

7007

Tomo 1447

Int. Cl. 3 AGIK 31/63

CONCEDIDA
29 SEP. 1966

325

MICROFILMADO
MICROFICHAS

23661

MICROFILMADO
MICROFICHAS

IV
40
II

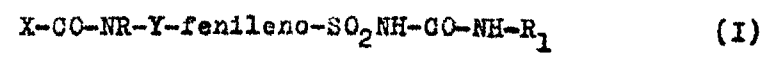
PATENTE DE INVENCION

a favor de;

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister
Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en
Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTI
COS CON ACTIVIDAD HIPOGLUCEMICA".

Memoria descriptiva

El objeto del invento son bencenosulfonilureas de la
fórmula I



que, como sustancia o en la forma de sus sales, poseen pro-
piedades depresoras del azúcar en sangre y que se caracteri-

zan por una acción depresora intensa y de duración especialmente prolongada del nivel del azúcar en sangre, así como un procedimiento para su preparación.

En la fórmula significan:

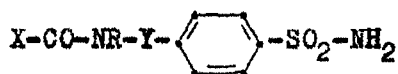
- 10 R Hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior,
R₁ (a) Alcoholo, alquenilo o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos de carbono.
- 15 (b) Alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol-sulfinilalcoholo con 4 a 8 átomos de carbono, de los cuales 2 por lo menos pertenecen a la parte de alcoholeno del alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol-sulfinilalcoholo.
- (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.
- 25 (f) Alcoholociclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
- (g) Cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono.
- (h) Ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo.
- (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
- 30 (k) un anillo heterocíclico con 4 a 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno o de azufre, así como hasta dos

- 35 dobles enlaces etilénicos, estando dicho anillo
unido a través de un resto metileno con el átomo
de nitrógeno,
- X (a) alcoholo, alqueno, alcoxialcoholo o alcoholmer-
captoalcoholo con 4 a 11 átomos de carbono,
(b) cicloalcoholo, cicloalqueno, cicloalcoholalcoholo
40 inferior, cicloalquenilalcoholo inferior, alcohol-
cicloalcoholo inferior o alcoholcicloalqueno in-
ferior con 4 a 8 átomos de carbono en el anillo,
(c) endoalcoholenciclohexilo o endoalcoholenciclohexe-
nilo con 1 a 2 átomos de carbono de endoalcoholeno,
45 (d) cicloalcoxialcoholo, cicloalcoholmercaptoalcoholo,
cicloalcoholalcoxialcoholo o cicloalcoholalcohol-
mercaptoalcoholo con 4 a 11 átomos de carbono,
(e) un alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo
con una o dos sustituciones por cloro, bromo o cian,
50 Y un resto de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono.

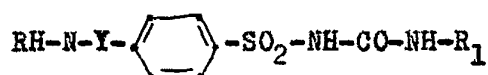
El procedimiento para la preparación de estas benceno-
sulfonilureas se caracteriza porque

- a) Bencenosulfonilisocianatos, ésteres de ácido bencenosulfo-
nilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfonil-tiocarbámico,
55 haluros de ácido bencenosulfonilcarbámico o bencenosulfonil-
ureas, todos sustituidos con el grupo X-CO-NR-Y se hacen
reaccionar con aminas sustituidas con R₁ o eventualmente con
sus sales, o
b) bencenosulfonamidas de la fórmula

60



- o eventualmente sus sales se hacen reaccionar con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiocarbámico, haluros de ácido carbámico o ureas, sustituidos con R_1 ,
- 65 c) haluros de bencenosulfonilo sustituidos con $X-CO-NR-Y$ se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas o de isotioureas o ácidos parabánicos sustituidos con R_1 y los éteres de bencenosulfonilisourea, o los éteres de bencenosulfonilisotiourea o los ácidos bencenosulfonilparabánicos se hidrolizan,
- 70 d) en bencenosulfoniltioureas correspondientemente sustituidas se permuta el átomo de azufre por un átomo de oxígeno,
- e) bencenosulfinilureas o bencenosulfenilureas correspondientes se oxidan, o
- 75 f) en bencenosulfonilureas de la fórmula



- se introduce por acilación el resto $X-CO-$
- 80 y, eventualmente, los compuestos obtenidos, caso de que en el resto X contengan un grupo insaturado, se hidrogenan.

Los ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico o los ésteres de ácido bencenosulfoniltiocarbámico mencionados pueden poseer en el componente alcohol un resto alcohilo de bajo peso molecular o un resto fenilo. Lo mismo es cierto para los ésteres de ácido carbámico sustituidos por R_1 y para los correspondientes ésteres de ácido monotio-carbá-


85

90 mico. Bajo la expresión "resto alcoholo inferior o de bajo peso molecular" deben entenderse, en el sentido de esta Memoria y del invento, un resto de esta clase con, a lo sumo, 4 átomos de carbono.

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

95 Las bencenosulfonil-ureas que entran en consideración como materiales de partida para el procedimiento, pueden no estar sustituidas en el lado de la molécula de urea alejado del grupo sulfonilo o pueden estar sustituidas una o dos veces por restos de alcoholo inferior o por restos arilo. En lugar de bencenosulfonilureas sustituidas de este modo
100 pueden emplearse también correspondientes N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas y también bis-(bencenosulfonil)-ureas. Por ejemplo, se pueden tratar tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o N-bencenosulfonil-N'-acilureas con aminas R_1NH_2 y las sales obtenidas pueden calentarse a temperaturas aumentadas,
105 en especial temperaturas por encima de 100°C.

Es posible, además, partir de ureas de la fórmula $R_1-NH-CO-NH_2$ o de ureas aciladas de la fórmula $R_1-NH-CO-NH-acilo$, en que "acilo" significa un resto ácido alifático o aromático preferiblemente de bajo peso molecular o el grupo nitro, o de fenilureas de la fórmula
110

$R_1-NH-CO-NH-$ , o de difenilureas de la fórmula

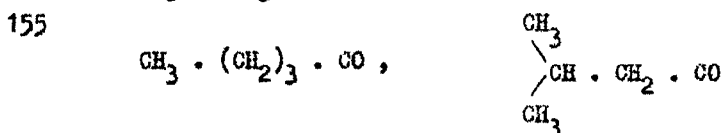
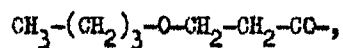
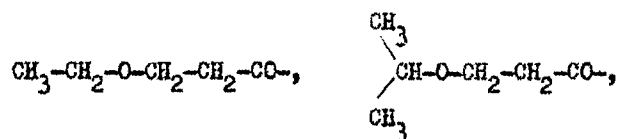
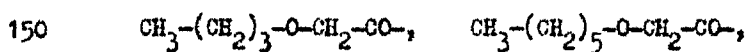
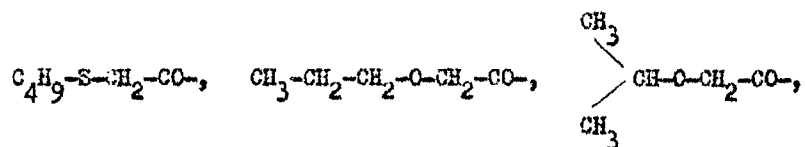
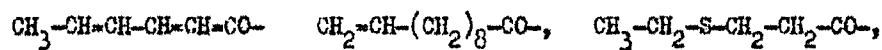
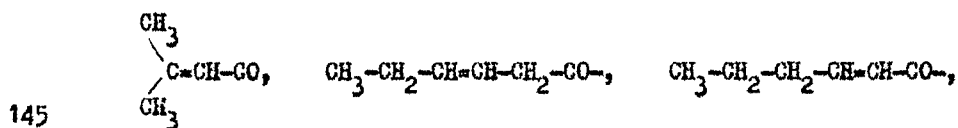
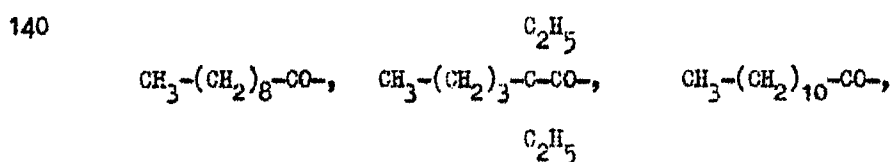
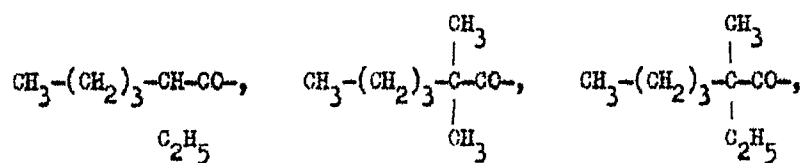
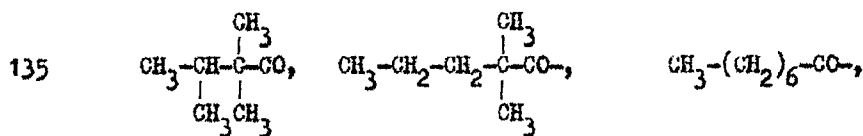
$R_1-NH-CO-N(C_6H_5)_2$, pudiendo los restos fenilos estar sustituidos, así como unidos directamente o también a través de

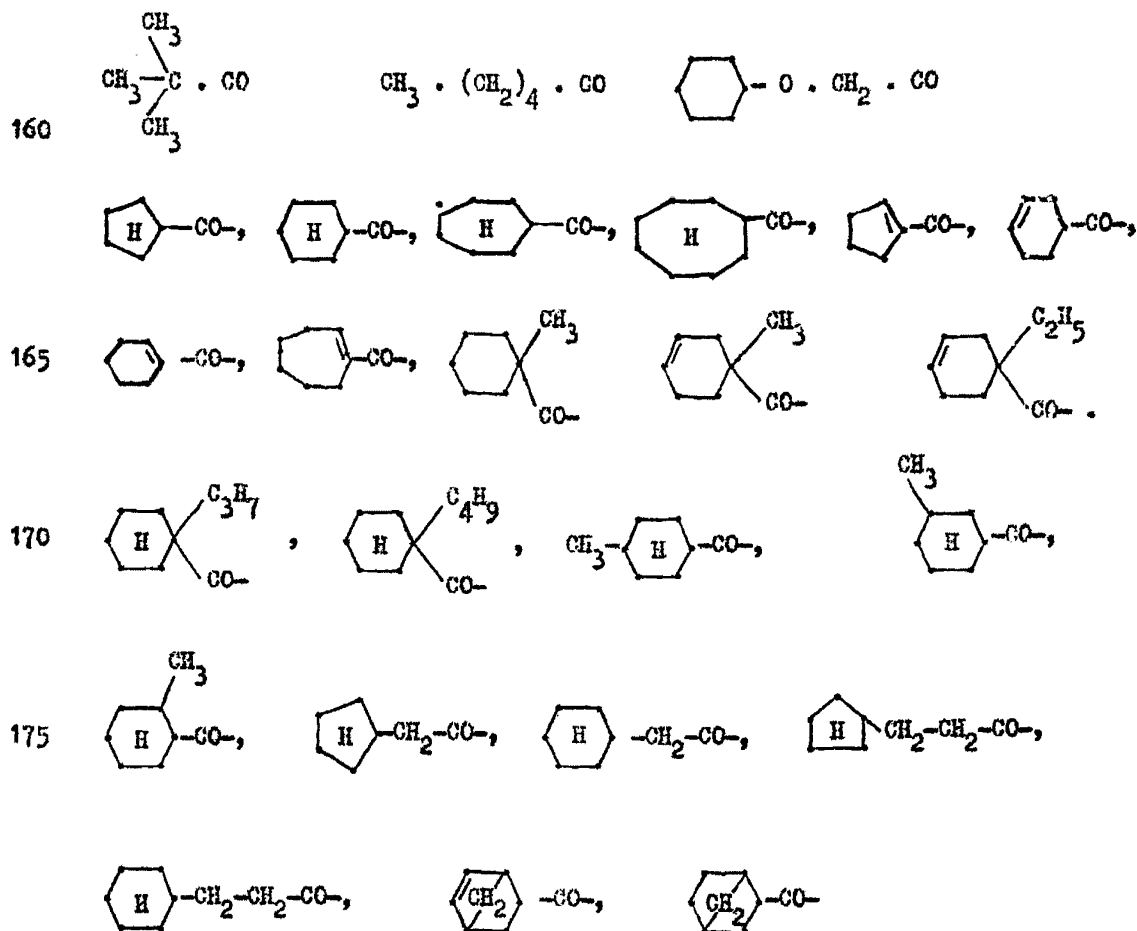
115 un miembro de puente como $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$; $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ entre sí o de ureas N,N-disustituídas de la fórmula $\text{R}_1-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_1$ y hacerlas reaccionar con bencenosulfonamidas sustituídas con $\text{X}-\text{CONH}-\text{Y}$.

120 La sustitución del átomo de azufre, por un átomo de oxígeno en las bencenosulfoniltioureas correspondientemente sustituídas puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también por el empleo de agentes oxidantes como peróxido de hidrógeno, peróxido sódico o ácido nitroso.

125 Las formas de realización del procedimiento de acuerdo con el invento pueden variarse ampliamente en general en lo que respecta a las condiciones de la reacción y adaptarse a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden realizarse empleando disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura aumentada.

130 Como sustancias de partida se emplean por una parte aquellos compuestos que contienen un resto bencénico sustituido por el grupo $\text{X}-\text{CONR}-\text{Y}$. Como ejemplos para el componente $\text{X}-\text{CO}-$ de esta fórmula citaremos los siguientes:





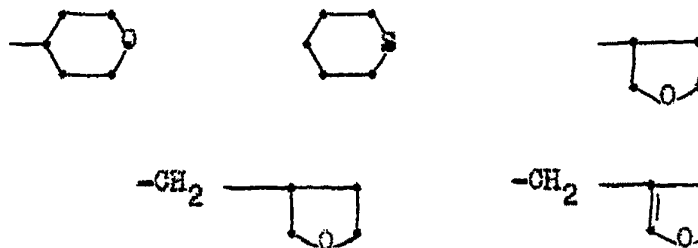
R_1 puede significar por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec., amilo de cadena lineal o ramificada (pentilo), hexilo, heptilo u octilo; los restos correspondientes a los mencionados restos de hidrocarburo con un doble enlace etilénico como alilo o crotilo, y además aquellos alcoholes que tienen 2 a 8 átomos de carbono que llevan todavía un grupo mercapto, como beta-mercaptoetilo o mercaptoalcoholes superiores. Además, R_1 puede significar, por ejemplo, gamma-metoxipropilo, delta-metoxi-n-butilo, beta-etoxi

190 otilo, gamma-etoxipropilo, delta-etoxibutilo o alcohiloxietilos, alcohiloxipropilos o alcohiloxibutilos superiores, así como los grupos correspondientes que en lugar del átomo de oxígeno llevan un átomo de azufre o el miembro -SO-, Además, como R₁ entran en consideración bencilo, alfa-feniletilo, beta-feniletilo, alfa-, beta o gamma-fenilpropilo o fenil-butilos.


195 Se prefieren especialmente en el sentido del invento aquellos compuestos que como R₁ contienen un resto hidrocarburo cíclico, eventualmente sustituido con alcohol o alcoxi o unido a través de alcoholeno al átomo de nitrógeno. Como tales restos citaremos a modo de ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, 200 propil- e isopropilciclohexilo, metoxiciclohexilo, etoxiciclohexilo, propoxi- e isopropoxiciclohexilo, pudiendo los grupos alcohol y/o alcoxi estar en las posiciones 2, 3 ó preferiblemente 4, y ello tanto en la posición cis como también en la trans, ciclohexilmetilo, alfa- o beta-ciclohexiletilo, ciclohexilpropilos, endometilenciclohexilo (2,2,1-tricicloheptilo), endoetilenciclohexilo (2,2,2-triciclooctilo), endometilenciclohexenilo, endoetilenciclohexenilo, endometilenciclohexilmetilo, endoetilenciclohexilmetilo, endometilenciclohexenilmetilo o endoetilenciclohexenilmetilo, alfa- o beta-fenilciclopropilo tanto en la 205 forma cis como también en la trans.

210 Finalmente, son apropiados también como R₁ anillos heterocíclicos que, además de 4 a 5 átomos de carbono, pueden contener todavía un átomo de oxígeno o de azufre y hasta dos dobles enlaces y que, eventualmente, pueden estar unidos al átomo de nitrógeno vecino por medio de un grupo metileno.

Ejemplos de tales anillos heterocíclicos son:



220

El resto fenileno designado en la fórmula con -  -

puede estar sin sustituir o sustituidos una o más veces con ha
lógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior. Puede llevar las
partes restantes de la molécula en las posiciones orto, meta o
para entre sí, prefiriéndose la posición para.

225

El resto designado en la fórmula con R puede significar,
por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobu
tilo, butilo terciario, bencilo, alfa- o beta-feniletilo, alfa-,
beta- o gamma-fenilpropilo. Son los preferidos los compuestos
en los cuales R representa metilo o bencilo y sobre todo aque
llos en los que R es hidrógeno.

230

La acción depresora del azúcar en sangre de los derivados
de bencenosulfonilurea descritos pudo comprobarse administrán
dolos en dosis de 50 mg/kg a conejos en el pienso y determinan
do el valor del azúcar en sangre según el método conocido de -
Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador a través de un lapso
de tiempo más prolongado.

235

Así por ejemplo, se averiguó que la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclopenta
nocarbonamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, des
pués de 6 horas provocó una disminución del azúcar en sangre -

240

de 37% al paso que el nivel de azúcar en sangre al administrar la conocida N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-n-butyl-urea, disminuyó en un 30%.

245 A dosis de 10 mg/kg de la N- $\overline{4}$ -(beta-capronamidoetil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, por ejemplo, después de 3 horas, determina una disminución del azúcar en sangre de 33%, la N- $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, después de 3 horas, 250 N- $\overline{4}$ -(beta-trimetil-acetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexilurea, determina una disminución del 19%.

La intensa actividad de los productos del procedimiento resulta claramente perceptible de manera especial si se disminuyen las dosis. Si, por ejemplo, se administra la N- $\overline{4}$ - 255 (beta-ciclopentanocarbonamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea o la N- $\overline{4}$ -(beta-ciclohexanocarbonamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea en dosis de 1 mg/kg a conejos, puede comprobarse siempre una clara disminución del azúcar en sangre, al paso que ya ya citada N-(4- 260 metil-bencenosulfonil)-N'-n-butyl-urea, a una dosis de menos de 25 mg/kg en conejos, ya no resulta activa.

Los productos del procedimiento deben servir de preferencia para la obtención de preparados administrables por vía oral con actividad depresora del azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pueden aplicarse como tales o en la forma de sus sales o en presencia de sustancias 265 que conduzcan a una formación de sales. Para la formación de

270 sales pueden utilizarse, por ejemplo: medios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos. Como preparados medicinales entran en consi-
deración preferiblemente las tabletas que, además de los pro-
ductos del procedimiento, contienen las usuales sustancias auxi-
liares y excipientes, como talco, fécula, lactosa, tragacanto
o estearato de magnesio.

275 Un preparado que, como sustancia activa, contenga las ben-
cenosulfonilureas descritas, por ejemplo, una tableta o polvo
con o sin las citadas adiciones, es llevado, adecuadamente, a
una forma dosificada apropiada. Como dosis ha de elegirse en-
tonces una que sea adecuada a la actividad de la bencenosul-
280 fonilurea empleada y al efecto buscado. Adecuadamente 0,5 a
100 mg, preferiblemente 2 a 10 mg pero pueden emplearse unida-
des de dosificación también considerablemente mayores o meno-
res a las citadas que, eventualmente, han de dividirse o, res-
pectivamente, multiplicarse, antes de la administración, even-
285 tualmente.

Ejemplo 1

N-(4-(beta-capronamido-etil)-bencenosulfonil)-N'-(4-metil-ci-
clohexil)-urea

290 8,6 g de N-(4-(beta-capronamidoetil)-bencenosulfonil)-urea
(p. de f. 172-173° C: obtenida a partir de 4-(beta-capronamido-
etil)-bencenosulfonamida por reacción con cianato potásico),
se calientan a reflujo, con agitación, con 300 ml de tolueno,
30 ml de éter mono metílico de glicol, 1,65 g de ácido acéti-
co glacial y 3,1 g de 4-metilciclohexilamina, durante 5 horas.

295 A continuación se concentra en vacío y se tritura el residuo con alcohol. La N - $\overline{4}$ -(beta-capronamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ - N' -(4-metilciclohexil)-urea obtenida como producto bruto, se filtra con succión y se recristaliza desde metanol. P. de f. 181-182,5°C.

De manera análoga se obtienen:

300 La N - $\overline{4}$ -(beta-capronamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ - N' -ciclohexil-urea de p. de f. 170-171°C (desde metanol) y

La N - $\overline{4}$ -(beta-capronamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ - N' -(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 175-176°C (desde metanol).

Ejemplo 2

305 N - $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ - N' -ciclohexil)-urea

310 34,3 g de N - $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 189-191°C (deso.)); obtenido a partir de 4-(beta-trimetilacetamido-etil) bencenosulfonamida por reacción con éster metílico de ácido clorofórmico en presencia de carbonato de potasio 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. Después de terminada la adición a gotas, la temperatura se aumenta a 120 - 130°C, iniciándose la reacción con desprendimiento de metanol. Después de 30 minutos, se deja enfriar, se filtra con succión la N - $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ - N' -ciclohexilurea formada con buen rendimiento, y se recristaliza desde metanol (p. de f. 184 - 186°C).

De manera análoga se obtienen:

320 La N - $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ - N' -ciclooctil-urea de p. de f. 199°C (desde metanol);

la N- $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 177 - 178°C (desde metanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta-trimetilacetamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 116 - 118°C (desde metanol).

Ejemplo 3

N- $\overline{4}$ -(beta-beta'-etilmercapto-propionamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)

330 15,8 g de 4-(beta-beta'-etilmercapto-propionamido-etil) bencenosulfonamida (p. de f. 136 - 137°C, obtenida por reacción de cloruro del ácido beta-etilmercapto-propiónico con 4-beta-aminostilbencenosulfonamida) se disuelven en 25 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y, a 0 - 5°, reciben la adición a gotas de 7 g de 4-metilciclohexilisocianato (trans). -
335 Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y un poco de metanol, se filtra para separar lo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La N- $\overline{4}$ -(beta-beta'-etil-mercapto-propionamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) que se obtiene con muy buen
340 rendimiento, funde a 144,5 - 146°C después de recristalización desde metanol.

De modo análogo se obtienen:

345 La N- $\overline{4}$ -(beta-beta'-etilmercapto-propionamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. de f. 173 - 175°C (desde metanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta-beta'-etilmercapto-propionamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil-urea) (trans) de p. de f. 163,5 - 165°C (desde metanol).

De modo análogo se obtienen:

- 350 a partir de la 4- β -isovaleramido-etil-bencenosulfonamida (p. de f. 155 $^{\circ}$ C),
la N- β -(beta-isovaleramido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 197 - 198,5 $^{\circ}$ C (desde metanol) y
- 355 la N- β -(beta-isovaleramido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) (de p. de f. 188,5 - 190 $^{\circ}$ C (desde metanol));
a partir de la 4-(beta-dietilacetamido)-bencenosulfonamida (p. de f. 170 - 171 $^{\circ}$ C)
- 360 la N- β -(beta-dietilacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 192 - 192,5 $^{\circ}$ C (desde metanol),
la N- β -(beta-dietilacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, (trans) de p. de f. 205 - 206 $^{\circ}$ C (desde metanol) y
- 365 la N- β -(beta-dietilacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 198,5 - 199 $^{\circ}$ C (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-dimetilacrilamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 168 $^{\circ}$ C)
- 370 la N- β -(beta-dimetilacrilamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 183 - 184 $^{\circ}$ C (desde metanol),
la N- β -(beta-dimetilacrilamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 157 - 158 $^{\circ}$ C (desde metanol) y
- 375 la N- β -(beta-dimetilacrilamido-etil)-bencenosulfonil-N'-

(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 145 - 147°C
(desde metanol):

a partir de la 4-(beta-alfa-alfa'-dimetilvaleramidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 127°C),

380 la N-[4-(beta-alfa'-alfa'-dimetilvaleramido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea de p. de f. 180 - 181,5°C (desde metanol) y

385 la N-[4-(beta-alfa'-alfa'-dimetilvaleramido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 194 - 196°C (desde metanol):

a partir de la 4-(beta-isocaproamido-etil)-bencenosulfonamida, de p. de f. 145°C,

390 la N-[4-(beta-isocaproamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 190 - 191°C (desde metanol),
la N-[4-(beta-isocaproamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 198 - 200°C (desde metanol) y

395 la N-[4-(beta-isocaproamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 191 - 193°C (desde metanol); y

a partir de la 4-(beta-n-octanamidoetil)-bencenosulfonamida - (p. de f. 146 - 148°C),

400 la N-[4-(beta-n-octanamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 115 - 117°C (desde metanol),
la N-[4-(beta-n-octanamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 166 - 168°C (desde metanol) y

405 la N- $\overline{4}$ -(beta-n-octanamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 161 - 164°C (deg de metanol);

a partir de la 4-(beta-n-decanamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 151 - 152°C),

410 la N- $\overline{4}$ -(beta-n-decanamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. de f. 133 - 134°C (desde metanol),
la N- $\overline{4}$ -(beta-n-decanamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 163 - 171°C (desde metanol) y

415 la N- $\overline{4}$ -(beta-n-decanamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 158 - 160°C; (desde metanol);

a partir de la 4-(beta-alfa'-metil-alfa'-etilcapronamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 123 - 124°C),

420 la N- $\overline{4}$ -(alfa'-metil-alfa'-etilcapronamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 150 - 152°C (deg de metanol);

a partir de la 4-(beta'-beta'-n-butoxipropionamido-etil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 72 - 75°C),

425 la N- $\overline{4}$ -(beta-beta'-n-butoxipropionamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. de f. 105 - 107°C (deg de metanol),

la N- $\overline{4}$ -(beta-beta'-n-butoxipropionamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 144 - 145°C (desde metanol), y

430 la N-4-(beta-beta'-butoxipropionamido-etil)-bencenosulfo
nil-7-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 142 -
143,5°C (desde metanol)

a partir de la 4-(beta- Δ^3 -tetrahidrobenzamido-etil)-benceno-
sulfonamida (p. de f. 198 - 200°C),

435 la N-4-(beta- Δ^3 -tetrahidro-benzamido-etil)-bencenosulfo
nil-7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 193
- 194°C (desde metanol),

a partir de la 4-(beta-ciclohexan-carbonamido-etil)-benceno-sul
fonamida (p. de f. 191 - 192°C),

440 la N-4-(beta-ciclohexan-carbonamido-etil)-bencenosulfoni-
l-7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 198 - 199
°C (desde metanol),

a partir de la 4-(beta-capronamido-etil)-bencenosulfonamida (p.
de f. 137 - 138°C),

445 la N-4-(beta-capronamido -etil)-bencenosulfoni-
l-7-N'-butil-
urea de p. de f. 126 - 127°C (desde metanol),

a partir de la 4-(beta-trimetil-acetamido-etil)-bencenosulfona-
mida (p. de f. 188 - 189°C),

la N-4-(beta-trimetil-acetamido-etil)-bencenosulfoni-
l-7-
N'-butil-urea, de p. de f. 185 - 187°C (desde metanol),

450 a partir de la 4-(beta-dietil-acetamido-etil)-bencenosulfonami
da (p. de f. 170 - 171°C),

la N-4-(beta-dietil-acetamido-etil)-bencenosulfoni-
l-7-N'-
butil-urea de p. de f. 169 - 170°C (desde metanol),

455 a partir de la 4-(beta-(beta-etil-mercapto-propionamido)-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 136 - 137°C),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(beta'-etil-mercapto-propionamido)-etil)-
bencenosulfonil-N'-butil-urea, de p. de f. 118 - 120°C
(desde metanol),

460 a partir de la 4-(beta-(alfa'-metil-alfa'-etil-capronamido)-
etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 123 - 124°C),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(alfa'-metil-alfa'-etil-capronamido)-etil)-
bencenosulfonil-N'-butil-urea, de p. de f. 122 - 124°C
(desde metanol),

465 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(alfa'-metil-alfa'-etil-capronamido)-etil)-
bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans), de
p. de f. 127 - 129°C (desde metanol) y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(alfa'-metil-alfa'-etil-capronamido)-etil)-
bencenosulfonil-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p.
de f. 129 - 131°C (desde metanol),

470 a partir de la 4-(beta-hexen-3)-amido-etil)-bencenosulfonami-
da (p. de f. 136 - 138°C)

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-hexen-3)-amido-etil)-bencenosulfonil-N'-
ciclohexil-urea de p. de f. 164 - 165°C (desde metanol),

475 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-hexen-3)-amido-etil)-bencenosulfonil-N'-
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 170 - 171°C
(desde metanol) y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-hexen-3)-amido-etil)-bencenosulfonil-N'-4-
(etil-ciclohexil)-urea, (trans), de p. de f. 162 - 163°C
(desde metanol),

480 a partir de la 4-(beta-undecen-⟨10⟩-amido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 139 - 140°C)

la N-⟨4⟩-(beta-undecen-⟨10⟩-amido-etil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 128 - 130°C (desde metanol),

485 la N-⟨4⟩-(beta-undecen-⟨10⟩-amido-etil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-4-(metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 163,5 - 165°C (desde metanol) y

490 la N-⟨4⟩-(beta-undecen-⟨10⟩-amido-etil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-4-(etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 154 - 155°C (desde metanol),

a partir de la 4-(beta-dodecan-amido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 152 - 154°C),

495 la N-⟨4⟩-(beta-dodecan-amido-etil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 132 - 134°C (desde dimetilformamida/agua)

la N-⟨4⟩-(beta-dodecan-amido-etil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-4-(metil-ciclohexil)-urea, (trans) de p. de f. 171 - 173°C (desde dimetilformamida/agua) y

500 la N-⟨4⟩-(beta-dodecan-amido-etil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-(4-eticiclohexil)-urea (trans) de p. de f. 162 - 164°C (desde dimetilformamida/agua),

a partir de la 4-(capronamido-metil)-bencenosulfonamida (p. de f. 183 - 184°C),

505 la N-⟨4⟩-(capronamido-metil)-bencenosulfonil-⟨7⟩-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 167 - 168°C (desde metanol),

la N-4-(capronamido-metil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 184 - 185°C (desde metanol), y

510 la N-4-(capronamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 183,5 - 185°C (desde metanol).

Ejemplo 4

N-4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea

515 13,1 g de 4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 208 - 210°C, obtenida a partir de 4-aminoetil-bencenosulfonamida y cloruro de ácido hexadieno-(2,4), se disuelven en 200 ml de acetona con 2 g de hidróxido sódico y agua. A esta solución se añaden a gotas con agitación y a temperatura ambiente 6,5 g de isocianato de ciclohexilo, y se sigue agitando 2 horas. La solución de reacción se filtra, se le añade agua y se acidifica. Se filtra con succión el producto, se le precipita desde amoníaco al 1% y se recristaliza desde etanol-agua. La N-4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea obtenida funde a 198 - 200°C.

520

525

De manera análoga se obtienen:

la N-4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-etil)-bencenosulfonil-N'-butil-urea de p. de f. 186 - 188°C

530 la N-4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 203 - 205°C

la N-4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-etil)-bencenosulfonil-

N^o-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 204 - 206°C.

535 De manera análoga, a partir de la 4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-metil)-bencenosulfonamida (p. de f. 198-200°C), se obtienen,

la N- $\overline{4}$ -(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-metil)-bencenosulfonil- \overline{N}^o -ciclohexil-urea, de p. de f. 185-187°C,

540 la N- $\overline{4}$ -(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-metil-bencenosulfonil- \overline{N}^o -butil-urea de p. de f. 194 - 195°C,

De manera análoga, a partir de la 4-(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-propil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 149-151°C) se obtiene,

545 la N- $\overline{4}$ -(beta-hexadien-(2,4)-amido-(1)-propil)-bencenosulfonil- \overline{N}^o -ciclohexil-urea, de p. de f. 189-191°C.

De manera análoga, a partir de la N-4-(gamma-capronamidopropil)-bencenosulfonamida (p. de f. 101°C), se obtuvo la N- $\overline{4}$ -(gamma-capronamidopropil)-bencenosulfonil- \overline{N}^o -(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 192°C (desde metanol/agua),

550 a partir de la N-4-(beta-capronamidopropil)-bencenosulfonamida (p. de f. 104°C), se obtuvieron,

la N- $\overline{4}$ -(beta-capronamidopropil)-bencenosulfonil- \overline{N}^o -ciclohexil-urea, de p. de f. 171°C (desde metanol/agua) y

555 la N- $\overline{4}$ -(beta-capronamidopropil)-bencenosulfonil- \overline{N}^o -(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 144°C.

De manera análoga se obtienen:

Partiendo de la 4-(beta-dimetil-isopropil-acetamidostil)-bencenosulfonamida (p. de f. 179-181°C),

560 la N- $\overline{4}$ -(beta-dimetil-isopropil-acetamido-etil)-bencenosulfonil- \overline{N}^o -ciclohexilurea de p. de f. 193-195°C,

la N-4-(beta-dimetil-isopropil-acetamido-etil)-benceno-
sulfonil7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea de p. de f. 182-
184°C,

565

la N-4-(beta-dimetil-isopropil-acetamido-etil)-benceno-
sulfonil7-N'-butil-urea, de p. de f. 175-177°C,

a partir de la 4-(beta-2,2-dietil-capronamido-etil)-benceno-
sulfonamida (p. de f. 147-149°C),

la N-4-(beta-2,2-dietil-capronamido-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-ciclohexilurea, de p. de f. 171-173°C,

570

la N-4-(beta-2,2-dietil-capronamido-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 157-159°C,

la N-4-(beta-2,2-dietil-capronamido-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-butil-urea, de p. de f. 132-134°C.

a partir de la 4-(beta-2,4-dimetil-valeramido-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 141-143°C)

575

la N-4-(beta-2,4-dimetil-valeramido-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 200 - 202°C,

la N-4-(beta-2,4-dimetil-valeramido-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 209-210°C,

580

la N-4-(beta-2,4-dimetil-valeramido-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-butil-urea, de p. de f. 142-144°C.

Ejemplo 5

N-4-(hexahidrobenzamidoetil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-
urea

585

29,4 g de 4-(hexahidrobenzamidoetil)-bencenosulfonamida
se ponen en suspensión en 250 ml de acetona. A esto se añade
una solución acuosa de 4 g de hidróxido sódico y se añade agua

590 hasta que se obtenga una solución transparente. Con agitación, a temperatura ambiente, se añaden 12,5 g de isocianato de ciclohexilo, produciéndose lentamente un precipitado espeso. Se sigue agitando 2 horas, se añade ácido clorhídrico y agua y se filtra con succión. La N-4-(hexahidrobenczamido-metil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea funde, después de recristalizar desde etanol, a 192°C.

595 De modo análogo se obtiene la N-4-hexahidrobenczamido-metil-bencenosulfonil-N'-butil-urea de p. de f. 186-188°C.

Ejemplo 6

N-4-(beta-endometilen-2',5'- Δ^3 -tetrahidrobenczamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea

600 16 g de 4-(beta-endometilen-2',5'- Δ^3 -tetrahidrobenczamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 149-151°C, obtenida a partir de 4-(aminoetil)-bencenosulfonamida y cloruro de endometilen-2,5- Δ^3 -tetrahidrobenzoilo) se ponen en suspensión en 200 ml de acetona. A esto se añade la solución de 2 g de hidróxido sódico
605 en un poco de agua y se añade agua hasta que se obtenga una solución transparente. A esto se añaden, a gotas y con agitación, y a temperatura ambiente, 6,5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y recibe la adición de agua y de ácido clorhídrico. Se filtra con
610 succión y se recristaliza desde etanol/agua. La N-4-(beta-endometilen-2,5'- Δ^3 -tetrahidrobenczamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea funde a 194-196°C.

615 De manera análoga se obtiene, partiendo de la 4-(endometilen-2,5- Δ^3 -tetrahidrobenczamido-metil)-bencenosulfonamida (p. de f. 159-161°C) y de isocianato de ciclohexilo, la N-4-(endometi

len-2',5'-3'-tetrahidrobencamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 171-173°C.

620 De manera análoga, partiendo de la 4-(beta-endometilen-2',5'-hexahidrobencamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 149-151°C) y de isocianato de ciclohexilo, se obtiene la N-4-(beta-endometilen-2',5'-hexahidrobencamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 208-210°C.

Ejemplo 7

625 N-4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea

12 g de 4-(beta-ciclopentan-carbamidoetil)-bencenosulfonamido (p. de f. 162-164°C) se disuelven en 20,5 ml de lejía de sosa cáustica 2N y 50 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 5,2 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con 100 ml de agua y 50 ml de metanol, se filtra para separar lo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado se filtra con succión y se reprecipita desde metanol. - El punto de fusión de la N-4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea, asciende a 214 - 215°C.

635 De manera análoga se obtienen:
la N-4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclo-octil-urea de p. de f. 202-203°C (desde dimetilformamida/agua)

640 la N-4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil)-bencenosulfonil-N'-butil-urea, de p. de f. 184 - 185°C (desde metanol),

la N-4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil)-bencenosulfonil-N'-

(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 201-202°C (desde metanol),

645 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclo-octil-urea, de p. de f. 205 - 206°C (desde metanol/dimetilformamida),

650 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 195 - 196°C (desde metanol/dimetilformamida),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea, de p. de f. 156 - 157°C (desde metanol),

655 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 197-198°C (desde dimetilformamida/agua),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\Delta^{3'}$ -tetrahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de p. de f. 208 - 209°C (desde dimetilformamida/agua),

660 la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\Delta^{3'}$ -tetrahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 211°C - 212°C (desde metanol),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\Delta^{3'}$ -tetrahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea, de p. de f. 171-172°C (desde metanol),

665 la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\Delta^{3'}$ -tetrahidrobenzamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 198-200°C (desde dimetil-formamida/agua).

Ejemplo 8

N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-etil-ciclohexil)-urea

670 17,7 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 118-120°C) reciben la adi-

675 ción, con agitación, en 100 ml de tolueno, de 6,3 g de 4-etil-ciclohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130°C, iniciándose la reacción con desprendimiento de metanol. Después de 30 minutos se enfría, la urea precipitada se filtra con succión, se lava con benceno y se recristaliza desde dimetilformamida/agua. El punto de fusión de la N-[4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil-bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea es de 187-188°C.

De manera análoga se obtiene:

680 la N-[4-(beta-ciclopentan-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metoxi-ciclohexil)-urea, de p. de f. 200-201°C (desde dimetilformamida/agua).

Ejemplo 9

685 N-[4-(beta-1'-metil-Δ^{3'}-tetrahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

690 Una mezcla de 9,1 g de N-[4-(beta-1'-metil-Δ^{3'}-tetrahidrobenzamido-etil)-bencenosulfonil]-urea (p. de f. 178°C), 300 ml de tolueno, 30 ml de éter monometílico de glicol, 165 g de ácido acético glacial y 2,8 g de ciclohexilamina, se calienta a reflujo durante 5 horas con agitación. Se concentra la mezcla en vacío, y se tritura el residuo con alcohol. La N-[4-(beta-1'-metil-Δ^{3'}-tetrahidrobenzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea obtenida como producto bruto se filtra con succión y se redisuelve desde dimetilformamida/agua. P. de f. 695 210 - 211°C.

De manera análoga se obtienen

N-[4-(beta-1'-metil-Δ^{3'}-tetrahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea de p. de f. 166-167°C (desde dimetilformamida/agua),

700 N-4-(beta-1'-metil- Δ^3 -tetrahidro-benzamido-etil)-benceno-sulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 193-195°C (desde metanol).

Ejemplo 10

705 N-4-(beta-1'-isobutil-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

14 g de 4-(beta-1'-isobutil-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonamida se disuelven en 100 ml de acetona y 100 ml de lejía sosa cáustica, que contienen 1,5 g de NaOH. A continuación se añaden a gotas a la temperatura ambiente 5 g de isocianato de ciclohexilo y se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de añadir agua se filtra empleando carbón. - Por acidificación, se obtiene un precipitado que al principio es untuoso y que se disuelve en lejía de sosa cáustica al 1% - aproximadamente. Por acidificación con ácido clorhídrico diluído se obtiene un precipitado cristalizado de N-4-(beta-1'-isobutil-hexahidrobencamido-etil)-benceno-sulfonil]-N'-ciclohexil-urea, que después de disolver en amoníaco y de precipitar nuevamente con HCl, separar por filtración y secar y reorystalizar a continuación desde metanol, funde a 164-166°C.

720 Ejemplo 11

N-4-(beta-ciclopenten-2-il-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

725 13,2 g de N-4-(beta-ciclopenten-2-il-carbamido-etil)-bencenosulfonamida se ponen en suspensión en 200 ml de acetona. Con agitación, se añaden 12,5 g de carbonato potásico molido y se calienta durante 1 1/2 horas con agitación constante a reflujo.

730 Luego con calentamiento y agitación continuados, se añaden a gotas 5,6 g de isocianato de ciclohexilo. Se continúan la agitación y el calentamiento a reflujo durante 7 horas, se destila luego el diluyente, se recoge el residuo en agua, se filtra y se acidifica. La N- β -(beta-ciclopentan-2-il-carbamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea obtenida en forma de precipitado, se filtra con succión, se seca y se recristaliza desde metanol. El p. de f. de la sustancia es de 198-200°C.

735 Ejemplo 12

N- β -(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea

740 Se disuelven 9 g de N- β -(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-tiourea (obtenida por la reacción de N- β -(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonamida con isotiocianato de ciclohexilo en presencia de carbonato potásico y acetona), p. de f. después de la recristalización desde metanol, 127-129°C, en lejía de sosa cáustica en exceso y recibe la adición de un exceso de peróxido de hidrógeno al 3%. La solución 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.

750 La N- β -(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea obtenida con buen rendimiento funde, después de recristalizar desde metanol/DHF, a 195-196°C.

Ejemplo 13

N-[4-(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

- 755 4,5 g de éster metílico de N-[4-(hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-iscourea (obtenido por la reacción de N-[4-(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-tiourea con óxido de mercurio en metanol), p. de f. 120-122°C, después de recristalizar desde éster acético
- 760 se calientan sobre el baño de vapor con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, durante 5 minutos. La N-[4-(beta-hexahidro-benzamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea precipitada se filtra con succión, se tritura con agua y se recristaliza desde metanol/DMF. P. de f. 195-196°C.

765 Ejemplo 14

N-[4-(beta-cicloheptan-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

- 15 g de cicloheptan-carbamido-etil-bencenosulfonamida p. de f. 181°C, obtenida a partir de 4-aminoetil-bencenosulfonamida y cloruro de ácido cicloheptancarboxílico se disuelven
- 770 en 100 ml de acetona y 23 ml de NaOH 2N y, a 0-5°C con agitación, reciben la adición a gotas de 6,5 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas y después se deja enfriar a la temperatura ambiente. Luego se acidifica,
- 775 se elimina la acetona en vacío a temperatura ambiente y se recristaliza el residuo desde etanol/agua. P. de f. 186°C.

De manera análoga se obtuvieron:

N-[4-(beta-cicloheptan-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 201°C (desde etanol),

- 780 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohepten-(1)-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 177°C (desde etanol),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohepten-(1)-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 165°C (desde metanol);
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohepten-(1)-carbamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-n-butyl-urea, de p. de f. 100°C (desde etanol/agua),
785 N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-carbamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 177°C (desde etanol/agua),
La N- $\sqrt{4}$ -(beta-ciclohexan-(3)-carbamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 206°C (desde etanol),
790 la N- $\sqrt{4}$ -(gamma-ciclohexan-carbamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 187°C (desde etanol),
la N- $\sqrt{4}$ -(gamma-ciclohexan-carbamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-n-butyl-urea, de p. de f. 124°C (desde etanol/agua),
la N- $\sqrt{4}$ -(gamma-ciclohexen-(3)-carbamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 188°C (desde etanol).

795

Ejemplo 15

N- $\sqrt{4}$ -(gamma-ciclohexen-(3)-carbamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea

- 800 6,3 g de N- $\sqrt{4}$ -(gamma-ciclohexen-(3)-carbamido)-propil]-bencenosulfonamida sódica (obtenida a partir de 4-(omega-amino-propil)-bencenosulfonamida y cloruro de ácido ciclohexen-(3)-carboxílico) se mantienen a 100°C durante 7 horas con 11 g de N,N-difenil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea en 20 ml de dimetilformamida. Después de enfriar, añadir agua, y adicionar lejía de sosa cáustica 2N, se extrae con éter la difenilamina producida,
805 la fase acuosa se trata con carbón y se acidifica. El precipita

do resultante se recristaliza directamente desde etanol y un poco de agua. P. de f. 192°C.

Ejemplo 16

810 N-[4-(beta-ciclohexil-propionamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

10,1 g de 4-(beta-ciclohexil-propionamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 147-149°C) se ponen en suspensión en 15 ml de lejía de sosa cáustica 2N y 75 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 4,2 g de isocianato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y metanol, se filtra para separar lo no disuelto y se acidifica el filtrado. Los cristales así obtenidos de la N-[4-(beta-ciclohexil-propionamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea funden a 177-179°C después de recristalizar desde metanol.

De manera análoga se obtienen:

la N-[4-(beta-ciclohexil-propionamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea de p. de f. 154-155°C (desde metanol),
la N-[4-(beta-ciclohexil-acetamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 183-184°C (desde metanol),
825 la N-[4-(beta-ciclohexil-acetamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 209-210°C (desde dimetilformamida/agua).

De manera análoga, partiendo de la 4-(beta-ciclopentil-propionamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 157°C) y de isocianato de ciclohexilo, se obtiene la N-[4-(beta-ciclopentil-propionamido-etil)-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 181°C.

830

Ejemplo 17

835 N-[2-(beta-ciclopentan-carbonamido-etil)-4-cloro-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)

12 g de 2-(beta-ciclopentan-carbonamido-etil)-4-cloroben-
cenosulfonamida (p. de f. 210°C) se ponen en suspensión en -
18,5 ml de lejía de sosa cáustica 2N y 60 ml de acetona y, a
0-5°C, reciben la adición a gotas de 5,5 g de isocianato de
840 4-metilciclohexilo (trans). Se sigue agitando durante 3 horas
se diluye la mezcla de reacción con agua, se filtra para sepa-
rar lo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clor-
hídrico diluido. La N-[2-(beta-ciclopentan-carbonamido-etil)-
4-cloro-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)
845 obtenida por recristalización desde metanol funde a 178-180°C.

De manera análoga se obtienen, a partir de la 4-(beta-
<N-metil-capronamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 135-
137°C),

850 la N-[4-(beta-<N-metil-capronamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-
ciclohexil-urea de p. de f. 90-92°C (desde metanol) y
la N-[4-(beta-<N-metil-capronamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-
(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 80-83°C (desde
metanol),

855 A partir de la 4-(beta-3-ciclohexiloxi-propionamido-etil)-ben-
cenosulfonamida (p. de f. 122-124°C)

la N-[4-(beta-3-ciclohexiloxi-propionamido-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 128-132°C,

860 la N-[4-(beta-3-ciclohexiloxipropionamido-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 145-
147°C y

la N-[4-(beta-3-ciclohexiloxi-propionamido-etil)-benceno-sulfonil]-N'-butil-urea, de p. de f. 112-115°C.

A partir de la 4-(beta-ciclohexiloxi-acetamido-etil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 162-164°C),

865 la N-[4-(beta-ciclohexiloxi-acetamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea, de p. de f. 178-180°C.

De manera análoga se obtienen

A partir de la 4-(beta-2-etil-capronamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 154-156°C)

870 la N-[4-(beta-2-etil-capronamido-etil)-sulfonil]-N'-4-metil-ciclohexil-urea, de p. de f. 196-198°C.

A partir de la 4-(beta-2-etil-capronamido-etil)-bencenosulfonamida la N-[4-(beta-2-etil-capronamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-n-butyl-urea de p. de f. 151-152,5°C.

875 A partir de la 4-(beta-2-etil-capronamido-etil)-bencenosulfonamida

la N-[4-(beta-2-etil-capronamido-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 151-153°C.

A partir de la 4-(gamma-2-etil-capronamido-propil)-bencenosulfonamida,

880

la N-[4-(gamma-2-etil-capronamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 158-160°C.

A partir de la 4-(gamma-2-etil-capronamido-propil)-bencenosulfonamida

885

la N-[4-(gamma-2-etil-capronamido-propil)-bencenosulfonil]-N'-4-metil-ciclohexil-urea, de p. de f. 178-180°C.

Según el método del isocianato, se obtiene, a partir de la

4-(beta-tetrahidro-cinamoil-amido-etil)-bencenosulfonamida, de p. de f. 170-172°C,

890 la N-4-(beta-tetrahidro-cinamoil-amido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 192-194°C,

a partir de la 4-(beta-tetrahidro-cinamoil-amido-etil)-bencenosulfonamida,

895 la N-4-(beta-tetrahidro-cinamoil-amido-etil)-bencenosulfonil-N'-4-metil-ciclohexil-urea, de p. de f. 213-215°C,

a partir de la 4-(beta-tetrahidro-cinamoil-amido-etil)-bencenosulfonamida, la

N-4-(beta-tetrahidro-cinamoil-amido-etil)-bencenosulfonil-N'-n-butil-urea, de p. de f. 177-179°C,

900 Ejemplo 18

N-4-(beta-dietil-cianacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)

12 g de 4-(beta-dietil-cianacetamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 129-130°C) se disuelven en 18,5 ml de lejía de soda cáustica 2N y 50 ml de acetona y, a 0-5°C, reciben la adición a gotas de 5,3 g de isocianato de 4-metil-ciclohexilo (trans). Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente se diluye con agua, se filtra para separar lo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido.

910 La N-4-(beta-dietil-cianacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans obtenida en forma de cristales se reocrystaliza en metanol (p. de f. 160-162°C).

De manera análoga se obtienen:

915 la N-4-(beta-dietil-cianacetamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 192-194°C (desde metanol) y la

$N-\sqrt[4]{-}$ (beta-dietil-cianacetamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -butil-urea de p. de f. 137-139°C (desde metanol).

Además se obtuvieron partiendo de la 4-(beta-alfa-bromo-isovaleramido)-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 156-158°C)

920 la $N-\sqrt[4]{-}$ (beta-alfa-bromo-isovaleramido)-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -ciclohexil-urea de p. de f. 205-206°C (desde metanol/dimetilformamida),

la $N-\sqrt[4]{-}$ (beta-alfa-bromo-isovaleramido)-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -butilurea de p. de f. 180-182°C (desde metanol) y

925 la $N-\sqrt[4]{-}$ (beta-alfa-bromo-isovaleramido)-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 205-207°C (desde dimetilformamida/agua).

Ejemplo 19

Del modo descrito en el ejemplo 6, párrafo 1, se obtienen
930 la $N-\sqrt[4]{-}$ (beta-endometileno-2^o,5^o- Δ^3 -tetrahidrobenzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -(4-etil-ciclohexil)-urea de p. de f. 178-180°C,

la $N-\sqrt[4]{-}$ (beta-endometileno-2^o,5^o- Δ^3 -tetrahidrobenzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -butil-urea de p. de f. 173-175°C y

935 la $N-\sqrt[4]{-}$ (beta-endometileno-2^o,5^o- Δ^3 -tetrahidrobenzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 191-193°C.

Del modo descrito en el ejemplo 6, párrafo 2, se obtienen
940 la $N-\sqrt[4]{-}$ (endometileno-2^o,5^o- Δ^3 -tetrahidro-benzamido-metil)-bencenosulfonil $\sqrt[7]{-}$ - N^1 -(4-etil-ciclohexil)-urea de p. de f. 194-196°C.

Del modo descrito en el ejemplo 6, párrafo 3, se obtienen

945 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-endometileno-2',5'-hexahidrobenczamido-etil)-
bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea de p. de f. 196-
198°C y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-endometileno-2',5'-hexahidrobenczamido-etil)-ben-
cenosulfonil]-N'-butil-urea de p. de f. 193-195°C.

950 Del modo descrito en el ejemplo 6 se obtuvieron partien-
do de la 4-(endometileno-2',5'-hexahidrobenczamido-metil)-bence-
nosulfonamida (p. de f. 166-168°C)

la N- $\sqrt{4}$ -endometileno-2',5'-hexahidrobenczamido-metil)-benceno-
sulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f. 180-182°C
y N- $\sqrt{4}$ -endometileno-2',5'-hexahidrobenczamido-metil)-bencenosul-
fonil]-N'-butil-urea de p. de f. 169-171°C.

955 Ejemplo 20

Del modo descrito en el ejemplo 3 se obtienen partiendo
de la 4-(beta,beta'-isopropoxi-propionamido-etil)-bencenosul-
fonamida de p. de f. 128-131°C

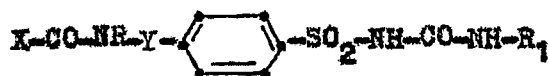
960 la N- $\sqrt{4}$ -(beta,beta'-isopropoxi-propionamido-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 148-150°C y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta,beta'-isopropoxi-propionamido-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea de p. de f. 169-171°C.

965 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania
los días 16 de Abril de 1964 y 1 de Agosto de 1964, bajo los
números F 42 627 IVb/12 o y F 43 641 IVb/12 o, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-
dad Industrial y del artículo 4º del convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

970 1). Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos con actividad hipoglucémica y adecuados para el tratamiento oral de la Diabetes Mellitus, caracterizado por que dichos preparados contienen bencenosulfenilureas correspondientes a la fórmula



975 en la cual

R es hidrógeno, alcohol inferior o fenilalcohol inferior,

R₁ es a) alcohol, alquenoil o mercaptoalcohol de 2 a 8 átomos de carbono

980

b) alcoxilalcohol, alcoholmercaptoalcohol o alcohol-sulfinilalcohol con 4 a 8 átomos de carbono, formando al menos dos de sus átomos de carbono la parte de alcoholeno del alcoxilalcohol, alcoholmercaptoalcohol o alcohol-sulfinilalcohol,

985

c) fenilalcohol inferior, fenilciclopropilo,

d) ciclohexilalcohol inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, ciclooctilmetilo,

e) endoalcoholen ciclohexilo, endoalcoholen ciclohexenilo, endoalcoholen ciclohexil-metilo o endoalcoholen ciclohexenil-metilo de 1 a 2 átomos de carbono endoalcoholeno,

990

- f) alcohol inferior ciclohexilo, alcoxi inferior ciclohexilo,
- g) cicloalcohol de 5 a 8 átomos de carbono,
- h) ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo,
- 995 i) un núcleo heterocíclico de 4 a 5 átomos de carbono, 1 átomo de oxígeno o de azufre y hasta 2 dobles enlaces etilénicos, o
- j) el núcleo heterocíclico definido en i) unido al átomo de nitrógeno adyacente a través de metileno
- 1.000 X es a) alcohol, alqueno, alcoxi alcohol o alcohol-mercaptoalcohol de 4 a 11 átomos de carbono,
- b) cicloalcohol, cicloalqueno, cicloalcoholalcohol inferior, cicloalqueno alcohol inferior, alcoholcicloalcohol inferior o alcoholcicloalqueno inferior de 4 a 8 átomos de carbono en el núcleo,
- 1.005 c) endoalcohol ciclohexilo o endoalcoholciclohexenilo de 1 a 2 átomos de carbono endoalcoholeno,
- 1.010 d) cicloalcoxi alcohol, cicloalcoholmercapto alcohol, cicloalcohol alcoxi alcohol o cicloalcohol-alcoholmercaptoalcohol de 4 a 11 átomos de carbono,
- e) alcohol, cicloalcohol o cicloalcoholalcohol sustituido por uno o por dos grupos cloro, bromo y/o ciano.
- 1.015

Y un resto de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono o sus sales no tóxicas en mezcla con excipientes usuales en la farmacia.

1.020

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS CON ACTIVIDAD HIPOGLICEMICA".

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

Madrid, 28 de Febrero de 1966

