'-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 204-206°C (desde dimetilformamida/agua).

N-4-(beta-4'-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-butil-urea, de punto de fusión 185,5-186,5°C (desde metanol).

690            N-4-(beta-4'-metil-benzamido-etil)benzolsulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 183-185°C (desde dimetilformamida/agua).



30 4997

- N- $\overline{4}$ -(beta-4'-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooc-  
til-urea, de punto de fusión 192-193°C (desde dimetilformamida/  
agua).
- 695 N- $\overline{4}$ -(beta-4'-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohe-  
xil-urea, de punto de fusión 209-211°C (desde dimetilformamida/  
agua).
- N- $\overline{4}$ -(beta-4'-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-  
urea, de punto de fusión 194-195°C, (desde dimetilformamida/  
agua).
- 700 N- $\overline{4}$ -(beta-4'-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metil-  
ciclohexil)-urea, de punto de fusión 208-209°C (desde dimetil  
formamida/agua).

Ejemplo 6

- N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea.
- 705 31,2 g de 4-(benzamido-metil)-benzolsulfonamida de sodio  
se mezclan en la cápsula de triturar con 15,6 g de ciclooctilurea  
(obtenida a partir de ciclooctilamina y cianato de potasio, pun-  
to de fusión 179-181°C) y se calientan en el baño de aceite du-  
rante 6 horas a 150°C. La mezcla de reacción se recoge después  
de enfriar en agua, se filtra la solución, se acidifica y se  
710 filtra con succión el precipitado. La N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)-  
benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea así obtenida funde, después  
de filtrada con aspiración y recristalización desde metanol, a  
185-186°C.

715 Ejemplo 7

- N- $\overline{4}$ -(benzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea
- 15,6 g de 4-(benzamido-metil)-benzolsulfonamida de sodio  
se mezclan bien con 7 g de carbonato potásico molido y 18,5 g  
de éster metílico del ácido ciclooctilcarbámico (obtenido por  
720 reacción de ciclooctilamina con éster metílico del ácido clorofór



725 mico, punto de fusión 65-66°C) y se calientan en el baño de aceite durante 3 horas a 130°C. Se añade agua a la mezcla de reacción después de enfriar, se elimina el exceso de éster del ácido carbámico por extracción con éter, se acidifica la solución acuosa y se filtra con succión el precipitado. El producto bruto obtenido se recristaliza dos veces desde metanol. Los cristales de la N-[4-(benzamido-metil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctil-urea funden a 185-186°C.

Ejemplo 8

730 N-[4-(benzamido-metil)benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

3,75 g de N-[4-(benzamido-metil)benzolsulfonil]-N'-acetil-urea (punto de fusión 161-163°C) y 1,59 g de acetato de ciclohexilamina se mezclan bien entre sí y se calientan durante 2 horas a 140-150°C en matraz abierto. La fusión clara obtenida, después de enfriar, se disuelve en lejía sódica al 1%, se filtra sobre carbón y el filtrado se acidifica. El precipitado así obtenido de N-[4-(benzamido-metil)benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea se recristaliza dos veces desde metanol y funde a 201-202°C.

Ejemplo 9

740 N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metilciclohexil)-urea.

745 15,4 g de N,N-difenil-N'-(4-metilciclohexil)-urea, 8,15 g de 4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida de sodio y 30 mg de dimetilformamida se calientan durante 7 horas en el baño de aceite a 100°C. Se deja enfriar, se añade agua, se alcaliniza y la difenilamina producida se extrae con éter. La fase acuosa se filtra sobre carbón y se acidifica el filtrado. La N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-metilciclohexil)-urea obtenida con muy buen rendimiento funde a 177-178°C después de recristalización desde metanol.

750



Ejemplo 10

N-[4-(gamma-benzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea

16 g de 4-(gamma-benzamido-propil)-benzolsulfonamida se disuelven en 100 ml de acetona y 25 ml de lejía sódica 2N y, a 0-5°C, con enfriamiento por hielo y agitación, se añaden a gotas 12,5 g de isocianato de ciclohexilo. Se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, se acidifica y se destila la acetona en el vacío a temperatura ambiente. El residuo se disuelve en amoníaco al 1%, se separa de lo insoluble por filtración, se acidifica el filtrado y el precipitado se recristaliza desde etanol/agua. P.F., 140°C.

De modo análogo se obtuvieron:

N-[4-(gamma-benzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-(4'-isopropil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 179°C (desde etanol/agua).

N-[4-(gamma-4'-clorobenzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 201°C (desde metanol).

N-[4-(gamma-4'-clorobenzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 154°C (desde etanol/agua).

Ejemplo 11

N-[4-(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

16 g de 4-(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonamida se disuelven en 100 ml de acetona y 25 ml de lejía sódica 2N y, con agitación y enfriamiento por hielo, se añaden a gotas a 0-5°C 13 g de isocianato de ciclohexilo. Durante dos horas se deja en reposo a la temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se destila la acetona a temperatura ambiente en el vacío. El residuo se recoge en amoníaco al 1%, se filtra y se añade ácido clorhídrico concentrado al filtrado. El precipitado resultante se recristaliza desde etanol/agua. P. de f. 199-201°C.

30 4907



28

1905

De modo análogo se obtuvieron:

N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil-N'-n-butyl-urea, de p. de f. 159-161°C (desde etanol).

Ejemplo 12

785

N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil-N'-ciclooctil-urea.

17 g de N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil-metiluretano se calientan en 90 ml de dioxano juntamente con 5,8 g de ciclooctilamina y el metanol resultante se expulsa continuamente por destilación. Tan pronto como pasa sólo dioxano puro, la reacción está terminada. Se concentra en vacío y se trata el residuo con amoníaco al 1%, se precipita con ácido clorhídrico concentrado y se recristaliza desde etanol/agua. P. de f. 158°C.

790

De modo análogo se obtuvieron:

795

por calentamiento de 36,2 g de N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-metiluretano con 13,4 g de gamma-fenil-propilamina, la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-gamma-fenil-propil-urea, de punto de fusión 182-184°C (desde metanol).

800

a partir del mismo uretano y 2,5-endometilen- $\Delta^3$ -ciclohexenil-1-metil-amina, la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(2,5-endometilen- $\Delta^3$ -ciclohexenil-1-metil)-urea, de punto de fusión 178-180°C (desde metanol) y

805

empleando la 2,5-endometilen-ciclohexil-1-metilamina, la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(2,5-endometilenciclohexil-1-metil)-urea de punto de fusión 183-185°C (desde metanol diluído).

empleando alfa-aminometil-tiofeno, la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil-N'-2-tenil-urea, de punto de fusión 205-208°C (desde metanol).

30 7



- 810 a partir del N- $\overline{4}$ -(benzamidotil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metil-uretano (punto de fusión 170-171°C), la N- $\overline{4}$ -(benzamidotil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptilmetil-urea, de punto de fusión 203°C (desde etanol), y la N- $\overline{4}$ -(benzamidotil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptiletal-urea, de punto de fusión 197-198°C (desde etanol).
- 815 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil-metil $\overline{7}$ -uretano (punto de fusión 177-179°C), la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptilmetil-urea, de punto de fusión 188-189°C (desde etanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptiletal-urea, de punto de fusión 205-206°C (desde etanol).
- 820 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metil-uretano, de punto de fusión 112°C, la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptilmetil-urea, de punto de fusión 195-196°C (desde etanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptil-etil-urea, de punto de fusión 174-176°C (desde etanol/agua).
- 825 a partir del N- $\overline{4}$ -(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metil-uretano, la N- $\overline{4}$ -(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptil-metil-urea.

830 Ejemplo 13

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

835 16,3 g de 4-(4'-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 214-216°C) se disuelven en 25 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y a 0-5°C, con agitación, se les añaden a gotas 6,3 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con mucha agua, se añade algo de metanol, se filtra y se acidifica el filtrado. La N- $\overline{4}$ -(4'-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-

33 4997



- 840 urea, funde, después de recristalización desde metanol, a 192-192,5°C.
- De modo análogo se obtienen:
- N- $\overline{4}$ -(4-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 188-189°C (a partir de dimetilformamida/agua).
- 845 N- $\overline{4}$ -(4'-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 183-184°C (desde metanol).
- N- $\overline{4}$ -(4'-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 211-212°C (desde metanol.)
- N- $\overline{4}$ -(alfa-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 190-190,5°C (desde metanol).
- 850 N- $\overline{4}$ -(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de punto de fusión 171-173°C (desde metanol/dimetilformamida).
- N- $\overline{4}$ -(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 190-191°C (desde dimetilformamida/agua).
- 855 N- $\overline{4}$ -(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metilciclohexil) urea, de punto de fusión 201-202°C (desde metanol/dimetilformamida)
- N- $\overline{4}$ -(alfa-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 206-208°C (desde metanol).
- N- $\overline{4}$ -(beta-3'-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 169-170°C (desde metanol).
- 860 N- $\overline{4}$ -(beta-3'-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 139-140°C (desde metanol).
- N- $\overline{4}$ -(beta-3'-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 190-191°C (desde metanol).
- 865 N- $\overline{4}$ -(beta-3'-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea, de punto de fusión 155-156°C (desde metanol).
- N- $\overline{4}$ -(beta-2'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 204-205°C (desde metanol).
- N- $\overline{4}$ -(beta-3'-fluor-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 198-199°C (desde metanol).
- 870

30 4997



N- $\overline{4}$ (beta-3'-fluoro-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-n-butil-  
urea, de punto de fusión 182-183°C (desde metanol).

De modo análogo se obtuvieron:

- 875 a partir de la 4-(beta-4-metilbenzamido-etil)benzolsulfonamida  
(punto de fusión 216-218°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-4'-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-  
etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 208-210°C (a par  
tir de metanol/dimetilformamida).
- 880 a partir de la 4-(beta-3-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida  
(punto de fusión 165°C).  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metil  
ciclohexil)-urea de punto de fusión 165,5-167,5°C (a partir de  
metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-etil  
885 ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 170-172,5°C (desde  
metanol).  
a partir de la 4-(beta-2-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida  
(punto de fusión 186-188°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohe  
890 xil-urea de punto de fusión 182-183°C (desde metanol)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metil  
ciclohexil)-urea, (trans) de punto de fusión 179-180°C (desde  
metanol/dimetilformamida) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-etil  
895 ciclohexil)-urea, (trans), de punto de fusión 169-171°C (desde  
dimetilformamida/metanol);  
a partir de la 4-(beta-4-etilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida  
(punto de fusión 149°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-4-etilbenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclo  
900 hexil-urea de punto de fusión 190-192°C (desde dimetilformamida/  
agua).

30 4997



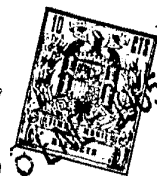
- la N-[4-(beta-4-etilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N-n-butyl-  
urea, de punto de fusión 137-138°C (desde metanol)
- 905 la N-[4-(beta-4-etilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-  
metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 184-185,5°C (desde  
dimetilformamida/agua) y
- la N-[4-(beta-4-etilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-  
etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 181-182,5°C  
(desde metanol)
- 910 a partir de la 4-(beta-4-isopropilbenzamido-etil)-benzolsulfo  
namida (punto de fusión 184°C)
- la N-[4-(beta-4-isopropilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-  
ciclohexil-urea de punto de fusión 195-196°C (desde dimetil  
formamida/agua) y
- 915 la N-[4-(beta-4-isopropilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-  
(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 196-197°C (desde  
dimetilformamida/agua);
- a partir de la 4-(beta-4-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonamida  
(punto de fusión 229-231°C)
- 920 la N-[4-(beta-4-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-  
etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 218-219,5°C  
(desde dimetilformamida/agua);
- a partir de la 4-(beta-3-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonamida  
de punto de fusión 162°C
- 925 la N-[4-(beta-3-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclo  
hexil-urea de punto de fusión 184-185°C (desde dimetilformamida/  
agua),
- la N-[4-(beta-3-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-n-  
butyl-urea, de punto de fusión 155-156°C (desde metanol),
- 930 la N-[4-(beta-3-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-  
metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 197-198°C  
(desde dimetilformamida/agua) y



- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 202-203°C  
935 (desde dimetilformamida/agua);  
a partir de la 4-(beta-2-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 173-174°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 184°C (desde metanol),  
940 la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea de punto de fusión 124-126°C (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 179-181°C (desde metanol) y  
945 la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 131-132°C (desde metanol);  
a partir de la 4-(beta-4-etoxibenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 212-213°C)  
950 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-etoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 199-200°C (desde metanol/dimetilformamida),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-4-etoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 203-204°C (desde metanol/dimetilformamida) y  
955 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-etoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 212-213°C (desde dimetilformamida/agua);  
a partir de la 4-(beta-4-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 173-174°C)  
960 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 189-190°C (desde metanol) y



- 965 la N-[4-(beta-4-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 190,5-191,5°C (desde metanol);  
a partir de la 4-(beta-3-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 218-218,5°C)  
la N-[4-(beta-3-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 182-184°C (desde metanol) y
- 970 la N-[4-(beta-3-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 196°C (desde dimetilformamida/agua);  
a partir de la 4-(beta-3-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida
- 975 (punto de fusión 166-167°C)  
la N-[4-(beta-3-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 173-175°C (desde metanol) y  
la N-[4-(beta-3-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 164-166°C (desde metanol);
- 980 a partir de la 4-(beta-2-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 195-196°C)  
la N-[4-(beta-2-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-n-butil-urea de punto de fusión 139,5-141°C (desde metanol),
- 985 la N-[4-(beta-2-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 180-182°C (desde dimetilformamida/agua) y  
la N-[4-(beta-2-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 156°C (desde dimetilformamida/agua);
- 990



a partir de la 4-(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 215-216°C)

995 la N- $\overline{4}$ -(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea de punto de fusión 190-191°C (desde dimetilformamida/agua) y la N- $\overline{4}$ -(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 201-201,5°C (desde metanol/dimetilformamida);

1.000 a partir de la 4-(alfa-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 211-214°C)

la N- $\overline{4}$ -(alfa-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 210-211°C (desde dimetilformamida/agua).

De manera análoga se obtienen además:

1.005 a partir de la 4-(gamma-benzamido-propil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 155°C

la N- $\overline{4}$ -(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, punto de fusión 189°C (desde etanol-agua) y

1.010 la N- $\overline{4}$ -(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans), punto de fusión 179°C (desde etanol/agua), a partir de la 4-(beta-4-clorobenzamidopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 191°C

1.015 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorobenzamidopropil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, punto de fusión 240°C (desde dimetilformamida/agua) y

la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorobenzamidopropil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, punto de fusión 210°C (desde etanol);

a partir de la 4-(beta-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 209-210°C

1.020 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, punto de fusión 229°C (desde dimetilformamida/agua),



- la N-4-(beta-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 201°C (desde etanol) y
- 1.025 la N-4-(beta-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-n-butil-urea de punto de fusión 178°C (desde metanol/agua)  
a partir de la 4-(beta-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 163-165°C,
- 1.030 la N-4-(beta-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 210°C (desde dimetilformamida/agua), y  
la N-4-(beta-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, punto de fusión 193-194°C (desde etanol/agua);  
a partir de la 4-(gamma-4-isopropilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 147°C
- 1.035 la N-4-(gamma-4-isopropilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 142°C (desde metanol),  
la N-4-(gamma-4-isopropilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 148°C (desde metanol/agua);
- 1.040 a partir de la 4-(beta-3-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 164°C  
la N-4-(beta-3-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 188°C (desde metanol) y
- 1.045 la N-4-(beta-3-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 162-163°C (desde etanol/agua);  
a partir de la 4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 209°C  
la N-4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 204°C (desde metanol/agua);
- 1.050

30 17



1955

20

- a partir de la 4-(gamma-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 175°C
- la N-[4-(gamma-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 152°C (desde etanol/agua)
- 1.055
- la N-[4-(gamma-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 160°C (desde etanol)
- la N-[4-(gamma-4-metoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea, (trans), de punto de fusión 172°C (desde metanol/agua);
- 1.060
- a partir de la 4-(gamma-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 150°C
- la N-[4-(gamma-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, punto de fusión 194°C (desde metanol/agua),
- 1.065
- la N-[4-(gamma-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, punto de fusión 165°C (desde metanol/agua);
- a partir de la 4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 208°C
- la N-[4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclopentilurea, de punto de fusión 176°C (desde etanol/agua).
- 1.070
- la N-[4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclooctilurea, punto de fusión 158°C (desde etanol/agua),
- la N-[4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-isopropilciclohexil)-urea, punto de fusión 183°C (desde isopropanol)
- 1.075
- la N-[4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-cicloheptilurea, punto de fusión 189°C (desde etanol/agua)
- la N-[4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea, (trans), punto de fusión 203°C (desde etanol);
- a partir de la 4-(beta-3-fluorobenzamidopropil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 165°C
- 1.080



30 4 197

20

- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-fluorobenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, punto de fusión 177°C (desde etanol)
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-fluorobenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, punto de fusión 204-205°C (desde etanol);
- 1.085 a partir de la 4-(beta-3-clorobenzamidopropil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 168°C
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-clorobenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 176-178°C (desde etanol),
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-clorobenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, punto de fusión 169°C (desde etanol)
- 1.090 a partir de la 4-(beta-4-yodobenzamidoetil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 260°C
- la N- $\overline{4}$ -(beta-4-yodobenzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 209°C (desde metanol/agua);
- 1.095 a partir de la 4-(beta-4-bromobenzamido-etil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 236-238°C
- la N- $\overline{4}$ -(beta-4-bromobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, (trans), de punto de fusión 205-207°C (desde etanol/dioxano)
- 1.100 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-bromobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-isobutil-urea, de punto de fusión 181-183°C (desde etanol/dioxano)
- a partir de la 4-(beta-2-bromobenzamido-etil)-benzolsulfonamida, de punto de fusión 176-178°C
- la N- $\overline{4}$ -(beta-2-bromobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de punto de fusión 184-186°C (desde metanol) y
- 1.105 la N- $\overline{4}$ -(beta-2-bromobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-isobutil-urea, de punto de fusión 165-167°C (desde metanol).
- Se obtienen además, por la reacción de 4-(beta-benzamido-
- 1.110 alfa-metil-etil)-benzolsulfonamida con isocianato de ciclohexilo,

30 4997



la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 176-178°C (desde metanol) y, al emplear isocianato de butilo, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea, de punto de fusión 184-185°C (desde metanol).

1.115

Se obtienen además, por la reacción de 4-(beta-4'-ciclobenzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonamida y el isocianato de ciclohexilo, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4'-clorobenzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 196-198°C (desde metanol) y, al emplear el isocianato de butilo, la correspondiente N- $\sqrt{4}$ -(beta-4'-cloro-benzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea, de punto de fusión 159-161°C (desde metanol).

1.120

Ejemplo 14

N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4'-etil-ciclohexil-urea.

1.125

18,1 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -metil-uretano y 6,4 g de 4-etil-ciclohexilamina, se ponen en suspensión en 200 ml de dioxano y se calientan durante 1,5 horas a 120-130°C. El metanol que se produce en la reacción es expulsado por destilación a través de una pequeña columna. Tan pronto como la temperatura de paso ha subido a 100°C, se deja enfriar y se añade agua. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4'-etil-ciclohexil)-urea cristalizada resultante se recrystaliza desde metanol y funde a 190-192°C.

1.130

De modo análogo se obtienen:  
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(beta-feniletil)-urea, de punto de fusión 193-194°C (desde metanol);  
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(ciclohexil-metil)-urea de punto de fusión 198-200°C (desde dimetilformamida/agua).

1.140

30 4997



- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclopentil-  
urea, de punto de fusión 188-190°C (desde metanol)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metoxi-ciclo  
hexil)-urea, punto de fusión 161-163°C
- 1.145 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-etoxi-cicloexil)  
urea (punto de fusión 176-178°C)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-isopropoxi-  
ciclohexil)-urea (punto de fusión 186-188°C)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(gamma-metoxipro-  
pil)-urea (punto de fusión 162-164°C)
- 1.150 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4'-cloro-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metoxi-  
ciclohexil)-urea (punto de fusión 183-185°C)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4' -cloro-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-etoxi-  
ciclohexil)-urea (punto de fusión 200-202°C)
- 1.155 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4'-cloro-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(gamma-  
metoxipropil)-urea (punto de fusión 173-174°C).
- De modo análogo se obtienen además:
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -metil-ure  
tano (punto de fusión 177-179°C)
- 1.160 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-etil-urea de pun-  
to de fusión 210-210,5°C (desde metanol)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-n-propil-urea de  
punto de fusión 200-201°C (desde metanol/dimetilformamida).
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-n-hexil-urea de  
punto de fusión 170-171,5°C (desde metanol)
- 1.165 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohe  
xil)-urea (trans) de punto de fusión 184-186°C (desde metanol) y  
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohe  
xil)-urea (cis) de punto de fusión 186°C (desde metanol).
- 1.170 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -  
metiluretano (punto de fusión 212-215°C),



4007

28/11/1965

la N-[4-(beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea de punto de fusión 207-208° C (desde metanol);

1.175 a partir del N-[4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-metiluretano,

la N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(tetrahidropirranil-2-metil)-urea de punto de fusión 166-167,5° C (desde metanol),

1.180 la N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(trans-2-fenilciclopropil)-urea de punto de fusión 182-183° C (desde metanol) y

la N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(beta-fenilisopropil)-urea de punto de fusión 190-192,5° C (desde metanol);

a partir del N-[4-(beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-metiluretano

1.185

la N-[4-(beta-4-clorobenzamido-etil)benzolsulfonil]-N'- $\Delta^3$ -tetrahidrobencil)-urea de punto de fusión 200-202° C (desde metanol/dimetilformamida);

a partir del N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-metiluretano,

1.190

la N-[4-(beta-benzamido-etil)benzolsulfonil]-N'-alil-urea de punto de fusión 203-204° C (desde dimetilformamida/agua) y

la N-[4-(beta-benzamido-etil)benzolsulfonil]-N'-(beta-ciclohexiletal)-urea de punto de fusión 211-212,5° C (desde dimetilformamida/agua).

1.195

#### Ejemplo 15

N-4-(beta-benzamido-etil) benzolsulfonil - N'-ciclooctil-urea.

72,4 g de N-[4-(beta-benzamido-etil)benzolsulfonil]-metiluretano se ponen en suspensión en 500 ml de dioxano, se les añaden

1.200

25,4 g de ciclooctilamina y, a continuación, se calientan a 120-130° C. El metanol que se produce en la reacción es expulsado



1965

30 4000

200

destilando a través de una pequeña columna. Tan pronto como la temperatura de salida ha subido a 100° C, se deja enfriar y se añe de lentamente agua, agitando, hasta que ya no precipite más urea.

- 1.205 El producto es recristalizado desde metanol. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclooctilurea, obtenida de este modo con muy buen rendimiento, funde a 172,5-174° C (desde metanol) y representa, por tanto, otra forma cristalina de la urea homóloga citada en el Ejemplo 5, de punto de fusión 148-149° C. Ambas formas pueden convertirse una en otra por cristalización.
- 1.210

Ejemplo 16

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

- 2,2 g de N- $\sqrt{4}$ -(aminometil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea (punto de fusión 199° C) se calientan con 1,1 g de piridina y 1,0 g de cloruro de benzoilo en 10 ml de cloroformo durante 6 horas a 35° C. Luego se evapora el cloroformo en el vacío y el residuo se trata con una cantidad equimolar de solución de carbonato de sosa al 1% acuosa. Calentando, se forma la sal sódica de la urea mencionada en el epígrafe, que se disuelve en la solución acuosa. La solución es calentada y filtrada sobre carbón. Después de enfriar, cristaliza la sal sódica. Se filtra con succión, se disuelve en mucha agua y se hace precipitar el compuesto libre con HCl gaseoso. Punto de fusión 209-210° C.
- 1.215
- 1.220

Ejemplo 17

- 1.225 N- $\sqrt{4}$ -(alfa-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

- 1,6 moles de N-benzoil-alfa-feniletilamina se incorporan, a 20-25° agitando, en 7 moles de ácido clorosulfónico. Se agita todavía durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación durante 30 minutos a 60°. Se vierte sobre hielo y se aspira el cloruro de sulfonilo bruto obtenido. El cloruro de sulfonilo húmedo se calienta con 1 litro de amoníaco al 12% durante 1/2 hora
- 1.230



304817

sobre baño de vapor, agitando. Se filtra de algo de material no disuelto y, después de enfriar, se ajusta a pH 9 por la adición de ácido acético diluido. La 4-(alfa-benzamidoetil)-benzol sulfonamida obtenida se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza desde alcohol etílico al 90%. Rendimiento, 65% del teórico, punto de fusión 214-216°C.

1.235

1/10 moles de esta amida se calientan con 41 g de potasa, 200 c.c. de acetona y 13 c.c. de éster de ácido clorofórmico durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar, se añaden 200 c.c. de agua, y se separa la capa superior acuoso-acetónica. Después de evaporar la acetona, se ajusta a pH 6 con ácido acético diluido, se separa por filtración con succión el material de partida precipitado y se ajusta el filtrado a pH 3. El 4-(alfa-benzamidoetil)-benzolsulfonil-etiluretano cristalizado separado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en el vacío. Rendimiento, 54% del teórico, punto de fusión 145-146°C.

1.240

1.245


37 g de este sulfoniluretano se ponen en suspensión en 30 c.c. de dimetilformamida. Después de añadir 10 g de ciclohexilamina, se obtiene una solución transparente, que se calienta durante 1 hora a 90°C y luego otra media hora a 110°C. Se diluye todavía caliente con agua caliente. Al enfriar se separa por cristalización la antes citada benzolsulfonilurea. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca en el vacío. Rendimiento, 63% del teórico, punto de fusión (desde metanol) 198-199°C.

1.250

1.255

Análogamente, a partir del N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-metiluretano y 4-amino-tetrahidrotiopirano, se obtiene la N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-tiaciclohexilurea.

30 4 7  
28  
1965



1.260 Ejemplo 18

N-4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexilurea.

N-acetil-bencedrina se hace reaccionar, análogamente a lo dicho en el Ejemplo 17, con ácido clorosulfónico para formar el correspondiente cloruro de sulfonilo y éste se hace reaccionar con

1.265 amoníaco para formar la 4-(beta-acetamidopropil)-benzolsulfonamida de punto de fusión 176-177°C (rendimiento, 84% del teórico).

123 g de este compuesto de acetilo se calientan con 500 c.c. de lejía sódica 5N durante 5 horas hasta ebullición. Después de enfriar, se añaden 250 c.c. de ácido clorhídrico 6N y se añaden

1.270 a gotas, con agitación, 75 g de cloruro de benzilo a 20-25°. La separación de cristales que tiene lugar es puesta nuevamente en solución por la adición de lejía sódica 2N. Ajustando cuidadosamente a pH 10-11 se obtiene la 4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonamida de punto de fusión 208-210° con un rendimiento de 65% del

1.275 teórico. Una mezcla de 100 g de esta sulfonamida, 129 g de potasa 1000 c.c. de acetona y 41 c.c. de éster etílico del ácido clorofórmico se calienta durante 6 horas a ebullición y se sigue trabajando análogamente al Ejemplo 17. Se obtiene el 4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfoniletiletano con un rendimiento de 81,6% del teórico, punto de fusión 124-126°.

1.280 50 g de este sulfoniluretano se hacen reaccionar en 30 c.c. de dimetilformamida con 12,7 g de ciclohexilamina, análogamente al Ejemplo 17. Se obtiene el producto mencionado en el epígrafe, punto de fusión 203-204°, con un rendimiento de 65% del teórico.

1.285 Ejemplo 19

N-4-(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea.

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 18, se obtiene, a partir de 8 g de 4-(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfonamida, 12



30 4997

1.290 g de potasa, 4 c.c. de éster etílico del ácido clorofórmico y 100 c.c. de acetona, después de 6 horas de calentamiento, en rendimiento de 51%, el 4-(gamma-benzamidopropil)-benzolsulfoniletil-uretano, de punto de fusión 112-113°C.

1.295 5 g de este uretano se ponen en suspensión en 3 c.c. de dimetilformamida y se calientan con 1,3 g de ciclohexilamina durante 1 hora a 90° así como durante 1/2 hora a 110°. Se obtiene la deseada sulfonilurea con un rendimiento de 60% del teórico, punto de fusión 152-159° (desde metanol).

Ejemplo 20

1.300 N-[4-(beta-4'-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

1.305 3 g de N-[4-(beta-aminoetil) benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea (punto de fusión 203°) se calientan con 1,6 g de cloruro de p-clorobenzofilo y 1,5 g de piridina en 20 ml de cloroformo durante 15 horas a 35-40°. Luego se evapora el cloroformo en el vacío y el residuo se disuelve en solución de sosa acuosa al 1%, en exceso. La solución se agita con éter. La capa acuosa se separa, se trata con carbón animal, se filtra y se precipita con exceso de ácido clorhídrico. La sulfonilurea se recristaliza desde alcohol punto de fusión 209°.

1.310 De modo análogo se obtiene:

N-[4-(beta-benzamido-etil)benzolsulfonil]-N'-butil-urea (punto de fusión 168-170°)

N-[4-(beta-4'-metilbenzamido-etil)benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea

1.315 (punto de fusión 214-215°)

N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea

(punto de fusión 173-174°)

30 4997



Ejemplo 21

1.320 N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea

16,2 g de cloruro de ácido N-4-(beta-benzamido-etil)-benzol sulfónico, 250 ml de benceno, 10 g de ácido ciclohexilparabánico (punto de fusión 184°) y 5 g de trietilamina, se calientan duran

1.325 te 2 horas a reflujo hasta ebullición. La solución, al principio transparente, separa cristales al cabo de unos 2 minutos. Después de terminado el calentamiento, se deja enfriar y se filtran con succión los cristales que se separaron. Se lavan con agua y se se can sobre arcilla. Se obtiene, con un rendimiento aproximado de 75%, el ácido 1-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-3-ci

1.330 clohexil-parabánico que, después de recristalización desde meta nol/dioxano, funde a 246-247°.

5 g del derivado de ácido parabánico así obtenido se calien tan en 50 ml de dioxano y 100 ml de lejía sódica 1-N durante 25 mi nutos sobre baño de vapor. Se obtiene una solución transparente

1.335 que, después de terminado el calentamiento, recibe la adición de ácido clorhídrico diluído. Los cristales separados se filtran con succión. El punto de fusión de la N-4-(beta-benzamido-etil)- benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea así obtenida es de 189-191°.

1.340 Rendimiento en la saponificación: aproximadamente el 94%. Recris talizando desde metanol, punto de fusión 191-193°.

Ejemplo 22

N-4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1.345 16,2 g de cloruro del ácido 4-(beta-benzamido-etil)-benzol sulfónico, 2,7 g de metilato sódico, 10 g de ácido ciclohexilpara bánico y 250 ml de benceno, se calientan a reflujo durante 2 horas hasta ebullición. Después de enfriar, se concentra a sequedad, se digiere el residuo obtenido con agua, se añaden 50 ml de dioxano



30

1.350 y 100 ml de lejía sódica 1N y se calienta durante 45 minutos sobre baño de vapor. Añadiendo agua, acidificando con ácido clorhídrico y recristalizando el producto precipitado, se obtiene con rendimiento aproximado de 36% la N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

Ejemplo 23

1.355 N-[4-(beta-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

1.360 18 g de cloruro del ácido 4-(beta-4'-cloro-benzamidoetil) benzolsulfónico (punto de fusión 134-136°), 250 ml de benceno, 10 g de ácido ciclohexilparabánico y 5 g de trietilamina se calientan durante 2 horas a ebullición bajo reflujo. Después de que se ha producido una solución transparente, comienzan a separarse cristales, ya al cabo de unos minutos. Después de un calentamiento de 2 horas a reflujo, se deja enfriar, se separan los cristales por filtración con succión, se lava con agua y se seca. Se obtiene, con un rendimiento de aproximadamente 77% el ácido

1.365 1-[4-(beta-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-3-ciclohexil-parabánico, que después de recristalizar desde metanol/dioxano, funde a 226-228°.

1.370 5 g del derivado de ácido parabánico así obtenido se calientan en 50 ml de dioxano con 100 ml de lejía sódica 1N durante 45 minutos sobre baño de vapor. La solución transparente se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico. Se filtra con succión el precipitado cristalino obtenido, la N-[4-(beta-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, se lava con agua y se seca. El rendimiento en producto de saponificación asciende a 91,5% del teórico. La N-[4-(beta-4'-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea obtenida funde,



después de recristalizar desde dioxano/metanol, a 190-197,5°.

Ejemplo 24

1.380 N-4-(beta-fenoxi-acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-  
urea.

1.385 13,7 g de 4-(beta-fenoxi-acetamido-etil)-benzolsulfonamida  
(punto de fusión 172 hasta 174°C desde dimetilformamida/metanol,  
obtenida por reacción de cloruro del ácido fenoxiacético y 4-beta-  
amino-etil-benzolsulfonamida-sódica) se ponen en suspensión en 19  
1.390 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y reciben la adición a  
gotas, a 0-5°C. de 4,8 g de isocianato de ciclohexilo. Se agita  
durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluye a continuación  
con 150 ml de agua y 50 ml de metanol, se filtra y se acidifica  
el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La N-4-(beta-fenoxi-  
acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea así obtenida  
se recristaliza desde metanol y funde a 176-177°C.

De modo análogo se obtienen:

N-4-(beta-fenoxi-acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-butil-urea,  
de punto de fusión 114 a 116°C (desde metanol).

1.395 N-4-(beta-fenoxi-acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4'-metil-  
ciclohexil)-urea de punto de fusión 161°C (desde metanol).

N-4-(fenil-acetamido-metil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclooctil-urea  
de punto de fusión 196 a 197°C (desde dimetilformamida/agua).

1.400 N-4-(fenil-acetamido-metil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea  
de punto de fusión 212 a 213°C (desde dimetilformamida/agua).

N-4-(fenil-acetamido-metil)-benzolsulfonil-7-N'-n-butil-urea, de  
punto de fusión 197 a 198°C (desde dimetilformamida/agua).

1.405 N-4-(fenil-acetamido-metil)-benzolsulfonil-7-N'-(4'-metil-ciclo  
hexil)-urea, de punto de fusión 194 a 195°C (desde dimetilforma  
mida/agua).

N-4-(beta-hidro-cinamoil-amido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclo



1965

20

hexil-urea, de punto de fusión 184 a 186°C (desde metanol).

N- $\sqrt{4}$ -(beta-cinamoil-amido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 183 a 184°C (desde metanol).

1.410 N-{4- $\sqrt{\beta}$ -(alfa-fenoxi-propionilamido)-etil]-benzolsulfonil}-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 158 a 159°C (desde metanol).

De modo análogo se obtienen:

a partir de la 4-(beta-fenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 171-173°C)

1.415 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil-urea, de punto de fusión 160-161°C (desde dimetilformamida/agua);

a partir de la 4-(beta-beta-fenilpropionamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 165-166,5°C),

1.420 la N- $\sqrt{4}$ -(beta <-beta-fenilpropionamido> -etil)-benzolsulfonil]-N'-n-butyl-urea de punto de fusión 129-130,5°C (desde metanol), la N- $\sqrt{4}$ -(beta <-beta-fenilpropionamido> -etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de punto de fusión 190,5°C (desde metanol) y

1.425 la N- $\sqrt{4}$ -(beta <-beta-fenilpropionamido> -etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea de punto de fusión 184-186°C (desde metanol);

a partir de la 4-(beta-fenilpropionamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 131-133°C),

1.430 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenilpropionamidometil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 174-176°C (desde metanol) y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-fenilpropionamidometil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 192-193°C (desde metanol/dimetilformamida);

1.435 a partir de la 4-(beta-4-clorofenilacetamido-etil)-benzolsulfo



- namida de punto de fusión 115-118°C (bruta);  
la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorofenilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
ciclohexil-urea de punto de fusión 164-166°C (desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorofenilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
1.440 (4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 180-181,5°C  
(desde metanol);  
a partir de la 4- $\overline{\beta}$ -(beta-fenilisobutiramido)-etil $\overline{7}$ -benzolsul-  
fonamida (punto de fusión 157-160°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-fenilisobutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -  
1.445 N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 163-165°C (desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-fenilisobutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -  
N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 187-189°C  
(desde metanol);  
a partir de la 4-(beta-cinamoilamido-etil)benzolsulfonamida (pun-  
1.450 to de fusión 236-237,5°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-cinamoilamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea  
de punto de fusión 162-163°C (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilci-  
clohexil)-urea de punto de fusión 204-206°C (desde metanol) y  
1.455 la N- $\overline{4}$ -(beta-cinamoil-amido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilci-  
clohexil)-urea (trans) de punto de fusión 205-206°C (desde me-  
tanol);  
a partir de la 4-(beta-4-clorocinamoilamido-etil)-benzolsulfona-  
mida (punto de fusión 214-215°C)  
1.460 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorocinamoilamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclo-  
hexil-urea de punto de fusión 206-208°C (desde dimetilformamida/  
agua),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorocinamoilamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-  
1.465 metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 225-226°C (desde  
dimetilformamida/agua) y



- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-clorocinamoilamido-etil)benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 223-224°C (desde metanol/dimetilformamida);
- 1.470 a partir de la 4- $\sqrt{\beta}$ -(beta-(beta-metilcinamoilamido)-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 190-192°C)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ beta-metilcinamoilamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 167-169°C (desde metanol),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ beta-metilcinamoilamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea de punto de fusión 172-174°C (desde metanol),
- 1.475 la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ beta-metilcinamoilamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 174-175,5°C (desde metanol) y
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ beta-metilcinamoilamido $\rangle$ -etil)benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)urea (trans) de punto de fusión 168-170°C
- 1.480 (desde metanol);
- a partir de la 4- $\sqrt{\beta}$ -(alfa-metilcinamoilamido)-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 207°C)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ alfa-metilcinamoilamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 175-177,5°C (desde metanol);
- 1.485 a partir de la 4-(beta-4-metilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 160-161°C)
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-metilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 167-168°C (desde metanol),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-metilfenoxiacetamido-etil)benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 173-175°C (desde dimetilformamida/agua) y
- 1.490 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-metilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea de punto de fusión 195-196,5°C (desde dimetilformamida/agua);
- 1.495 a partir de la 4-(beta-4-clorofenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonamida

30 4997



- namida de punto de fusión 159-161°C
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-clorofenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 174-176°C (a partir de dimetilformamida/agua) y
- 1.500 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-4-clorofenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 173-174°C (desde metanol/dimetilformamida);
- a partir de la 4-(beta- $\langle$ -alfa-fenoxi-propionamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonamida de punto de fusión 146-147°C
- 1.505 la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ alfa-fenoxipropionamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea de punto de fusión 139-141°C (desde metanol),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ alfa-fenoxipropionamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 202-204°C (desde metanol/dimetilformamida) y
- 1.510 la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ alfa-fenoxipropionamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 209,5-211,5°C (desde metanol/dimetilformamida),
- a partir de la 4-(alfa-fenoxipropionamido-metil)benzolsulfonamida (punto de fusión 145-146°C)
- 1.515 la N- $\sqrt{4}$ -(alfa-fenoxi-propionamidometil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 176-177°C (desde metanol/dimetilformamida) y
- la N- $\sqrt{4}$ -(alfa-fenoxi-propionamidometil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 205-206°C (desde dimetilformamida/agua);
- 1.520 a partir de la 4- $\sqrt{\beta}$ -(gamma-fenoxibutiramido)-etil- $\sqrt{7}$ -benzolsulfonamida de punto de fusión 168-170°C
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ gamma-fenoxibutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea (de punto de fusión 173-175°C) (desde metanol) y
- 1.525 la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ gamma-fenoxibutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -

30 4997



1965

- N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 154-157°C (desde metanol);  
a partir de la 4-(beta-benziloxicarbonamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 157-158°C)
- 1.530 la N- $\overline{4}$ -(beta-benziloxicarbonamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 170-170,5°C (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-benziloxicarbonamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de punto de fusión 120-122°C (desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-benziloxicarbonamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 178-179,5°C (desde metanol);
- 1.535 a partir de la 4-(benziloxicarbonamido-metil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 156-157°C)  
la N- $\overline{4}$ -(benziloxicarbonamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 170-171°C (desde metanol)
- 1.540 la N- $\overline{4}$ -(benziloxicarbonamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 185-185,5°C (desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(benziloxicarbonamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 184-186°C (desde metanol);
- 1.545 a partir de la 4-(beta-fenilmercaptoacetamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 139-142°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-fenilmercaptoacetamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 151-152°C (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-fenilmercaptoacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea de punto de fusión 124-125°C (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-fenilmercaptoacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 179-180°C
- 1.555 (desde dimetilformamida/agua) y

30 4997



- la N- $\overline{4}$ -(beta-fenilmercaptoacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 193-194,5°C  
(desde dimetil-formamida/agua);
- 1.560 a partir de la 4- $\overline{7}$ beta-fenilmercaptopropionamido)-etil $\overline{7}$ -benzolsul  
fonamida (punto de fusión 113-115°C)
- la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-fenilmercaptopropionamido $\rangle$  -etil)-benzolsul  
fonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 160-161°C (desde  
metanol)
- 1.565 la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-fenilmercaptopropionamido $\rangle$  -etil)-benzolsul  
fonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión  
152-153°C (desde metanol) y
- la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-fenilmercaptopropionamido $\rangle$  -etil)-benzolsul  
fonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión  
150-151°C (desde metanol);
- 1.570 a partir de la 4- $\overline{7}$ beta-4-clorobencilmercaptoacetamido-etil $\overline{7}$ -  
benzolsulfonamida (punto de fusión 157°C)
- la N- $\overline{4}$ -(beta-clorobencilmercaptoacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -  
N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 139-141°C (desde metanol) y
- 1.575 la N- $\overline{4}$ -(beta-4-clorobencilmercaptoacetamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -  
N'-butil-urea de punto de fusión 133-134,5°C (desde metanol);
- a partir de la 4-(beta-3-metoxi-fenilacetamido-etil)-benzolsulfo  
namida (punto de fusión 125°C)
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxi-fenilacetamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
ciclohexil-urea de punto de fusión 190-192°C (desde etanol/agua),
- 1.580 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxi-fenilacetamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
butil-urea de punto de fusión 128-130°C (desde etanol/agua) y
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxi-fenilacetamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 170-172°C (desde  
etanol/agua) y
- 1.585 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxi-fenilacetamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-



- (4-etil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 157-159° C (desde etanol/agua);  
a partir de la 4-(3-metoxi-fenilacetamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 140-142° C)
- 1.590 la N- $\overline{4}$ -(3-metoxi-fenilacetamidometil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 202-204° C (desde etanol/agua) y la N- $\overline{4}$ -(3-metoxi-fenilacetamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea de punto de fusión 184-187° C (desde etanol/agua);  
a partir de la N-4-(beta-fenilacetamido)propil-benzolsulfonamida (punto de fusión 161° C)
- 1.595 la N- $\overline{4}$ -(beta-fenilacetamido-propil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butil-urea de punto de fusión 179-180° C (desde metanol/agua) y la N- $\overline{4}$ -(beta-fenilacetamido-propil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 186-187° C (desde metanol/agua);
- 1.600 a partir de la N-4(beta- $\langle$ beta-fenil $\rangle$ -propionamido-propil)benzolsulfonamida (punto de fusión 131° C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-fenil $\rangle$ -propionamido-propil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 165° C (desde metanol/agua);
- 1.605 a partir de la N-4-(beta-fenoxiacetamido)-propil-benzolsulfonamida de punto de fusión 172-173° C  
la N- $\overline{4}$ -(beta-fenoxiacetamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 137° C (desde metanol/agua);  
a partir de la N-4(gamma- $\langle$ alfa-fenoxi $\rangle$ -propionamido-propil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 116-117° C)
- 1.610 la N- $\overline{4}$ -(gamma- $\langle$ alfa-fenoxi $\rangle$ -propionamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 148° C (desde metanol/agua);  
a partir de la N-4-(beta- $\langle$ alfa-fenoxi $\rangle$ -propionamido)-benzolsulfonamida (punto de fusión 172° C)



- 30
- 1.615 la N-4-(beta- <alfa-fenoxi > -propionamido-propil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 188° C (desde etanol) y la N-4-(beta- <alfa-fenoxi > -propionamido-propil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 180° C (desde metanol/agua);
- 1.620 a partir de la N-4-(beta-2-clorofenoxiacetamido-propil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 121° C)
- la N-4-(beta-2-clorofenoxiacetamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 152° C (desde metanol/agua);
- Ejemplo 25
- 1.625 N-4-(beta-fenil-acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.
- 9 g de N-4-(beta-fenil-acetamido-etil)benzolsulfonil-7-urea (punto de fusión 174 a 176° C desde dimetilformamida/agua, obtenida a partir de 4-(beta-fenil-acetamido-etil)-benzolsulfonamida y cianato de potasio) se calientan con una mezcla de 250 ml de tolueno, 30 ml de éter monometílico de glicol, 1,65 g de ácido acético glacial y 2,8 g de ciclohexilamina durante 5 horas con agitación y reflujo. Se concentra la mezcla de reacción en vacío y se trata el residuo con amoníaco acuoso al 1% (1 litro). Se filtra sobre carbón y se acidifica el filtrado. La N-4-(beta-fenil-acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea obtenida como producto bruto funde, después de recristalización desde metanol, a 176° C.
- 1.630
- 1.635 De modo análogo se obtienen:
- 1.640 N-4-(beta-fenilacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclooctil-urea de punto de fusión 178 a 180° C (desde metanol),
- N-4-(beta-fenil-acetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-butil-urea de punto de fusión 140 a 141° C (desde metanol).



1.645 N-4-(beta-fenil-acetamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(4<sup>23</sup>-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 183 a 184°C (desde metanol).

Ejemplo 26

N-4-(beta-4'-clorofenil-acetamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1.650 26,5 g de 4-beta-4'-clorofenil-acetamido-alfa-metil-etil-benzolsulfonamida se ponen en suspensión en 250 ml de acetona. Con agitación, se añaden 9,6 g de carbonato potásico finamente molido y se calienta durante 1 hora a ebullición. Se añaden a gotas 12,5 g de isocianato de ciclohexilo y se agita, con ebullición constante, durante 5 horas. Después de expulsar por destilación la acetona, se recoge el residuo en agua. Se filtra y se acidifica el filtrado. La N-4-(beta-4'-clorofenil-acetamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea, obtenida con un rendimiento de 21 g, funde a 180-182°C después de recristalización desde metanol.

1.660 Ejemplo 27

N-4-(beta-cinamoilamido-etil)benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1.665 Se disuelve una muestra de 4,7 g de N-4-(beta-cinamoilamido-etil)benzolsulfonil-N'-ciclohexil-tiourea, obtenida a partir de 4-(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonamida y isotiocianato de ciclohexilo, punto de fusión 175 a 176°C, en lejía sódica 1N en exceso, se añade un exceso de peróxido de hidrógeno al 3% y se calienta brevemente sobre el baño de vapor. Después de enfriar, se filtra para separar el azufre precipitado, se clarifica con carbón y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido.

1.670 La N-4-(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea obtenida con buen rendimiento funde a 183-184°C después de recristalizar desde metanol.

30 4997



28 MAR 1965

Ejemplo 28

N-4-(beta-cinamoil-amido-etil)benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

1.675 4,6 g de N-4-(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-isourea (éter metílico), obtenido a partir de la tiourea empleada como material de partida según el Ejemplo 4, por reacción con óxido de mercurio en metanol a 60°C, punto de fusión 133 a 135°C desde metanol se calientan durante algunos minutos.

1.680 sobre el baño de vapor con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. La masa untuosa al principio se solidifica y se hace pronto cristalina. Después de filtrar con aspiración y recrystalizar desde metanol, funde a 183-184°C la N-4-(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea obtenida.

1.685 Ejemplo 29

N-4-(gamma-fenacetamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

1.690 18 g de 4-(gamma-fenacetamido-propil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 167°C) reciben la adición de 110 ml de acetona y 27 ml de lejía sódica 2N y se enfrían a 0°-5°C. Con agitación, se añaden a gotas a esta temperatura 7 g de isocianato de ciclohexilo. Después de terminada la adición a gotas, se sigue agitando durante 3 horas y entonces, retirando el baño de hielo, se deja subir la temperatura a 20° C. Se acidifica la solución de reacción, se elimina la acetona en el vacío a la temperatura ambiente y se extrae el residuo con amoníaco al 1%. El extracto es acidificado, el precipitado resulta es filtrado con succión y recrystalizado desde etanol/agua (punto de fusión 156°C).

De modo análogo se obtienen:

1.700 N-4-(gamma-fenacetamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-n-butyl-urea de punto de fusión 167 a 168°C (desde etanol),

30



1965

20

- N- $\overline{4}$ -(beta-fenacetamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea de punto de fusión 178°C (desde etanol),
- 1.705 N- $\overline{4}$ -(beta-fenoxiacetamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 181°C (desde metanol),
- N- $\overline{4}$ -(gamma-fenoxiacetamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 161°C (desde etanol),
- N- $\overline{4}$ -(beta-fenoxiacetamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butil-urea de punto de fusión 149°C (desde etanol),
- 1.710 Ejemplo 30  
N- $\overline{4}$ -(fenoxiacetamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.  
32 g de 4-(fenoxiacetamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 177 a 178°C), obtenida a partir de 4-aminometil-benzolsulfonamida y cloruro de fenoxiacetilo) se ponen en suspensión en
- 1.715 200 ml de acetona. Se les añade una solución de 4 g de hidróxido sódico en 60 ml de agua y se añaden a gotas a la solución transparente obtenida, con agitación a temperatura ambiente, 12,5 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 2 horas, se le añade agua y ácido clorhídrico a la carga desde la cual se
- 1.720 ha separado ya el producto de la reacción, y se filtra con succión. La N- $\overline{4}$ -(fenoxiacetamido-metil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, después de recristalización desde metanol/dimetilformamida, funde a 170-172°C.  
De modo análogo se obtienen:
- 1.725 N- $\overline{4}$ -(fenoxiacetamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-isopropil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 180 a 182°C.  
N- $\overline{4}$ -(fenoxiacetamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-isobutil-urea de punto de fusión 140 a 142°C.
- Ejemplo 31
- 1.730 N- $\overline{4}$ -(beta-(4-metoxi-fenilacetamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

30 4997



1.735 17,4 g de 4- $\beta$ -(4-metoxi-fenilacetamido)-etil-benzosulfonamida (punto de fusión 134 a 135°C, obtenida a partir de 4-(beta-aminoetil)-benzosulfonamida y cloruro de p-metoxifenilacetilo) se añaden a 200 ml de acetona y se les añade la solución acuosa de 2 g de hidróxido sódico. Se añade todavía tanta agua que se produzca una solución aproximadamente transparente, se añaden a gotas con agitación 6,5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 2 horas. La solución turbia producida se filtra con succión, el filtrado recibe la adición de agua y ácido clorhídrico y el producto aislado se recristaliza desde etanol. La N-4-(beta-(4-metoxi-fenilacetamido)-etil)-benzosulfonil-N'-ciclohexil-urea funde a 166-168°C.

De modo análogo se obtienen:

1.745 N-4-(beta-(4-metoxi-fenilacetamido)-etil)-benzosulfonil-N'-butil-urea de punto de fusión 131 a 133°C,  
N-4-(4-metoxi-fenilacetamidometil)-benzosulfonil-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 192 a 194°C,  
N-4-(4-metoxi-fenilacetamidometil)-benzosulfonil-N'-butil-urea de punto de fusión 171 a 173°C.

Ejemplo 32

N-4-(fenoxiacetamidometil)-benzosulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1.755 19 g de N-4-(fenoxiacetamidometil)-benzosulfonil-metil-uretano (punto de fusión 163 a 165°C), obtenido a partir de 4-(fenoxiacetamidometil)-benzosulfonamida y éster metílico de ácido clorofórmico en presencia de carbonato potásico en acetona) se calientan en el baño de aceite con 5 g de ciclohexilamina hasta que se obtenga una fusión transparente (punto de fusión 150 a 160°C), de la cual escapa el metanol. Se mantiene la temperatura a 140 a 150°C, se enfría después de terminada la reacción y se recristaliza el producto de la reacción desde metanol/dimetilfor

30 4997



1965

20

mamida. La N-4-(fenoxiacetamido-metil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea funde a 170 a 172°C.

Ejemplo 33

1.765 N-4-(fenoxiacetamidometil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

9 g de 4-(fenoxi-acetamidometil)-benzolsulfonil-urea (punto de fusión 169 a 171°C, obtenida a partir de 4-(fenoxi-acetamidometil)-benzolsulfonamida y cianato de potasio) se calientan en una mezcla de 300 ml de tolueno y 30 ml de monometilglicol con

1.770 1,65 g de ácido acético glacial y 2,8 g de ciclohexilamina durante 5 horas con agitación, a ebullición. A continuación se concentra en el vacío, se tritura el residuo con alcohol y se recristaliza el producto de reacción después de filtrar con succión desde metanol/dimetilformamida. La N-4-(fenoxi-acetamidometil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea funde a 170 - 172°C.

Ejemplo 34

N-4-(beta-cinamoilamido-etil)benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1.780 7,35 g de N-N-difenil-N'-ciclohexil-urea y 8,8 g de sal sódica de la 4-(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonamida se ponen en suspensión en 50 ml de dimetilformamida y se calientan con agitación durante 6 horas a 100°C. Se diluye después la solución transparente con algo de agua, se alcaliniza con lejía sódica diluída y se agita 2 veces con éter. La fase acuosa es filtrada sobre carbón y acidificada. La N-4-(beta-cinamoilamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea se filtra con succión y se recristaliza desde dimetilformamida/agua. Punto de fusión 182 a 184°C.

Ejemplo 35

N-4-(beta-3,5-dimetoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

1.790 18,2 g de 4-(beta-3,5-dimetoxi-benzamidoetil)-benzolsulfo



30 - 27

- 1.795 namida (punto de fusión 151-153°C, obtenida a partir de 4-(beta-amino-etil)-benzolsulfonamida y cloruro de 3,5-dimetoxi-benzoilo) reciben la adición, en 200 ml de acetona, de una solución de 2 g de hidróxido sódico en un poco de agua. Se añade más agua, hasta que se produzca una solución transparente, se añaden a gotas con agitación a la temperatura ambiente 6,5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Un precipitado ligero que se produce es filtrado con succión y el filtrado recibe la adición de agua y ácido clorhídrico. Se filtra con succión el producto precipitado y se recristaliza desde etanol/agua. La N-4-(beta-3,5-dimetoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea funde a 184-186°C.

De modo análogo se obtiene:

- 1.805 N-4-(beta-3,5-dimetoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 209-210°C.  
N-4-(beta-3,5-dimetoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-butil-urea de punto de fusión 178-180°C

De modo análogo, partiendo de 4-(3,5-dimetoxibenzamido-

- 1.810 metil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 189-191°C) se obtienen:  
N-4-(3,5-dimetoxi-benzamido-metil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 160-162°C.  
N-4-(3,5-dimetoxibenzamido-metil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 190-192°C.

1.815 Ejemplo 36

N-4-(3-metil-4-clorobenzamidometil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

12 g de 4-(3-metil-4-clorobenzamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 204°C) se disuelven en 110 ml de acetona y 18

30



- 1.820 ml de NaOH 2N y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas, con agitación de 5 g de isocianato de ciclohexilo, lentamente. Luego, se sigue agitando durante 3 horas y se deja que la temperatura suba al valor ambiente. Se acidifica con HCl 2N y se expulsa por destilación el disolvente a presión reducida. El residuo se extrae
- 1.825 trae con amoníaco al 1%, el extracto se acidifica y el precipitado se recristaliza desde etanol con adición de un poco de agua (punto de fusión 187°C).

De modo análogo se obtuvieron:

- 1.830 N-4-(3-metil-4-clorobenzamidometil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 180°C (desde etanol), a partir de la 4-(beta-3-metil-4-clorobenzamidoetil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 180-181°C):
- N-4-(beta-3-metil-4-clorobenzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-n-butilurea de punto de fusión 178°C (desde metanol/agua).
- 1.835 N-4-(beta-3-metil-4-clorobenzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 184°C (desde etanol/agua).
- N-4-(beta-3-metil-4-clorobenzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 191°C (desde etanol) a partir de la 4-(beta-3-cloro-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida de punto de fusión 159°C
- 1.840 N-4-(beta-3-cloro-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 209°C (desde etanol/agua) a partir de la 4-(gamma-3-cloro-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 145°C):
- 1.845 N-4-(gamma-3-cloro-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 151°C (desde metanol)
- N-4-(gamma-3-cloro-4-metilbenzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 168°C (desde etanol ).



30 4857

28 FEB 1965

1.850 a partir de la 4-(2,4-dimetilbenzamidometil)-benzolsulfonamida de punto de fusión 202°C:

N- $\overline{4}$ -(2,4-dimetilbenzamidometil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 197-199°C (desde etanol),

1.855 a partir de la 4-(beta-2,4-dimetilbenzamidoetil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 173°C),

N- $\overline{4}$ -(beta-2,4-dimetilbenzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 208°C (desde mucho etanol o desde dimetilformamida/agua)

1.860 N- $\overline{4}$ -(beta-2,4-dimetilbenzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 177°C (desde etanol)

a partir de la 4-(gamma-2,5-dimetilbenzamidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 141°C)

N- $\overline{4}$ -(gamma-2,5-dimetilbenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 184°C (desde etanol).

1.865 Ejemplo 37

N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -ciclohexil-urea

1.870 17,5 g de 4-(beta-2-metil-6-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 176-178°C) se calientan con agitación durante 1 hora a ebullición en 250 ml de acetona con 13,8 g de carbonato potásico finamente pulverizado. A continuación se añaden a gotas 6,3 g de isocianato de ciclohexilo y se agitan durante 6 horas a temperatura de ebullición. Se expulsa por destilación la acetona en el vacío, se recoge el residuo en unos 3 litros de

1.875 agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. El precipitado cristalino obtenido de N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-6-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -ciclohexil-urea se filtra con succión, se lava con agua y se disuelve en amoníaco al 1% pa-

30 4967



1965

20

1.880 ra ulterior purificación. Después de nueva filtración, se acidifica el filtrado obtenido y el cristalizado, después de filtrar con succión se recristaliza desde metanol. Punto de fusión 203-204°C.

De manera análoga se obtienen, a partir de:

1.885 4- $\beta$ -2-metil-6-cloro-benzamido-etil-benzolsulfonamida y 4-metil-ciclohexilisocianato, la N- $\beta$ -(2-metil-6-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 190-191°C (desde metanol).

Se obtuvieron de modo análogo:

1.890 N- $\beta$ -(3,5-dipropoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 172-174°C (desde metanol) por reacción de 4-(beta-3,5-dipropoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 185-187°C e isocianato de ciclohexilo, así como la N- $\beta$ -(3,5-dipropoxi-benzamido-etil)benzolsulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea desde la sulfonamida antes citada y 4-metil-ciclohexil-isocianato, punto de fusión 170-172°C (desde metanol), así como la N- $\beta$ -(3,5-dipropoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-n-butyl-urea a partir de la citada sulfonamida y de isocianato de butilo, punto de fusión 170-172°C (desde isopropanol)

1.900

Ejemplo 38

N- $\beta$ -(2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea

1.905

a) N- $\beta$ -(2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-tiourea

16,6 g de 4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 174-175°C) y 13,8 g de carbonato potásico se

30 4997



- calientan en 200 ml de acetona durante 2 horas con agitación y reflujo hasta ebullición. A continuación se añaden a gotas 7 g
- 1.910 de isotiocianato de ciclohexilo y se agita durante 16 horas a temperatura de ebullición. Después de concentrar en vacío, el residuo obtenido se disuelve en el baño de vapor en unos 3 litros de agua a 45°C. Se clarifica con carbón, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Para la ulterior purificación,
- 1.915 la N-[4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea se disuelve en amoníaco al 1% y, después de filtrar, se acidifica la solución con ácido clorhídrico. El cristalizado funde, después de filtrar con succión, secar y recrystalizar desde metanol, a 171-173°C.
- 1.920 b) N-[4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.
- 3,4 g de cloruro de mercurio se disuelven en 30 ml de agua. Con agitación, se añaden a gotas 12,5 ml de lejía sódica 2N. Al óxido de mercurio precipitado se le añaden 4,5 g de N-[4-(beta-
- 1.925 2,6-dimetilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea, disueltos en 20 ml de una mezcla de partes iguales de lejía sódica 1N y dimetilformamida a una temperatura de 40°C. Se agita durante dos horas y media a 40-50°C. El sulfuro de mercurio se filtra con succión y se lava con un poco de agua. El
- 1.930 filtrado se clarifica con carbón y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se obtiene un precipitado de N-[4-(2,6-dimetil-benzamido-etil)benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea que se filtra con succión, se lava con agua y se recrystaliza desde etanol. El punto de fusión es de 191-193°C.
- 1.935 c) N-[4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-iso-urea (éter metílico).

30 4997



2,5 g de óxido de mercurio se ponen en suspensión en 40 ml de metanol. Se calienta a 40°C y se añaden a continuación 4,73 g de N-4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil-tiourea, disueltos en 60 ml de metanol y 25 ml de dioxano. La suspensión se agita durante 5 horas a 40°C. Se filtra del sulfuro de mercurio producido y se precipita desde el filtrado, por inyección con agua, la N-4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil-isourea (eter metílico) como cristales. Funde, después de recristalizar desde acetato de etilo, a 136-138°C. La misma sustancia puede obtenerse por la reacción de cloruro del ácido 4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfónico y éter metílico de N-ciclohexil-isourea.

1.940  
1.945  
1.950 N-4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil-urea

3,7 g de N-4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil-isourea (eter metílico) se calientan con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 5 minutos sobre baño de vapor. La N-4-(beta-2,6-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil-urea precipitada se filtra con succión, se tritura con agua y se recristaliza desde etanol. Punto de fusión 191-193°C.

Ejemplo 39

1.955  
1.960 N-4-(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil-urea.

a) Acido N-4-(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil/7-N'-ciclohexil parabénico.

14,9 g de cloruro del ácido 4-(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfónico se calientan en 200 ml de benceno con 8

1.965



g de ácido ciclohexil-parabánico y 4 g de trietilamina durante 2 horas a reflujo hasta ebullición. Se obtiene primero una solución transparente y luego separación de cristales de ácido N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-parabánico. Después de reposo durante la noche se filtra con succión y se recristaliza desde una mezcla de metanol/dioxano. La sustancia obtenida funde a 211-213°C.

1.970

b) N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil urea.

1.975

5 g del derivado de ácido parabánico obtenido según a) se calientan durante 45 minutos sobre el baño de vapor en 50 ml de dioxano y 100 ml de lejía sódica 1N. Se obtiene una solución transparente que, después de terminado el calentamiento, recibe la adición de ácido clorhídrico diluido. Los cristales separados se filtran con succión. El punto de fusión de la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-6-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea así obtenida, después de recristalizar desde metanol, es de 203-204°C.

1.980

Ejemplo 40

1.985

N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-4-cloro-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea

1.990

41 g de N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 175-177°C) se ponen en suspensión en 50 ml de xilol y reciben la adición a gotas, a 70°C y con agitación, de 10 g de ciclohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130°C, iniciándose al cabo de poco tiempo la reacción con desprendimiento de metanol. Al cabo de 30 minutos, se enfría; la sulfonilurea formada precipita y se recristaliza desde dimetilformamida/agua. El punto de fusión de la N- $\overline{4}$ -(beta-

1.995

-2-metil-4-cloro-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-



urea es de 195-196°C.

De manera análoga se obtiene:

a partir del N-4-(beta-3,4-diclorobenzamido-etil)benzolsulfo  
nil7-metil uretano (punto de fusión 197-200°C)

2.000 la N-4-(beta-3,4-diclorobenzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-  
(4-etoxiciclohexil)-urea de punto de fusión 206 - 207,5°C  
(desde metanol)

Ejemplo 41

2.005 N-4-(beta-2-metil-4-cloro-benzamido-etil)benzolsulfonil7-N'-  
4-metil-ciclohexil)-urea.

Una mezcla de 9,9 g de N-4-(beta-2-metil-4-clorobenzamido  
etil)-benzolsulfonil7-urea (punto de fusión 194°C), 300 ml de  
tolueno, 30 ml de éter mono metílico de glicol, 1,65 g de ácido  
acético glacial y 3,2 g de 4-metilciclohexilamina, se calienta  
2.010 durante 5 horas en vacío y a reflujo. Se concentra la mezcla en  
vacío y se tritura el residuo con alcohol. La N-4-(beta-2-metil-  
4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metil-ciclohexil)-  
urea obtenida como producto bruto, se filtra con succión y, des-  
pués de recrystalizar desde dimetilformamida/agua, funde a 196-  
2.015 197°C.

Ejemplo 42

N-4-(beta-3,4-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclo  
hexil-urea.

2.020 16,6 g de 4-(beta-3,4-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfona  
mida (punto de fusión 190°C) reciben la adición, en 25 ml de le  
jía sódica 2N y 50 ml de acetona, a 0-5°C, con agitación de 6,5  
g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas  
se diluye con agua y algo de metanol, se filtra para separar lo no  
disuelto, se acidifica y se recrystaliza el precipitado obtenido



2.025 desde dimetilformamida/agua. El punto de fusión de la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dimetil-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, es de 194-195°C.

De modo análogo se obtienen:

2.030 N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dimetil-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 172-174°C (desde dimetilformamida/agua).

a partir de la 4-(beta-3,4-diclorobenzamido-etil)benzolsulfonamida (punto de fusión 171-172°C).

2.035 N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dicloro-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 187-189°C (desde dimetilformamida/agua)

N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dicloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 192-194°C (desde dimetilformamida/agua).

2.040 a partir de la 4-(beta-3-cloro-4-metil-benzamido-etil)benzolsulfonamida (temperatura de fusión 198-200°C)

N- $\overline{4}$ -(beta-3-cloro-4-metil-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 207-209°C (desde dimetilformamida/agua)

2.045 N- $\overline{4}$ -(beta-3-cloro-4-metil-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 200-202°C (desde dimetilformamida/agua),

a partir de la 4-(beta-2,6-dicloro-benzamido-etil)benzolsulfonamida (punto de fusión 182-184°C)

2.050 N- $\overline{4}$ -(beta-2,6-dicloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 206-207°C (desde dimetilformamida/agua),

N- $\overline{4}$ -(beta-2,6-dicloro-benzamido-etil) benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-

30 4897



- 2.055 urea de punto de fusión 189-191°C (desde dimetilformamida/agua),  
N- $\overline{4}$ -(beta-2,6-dicloro-benzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-me-  
til-ciclohexil)-urea de punto de fusión 180-181°C (desde metanol),  
a partir de la 4-(beta-2,5-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfona  
mida (temperatura de fusión 162°C)
- 2.060 N- $\overline{4}$ -(beta-2,5-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclo  
hexil-urea de punto de fusión 184-185°C (desde metanol)  
N- $\overline{4}$ -(beta-2,5-dimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-  
urea de punto de fusión 169-171°C (desde metanol)  
a partir de la 4-(beta-2,4-dicloro-benzamido-etil)-benzolsulfona  
mida de punto de fusión 162-164°C
- 2.065 N- $\overline{4}$ -(beta-2,4-dicloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclo  
hexil-urea de punto de fusión 197-198°C (desde dimetilformamida/  
agua).  
N- $\overline{4}$ -(beta-2,4-dicloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-  
urea de punto de fusión 186-188°C (desde dimetilformamida/agua);
- 2.070 a partir de la 4-(beta-3-cloro-4-metilbenzamido-etil)-benzolsulfo  
namida (punto de fusión 198-200°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3-cloro-4-metilbenzamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
butil-urea de punto de fusión 174-175°C (desde metanol/dimetilfor  
mamida) y la N- $\overline{4}$ -(beta-3-cloro-4-metilbenzamido-etil)-benzol  
sulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión
- 2.075 196-197°C (desde metanol/dimetilformamida);  
a partir de la 4-(beta-3,4-dimetilbenzamido-etil)benzolsulfona  
mida, de punto de fusión 190°C
- 2.080 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dimetilbenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-  
etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 177,5-179°C (des  
de metanol).

30 4997



1965

25

Ejemplo 43

N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea

- 2.085            18,8 g de 4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)benzolsulfonamida (punto de fusión 208-209°C) se agitan durante 1 hora junto con 13,8 g de carbonato potásico y 300 ml de acetona. Se calienta hasta ebullición de la acetona. A continuación se añaden a gotas, a la temperatura de ebullición de la acetona, 6,3 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 4 horas con ebullición. Se concentra al vacío, se disuelve el residuo obtenido en unos 2 litros de agua sobre el baño de vapor, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. El residuo obtenido se recoge en amoníaco acuoso al 1% y por acidificación del filtrado con ácido clorhídrico, se precipita de nuevo. La
- 2.090
- 2.095            N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil) benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea así obtenida, después de recristalización desde metanol/dioxano, funde a 197-199°C.

- De modo análogo se obtiene, a partir de la misma 4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida y de 4-metil-ciclohexil-isocianato, la
- 2.100            N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-4-metilciclohexil-urea de punto de fusión 202-204°C (desde metanol/dioxano),
- y, empleando isocianato de n-butilo, la
- 2.105            N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-n-butyl-urea de punto de fusión 203-205°C (desde metanol).

Ejemplo 44

N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-isobutil-urea.

- 2.110            13,6 g de cloruro de mercurio se disuelven en 120 ml de

30 4987



1965

- 2.115 agua. Con agitación, reciben la adición a gotas de 50 ml de lejía sódica 2N. Al óxido de mercurio precipitado se le añaden 18 g de N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-isobutil-tiourea (punto de fusión 124-126°C, obtenida a partir de beta-4-n-butoxi-benzamido-etil-benzolsulfonamida y isotiocianato de ciclohexilo, en presencia de carbonato potásico), disueltos en 80 ml de una mezcla a partes iguales de lejía sódica 1N y dimetilformamida a una temperatura de 40°C. Se sigue agitando durante dos horas y media a 40-50°C, se filtra con succión
- 2.120 el sulfuro de mercurio producido y se lava con poca agua. El filtrado es clarificado con carbón y acidificado con ácido clorhídrico diluido. Se obtiene un precipitado de N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil) benzolsulfonil-7-N'-isobutil-urea que se lava con agua y se recristaliza desde metanol. El punto de
- 2.125 fusión es de 210-212°C.

Ejemplo 45

N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

- 2.130 Una mezcla de 10 g de N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-urea (punto de fusión 219-220°C), 300 ml de monometiléter de glicol, 1,7 g de ácido acético glacial y 8,8 g de ciclohexilamina, se calienta a reflujo con agitación durante 5 horas. Se concentra la mezcla en vacío y se tritura el residuo con alcohol. La N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea obtenida como producto bruto se filtra con succión. El punto de fusión, después de recristalizar desde dimetilformamida/metanol es de 190-192°C.
- 2.135

Ejemplo 46

- 2.140 N-4-(beta-2-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

30 4997



20,5 g de 4-(beta-2-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsul  
fonamida (punto de fusión 180-183°) se ponen en suspensión en  
250 ml de acetona. Se añaden 13,8 g de carbonato potásico mo-  
lido y se calienta 1 1/2 horas a reflujo hasta ebullición.

2.145 Ahora se añaden a gotas 6,25 g de isocianato de ciclohexilo.  
Después de 7 1/2 horas de agitación posterior a temperatura de  
ebullición de la acetona, ésta es expulsada por destilación en  
el vacío. Se recoge el residuo en agua, se filtra para separar  
lo no disuelto, se clarifica con carbón y se acidifica el fil-

2.150 trado. La N-4-(beta-2-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfo-  
nil-N'-ciclohexil-urea bruta obtenida, después de recrystalizar  
desde metanol, funde a 175-177°.

De modo análogo, empleando la sulfonamida arriba citada  
y el isocianato de metilciclohexilo, se obtiene la N-4-(beta-  
2.155 2-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-4-metil-ciclo  
hexil-urea de punto de fusión 165-167°.

Ejemplo 47

N-4-(beta-2-hidroxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclo  
hexil-urea.

2.160 1 g de la N-4-(beta-2-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsul  
fonil-N'-ciclohexil-urea obtenida según el ejemplo 46 se di-  
suelve en unos 150 ml de metanol. Después de añadir esponja de  
paladio se agita la solución en un dispositivo de hidrogenación  
con hidrógeno. Después de terminada la absorción del hidrógeno,

2.165 la solución de reacción es filtrada para separar el catalizador  
y concentrada. La N-4-(beta-2-hidroxi-benzamido-etil)-benzol  
sulfonil-N'-ciclohexil-urea obtenida, después de recrystalizar  
desde metanol, funde a 191-193°C.



Ejemplo 48

2.170 N-4-(beta-2-carboxi-benzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

34,4 g de 4-(beta-ftalimido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 165-171°C) se disuelven en 500 ml de acetona. Se añaden 27,6 g de carbonato potásico molido y se calienta durante 1 hora con agitación y reflujo a ebullición. Ahora se añaden a gotas 12,5 g de isocianato de ciclohexilo. Después de calentar durante 6 horas a reflujo con agitación simultánea se expulsa la acetona de la mezcla de reacción por destilación y se disuelve el residuo en agua. Por acidificación con ácido clorhídrico se obtiene un precipitado que se disuelve de nuevo en amoníaco al 1%. Después de filtrar y acidificar, cristaliza la N-4-beta-2-carboxi-benzamido-alfa-metil-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea. El punto de fusión de la sustancia es de 170-171°C después de recrystalizar desde metanol (con desc.).

2.185 De modo análogo se obtiene, empleando 4-(beta-ftalimidoetil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 225-227°C) la N-4-(beta-2-carboxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 161-163°C (con desc.) así como, empleando la antes citada benzolsulfonamida e isocianato de isobutilo, la N-4-(beta-2-carboxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-isobutilurea de punto de fusión 145-146°C (con desc.).

2.190 Se obtiene el mismo compuesto si, en lugar de la ftalimida, se hace reaccionar en acetona con isocianato de isobutilo la 4-(beta-2-carboxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida, empleando un exceso de carbonato potásico.

De manera análoga se obtienen:  
a partir de la 4-(beta-2-carboxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonamida e isocianato de ciclohexilo, la



- 2.200 N-[4-(beta-2-carboxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión 117-118°C (desc.).  
a partir de la 4-(beta-2-carboxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzol sulfonamida e isocianato de 4-metil-ciclohexilo, la N-[4-(beta-2-carboxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de punto de fusión 109-110°C (desc.)

2.205 Ejemplo 49

N-[4-(beta-3-trifluorometil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

- 2.210 18,6 g de 4-(beta-3-trifluorometil-benzamido-etil)-benzol sulfonamida (punto de fusión 145-147°C, desde metanol), se disuelven en 25 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 6,3 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y algo de metanol, se filtra y se acidifica el filtrado. La N-[4-(beta-3-trifluorometil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea, que precipita en forma cristalizada, funde, después de recrystalizar desde metanol, a 160-162°C.

De manera análoga se obtienen:

- 2.220 N-[4-(beta-3-trifluorometil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea de punto de fusión 145-146°C (desde metanol),  
N-[4-(beta-3-trifluorometil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 176-177°C (desde metanol).

De manera análoga, se obtienen partiendo de:

- 2.225 4-(beta-4-cian-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 237-238°C, desde dimetilformamida/agua), la N-[4-(beta-4-cian-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 198°C (desde dimetilformamida/agua),



- N- $\overline{4}$ -(beta-4-cian-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea de punto de fusión 192-193°C (desde metanol) y la
- 2.230 N- $\overline{4}$ -(beta-4-cian-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 198-199°C (desde metanol), a partir de
- 4-(beta-4-trifluoro-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 216-217°C), la
- 2.235 N- $\overline{4}$ -(beta-4-trifluorometil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 205-206°C (desde dimetilformamida/agua) y la
- N- $\overline{4}$ -(beta-4-trifluorometil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 213-214°C (desde
- 2.240 dimetilformamida/agua)
- a partir de la
- 4-(beta-4-metilsulfonil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 238-240°C), la
- N- $\overline{4}$ -(beta-4-metilsulfonil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-
- 2.245 ciclohexil-urea de punto de fusión 212°C (desde dimetilformamida/metanol) y la
- trans N- $\overline{4}$ -(beta-4-metilsulfonil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 210-211°C (desde dimetilformamida/metanol),
- 2.250 a partir de la
- 4-(beta-4-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 242°C), la
- N- $\overline{4}$ -(beta-4-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 218°C (desde dimetilformamida/agua)
- 2.255 y la
- trans N- $\overline{4}$ -(beta-4-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-



- (4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 224° (desde dimetil formamida/agua).
- 2.260 A partir de la 4-(beta-3-trifluorometilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 145-147°C)
- la N-[4-(beta-3-trifluorometilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 181-182,5°C. (desde metanol);
- 2.265 a partir de la 4-(beta-4-metilsulfonilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 238-240°C)
- la N-[4-(beta-4-metilsulfonilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea de punto de fusión 190-191°C (desde metanol/dimetil formamida);
- 2.270 a partir de la 4-(beta-4-benciloxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 242°C),
- la N-[4-(beta-4-benciloxibenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea de punto de fusión 206-207°C (desde dimetilformamida/agua);
- 2.275 a partir de la 4-(beta-4-fenilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 281-283°C)
- la N-[4-(beta-4-fenilbenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 222°C (desc.) (desde metanol);
- a partir de la 4-(beta-4-terc.butil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 208°C)
- 2.280 la N-[4-(beta-4-terc.butil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 201-202,5°C (desde metanol),
- la N-[4-(beta-4-terc.butil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea de punto de fusión 160-161°C (desde metanol),
- la N-[4-(beta-4-terc.butil-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 190-191°C (desde metanol) y
- 2.285



30 1007 2

- la N-4-(beta-4-terc.butil-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 180-181°C; (desde metanol)
- 2.290 a partir de la 4-(beta-2-acetilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 213-215°C)
- la N-4-(beta-2-acetilbenzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 181°C (desc.) (desde metanol), y
- 2.295 la N-4-(beta-2-acetilbenzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 184-185°C (desde metanol);
- a partir de la 4-(4-metilmercaptobenzamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 195°C)
- la N-4-(4-metilmercaptobenzamidometil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 191-192°C (desde dimetilformamida/agua) y
- 2.300 la N-4-(4-metilmercaptobenzamidometil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 204-205°C (desde dimetilformamida/agua);
- 2.305 a partir de la 4-(beta-2-hidroxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 172-174°C)
- la N-4-(beta-2-hidroxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 204-206°C (desde metanol/dioxano),
- 2.310 la N-4-(beta-2-hidroxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-4-metilciclohexil-urea (trans) de punto de fusión 203-205°C (desde metanol) y
- la N-4-(beta-2-hidroxi-4-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-n-butil-urea de punto de fusión 171-173°C (desde etanol).

30 4997



2.315 Ejemplo 50

N-4-(beta-4-metilmercapto-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

40,8 g de N-4-(beta-4-metilmercapto-benzamido-etil)-benzol  
sulfonil-7-N'-metil-uretano (punto de fusión 195-197°C), desde  
2.320 dimetilformamida/agua) se ponen en suspensión en 50 ml de xileno  
y, a 70°C, con agitación, reciben la adición a gotas de 10 g  
de ciclohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130°C, ini-  
ciándose en breve tiempo la reacción con desprendimiento de me-  
tanol. Después de 1 hora se enfría. La sulfonilurea formada pre-  
2.325 cipita y se recristaliza desde dimetilformamida/agua. La N-4-  
(beta-4-metilmercapto-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclo-  
hexil-urea así obtenida funde a 212-213°C.

De modo análogo se obtiene  
la trans-N-4-(beta-4-metilmercapto-benzamido-etil)-benzolsul-  
2.330 fonil-7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 213°C  
(desde dimetilformamida/agua).

Ejemplo 51

N-4-(gamma-4-carboxi-benzamido-propil)benzolsulfonil-7-N'-ciclo-  
hexil-urea.

2.335 7 g de N-4-(gamma-4-carboxi-benzamido-propil)-benzolsulfona-  
mida (p. de f. 148-149°C) se disuelven en 100 ml de acetona y  
19,4 ml de lejía sódica 2N y, con agitación y enfriamiento  
(0-5°C) reciben la adición a gotas de 2,5 g de isocianato de  
ciclohexilo. Después de terminada la adición a gotas, se sigue  
2.340 agitando durante 3 horas y se deja subir entonces la temperatu-  
ra a 20°C. Entonces, se acidifica, se elimina la acetona en el  
vacío a temperatura ambiente y se extrae el residuo con amoníaco  
al 1%. La urea precipitada con ácido se recristaliza desde me-  
tanol y poca agua. Punto de fusión 163-164°C.

30 4997



2.345 Ejemplo 52

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

10 g de N-[4-(2-hidroxi-benzamido-metil)-benzolsulfonamida (p. de f. 184°)

2.350 se disuelven en 80 ml de acetona y 32,5 ml de lejía sódica 2N, se enfrían a 0-5°C y, con agitación, reciben la adición a gotas de 4,6 g de isocianato de metilciclohexilo. Durante 3 horas de agitación posterior, se deja subir la temperatura a 20°, se acidifica y se elimina la acetona en el evaporador de rotación a temperatura ambiente. El residuo se extrae

2.355 con amoníaco al 1%, el extracto se acidifica y se filtra con succión el precipitado. Se recristaliza desde etanol/agua y se obtienen cristales de punto de fusión 180-181°C.

De modo análogo se obtiene, partiendo de la

2.360 N-[4-(beta-2-hidroxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 207°), la

N-[4-(beta-2-hidroxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 193°C (desde etanol), la

N-[4-(beta-2-hidroxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 188° (desde etanol/agua), la

2.365 N-[4-(beta-2-hidroxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-n-butil-urea de punto de fusión 152° (desde isopropanol/agua), partiendo de la

N-[4-(beta-2-hidroxi-benzamido-propil)benzolsulfonamida (p. de f. 196°) la

2.370 N-[4-(beta-2-hidroxi-benzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 158° (desde etanol/agua),

partiendo de la

30 4997



2.375 N-4-(gamma-3-acetoxi-benzamido-propil)-benzolsulfonamida (p. de f. 137<sup>o</sup>), la

N-4-(gamma-3-hidroxi-benzamido-propil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 173-174,5<sup>o</sup>C (desde etanol/agua),

2.380 al paso que la obtención en medio alcalino realizó la antacetilación de los grupos hidroxi.

Ejemplo 53

N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-isobutil-urea.

2.385 3,8 g de N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-isobutil-isourea (éster metílico) (obtenido como producto bruto oleoso por reacción de N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil-7-N'-isobutil-tiourea con óxido de mercurio en metanol) se calientan con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 10 minutos en el baño de vapor. Se enfría, se diluye con agua y se filtra con succión la N-4-(beta-4-n-butoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-isobutil-urea que, después de recrystalizar desde metanol, funde a 210-212<sup>o</sup>C.

2.390

Ejemplo 54

2.395 N-4-(beta-2,4,6-trimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

2.400 11,3 g de 4-(beta-2,4,6-trimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 193-195<sup>o</sup>C), obtenida a partir de cloruro de 2,4,6-trimetil-benzoilo y 4-(beta-amino-etil)-benzolsulfonamida) se calientan con 9,2 g de carbonato potásico en 100 ml de acetona con agitación a ebullición. A ello se añaden a gotas 4,2 g de isocianato de ciclohexilo y se agita durante 3 horas a temperatura de ebullición. La carga es concentrada a continuación

30 4997



2.405 en el vacío, el residuo es disuelto en agua, la solución es filtrada y acidificada con ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado es reprecipitado desde amoníaco al 1% y recristalizado desde metanol. La N- $\overline{4}$ -(beta-2,4,6-trimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea funde a 214-216°C.

De modo análogo se obtienen:

2.410 la N- $\overline{4}$ -(beta-2,4,6-trimetil-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 206-208°C  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2,4,6-trimetil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-n-butyl-urea de punto de fusión 210-212°C.

De modo análogo se obtienen:

2.415 a partir de la 4-(beta-3,4,5-trimetoxibenzamido-etil)-benzolsulfonamida de punto de fusión 170-172°C.  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4,5-trimetoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea de punto de fusión 180-181°C (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4,5-trimetoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-butyl-urea de punto de fusión 165-167°C (desde metanol),  
2.420 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4,5-trimetoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 208-209°C (desde metanol/dimetilformamida) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4,5-trimetoxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 205-206,5°C  
2.425 (desde metanol).

De manera análoga se obtienen además

a partir de la N-4(beta-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 176°C), la  
2.430 N- $\overline{4}$ -(beta-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea (punto de fusión 215°C) (desde acetona/agua),  
partiendo de la N-4(gamma-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzol



1965

- sulfonamida (punto de fusión 181-183°C),  
La N- $\overline{4}$ -gamma-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -  
N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 166°C (desde  
2.435 etanol/agua).  
Ejemplo 55  
N- $\overline{4}$ -(beta-N-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-  
urea.  
15,9 g de 4-(beta-N-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonamida  
2.440 (p. de f. 184-185,5°C, desde metanol) se ponen en suspensión en  
25 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y, a 0-5°C, con agi-  
tación, reciben la adición a gotas de 6,5 g de isocianato de  
ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas a temperatura am-  
biente, se diluye con agua, se filtra y se acidifica el filtra-  
do, La N- $\overline{4}$ -(beta-N-metil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
2.445 ciclohexil-urea que se obtiene en forma cristalizada, después  
de recristalizar desde dimetilformamida/agua, funde a 199-200°C.  
De manera análoga se obtienen:  
la N- $\overline{4}$ -(beta-N-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-  
2.450 ciclohexil)-urea de punto de fusión 172-174°C (desde dimetilforma  
mida/agua).  
De manera análoga, partiendo de la 4-(beta-N-metil-4-cloro-  
benzamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 198-199°C, desde  
metanol), se obtienen  
2.455 la N- $\overline{4}$ -(beta-N-metil-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
ciclohexil-urea de p. de f. 164-166°C (desde dimetilformamida/  
agua) y la  
N- $\overline{4}$ -(beta-N-metil-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea, (trans) (p. de f. 187-188°C) (desde  
2.460 metanol/dimetilformamidas.)  
De manera análoga, partiendo de la 4-(beta-N-metil-3-metil-



1965

benzamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 146<sup>o</sup> desde metanol/  
agua) se obtienen

2.465 la N-4-(beta-N-metil-3-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil-  
N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 142-144,5<sup>o</sup>C (desde meta-  
nol) y

la N-4-(beta-N-metil-3-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil-  
N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 155-  
157<sup>o</sup>C (desde metanol).

2.470 De manera análoga se obtienen, partiendo de la 4-(N-metil-  
benzamido-metil)-benzolsulfonamida (p. de f. 197<sup>o</sup>C (desde meta-  
nol/dimetilformamida)

la N-4-(N-metil-benzamido-metil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-  
urea de punto de fusión 179-181<sup>o</sup>C (desde dimetilformamida/agua) y

2.475 la N-4-(N-metil-benzamido-metil)-benzolsulfonil-N'-(4-metilci-  
clohexil)-urea de punto de fusión 137-138<sup>o</sup>C (desde metanol).

De manera análoga se obtiene, partiendo de la 4-(N-metil-  
4-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonamida (p. de f. 144<sup>o</sup>, desde  
alcohol),

2.480 la N-4-(N-metil-4-clorobenzamido-metil)-benzolsulfonil-N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) (de p. de f. 199-201<sup>o</sup>C) (desde  
metanol)

2.485 De manera análoga se obtiene, partiendo de la 4-(beta-N-  
bencil-4-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 174-175<sup>o</sup>C  
desde metanol),

la N-4-(beta-N-bencil-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclo-  
hexil-urea de punto de fusión 135-137<sup>o</sup>C (desc.) (desde metanol)

Ejemplo 56

2.490 N-4-(beta-3,5-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)

18,1 g de 4-(beta-3,5-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzol



1965

2.495 sulfonamida (p. de f. 172°C) se disuelven en 25 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y, con agitación, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 7 g de 4-metilciclohexilisocianato (trans). Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con metanol y algo de dimetilformamida, se filtra, se añade agua al filtrado y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La N-4-(beta-3,5-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea obtenida en forma cristalizada se filtra con succión y se recristaliza desde metanol, p. de f. 188-190°C.

De manera análoga se obtiene:

la N-4-(beta-3,5-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 162-163°C (desde metanol).

2.505 De manera análoga se obtienen, partiendo de la 4-(beta-3,4-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 150-151°C) la N-4-(beta-3,4-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 176-177,5°C (desde metanol) y 2.510 la N-4-(beta-3,4-dimetilfenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 184-185,5°C (desde metanol),

partiendo de la 4-(beta-2,4-diclorofenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 147°C)

2.515 la N-4-(beta-2,4-diclorofenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 156-158°C (desde metanol) y la N-4-(beta-2,4-diclorofenoxiacetamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 173-174°C (desde metanol),

2.520 partiendo de la 4-(beta-2-metil-4,6-dicloro-fenoxiacetamido-



1965

- etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 85°C)
- la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-4,6-dicloro-fenoxiacetamido-etil)-benzolsul  
fonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. de f. 189-190,5° (desde metanol),  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-4,6-dicloro-fenoxiacetamido-etil)-benzolsul  
2.525 fonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 173-175°C  
(desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metil-4,6-diclorofenoxiacetamido-etil)-benzolsul  
fonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 180-180,5°  
(desde metanol),
- 2.530 partiendo de la 4-(beta-3,4-diclorofenilacetamido-etil)-benzolsul  
fonamida (p. de f. 132-134°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-diclorofenilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
ciclohexil-urea de p. de f. 192-194°C (desde dimetilformamida/  
agua) y
- 2.535 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-diclorofenilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 178-179°C (desde  
dimetilformamida/agua),  
partiendo de la 4-(beta-3,4-dimetoxifenilacetamido-etil)-benzolsul  
fonamida (p. de f. 158-160°),
- 2.540 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dimetoxifenilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
ciclohexil-urea de p. de f. 174-176°C (desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-dimetoxifenilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 161-163°C (desde  
metanol/dimetilformamida)
- 2.545 partiendo de la 4-(beta-3,4-diclorocinamoilamido-etil)-benzolsul  
fonamida (p. de f. 201-203°C)  
la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-diclorocinamoilamido-etil)benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-  
ciclohexil-urea de p. de f. 203-204°C (desde dimetilformamida/  
agua) y
- 2.550 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-diclorocinamoil-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-



30 40 27

metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 196-198°C (desde dimetilformamida/agua).

Ejemplo 57

2.555 N-4-(beta-<alfa,alfa-dietil-4-clorofenilacetamido>-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans).

15 g de 4-beta-(alfa,alfa-dietil-4-clorofenilacetamido)-etil-7-benzolsulfonamida (p. de f. 118-119°C, desde alcohol/agua) se disuelven en 18,4 ml de NaOH 2N y 35 ml de acetona y, con agitación, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 5,4 g de isocianato de 4-metilciclohexilo (trans). La mezcla de reacción se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y metanol, y se separa por filtración de la materia no disuelta. La N-4-(beta

2.560 <-alfa,alfa-dietil-4-cloro-fenilacetamido>-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) obtenida en forma cristalizada por acidificación del filtrado, funde a 190-191°C después de recristalización desde dimetilformamida/agua.

Asimismo se obtuvo:

2.570 N-4-(beta-<alfa,alfa-dietil-4-clorofenilacetamido>-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(ciclohexil)-urea de p. de f. 189-191°C (desde dimetilformamida/agua).

De manera análoga se obtuvieron, partiendo de 4-beta-(alfa,alfa-dietilfenilacetamido)-etil-7-benzolsulfonamida (p. de f. 134-136°C)

2.575 la N-4-(beta-<alfa,alfa-dietilfenilacetamido>-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 198-198,5°C (desde metanol) la N-4-(beta-<alfa,alfa-dietilfenilacetamido>-etil)-benzolsulfonil-7-N'-butil-urea de p. de f. 150-152°C (desde metanol) y la N-4-(beta-<alfa,alfa-dietilfenilacetamido>-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 170-172°C (desde



30 4997 2

965

- 2.580 metanol),  
partiendo de la 4-(beta-< gamma-fenilvaleramido > -etil)-benzolsul  
fonamida (p. de f. 105°C)  
la N-4-(beta-< gamma-fenilvaleramido > -etil)-benzolsulfonil7-N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 141-143°C (desde  
2.585 metanol),  
partiendo de la 4-< beta-(alfa-bencilbutiramido)-etil > -benzolsul  
fonamida (p. de f. 132-134°C, desde metanol/agua),  
la N-4-(beta-< alfa-bencilbutiramido > -etil)-benzolsulfonil7-N'-  
ciclohexil-urea de p. de f. 172-174°C (desde metanol)  
2.590 la N-4-(beta-< alfa-benzilbutiramido > -etil)-benzolsulfonil7-N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 187-188°C (desde  
metanol) y  
la N-4-(beta-< alfa-bencilbutiramido > -etil)-benzolsulfonil7-N'-  
(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 168-170°C  
2.595 (desde metanol);  
a partir de la 4-(alfa, alfa-dietilfenilacetamido-metil)-benzol  
sulfonamida (punto de fusión 128-129°C)  
la N-4-(alfa, alfa-dietilfenilacetamidometil)-benzolsulfonil7-N'-  
ciclohexil-urea de punto de fusión 184-185°C (desde dimetilforma  
2.600 mida/agua),  
la N-4-(alfa, alfa-dietilfenilacetamido-metil)-benzolsulfonil7-  
N'-butil-urea de punto de fusión 160°C (desde metanol) y  
la N-4-(alfa, alfa-dietilfenilacetamido-metil)-benzolsulfonil7-N'-  
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 202-203°C  
2.605 (desde dimetilformamida/agua);  
partiendo de la 4-(beta-< 3-metoxi-alfa, alfa-dietil-fenilacetami  
do > -etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 129°C)  
la N-4-(beta-< -3-metoxi-alfa, alfa-dietil-fenilacetamido- > -etil)  
-benzolsulfonil7-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 191-193°C



3 4997

2.610 (desde etanol/agua)  
la N-4-(beta- $\langle$ -3-metoxi-alfa,alfa-dietil-fenilacetamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 151-153°C (desde etanol/agua).

De modo análogo se obtienen:

2.615 partiendo de 4-beta-(beta-metil-beta-fenilbutiramido)-etil7-benzolsulfonamida (punto de fusión 133-135°C) (desde metanol diluido)

la N-4-(beta- $\langle$ beta-metil-beta-fenilbutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 157,5-159,5°C

2.620 (desde metanol diluido), y

la N-4-(beta- $\langle$ beta-metil-beta-fenilbutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil7-N'-4-metil-ciclohexil-urea de punto de fusión 194-196°C (desde metanol diluido) y

2.625 la N-4-(beta- $\langle$ beta-metil-beta-fenilbutiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil7-N'-butil-urea de punto de fusión 134-136°C (desde metanol diluido).

Ejemplo 58

N-4-(beta- $\langle$ alfa-fenil-beta-metil-butiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea.

2.630 18 g de 4-(beta- $\langle$ alfa-fenil-beta-metil-butiramido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonamida, punto de fusión 163-165°C (desde metanol diluido) se disuelven en 250 ml de acetona. Después de añadir 13,8 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se calienta durante 1 hora con agitación y reflujo a ebullición.

2.635 Después de añadir 6,25 g de isocianato de ciclohexilo se continúan la agitación y el calentamiento durante 8 horas. Se destila luego el disolvente y se recoge el residuo en agua. Por acidificación de la solución filtrada, se obtiene un precipitado cristalizado de N-4-(beta- $\langle$ alfa-fenil-beta-metil-butiramido $\rangle$

30 4997



1965

2.640 -etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea. La sustancia funde, después de recristalizar desde metanol diluido, a 176-178°C.

De igual manera se obtiene, partiendo de la misma sulfonamida, empleando isocianato de 4-metil-ciclohexilo (trans), la N-[4-(beta < alfa-fenil-beta-metil-butiramido > -etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 224-226°C (desde metanol diluido) y, empleando isocianato de n-butilo, la N-[4-(beta < alfa-fenil-beta-metil-butiramido > -etil)-benzolsulfonil]-N'-n-butil-urea de punto de fusión 137-139°C (desde éster acético).

2.650 De manera análoga se obtienen, partiendo de 4-(beta < beta-metil-beta-fenil-butiramido > -etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 133-135°C)

la N-[4-(beta < -beta-metil-beta-fenil-butiramido > -etil)-benzolsulfonil]-N'-butil-urea de punto de fusión 134-136°C (desde metanol diluido),

2.655 la N-[4-(beta < beta-metil-beta-fenil-butiramido > -etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 157,5-159,5°C (desde metanol diluido) y

la N-[4-(beta < beta-metil-beta-fenil-butiramido > -etil)-benzolsulfonil]-N'-4-metil-ciclohexil-urea (trans) de punto de fusión 194-196°C (desde metanol diluido);

2.660 a partir de la 4-(beta-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 176°C)

la N-[4-(beta-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 215°C (desde acetona/agua);

2.665 a partir de la 4-(gamma-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 181-183°C)

la N-[4-(gamma-3,4,5-trimetoxibenzamidopropil)-benzolsulfonil]-



2.670 N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 166°C (desde etanol/agua).

Ejemplo 59

N-4-(beta-benzofenon-4-carbonamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea

2.675 11,5 g de 4-(beta-benzofenon-4-carbonamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 240-242°C) se disponen con 8 g de carbonato potásico finamente pulverizado en 100 ml de acetona. Se agita y se calienta a reflujo a ebullición. Después de 1 hora, se añaden a gotas con más agitación y calentamiento 3,6 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 4 horas a temperatura de ebullición de la acetona. La acetona se expulsa por destilación en el vacío, el residuo obtenido se trata con agua y ácido clorhídrico. La papilla cristalina obtenida se filtra con succión y se lava con agua. Se obtiene con buen rendimiento la N-4-(beta-benzofenon-4-carbonamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea como producto bruto. Después de recrystalizar desde metanol/dioxano, la sustancia funde a 222-224°C.

2.685 De modo análogo se obtiene, a partir de la citada benzolsulfonamida empleando 4-metil-ciclohexil-isocianato, la N-4-(beta-benzofenon-4-carbonamido-etil)-benzolsulfonil-N'-4-metil-ciclohexil-urea de punto de fusión 217-219°C (desde metanol/dioxano).

Ejemplo 60

N-4-(alfa-etil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea.

2.695 16,6 g de 4-(alfa-etil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 185-187°C), obtenida a partir de (beta-fenilbutil)-amida del ácido benzoico por reacción con ácido clorosulfónico y tratamiento subsiguiente con amoníaco) se disuelven en



25 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y a 0-5°C reciben la adición a gotas de 6,5 g de isocianato de ciclohexilo. Se agita durante 2-3 horas, se diluye con agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado se filtra con succión y se recristaliza desde metanol. Punto de fusión 189-190°C.

De manera análoga se obtiene:

- 2.705 la N- $\overline{4}$ -(alfa-etil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 184°C (desde metanol);  
a partir de la 4-(alfa-etil-beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 177°C)
- 2.710 la N- $\overline{4}$ -(alfa-etil-beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 201,5-203°C (desde metanol/dimetilformamida),  
la N- $\overline{4}$ -(alfa-etil-beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 206-207°C (desde metanol/dimetilformamida) y
- 2.715 la N- $\overline{4}$ -(alfa-etil-beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 205-207°C (desde dimetilformamida/agua);  
a partir de la 4-(alfa,alfa-dimetil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 213-216°C)
- 2.720 la N- $\overline{4}$ -(alfa,alfa-dimetil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 195-197°C (desde metanol) y  
la N- $\overline{4}$ -(alfa,alfa-dimetil-beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-4-metil-ciclohexil-urea (trans) de punto de fusión 190-191°C;
- 2.725 a partir de la 4-(delta-benzamidobutil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 193°C)



1965

la N- $\overline{4}$ -(delta-benzamidobutil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 173°C (desde metanol/agua).

Ejemplo 61

2.730 N- $\overline{4}$ -(beta-benzolsulfonilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

15,3 g de 4-(beta-benzolsulfonilacetamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 184-187°C) se ponen en suspensión en 20 ml de lejía sódica 2N y 40 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 5,5 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y metanol, se filtra y se acidifica el filtrado. La N- $\overline{4}$ -(beta-benzolsulfonilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea que se obtiene en forma cristalizada, después de recristalización desde metanol, funde a 187-188°C.

2.740

De modo análogo se obtienen:

la N- $\overline{4}$ -(beta-benzolsulfonilacetamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-4-metil-ciclohexil-urea (trans) de punto de fusión 193-194°C (desde metanol/dimetilformamida);

2.745

a partir de la 4- $\overline{\beta}$ -(beta-benzolsulfonil-propionamido)-etil $\overline{7}$ -benzolsulfonamida (punto de fusión 128°C)

la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-benzolsulfonil-propionamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 193-194°C (desde metanol) y

2.750

la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ beta-benzolsulfonil-propionamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 188-189,5°C (desde metanol).

Ejemplo 62

2.755

N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-metoxipropil)-urea.



1965

- 2.760 6 g N-4-(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil-7-uretano (punto de fusión 76°, obtenido por reacción de 4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonamida y éster etílico de ácido clorofórmico en acetona) se calientan en 35 ml de dioxano y 1,4 g de metoxipropilamina con agitación hasta ebullición, hasta que sea expulsada por destilación la cantidad esperada de metanol. Se concentra al vacío hasta la mitad, se disuelve el residuo en amoníaco al 1%, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico.
- 2.765 El producto bruto obtenido se recristaliza desde etanol/agua (punto de fusión 153°C)
- De modo análogo se preparó la N-4-(beta-benzamidopropil)-benzolsulfonil-7-N'-furfuril-urea de punto de fusión 170°C (desde etanol/agua).
- 2.770 Ejemplo 63  
N-4-cloro-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans).
- 2.775 10 g de 4-cloro-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 193-195°C, a partir de 2-(beta-benzamidoetil)-clorobenzol por reacción con ácido clorosulfónico y tratamiento subsiguiente con amoníaco) se disuelven en 14,8 ml de lejía sódica 2N y 30 ml de acetona y, a 0-5°C, con agitación, reciben la adición a gotas de 4,3 g de isocianato de 4-metilciclohexilo (trans). Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y
- 2.780 metanol, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La urea obtenida se filtra con succión y, después de recristalización desde dimetilformamida/agua, funde a 179-180°C.



1965

De modo análogo se obtiene:

- 2.785 la N-4-cloro-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 106-108°C (desc., contiene 1 H<sub>2</sub>O) desde metanol;  
a partir de la 4-cloro-3-(benzamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 163-165°C)
- 2.790 la N-4-cloro-3-(benzamidometil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 180°C (desde metanol) y  
la N-4-cloro-3-(benzamidometil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 182-183°C (desde metanol/agua);  
a partir de la 2,4,6-trimetil-3-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 198-200°C)
- 2.795 la N-2,4,6-trimetil-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 197-198°C (desde dimetilformamida/agua),
- 2.800 la N-2,4,6-trimetil-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-butil-urea de punto de fusión 209-211°C (desde dimetilformamida/agua)  
la N-2,4,6-trimetil-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 209-210°C (desde dimetilformamida/agua) y
- 2.805 la N-2,4,6-trimetil-3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil7-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 197-199°C (desde dimetilformamida/agua);  
a partir de la 4-cloro-3-(4-clorobenzamidometil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 130°C, desc.)
- 2.810 la N-4-cloro-3-(4-clorobenzamidometil)-benzolsulfonil7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 210-211°C (desde dimetilformamida/agua).

39 4007



Ejemplo 64

2.815 N- $\overline{4}$ -(beta-4-fenil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

3,2 g de N- $\overline{4}$ -(beta-aminoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea se disuelven en 5 c.c. de lejía sódica 2N; se les añaden a gotas 2,2 g de cloruro de ácido p-difenil-carboxílico y se calienta durante 5 horas a 40°C. El producto de la reacción se filtra entonces con succión, se lava con éter y se disuelve en amoníaco diluido, después de la filtración, se precipita con ácido clorhídrico diluido. Rendimiento, 85%; punto de fusión 226-227°C.

2.825 Ejemplo 65

N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ alfa-fenilmercapto-acetamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

El compuesto, análogamente al Ejemplo 64, se prepara a partir de N- $\overline{4}$ -(beta-aminoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea y cloruro de fenilmercaptoacetilo. Punto de fusión, 148-149°C después de recristalizar desde alcohol.

De manera análoga se obtiene:

la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ alfa-fenil-ciclopentan-carbonamido $\rangle$ -etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea. Punto de fusión 113-115°C después de recristalizar desde alcohol.

2.835 Ejemplo 66

N- $\overline{3}$ -(beta-benzoamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

Una solución de 6,5 g de cianuro de 3-sulfamil-bencilo en 400 ml de ácido acético glacial se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente con esponja de paladio como catalizador. Después de 1 hora aproximadamente, está absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. El filtrado separado del catalizador, se eva-

394997



1965

2.845 pora a sequedad en el vacío, el residuo siruposo se disuelve en 200 ml de agua, se neutraliza con lejía sódica y luego recibe la adición de 2 moles de NaOH (calculados sobre la sulfonamida empleada). Un pequeño enturbiamiento se elimina con carbón animal. A continuación, con agitación, se añade a gotas cloruro de benzofilo (un exceso aproximado del 10%. Después de 2 horas, el precipitado cristalino se pone en solución por adición de lejía sódica 2N y la 3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida se hace precipitar ajustando el pH a 9. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca en el vacío. Rendimiento, 85% del teórico. Punto de fusión, 159-160°C.

2.855 La sulfonamida así obtenida es hecha reaccionar, en solución acuoso-acetónica, en presencia de lejía sódica, con isocianato de ciclohexilo en exceso. Con la elaboración usual, se recuperó un 31% de sulfonamida de partida y se obtuvo la N- $\beta$ -(beta-benzoamido-etil)-benzolsulfonil- $\gamma$ -N'-ciclohexil-urea como producto conteniendo agua de cristalización. Punto de fusión 115°C con desc. La sustancia contiene aproximadamente 1,5% de agua de cristalización y es unitaria desde el punto de vista cromatográfico sobre papel.

2.860 De manera análoga se obtuvieron:  
partiendo de la 3-(beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 178-179°C)  
2.865 la N- $\beta$ -(beta-4-clorobenzamidoetil)-benzolsulfonil- $\gamma$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 118°C (desc.) con un contenido de agua de cristalización de 1,2% aprox.;

2.870 a partir de la 3-(beta-3,4-diclorobenzamidoetil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 144-145°C)  
la N- $\beta$ -(beta-3,4-diclorobenzamido-etil)-benzolsulfonil- $\gamma$ -N'-ciclo

33 4997



1965

- hexil-urea de punto de fusión 130-135°C (desc.) con un contenido de agua de cristalización de 2,3% aproxi.;
- a partir de la 3-(beta-3-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonamida
- 2.875 (punto de fusión 147-148°C)  
la N- $\zeta$ -(beta-3-fluorobenzamido-etil)-benzolsulfonil $\zeta$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 127-129°C desde etanol;
- a partir de la 3-(beta-3-metilbenzamidoetil)-benzolsulfonamida (punto de fusión 149-150°C)
- 2.880 la N- $\zeta$ -(beta-3-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil $\zeta$ -N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 105-107°C con descomposición con un contenido de agua de cristalización de 0,9%.
- Ejemplo 67
- 2.885 N- $\zeta$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\zeta$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea.
- 30,4 g de la 3-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida obtenida según el Ejemplo 66, se disuelven en 1 litro de acetona. Después de añadir 41 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 14 ml de éster etílico de ácido clorofórmico, se calienta durante 6 horas a reflujo.
- 2.890 Después de enfriar, se añaden 200 ml de agua y se decanta la capa superior acuoso-acetónica. La acetona es expulsada por evaporación en el vacío, el residuo se diluye con 600 ml de agua y la solución obtenida se ajusta a pH 8,5 con ácido clorhídrico diluido. Se deja reposar durante algunas horas y se
- 2.895 filtra con succión la sulfonamida de partida separada por cristalización. El N- $\zeta$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\zeta$ -etiluretano que, al acidificar el filtrado, (pH 4), se separa en forma de masa viscosa, se recoge en cloruro de metileno, la solución obtenida se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad en el vacío. El residuo (33 g) se disuelve en una
- 2.900

33 4997



1965

mezcla de 500 ml de toluol y 100 ml de dimetilformamida y, después de añadir 11,2 g de trans-4-metil-ciclohexilamina se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se extrae con 500 ml de lejía sódica 0,5N y luego una vez con 250 ml de lejía sódica 0,5N. Los extractos reunidos se lavan una vez con éter y se ajustan a pH 8,5 con ácido clorhídrico diluido. Se separa de una pequeña cantidad de un precipitado viscoso y se ajusta a pH 6 por adición a gotas de ácido clorhídrico diluido, con agitación. Se obtiene la N- $\beta$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea en forma de producto con agua de cristalización. Punto de fusión 115°C y descomposición. La sustancia contiene aproximadamente 1,2% de agua de cristalización y es unitaria por cromatografía sobre papel.

De modo análogo se obtuvieron:

2.915 N- $\beta$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-(4-etil)-ciclohexil-urea de punto de fusión 120-125°C con un contenido de agua de cristalización de 1,2% aprox.;

N- $\beta$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclooctil-urea de punto de fusión 115-120°C con un contenido de agua de cristalización de 1,5% aprox.

2.920 N- $\beta$ -(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-n-propil-urea de punto de fusión 129-130°C (desde etanol).

De modo análogo se obtuvo además,

2.925 a partir del N- $\beta$ -(beta-4-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil-etil-uretano, punto de fusión 189-190°C, la N- $\beta$ -(beta-4-metilbenzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 172-173°C (desde etanol).

#### Ejemplo 68

2.930 N- $\beta$ -(beta-benzamido-etil)-4-metoxi-benzolsulfonil-N'-n-butyl-urea.



1965

2.935 a) 65 g de 2-beta-benzamido-etil-4-metoxibenceno se disuelven en 156 ml de cloroformo. A la solución, a  $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ , con agitación vigorosa, se le añaden a gotas 125 g de ácido clorosulfónico. La mezcla de reacción se deja reposar a la temperatura ambiente y se espera hasta que haya terminado el desprendimiento de cloruro de hidrógeno y de dióxido de azufre. Entonces, la mezcla de reacción es vertida sobre hielo.

2.940 Se decanta la fase acuosa. Sobre el sulfocloruro obtenido se vierten 300 ml de amoníaco concentrado y entonces se calienta sobre el baño maría. Después de breve tiempo, se separa la sulfonamida producida. Se enfría, se filtra con succión y se lava bien con agua. Con ello se obtiene la 2-beta-benzamido-4-etil-metoxi-benzolsulfonamida de punto de fusión  $159-160^{\circ}\text{C}$ .

2.945 b) 16,7 g de 2-beta-benzamido-etil-4-metoxi-benzolsulfonamida (punto de fusión  $159-160^{\circ}\text{C}$ ) se ponen en suspensión en 200 ml de acetona y se llevan a solución por adición de 2 g de hidróxido sódico y agua.

2.950 A esto se añaden a gotas con agitación a temperatura ambiente 5 g de isocianato de n-butilo y se agita todavía durante 2 horas. Se filtra con succión un fino precipitado producido y el filtrado recibe la adición de agua y ácido clorhídrico. Se filtra con succión y se recristaliza el producto desde etanol y agua. La N-(2-(beta-benzamido-etil)-4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea funde a  $146^{\circ}\text{C}$ .

2.955 De manera análoga se obtienen:  
la N-(2-(beta-benzamido-etil)-4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión  $166^{\circ}\text{C}$  (desde etanol diluido);  
la N-(2-(beta-benzamido-etil)-4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-(4-etilciclohexil)-urea de punto de fusión  $168-170^{\circ}\text{C}$  (desde etanol diluido);

2.960



la N- $\overline{2}$ -(beta-benzamido-etil)-4-metoxi-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de punto de fusión 167-169°C (desde etanol diluido).

Ejemplo 69

2.965 N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-metilen-dioxibenzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

9 g de 4-(beta-3,4-metilendioxi-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 227°C, desde metanol) se ponen en suspensión en 12,5 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 3,4 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se lleva a solución a continuación por dilución con agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido acético diluido. La N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-metilendioxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea obtenida en forma cristalizada funde, después de recristalización desde metanol/dimetilformamida, a 208-210°C.

2.970 De manera análoga se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-3,4-metilendioxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de punto de fusión 203-205°C (desde metanol/dimetilformamida).

Ejemplo 70

N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-2,3,5,6-tetrametil-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

2.985 9 g de 4-(beta-benzamido-etil)-2,3,5,6-tetrametil-benzolsulfonamida (p. de f. 257°C, desde dimetilformamida/agua) se ponen en suspensión en 12,5 ml de lejía sódica y 50 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 3,2 g de isocianato de ciclohexilo. Al continuar agitando durante 3 horas, la mezcla de reacción pasa paulatinamente a solución. Se diluye a continuación con agua y metanol, se filtra de la materia no disuelta,

2.990



30 10 7 2

se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido y la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-2,3,5,6-tetrametil-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea precipitada se recristaliza desde dimetilformamida/agua. (Punto de fusión 208-209°C).

- 2.995 De manera análoga se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-benzamido-etil)-2,3,5,6-tetrametil-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 209-211°C (desde dimetilformamida/agua).

Ejemplo 71

- 3.000 N- $\overline{4}$ -(beta-2-dietilcarbamil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)

12 g de 4-(beta-2-dietilcarbamil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida (p. de f. 190-192°C, desde metanol) se disuelve en 15 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona en forma de la sal sódica y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 4,3 g de

- 3.005 isocianato de 4-metilciclohexilo (trans). Después de ulterior agitación de 3 horas, se diluye con agua y un poco de metanol, se filtra separándolo de la materia no disuelta y se acidifica el filtrado. La N- $\overline{4}$ -(beta-2-dietilcarbamil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) que cristaliza al cabo de poco tiempo, se recristaliza desde metanol y funde a 193-195°C.

De manera análoga, a partir de

- 3.015 4-(beta-2-benzil-benzamido-etil)-benzolsulfonamida de p. de f. 139-141°C, se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-2-benzil-benzamido-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 207-209°C (desde metanol).

- 3:020 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania el 19 de Octubre de 1.963, bajo el número F 41 042 IVb/12o, el 20 de Febrero de 1.964, bajo el número F 42 062 IVb/12o,



1965

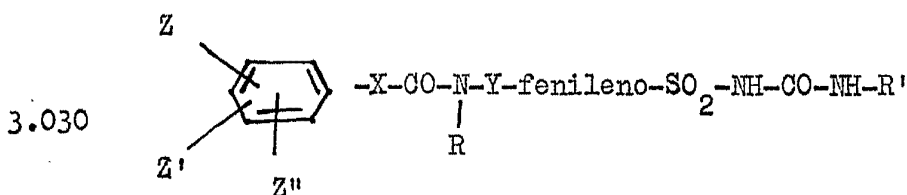
3.030

el 21 de Mayo de 1.964 bajo el número F 42 933 IVb/12o y el 26 de Junio de 1.964 bajo el número F 43 268 IVb/12o; se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

3.025

REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la preparación de benzolsulfonilureas de la fórmula



en la cual significan:

R, hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior

R', a) alcoholo, alqueno o mercaptoalcoholo con 2-8 átomos de carbono,

3.035

b) alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol sulfonilalcoholo con 4-8 átomos de carbono, de los cuales 2 al menos pertenecen a la parte de alcoholeno del alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol sulfonilalcoholo,

3.040

c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo,  
d) ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, o ciclooctilmetilo,

3.045

e) endoalcoholenciclohexilo, endoalcoholenciclohexenilo, endoalcoholenciclohexilmetilo o endoalcoholenciclohexilmetilo con 1-2 átomos de carbono de endoalcoholeno,  
f) alcoholciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,  
g) cicloalcoholo con 5-8 átomos de carbono,  
h) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo

3.050

i) un anillo heterocíclico con 4-5 átomos de carbono y un

30 49



1965

átomo de oxígeno o azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos o

3.055 k) un anillo heterocíclico unido al átomo de nitrógeno a través de un resto metileno, con 4-5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos,

X, un enlace químico sencillo o un miembro de puente con 1-6 átomos de carbono conteniendo eventualmente además un grupo -O-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-,

3.060 Y, una cadena hidrocarbonada con 1-4 átomos de carbono,

Z, hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, cicloalcoxi con 5-6 átomos de carbono, ciclohexilo, alcoholmercapto inferior, alcoholisulfonilo inferior, alcoholisulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenilo, fenilalcoholo inferior, acilo inferior, benzilo, trifluoro-metilo, hidroxilo, aciloxi inferior, benciloxi, carboxi, carbalcoxi inferior, nitrilo, carbamilo, alcoholcarbamilo inferior, dialcoholcarbamilo inferior o nitro,

3.065

Z' y Z'', independientemente entre sí, sendos hidrógenos o - si Z es hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alcoholo, alcoxi o halógeno - también alcoholo inferior, alcoxi inferior o halógeno, o - si Z es hidrógeno - Z' y Z'', juntos, el grupo metilendioxi -O-CH<sub>2</sub>O-.

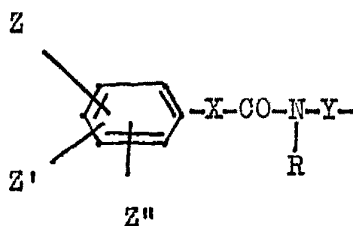
3.070

o, sus sales, caracterizado porque

a) se hacen reaccionar aminas de la fórmula R'NH<sub>2</sub> o, eventualmente, sus sales, con benzolsulfonilisocianatos, benzolsulfonilcarbamatos, benzolsulfoniltiocarbamatos, haluros de ácido benzolsulfonilcarbámico o benzolsulfonilureas, que lleven el sustituyente

3.075

3.080

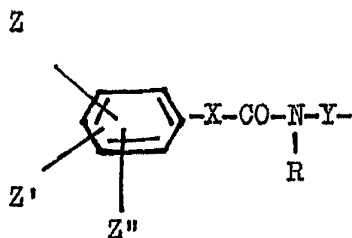


304907



1965

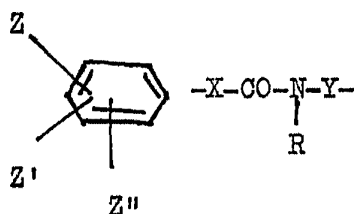
b) benzolsulfonamidas que llevan el sustituyente



3.085

o sus sales se hacen reaccionar con isocianatos, carbamatos, tiocarbamatos, haluros de ácido carbámico o ureas, sustituidos con R',

c) cloruros de benzolsulfonilo que llevan el sustituyente



3.090

se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas o de isotioureas o ácidos parabánicos sustituidos con R' y se hidrolizan los éteres de benzolsulfonilisoureas, éteres de benzolsulfonilisotioureas o ácidos benzolsulfonilparabánicos, obtenidos de este modo o de otro,

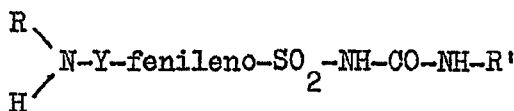
3.095

d) en benzolsulfoniltioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre es sustituido por un átomo de oxígeno,

3.100

e) se oxidan benzosulfenil- o benzolsulfinil-ureas correspondientemente sustituidas,

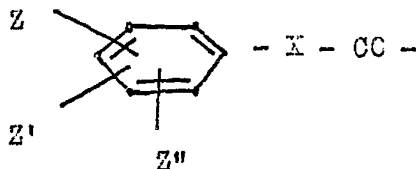
f) en benzolsulfonilureas de la fórmula



3.105

se introduce por acilación en uno o más pasos de reacción el resto

304907

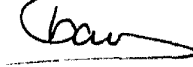


- 3.110 g) en benzolsulfonilureas de la fórmula antes citada, en la que Z es un grupo hidroxil o carboxil protegido por esterificación o un grupo hidroxil protegido por eterificación o en el caso de que X sea un enlace químico sencillo y R = H, (Z) representa un grupo carboxil protegido por formación de ftalimida y que
- 3.115 está en posición o respecto a la agrupación carbonamida, dejar libres dichos grupos por saponificación o hidrogenación catalítica, o
- h) en benzolsulfonilureas de la fórmula antes citada, en la que X contiene uno o más dobles enlaces etilénicos, hidrogenarlos, y tratar eventualmente los productos del procedimiento para la
- 3.120 formación de sales con agentes alcalinos.
- 2). Procedimiento según la reivindicación 1) para la obtención de preparados farmacéuticos de acción depresora del azúcar en sangre apropiados para el tratamiento oral de Diabetes mellitus, caracterizado porque en tales preparados están contenidas benzolsulfonil
- 3.125 ureas de la fórmula dada en dicha reivindicación 1) o sus sales no tónicas, en mezcla con excipientes farmacéuticos usuales.
- 3) Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos según la reivindicación 1) de acción depresora del azúcar en san-
- 3.130 gre, apropiados para el tratamiento oral de la Diabetes mellitus, caracterizados por un contenido en una benzolsulfonilurea definida en la reivindicación 1), o de sus sales.
- 4). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOLSULFONILUREAS"

30 4907

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

Madrid, 16 de Octubre de 1.964



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100