



3 15962

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

a favor de:

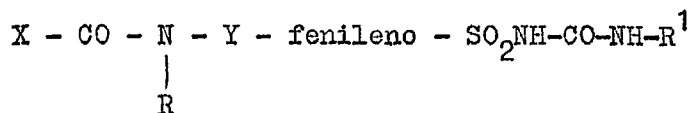
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosulfonilureas de la fórmula



5 que, como sustancia o en la forma de sus sales, poseen propiedades depresoras del nivel de azúcar en sangre y se caracterizan por una disminución intensa y especialmente duradera del nivel de azúcar en sangre.

315962



En la fórmula significan:

R hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior;

- 10 R¹ (a) alcoholo, alqueno o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos de carbono,
- (b) alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholsulfnilalcoholo con 4 - 8 átomos de carbono de los cuales dos al menos pertenecen a la parte de alcoholeno del
- 15 alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholsulfnilalcoholo,
- (c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo
- (d) ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo o ciclooctilmetilo,
- 20 (e) endoalcoholenciclohexilo, endoalcoholenciclohexenilo, endoalcoholenciclohexilmetilo o endoalcoholenciclohexenilmetilo con 1 a 2 átomos de carbono de endoalcoholeno,
- (f) alcoholciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
- (g) cicloalcoholo, con 5 a 8 átomos de carbono,
- 25 (h) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo,
- (i) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre así como con hasta dos dobles enlaces etilénicos, o
- (k) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos, anillo unido a través de un
- 30 resto metileno con el átomo de nitrógeno.
- X (a) tiofenilo o tiofenoxi que, eventualmente, puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcoholenoxi inferior, (alcoxi-alcoxi)-inferior, fenalcoxi inferior y arilo, y una
- 35

315962



cadena polimetilénica con 3 o 4 átomos de carbono, unida en sus dos posiciones terminales al núcleo de tiofeno,

40 (b) furilo, que eventualmente puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno y metilo,

(c) piridilo que eventualmente puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno y alcohol inferior,

45 pudiendo los mencionados sistemas anulares heterocíclicos estar unidos directamente o a través de una cadena de hidrocarburo con 1 a 2 átomos de carbono al grupo carbonilo vecino,

Y una cadena de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono.

En las definiciones que anteceden y en las siguientes, "alcohol inferior" significa siempre uno que tenga 1 a 4
50 átomos de carbono en cadena recta o ramificada. "Acido inferior" significa un resto acilo (resto de ácido orgánico) con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente un resto alcanóilo de longitud de cadena correspondiente, recta o ramificada.

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

60 R^1 puede ser, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec., amilo (pentilo) de cadena recta o ramificada, hexilo, heptilo u octilo; los restos correspondientes a los mencionados restos de hidrocarburos con un doble enlace etilénico como alilo o crotilo, y además aquellos
65 alcoholes con 2 a 8 átomos de carbono que lleven todavía un

315962



70 grupo mercapto como beta-mercapto-etilo o mercaptoalcoholes superiores. Además, R^1 puede significar, por ejemplo, gamma-metoxipropilo, delta-metoxi-n-butilo, beta-etoxietilo, gamma-etoxipropilo, delta-etoxibutilo o alcoholoxietilos, alcoholoxi propilos o alcoholoxibutilos superiores, así como los grupos correspondientes que, en lugar del átomo de oxígeno, lleven un átomo de azufre o el miembro -SO-. Todavía, entran en consideración como R^1 bencilo, alfa-feniletilo, beta-feniletilo alfa-, beta- o gamma-fenilpropilo o fenilbutilos.

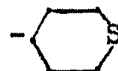
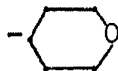
75 Especialmente preferidos en el sentido del invento son aquellos compuestos que como R^1 contienen un resto hidrocarburo cicloalifático, eventualmente sustituido con alcohol o alcoxi o unido a través de un grupo de alcoholeno al átomo de nitrógeno. Como tales restos citaremos a modo de ejemplo ci-
80 clopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilci clohexilo, etilciclohexilo, propil- e isopropil-ciclohexilo, metoxiciclohexilo, etoxiciclohexilo propoxi e isopropoxi- ciclohexilo, pudiendo estar presentes los grupos alcohol o alcoxi en posición 2, 3 o, preferiblemente, 4 y ello tanto
85 en la forma cis como en la trans. Ciclohexilmetilo, alfa- o beta- ciclohexiletilo, ciclohexilpropilos, endometilenciclo hexilo (2,2,1-tricloheptilo), endoetilenciclohexilo (2,2,2- triciclooctilo), endometilenciclohexenilo, endoetilenciclo hexenilo, endometilenciclohexilmetilo, endoetilenciclohexil metilo, endometilenciclohexenilmetilo o endoetilenciclohexe
90 nilmetilo, alfa- o beta-fenilciclopropilo tanto en la forma cis como en la trans.

315962

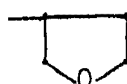


Finalmente, son apropiados como R¹ todavía anillos heterocíclicos que, además de 4 a 5 átomos de carbono, pueden con-
95 tener todavía 1 átomo de oxígeno o de azufre y hasta dos do-
bles enlaces y que pueden estar eventualmente unidos al átomo
de nitrógeno vecino por un grupo metileno. Ejemplo de tales
anillos heterocíclicos son:

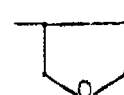
100



-CH₂

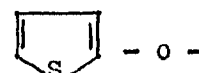


-CH₂



105

Los sistemas anulares que entran en consideración como miembro X en la citada fórmula son los siguientes:

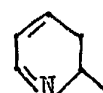
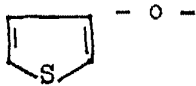


110

alfa-tiofenilo

beta-tiofenilo

alfa-tiofenoxi



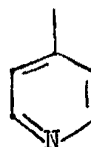
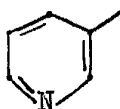
beta-tiofenoxi

alfa-furilo

beta-furilo

alfa-piridilo

115



beta-piridilo

gamma-piridilo

315962

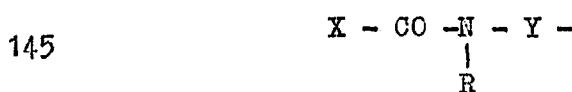


120 Estos sistemas anulares, que todavía pueden llevar uno,
 dos iguales o dos diferentes de los sustituyentes menciona-
 dos en la pág. 2 en cualesquiera posiciones, están unidos
 con la valencia libre reproducida en las fórmulas en cada
 caso, ya directamente al grupo carbonilo vecino o a través
 de un puente de hidrocarburo con 1 a 2 átomos de carbono. Co-
 125 mo tales puentes entran en consideración $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 CH_2-CH_2- o $\text{CH}=\text{CH}-$.

Como ejemplos para el miembro de puente Y citaremos:
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 130 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-$.

135 El resto fenileno designado "fenileno" en las fórmulas
 está, preferiblemente, sin sustituir, pero también puede es-
 tar sustituido una o más veces con halógeno, alcoholo inferior
 o alcoxi inferior. Puede llevar las partes restantes de la mo-
 lécula en posición orto, meta o para entre sí, prefiriéndose
 la posición para.

140 El procedimiento del presente invento se caracteriza
 porque
 a) bencenosulfonilisocianatos, bencenosulfonilcarbamatos,
 bencenosulfoniltiocarbamatos, haluros de ácidos bencenosul-
 fonilcarbámicos o bencenosulfonilureas, sustituidos con el
 grupo



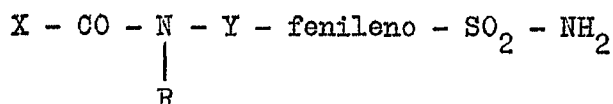
315962



se hacen reaccionar con aminas sustituidas con R¹ o, eventualmente, con sus sales,

b) bencenosulfonamidas de la fórmula

150



o, eventualmente, sus sales, se hacen reaccionar con isocianatos, carbamatos, tiocarbamatos, haluros de ácido carbámico o ureas, sustituidos con R¹,

c) haluros de bencenosulfonylo correspondientemente sustituidos

155

se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas, éteres de isotioureas o ácidos parabánicos, sustituidos con R¹, y los éteres de bencenosulfonyl-isourea, éteres de bencenosulfonyl-isotiourea o ácidos bencenosulfonylparabánicos, obtenidos de este o de otro modo, se hidrolizan,

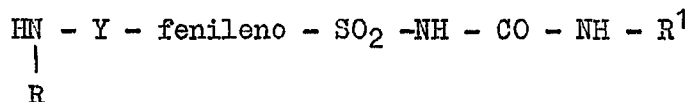
160

d) en bencenosulfonyl-tioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre, de modo conocido, es permutado por un átomo de oxígeno,

e) bencenosulfonylureas o bencenosulfonylureas correspondientes se oxidan, o

165

f) en bencenosulfonylureas de la fórmula



se introduce por acilación el resto X-CO-,

y los productos de la reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

170

De acuerdo con la naturaleza del miembro X resultará inadecuado en casos individuales uno u otro de los mencionados proce-

315962



175 dimientos para la preparación de los compuestos individuales que caen dentro de la fórmula general, o al menos, se harán necesarias medidas para la protección de grupos activos. Tales casos, que se presentan con relativa rareza, pueden ser averiguados sin dificultad por el técnico y no ofrece dificultad alguna, en tales casos, emplear con éxito otro de los caminos descritos para la síntesis.

180 En lugar de los bencenosulfonilisocianatos se pueden emplear también productos de la reacción de bencenosulfonilisocianatos con amidas de ácido como caprolactama o butirrolactama y, además, con aminas débilmente básicas, como los carbazoles.

185 Los mencionados ésteres de ácidos bencenosulfonilcarbámicos o -tiocarbámicos pueden tener en el componente alcohol un resto alcohilo de bajo peso molecular o un resto fenilo. Lo mismo es válido para los carbamatos sustituidos con R¹ o para los correspondientes monotiocarbamatos. Bajo el concepto de "alcohilo inferior o de bajo peso molecular", en el sentido
190 del invento, deben entenderse en todos los casos uno con no más de 4 átomos de carbono.

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

195 Las bencenosulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida del procedimiento pueden estar sin sustituir en el lado de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo o sustituidas una o dos veces preferiblemente por restos alcohilo inferiores o restos arilo. En lugar de bencenosulfonilureas sustituidas de este modo son utilizables también correc-

315962

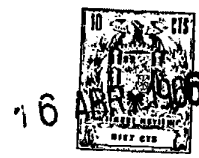


200 pondientes N-bencenosulfonil N'-acil-ureas (acilo = acilo ali-
fático inferior, como acetilo, propionilo o butirilo y también
benzoílo) y también bis-(bencenosulfonil)-ureas. Por ejemplo,
tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o N-bencenosulfonil-N'-acil-
ureas pueden tratarse con aminas R^1NH_2 y las sales obtenidas
205 pueden calentarse a temperaturas incrementadas, en especial a
temperaturas por encima de $100^\circ C$.

Es posible, además, partir de ureas de la fórmula
 $R^1-NH-CO-NH_2$ o de ureas aciladas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH$ -aci-
lo, donde "acilo" significa un resto ácido alifático o aromá-
210 tico preferiblemente de bajo peso molecular o el grupo nítro
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
estar sustituidos así como unidos directamente o también a tra-
vés de un miembro de puente como $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ o $-S-$ entre
215 sí, o de ureas N,N'-disustituídas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-R^1$
y hacerlas reaccionar con bencenosulfonamidas sustituidas con
 $X-CONH-Y$.

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno
en las bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustitui-
220 das puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de óxidos o sales
de metales pesados o también por el empleo de agentes oxidan-
tes, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido sódico o ácido
nitroso.

Las tioureas pueden sufrir también la eliminación del azu-
225 fre por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las
amidinas o carbodiimidas de ácido cloro-fórmico obtenidas como
productos intermedios pueden transformarse en las bencenosulfon-



315062

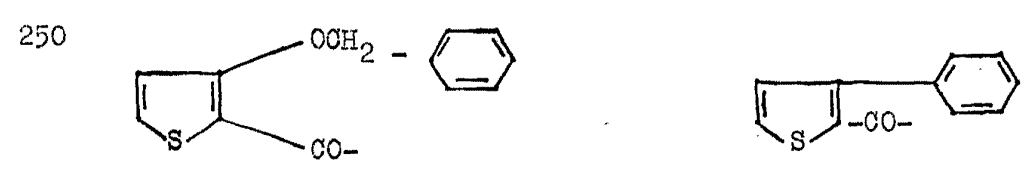
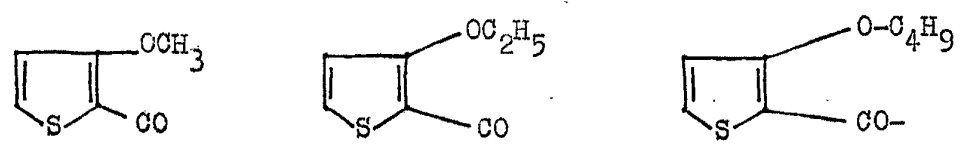
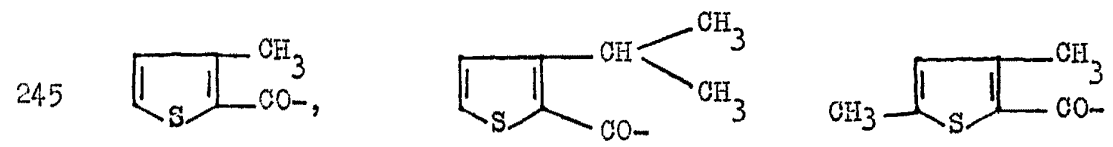
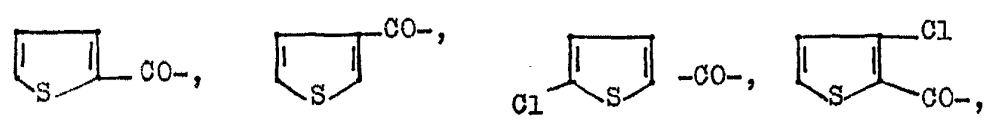
nilureas por medidas apropiadas, tales como saponificación o adición de agua.

230 Las formas de realización del procedimiento según el invento pueden variarse en general ampliamente en lo que respecta a las condiciones de reacción y adaptarse a las condiciones de cada caso.

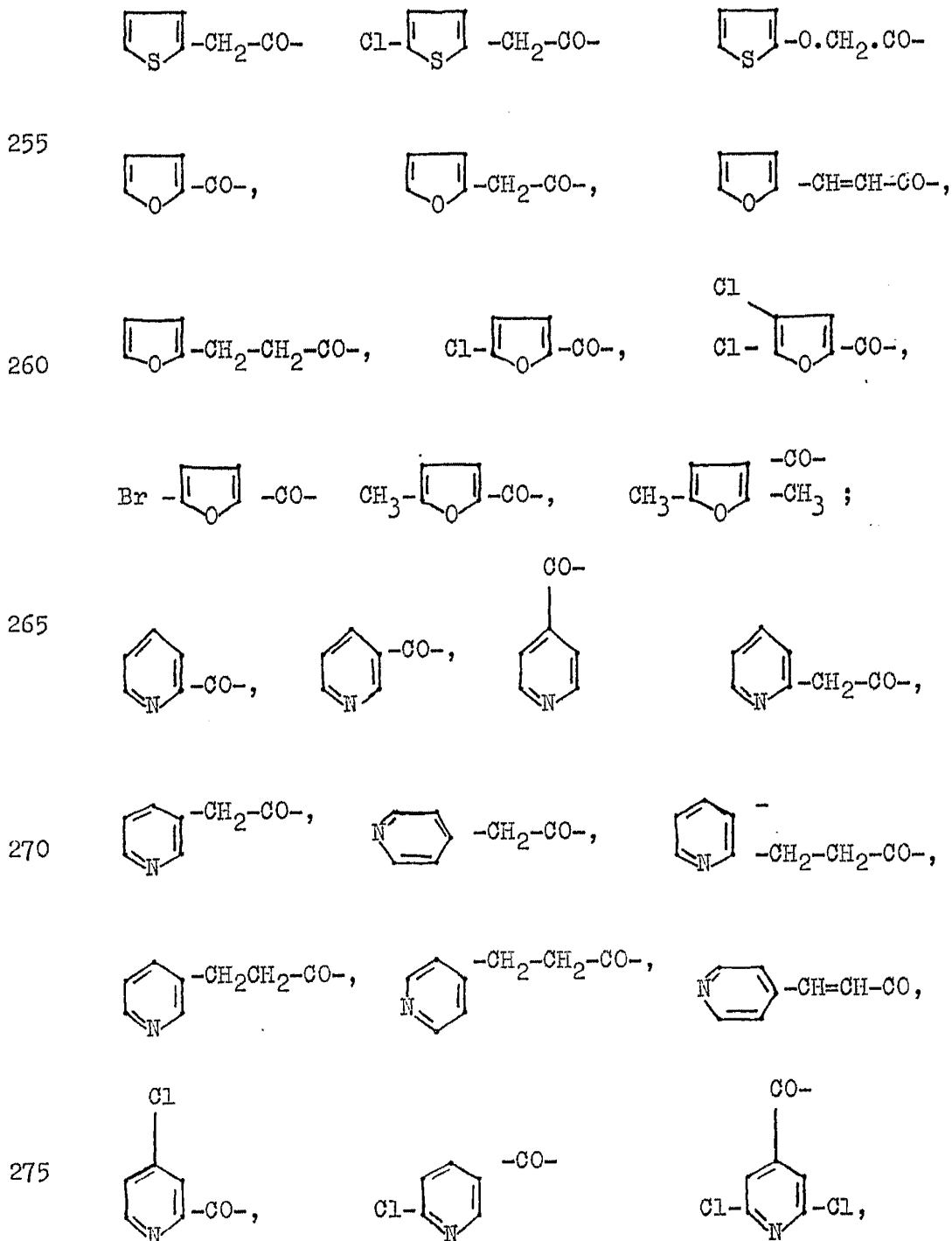
Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo empleando disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura aumentada.

235 Como sustancias de partida se emplean por una parte aquellos compuestos que contienen un resto bencénico sustituido con el grupo X-CONH-Y-. Como ejemplos para el componente X-CO- de esta fórmula citaremos - sin pretender que la cita sea completa -

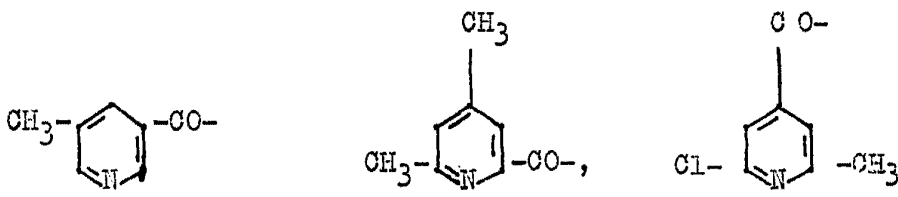
240 los siguientes:



315962



315962



280

La acción depresora del azúcar en sangre de los derivados de bencenosulfonilurea descritos pudo comprobarse agregándolos al pienso para conejos de 10 mg/kg de peso corporal determinando a través de un prolongado período de tiempo el valor del azúcar en sangre según el conocido método de Hagedorn-Jensen o mediante un autoanalizador.

285

Por ejemplo, se averiguó que 10 mg/Kg de N-(4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-(4-metilciclohexil)-urea o de N-(4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea, después de 3 horas, determinaron una reducción de azúcar en sangre de 30% y que 10 mg/Kg de N-(4-(beta-furfurilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-(4-etilciclohexil)-urea, determinaron incluso una reducción de azúcar en sangre del 37%. De igual modo se averiguó que 10 mg/Kg de N-(4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea, después de 3 horas, determinaron una reducción de 45% del azúcar en sangre, al paso que la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, con una dosis de menos de 25 mg/Kg, en conejos, no determinó desminución alguna del nivel de azúcar en sangre.

290

295

300

La intensa actividad de las bencenosulfonil-ureas descritas resulta claramente perceptible si se disminuye la dosis. Si se administra la N-(4-(beta-furfuroilamino-etil)-bencenosulfonil)-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea en una dosis de 0,2 mg/Kg

315962



305 o la N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-
N'-ciclohexil-urea en una dosis de 1 mg/Kg o la N- $\overline{4}$ -(beta-3-
metoxi-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil-N'-ciclohe-
xil-urea en una dosis de 0,2 mg/Kg o la N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxi-
tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclo-
hexil)-urea en una dosis de 0,2 mg/Kg a conejos, siempre puede
comprobarse todavía una clara disminución del azúcar en sangre.

310 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir preferi-
blemente para la obtención de preparados administrables por vía
oral con acción depresora del azúcar en sangre para el trata-
miento de la Diabetes mellitus y pueden aplicarse como tales
o en la forma de sus sales o en presencia de sustancias que
315 conduzcan a una formación de sales. Para la formación de sales
pueden utilizarse, por ejemplo: agentes alcalinos, como hidró-
xidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.

320 Como preparados medicinales entran en consideración pre-
feriblemente tabletas que, además de los productos del proce-
dimiento, contienen las sustancias auxiliares y excipientes
usuales, como talco, féculas, lactosa, goma tragacanto o esteara-
to de magnesio.

325 Un preparado que, como sustancia activa, contenga las ben-
cenosulfonilureas descritas, por ejemplo, una tableta o polvo,
con o sin las citadas adiciones, es puesto adecuadamente en
una forma dosificada apropiada. Como dosis ha de elegirse una
que sea adecuada a la actividad de la bencenosulfonilurea em-
pleada y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende
por unidad a aproximadamente 0,5 a 100 mg, preferiblemente
330 2 a 10 mg, pero también pueden emplearse unidades de dosifica-

315962



ción considerablemente mayores o menores que ésta que, eventualmente, han de dividirse o multiplicarse antes de su aplicación.

Ejemplo 1

335 N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

15,5 g de 4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 238° C., preparada a partir de 4-(beta-amino-etil)-bencenosulfonamida y cloruro de ácido tiofeno-2-carboxílico) se ponen en solución en 200 ml de acetona por la
340 adición de 2 g de NaOH y agua. A esto se le añaden a gotas con agitación a temperatura ambiente 6,5 g de isocianato de ciclohexilo, se sigue agitando dos horas, se filtra para separar un ligero enturbiamiento y se acidifica el filtrado con
345 ácido clorhídrico. El producto de reacción precipitado se vuelve a precipitar desde amoníaco al 1% y se recristaliza desde etanol/agua. La N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea funde a 194-196° C.

De manera análoga se obtienen:

350 la N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea, de p. de f. 213-215° C.

la N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 192-194° C.

355 la N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 181-183° C.

De modo análogo, partiendo de 4-(tiofeno-2-carbonamido-metil)-bencenosulfonamida (p. de f. 219-221° C), se obtienen:

315962

16 AB



la N-[4-(tiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea, de p. de f. 155-157° C.

360 la N-[4-(tiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 187-188° C.

la N-[4-(tiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea, de p. de f. 196-198° C.

Ejemplo 2

365 N-[4-(beta-5-cloroetiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

17,2 g de 4-(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 280° C, preparada a partir de 4-(beta-amino-etil)-bencenosulfonamida y cloruro de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico) se ponen en suspensión en 200 ml de acetona y se llevan a solución por adición de 2 g de hidróxido sódico y agua. A esto se le añaden a gotas 6,5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 2 horas. Se filtra con succión para eliminar un ligero enturbiamiento, se recoge el filtrado con agua y ácido clorhídrico y el producto precipitado se recristaliza desde etanol/agua. La N-[4-(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea obtenida funde a 189-191° C.

375 De modo análogo se obtienen:

380 la N-[4-(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea, de p. de f. 188-190° C.

la N-[4-(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 190-192° C.

385 la N-[4-(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 191-193° C.

315962

6 AB



Ejemplo 3

N-4-(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

390 10 g de 4-(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 201-203° C, desde dimetilformamida/agua) se disuelven en 15 ml de lejía de sosa cáustica 2N y 30 ml de acetona y, a 0-5° C, reciben la adición a gotas de 3,9 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas la mezcla de reacción, se diluye con agua, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La N-4-(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea que precipita en forma cristalizada se recrystaliza desde dimetilformamida/agua y funde a 193-194° C.

De modo análogo se obtienen:

400 la N-4-(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-butil-urea, de p. de f. 173-175° C (desde metanol) y la N-4-(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 190-192° C (desde dimetilformamida/agua).

405 De modo análogo, a partir de la 4-(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 177° C), se obtienen:

410 la N-4-(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclooctil-urea, de p. de f. 158-160° C (desde dimetilformamida/metanol),

la N-4-(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 174-175° C. (desde metanol/dimetilformamida).

315962

6



415 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo
nil $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de p. de f. 146-147^o C (desde dimetilfor
mamida/agua),

la N- $\overline{4}$ -(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo
nil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 174-176^o C (des
de dimetilformamida/agua),

420 De modo análogo, partiendo de la 4-(beta-3,5-dimetil-tiofe
no-2-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 176-
177^o C), se obtienen:

425 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,5-dimetiltiofeno-2-carbonamido-etil)-benceno-
sulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 189-190^o C (desde
dimetilformamida/agua), y

la N- $\overline{4}$ -(beta-3,5-dimetiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosul
fonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 173-175^o C
(desde dimetilformamida/agua),

430 De modo análogo, a partir de la 4-(beta-3-metiltiofeno-2-
carbonamido-etil)-bencenosulfonamida, (p. de f. 198-200^o C), se
obtienen:

la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo
nil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de p. de f. 203-205^o C (desde dime-
tilformamida/agua),

435 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo
nil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 183-184^o C (desde dimetil
formamida/agua),

440 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo
nil $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de p. de fusión 175-177^o C (desde dimetil
formamida/agua), y

la trans-N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-benceno

315962

6 APR 1966



sulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 201-203° C (desde dimetilformamida/agua).

445 De modo análogo, a partir de la 4-(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 211-213° C), se obtienen:

la N-4-(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 183-184° C (desde dimetilformamida/agua),

450 la N-4-(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-butil-urea, de p. de f. 189-190° C (desde metanol),
la trans-N-4-(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 207-209° C (desde dimetilformamida/agua) y

455 la trans-N-4-(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-etilciclohexil)-urea, de p. de f. 177-178° C (desde metanol).

Ejemplo 4

460 N-4-(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

Una mezcla de 11,5 g de N-4-(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil-7-urea (p. de f. 109-110° C desde dimetilformamida/agua), 300 ml de tolueno, 30 ml de éter monometílico de glicol, 1,65 g de ácido acético glacial y 2,8 g
465 de ciclohexilamina, se calienta durante 5 horas bajo agitación y reflujo. Se concentra la mezcla en vacío y se tritura el residuo con metanol. La N-4-(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea obtenida en forma cristalina, se filtra con succión y se recristaliza desde metanol/
470 dimetilformamida. P. de f. 167-168° C.

315962



Ejemplo 5

N-4-(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea.

475 23,8 g N-4-(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-
bencenosulfonil-7-metiluretano (p. de f. 163-164°C., desde alco-
hol) se ponen en suspensión en 50 ml de xileno y, a 70°C. ba-
jo agitación, reciben la adición a gotas de 5,8 g de 4-metilci-
clohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130°C., inicián-
dose la reacción con desprendimiento de metanol. Se mantiene du-
480 rante 30 minutos a 130°C., se deja enfriar, se aspira con succión
el producto bruto precipitado y se recristaliza desde metanol. El
punto de fusión de la N-4-(beta-3-benciloxitiofeno-2-carbonami-
do-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea asciende a
153-155°C.

485 Ejemplo 6

N-4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ci-
clohexil-urea.

1,35 g de N-4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-benceno-
sulfonil-7-N'-ciclohexil-tiourea (p. de f. 181-183°C. preparada
490 a partir de 4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonami-
da e isotiocianato de ciclohexilo) se disuelven en 3 ml de lejía
de sosa cáustica y 30 ml de agua y en esta forma se añaden a una
suspensión de óxido de mercurio que fué preparada disolviendo
0,81 g de cloruro de mercurio (2) en 15 ml de agua y adición de
495 3 ml de lejía de sosa cáustica 2N. Se calienta a 40°C., se agi-
ta durante 5 minutos a esta temperatura, se filtra el sulfuro de
mercurio para separarlo, se acidifica el filtrado con ácido clor-
hídrico diluido y se filtra con succión el producto de reacción

315962

6



500 separado. Después de recristalizar desde metanol, la N-4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea funde a 191-193° C.

Ejemplo 7

N-4-(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

505 1,2 g de éter metílico de la N-beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-isourea (aceite preparado por tratamiento de N-4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-tiourea con óxido de mercurio en metanol) se calientan en 15 ml de ácido clorhídrico concentrado unos 10
510 minutos sobre el baño de vapor. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se diluye con agua y se filtra con succión el producto de la reacción. La N-4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea se recristaliza desde metanol y funde a 191-193° C.

515 Ejemplo 8

N-4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

14,7 g de 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 228-230° C. preparada por reacción de 4-(beta-amino-etil)-bencenosulfonamida con cloruro de ácido furano-2-carboxílico) se ponen en suspensión en 200 ml de acetona y se llevan a solución por la adición de 2 g de hidróxido sódico y agua. A esto se le añaden a gotas con agitación a temperatura ambiente
520 6,5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 2 horas. El precipitado fino que se produce se filtra con succión y el filtrado recibe la adición de agua y ácido clorhídrico. Se filtra con succión y se recristaliza el producto desde etanol/

315962 16 ABR



agua. La N-(4-beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexilurea funde a 176-178° C.

530 De modo análogo se obtienen:

N-(4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 196-198° C.

N-(4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, de p. de f. 201-203° C.

535 N-(4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 184-186° C.

N-(4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil)-N'-(4-isopropilciclohexil)-urea, de p. de f. 209-211° C.

540 De modo análogo, a partir de 4-(beta-furfuroilaminopropil)-bencenosulfonamida (p. de f. 192-194° C), se obtienen:

N-(4-(beta-furfuroilaminopropil)-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 196-198° C.

N-(4-(beta-furfuroilaminopropil)-bencenosulfonil)-N'-(4-etilciclohexil)-urea, de p. de f. 179-181° C.

545 Ejemplo 9

N-(4-furfuroilaminometil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea.

550 28 g de 4-furfuroilaminometil-bencenosulfonamida (p. de f. 218-219° C) se ponen en suspensión en 250 ml de acetona y, por la adición de 4 g de hidróxido sódico y agua, se llevan a solución. A esto se le añaden a gotas con agitación a temperatura ambiente 12,5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante dos horas. Se filtra la solución algo turbia resultante, se acidifica el filtrado después de añadir agua y se recristaliza el producto de la reacción desde etanol. La N-(4-furfuroilaminometil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea funde a 173-175° C.

315962 .6



De modo análogo se obtienen:

N-(4-furfuroilaminometil-bencenosulfonil)-N'-butil-urea, de p. de f. 171-173° C.

560 N-(4-furfuroilaminometil-bencenosulfonil)-N'-(4-isopropilciclohexil)-urea, de p. de f. 190-192° C.

Ejemplo 10

N- $\overline{4}$ -(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

565 15 g de 4-(beta-furil-2-propionamidoetil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 197° C preparada a partir de 4-(beta-aminoetil)-bencenosulfonamida y el anhídrido mixto del ácido furil-2-propiónico y el semiester de ácido carbónico) en 200 ml de acetona reciben la adición de la solución de 1,1 g de lejía de sosa cáustica en agua. A esto se le añade con agitación agua hasta
570 que se produzca una solución, se le añaden a gotas a temperatura ambiente 6 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y recibe la adición de agua y ácido clorhídrico. Se filtra con succión el producto de la reacción y se recristaliza desde etanol/agua.
575 La N- $\overline{4}$ -(beta-furil-2-propionamidoetil)-benceno sulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea obtenida funde a 170-172° C.

De manera análoga se obtienen:

N- $\overline{4}$ -(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 141-143° C.

580 N- $\overline{4}$ -(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de p. de f. 132-134° C.

De manera análoga, partiendo de 4-(beta-furfurilideno-acetamidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 240° C. preparada a

315962



585 partir de 4-(beta-aminoetil)-benceno-sulfonamida y cloruro de ácido furilacrílico), se obtienen:

N- \surd 4-(beta-furfurilideno-acetamidoetil)-bencenosulfonil \surd -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 200^o C.

N- \surd 4-(beta-furfurilideno-acetamidoetil)-bencenosulfonil \surd -N'-butil-urea de p. de f. 199^o C.

590 Ejemplo 11

N- \surd 4-(5-cloro-furfuroilaminometil)-bencenosulfonil \surd -N'-butil-urea.

595 11 g de 4-(cloro-furfuroilaminometil)-bencenosulfonamida se disuelven en 150 ml de acetona con 1,4 g de lejía de sosa cáustica y agua. A esto se le añaden a gotas a temperatura ambiente 3,5 g de isocianato de butilo y se sigue agitando durante dos horas. Se filtra con succión un ligero enturbiamiento, el filtrado recibe la adición de agua y de ácido clorhídrico y el producto se filtra con succión. La N- \surd 4-(5-cloro-furfuroilaminometil)-bencenosulfonil \surd -N'-butil-urea funde a 161-162^o después de recristalizar desde etanol/agua.

600

Ejemplo 12

N- \surd 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil \surd -N'-ciclohexil-urea.

605

17,6 g de éster metílico del ácido N- \surd 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil \surd -carbámico (p. de f. 182-184^o preparado a partir de 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonamida y éster metílico del ácido clorofórmico en presencia de carbonato potásico) se ponen en suspensión en 50 ml de xileno y, con agitación, a unos 60-80^o reciben la adición a gotas de 5 g de ciclohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130^o, comenzando

610

315962

6



615 la reacción con desprendimiento de metanol y se sigue agitando durante aproximadamente 1 hora a esta temperatura. Después de enfriar, se filtra con succión del producto de reacción separado y se le recristaliza desde etanol/agua. La N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea obtenida funde a 176-178°.

Ejemplo 13

620 N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

625 8 g de $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -urea (p. de f. 185-187° preparada a partir de 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonamida y carbonato potásico) se calientan en el reflujo durante 5 horas, con agitación en 250 ml de tolueno con 1,65 g de ácido acético glacial y 2,9 g de ciclohexilamina. Después de enfriar, se concentra en vacío, se trata el residuo con un poco de alcohol y agua y se filtra con succión el producto de la reacción. La N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, después de recristalizar desde etanol/agua, funde a 176-178°.

630

Ejemplo 14

N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-isobutil-urea

635 13,6 g de cloruro de mercurio se disuelven en 120 ml de agua y reciben la adición a gotas de 50 ml de lejía de sosa cáustica 2N. A esto se le añaden 16,5 g de N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-isobutil-urea (p. de f. 131-133°, preparada a partir de 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonamida e isotiocianato de isobutilo en presencia de carbonato potásico) disueltos en 80 ml de una mezcla de partes iguales de

315962 16 ABR



640 lejía de sosa cáustica 1N y dimetilformamida a unos 40°. Se
sigue agitando todavía dos horas y media a 40-50°, se separa
filtrando a vacío el sulfuro de mercurio producido, se clari-
fica el filtrado con carbón y se acidifica con ácido clorhí-
drico diluído. La N-4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfo-
645 nil-N'-isobutil-urea se filtra con succión y se recristaliza
desde metanol, p. de f. 192-194° C.

Ejemplo 15

N-4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-N'-isobutil-
urea.

650 4 g de éter metílico de N-4-(beta-furfuroilamino-etil)-
bencenosulfonil-N'-isobutil-isourea (aceite, preparado a par-
tir de N-4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-N'-
isobutil-tiourea por la reacción con óxido de mercurio en
metanol) se calientan sobre el baño de vapor con 30 ml de
655 ácido clorhídrico concentrado, hasta que haya terminado el
desarrollo de gas (unos 10 minutos). Se enfría la mezcla de
reacción, se diluye con agua y se filtra con succión la N-4-
(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-N'-isobutil-urea
que, después de recristalizar desde metanol, funde a 192-194°C.

660 Ejemplo 16

N-4-(piridin-3-carbonamidometil)-bencenosulfonil-N'-ciclo
hexil-urea.

11,5 g de 4-(piridin-3-carbonamidometil)-bencenosulfonami-
da (p. de f. 175° C, preparada a partir de 4-amino-metil-bence-
665 nosulfonamida y clorhidrato de cloruro del ácido nicotínico
en piridina) se ponen en suspensión en 200 ml de acetona y se
llevan a solución por la adición de 1,75 g de hidróxido sódico

315962 16



- y agua. A esto se le añaden a gotas con agitación a temperatura ambiente 5,6 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando 2 horas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado recibe la adición de agua y de ácido clorhídrico, el producto se filtra con succión y se recristaliza desde agua/etanol. La N-[4-(piridin-3-carbonamidometil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea funde a 200-202° C.
- 675 De manera análoga partiendo de la 4-(beta-piridin-4-carbonamidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 239-241°) se obtienen: N-[4-(beta-piridin-4-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 187-188° C (desde dimetilformamida/agua) y
- 680 N-[4-(beta-piridin-4-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 207-208° C, partiendo de la 4-(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 205-206° C) N-[4-(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 184-185° C (desde dimetilformamida/agua),
- 685 N-[4-(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 123-124° C (desde dimetilformamida/agua) y
- 690 N-[4-(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 126-128° C (desc.) (desde metanol), a partir de la 4-(beta- <beta-piridin-3-acrilamido > -etil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 226-228° C),
- 695 N-[4-(beta - <beta-piridin-3-acrilamido > -etil)-bencenosulfo

315962



nil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 194-196°C
(desde metanol).

Ejemplo 17

Del modo descrito en el ejemplo 1 se obtienen
700 la N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 166-168°C y

la N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 181-183°C.

Del modo descrito en el ejemplo 2 se obtiene
705 la N- $\overline{4}$ -(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 186-188°C.

Ejemplo 18

Del modo descrito en el ejemplo 3 se obtienen partiendo de
la 4-(beta- < tiofeno-2-acetamido > -etil)-bencenosulfonamida (p.
710 de f. 176-178°C)

la N- $\overline{4}$ -(beta- < tiofeno-2-acetamido > -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-ciclohexil-urea de p. de f. 186°C (desde dimetilformamida
y agua) y

la N- $\overline{4}$ -(beta- < tiofeno-2-acetamido > -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
715 N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 173-174°C (desde metanol/dimetilformamida);

partiendo de la 4-(beta- < 3-fenil-4-metiltiofeno-2-carbonamido > -etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 183-185°C)

la N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-fenilo-4-metiltiofeno-2-carbonamido > -etil)-
720 bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. de f. 150-152°C
(desde metanol) y

la N- $\overline{4}$ -(beta- < 3-fenil-4-metiltiofeno-2-carbonamido > -etil)-
bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de
f. 136-138°C (desde metanol);

315962₁₆



- 725 partiendo de la 4-(3-metiltiofeno-2-carbonamido-metil)-benceno sulfonamida (p. de f. 153° C)
la N- $\overline{4}$ -(3-metiltiofeno-2-carbonamido-metil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 163-165° C (desde metanol) y
la N- $\overline{4}$ -(3-metiltiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -
730 N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 190-191° C
(desde metanol);
partiendo de la 4-(beta- <N-metil-3-metoxitiofeno-2-carbonamido >-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 132 - 134° C)
la N- $\overline{4}$ -(beta- <N-metil-3-metoxitiofeno-2-carbonamido >-etil)-
735 bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 143-145° C
(desde metanol) y
la N- $\overline{4}$ -(beta- <N-metil-3-metoxitiofeno-2-carbonamido >-etil)-
bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de p. de
f. 159-161° C (desde metanol);
740 partiendo de la 4-(beta- <3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido >-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 173-174° C)
la N- $\overline{4}$ -(beta- <3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido >-
etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 192-
194° C (desde dimetilformamida/agua), y
745 la N- $\overline{4}$ -(β - <3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido >-etil)-
bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de
f. 127-129° C (desde metanol);
partiendo de la 4-(3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido-
metil)-bencenosulfonamida (p. de f. 174-175° C)
750 la N- $\overline{4}$ -(3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido-metil)-bencen
sulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 192-
193° C (desde metanol);

315962



- partiendo de la 4-(beta- < tiofeno-3-hidroxiacetamido > -etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 203º C),
- 755 la N-4-(beta- < tiofeno-3-hidroxiacetamido > -etil)-bencenosulfo
nil-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 148-149º C (desde meta-
nol) y
- la N-4-(beta- < tiofeno-3-hidroxiacetamido > -etil)-benceno-
sulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 182-
760 183º C (desde metanol);
- partiendo de la 4-(beta- < 3-metoximetoxi-tiofeno-2-carbonamido > -etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 160-162º C)
- la N-4-(beta- < 3-metoximetoxi-tiofeno-2-carbonamido > -etil)-
bencenosulfonil-N'-4-metilciclohexil)-urea (trans), de p. de
765 f. 163-165º C (desde metanol);
- partiendo de la 4-(beta- < 3-beta-metoxietoxi-tiofeno-2-carbona-
mido > -etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 132-134º C)
- la N-4-(beta- < 3-beta-metoxietoxi-tiofeno-2-carbonamido > -
etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 135-
770 137º C (desde metanol) y
- la N-4-(beta- < 3-beta-metoxietoxi-tiofeno-2-carbonamido > -
etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans)
de p. de f. 103-105º C (desde metanol);
- partiendo de la 4-(beta- < 3-alliloxitiofeno-2-carbonamido > -
775 etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 145 - 147º C)
- la N-4-(beta- < 3-alliloxitiofeno-2-carbonamido > -etil)-ben-
cenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de p. de
f. 135-136º C (desde metanol).

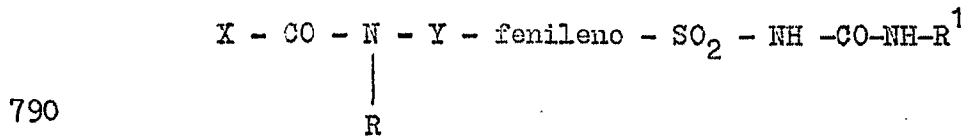
3159626



760 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alema-
nia los días 1 y 14 de Agosto de 1.964 bajo los números
F 43 640 IVb/12qu y F 43 750 IVb/12qu respectivamente, y en
Luxemburgo el 13 de Enero de 1.965 bajo el número 47.778; se
785 acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de
la Unión.

REIVINDICACIONES

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



en la cual significan:

- R hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior,
R¹ a) alcoholo, alquenilo o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos
de carbono,
795 b) alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholsul-
finilalcoholo con 4 a 8 átomos de carbono de los cuales
dos por lo menos pertenecen a la parte de alcoholeno del
alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholsulfinil-
alcoholo,
800 c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo,
d) ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, ciclo-
heptiletilo o ciclooctilmetilo,
e) endoalcoholenciclohexilo, endoalcoholenciclohexenilo,
805 endoalcoholenciclohexilmetilo, endoalcoholenciclohexenil-
metilo, con 1 a 2 átomos de carbono de endoalcoholeno,

315962

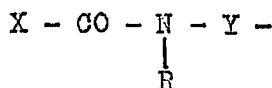


- f) alcohilciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
- g) cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono,
- h) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo,
- 810 i) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre así como hasta dos dobles enlaces etilénicos o
- k) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre así como hasta dos do-
- 815 bles enlaces etilénicos, anillo unido a través de un resto metileno con el átomo de nitrógeno,
- X a) tiofenilo o tiofenoxi, que eventualmente puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcoholenoxi inferior, (alcoxi-
- 820 -alcoxi)-inferior, fenalcoxi inferior y arilo, y una cadena polimetilénica con 3 a 4 átomos de carbono, unida en sus dos posiciones terminales al núcleo de tiofenilo,
- b) furilo, que eventualmente puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno y metilo,
- 825 c) piridilo, que eventualmente puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno y alcoholos inferiores, pudiendo estar los mencionados sistemas anulares heterocíclicos unidos directamente o a través de una cadena de hidrocarburo con 1 a 2 átomos de carbono al grupo
- 830 carbonilo vecino,
- Y una cadena de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono, o sus sales, caracterizado porque
- a) bencenosulfonil-isocianatos, -carbamatos, -tiocarba-

315962

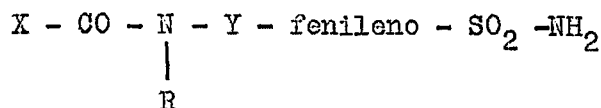


835 matos, haluros de ácido bencenosulfonilcarbámico o bencenosulfonilureas sustituidos con el grupo



se hacen reaccionar con aminas sustituidas con R¹ o eventualmente con sus sales,

840 b) bencenosulfonamidas de la fórmula



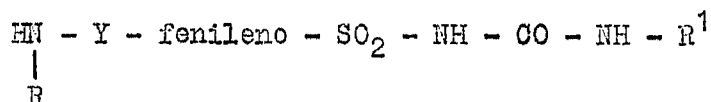
845 o eventualmente sus sales, se hacen reaccionar con iso cianatos, carbamatos, tiocarbamatos, haluros de ácido carbámico o ureas sustituidos con R¹,

850 c) haluros de bencenosulfonilo correspondientemente sustituidos se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas, éteres de isotioureas o ácidos parabánicos sustituidos con R¹ y los éteres de bencenosulfonil-isourea, de bencenosulfonil-isotiourea o los ácidos bencenosulfonilparabánicos, obtenidos de este o de otro modo, se hidrolizan,

d) en bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre se permuta, de modo conocido, por un átomo de oxígeno,

855 e) se oxidan bencenosulfonil- o bencenosulfenilureas correspondientes, o

f) en bencenosulfonil-ureas de la fórmula



315962

16



860 se introduce por acilación el resto -X-CO- y los productos de la reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales,

2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENOSULFONIL-UREAS".

865 Esta Memoria consta de treinta y tres hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 29 de Julio de 1965

Kew