



10. 1966

325547

3 2 5 5 4 7

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

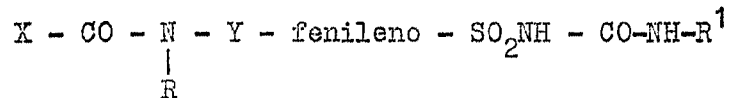
a favor de :

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS CON ACCION DEPRESORA DEL AZUCAR EN SANGRE".

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 del azúcar en sangre y se caracterizan por una disminución intensa y especialmente duradera del nivel del azúcar en sangre.

325547



C. 1906

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,
- (b) alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol-sulfi-
nilalcoholo con 4 - 8 átomos de carbono de los cuales -
15 dos al menos pertenecen a la parte de alcoholeno del al-
coxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcohol-sulfini-
lalcoholo,
- (c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo
- (d) ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, ciclo-
20 heptiletilo o ciclooctilmetilo,
- (e) endoalcoholenciclohexilo, endoalcoholenciclohexenilo,
endoalcoholenciclohexilmetilo o endoalcoholenciclohexenil-
metilo con 1 a 2 átomos de carbono de endoalcoholeno,
- (f) alcoholciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
- 25 (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 con hasta dos do-
bles 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 dobles
enlaces etilénicos, anillo unido a través de un resto me-
tileno con el átomo de nitrógeno,
- X (a) tiofenilo o tiofenoxi que, eventualmente, puede llevar
35 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno, alcoholo in-
ferior, alcoxi inferior, alcoholenoxi inferior, (alcoxi-
-alcoxi)-inferior, fenalcoxi inferior y arilo, y una ca

325547



1966

- dena polimetilénica con 3 o 4 átomos de carbono, unida en sus dos posiciones terminales al núcleo de tiofenilo,
- 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 alcoholo inferior,

pudiendo los mencionados sistemas anulares heterocíclicos estar
45 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, "alcoholo inferior" significa siempre uno que tenga 1 a 4 átomos de
50 carbono en cadena recta o ramificada. "Acilo 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, -
55 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 aquellos 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 alcoholos
65 con 2 a 8 átomos de carbono que llevan todavía un grupo mercapto

325547



70 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, alcoholoxipropilos 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 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilciclohexilo, 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 en la forma cis como en la trans,
80 Ciclohexilmetilo, alfa- o beta- ciclohexiletilo, ciclohexilpropilos, endometilenciclohexilo (2,2,1-tricloheptilo), endoetilen-ciclohexilo (2,2,2-triciclooctilo), endometilenciclohexenilo, endoetilenciclohexenilo, endometilenciclohexilmetilo, endoetilen-ciclohexilmetilo, endometilenciclohexenilmetilo o endoetilen-ciclohexenilmetilo, alfa- o beta-fenilciclopropilo tanto en la forma cis como en la trans.
85
90

Finalmente, son apropiados como R^1 todavía anillos heterocíclicos que, además de 4 a 5 átomos de carbono, pueden contener todavía 1 átomo de oxígeno o de azufre y hasta dos dobles

325547



C. 1926

95 enlaces y que pueden estar eventualmente unidos al átomo de nitrógeno vecino por un grupo metileno. Ejemplo de tales anillos heterocíclicos son:



100

-CH₂



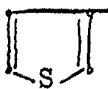
-CH₂



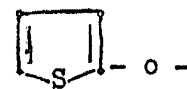
Los sistemas anulares que entran en consideración como miembro X en la citada fórmula son los siguientes:



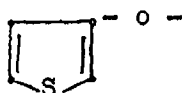
105 alfa-tiofenilo



beta-tiofenilo



alfa-tiofenoxi



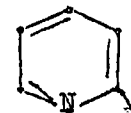
beta-tiofenoxi



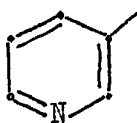
alfa-furilo



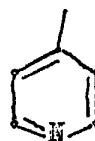
beta-furilo



alfa-piridilo



110 beta-piridilo



gamma-piridilo

Estos sistemas anulares, que todavía pueden llevar uno, dos iguales o dos diferentes de los sustituyentes mencionados 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

115

325547



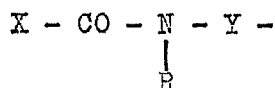
C. 196

ro con 1 a 2 átomos de carbono. Como tales puentes entran en con
sideración $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, CH_2-CH_2- o $\text{CH}=\text{CH}-$.

Como ejemplos para el miembro de puente Y citaremos: $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
120 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}$
 $(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-$.

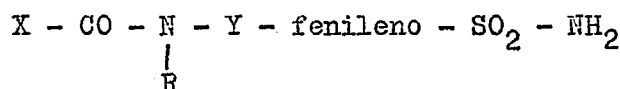
El resto fenileno designado "fenileno" en las fórmulas está,
preferiblemente, sin sustituir, pero también puede estar sustitui
125 do una o más veces con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi infe
rior. Puede llevar las partes restantes de la molécula en posi
ción orto, meta o para entre sí, prefiriéndose la posición para.

El procedimiento del presente invento se caracteriza porque
a) bencenosulfonilisocianatos, bencenosulfonilcarbamatos, bence
130 nosulfoniltiocarbamatos, haluros de ácidos bencenosulfonilcar
bámicos o bencenosulfonilureas, sustituidos con el grupo



se hacen reaccionar con aminas sustituidas con R^1 o, eventual
135 mente, con sus sales,

b) bencenosulfonamidas de la fórmula



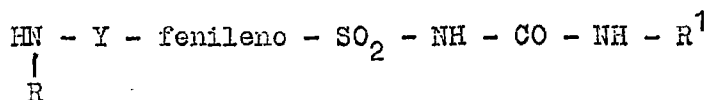
o, eventualmente, sus sales, se hacen reaccionar con isocianatos,
140 carbamatos, tiocarbamatos, haluros de ácido carbámico o ureas,
sustituidos con R^1 ,

325547



1.000

- 145 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, éteres de bencenosulfonil-isotiourea o ácidos bencenosulfonilparabánicos, obtenidos de este o de otro modo, se hidrolizan,
- 150 d) en bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre, de modo conocido, es permutado por un átomo de oxígeno,
- e) bencenosulfinilureas o bencenosulfenilureas correspondientes se oxidan, o
- f) en bencenosulfonilureas de la fórmula



155

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.

160 De acuerdo con la naturaleza del miembro X resultará inadecuado en casos individuales uno u otro de los mencionados procedimientos 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, 165 en tales casos, emplear con éxito otro de los caminos descritos para la síntesis.

170 En lugar de los bencenosulfonilisocianatos se pueden emplear también productos de la reacción de bencenosulfonilisocianatos con amidas de ácido como caprolactama o butirolactama y, además,



C. 1106

325547

con aminas débilmente básicas, como los carbazoles.

175 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 R^1 o para los correspondientes monotiocarbamatos. Bajo el concepto de "alcohilo inferior o de bajo peso molecular", en el sentido del invento, deben entenderse en todos los casos uno con no más de 4 átomos de carbono.

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

185 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 correspondientes N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas (acilo = acilo alifático 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 pueden calentarse a temperaturas incrementadas, en especial a temperaturas por encima de 100° C.

195 Es posible, además, partir de ureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH_2$ o de ureas aciladas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-acilo$, donde "acilo" significa un resto ácido alifático o aromático preferi-

- 325547



1966

200 blemente de bajo peso molecular o el grupo nitro o de fenilureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-C_6H_5$ o de difenilureas de la fórmula $R^1-NH-CO-N(C_6H_5)_2$, pudiendo los restos fenilo estar sustituidos así como unidos directamente o también a través de un miembro de puente como $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ o $-S-$ entre sí, o de ureas N,N' -disustituídas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-R^1$ y hacerlas reaccionar con bencenosulfonamidas sustituidas con $X-CO-NH-Y-$.

205 La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en las bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también por el empleo de agentes oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido sódico o ácido nitro-
210 so.

Las tioureas pueden sufrir también la eliminación del azufre por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las amidinas o carbodiimidas de ácido cloro-fórmico obtenidas como productos intermedios pueden transformarse en las bencenosulfonilureas por medidas apropiadas, tales como saponificación o adición de agua.
215

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.

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

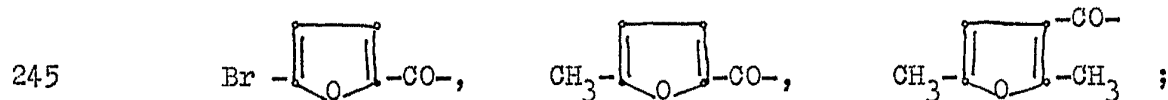
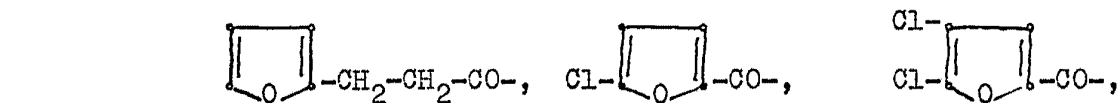
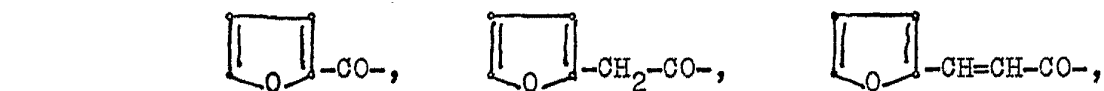
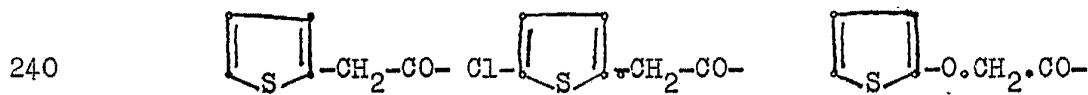
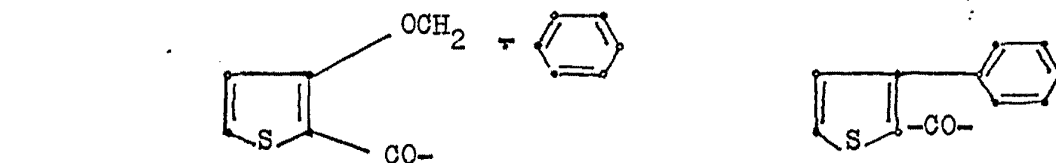
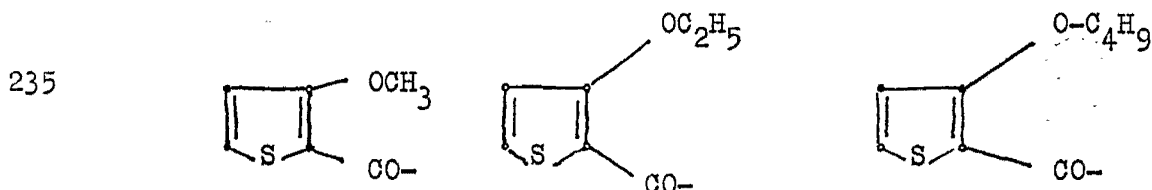
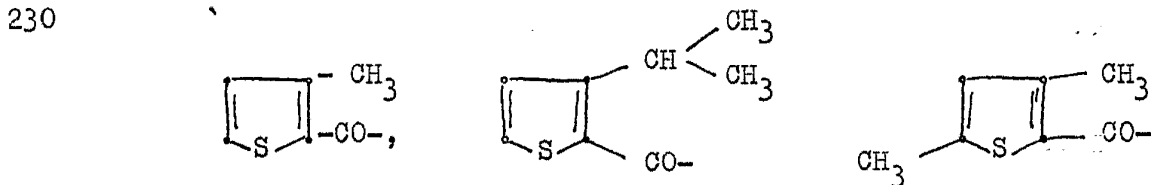
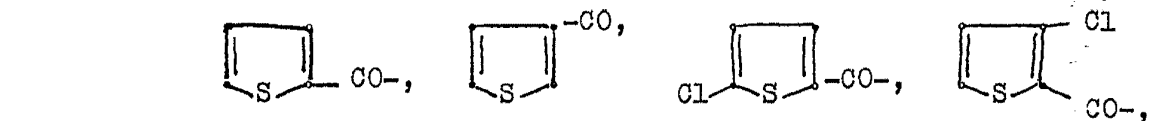
Como sustancias de partida se emplean por una parte aquellos compuestos que contienen un resto bencénico sustituido con el grupo $X-CO-NH-Y-$. Como ejemplos para el componente $X-CO-$ de ésta fórmula citaremos - sin pretender que la cita sea completa - los si-
225

325547



C 17r.6

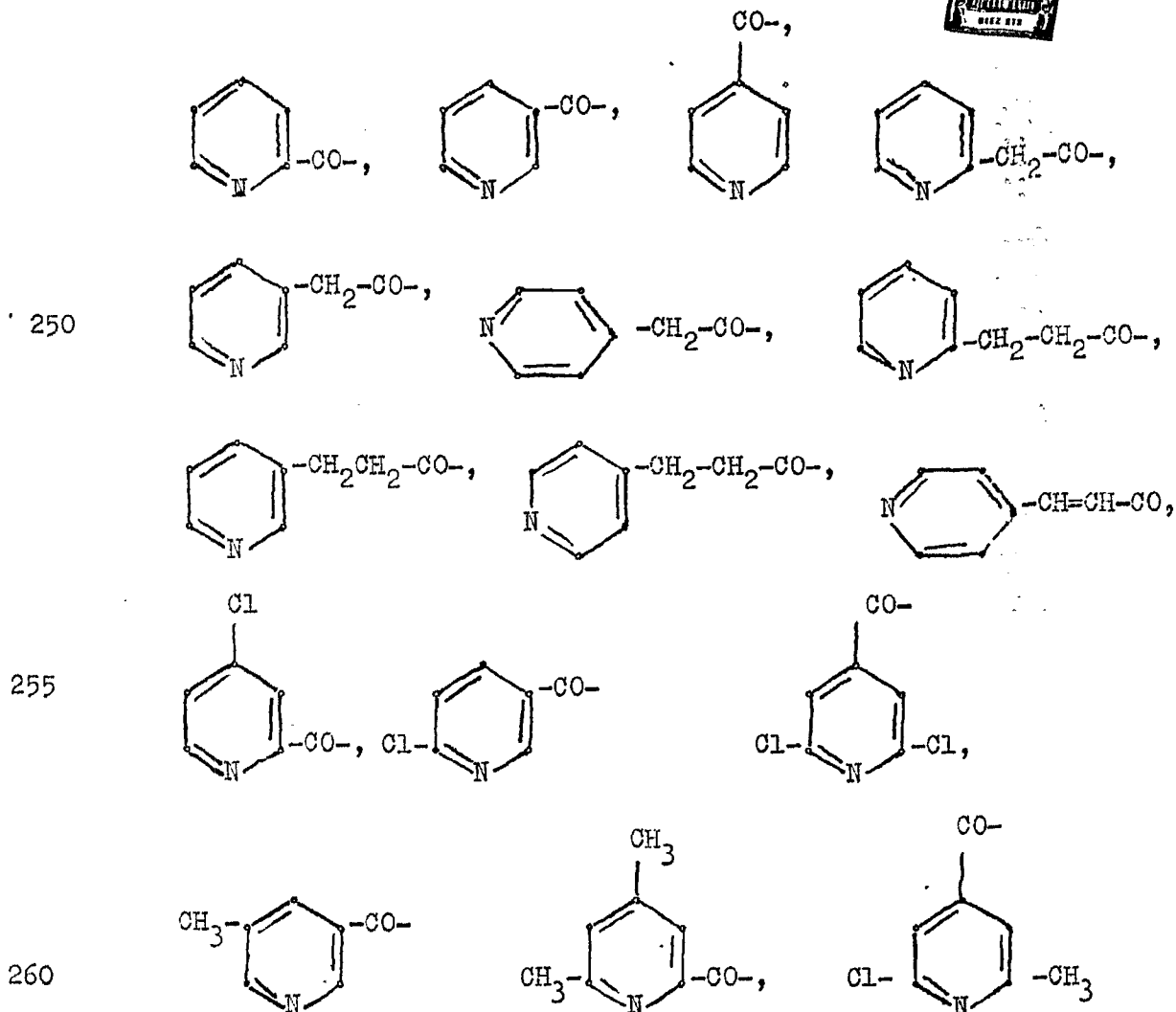
guientes:



325547



Fig 6



265 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 determinan- do 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.

270 Por ejemplo, se averiguó que 10 mg/kg de N-[4-(beta-furfu roilaminoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea o de N-[4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil- urea, después de 3 horas, determinaron una reducción de azúcar

325547



1956

275 en sangre de 30% y que 10 mg/Kg de N-[4-(beta-furfuril-aminoetil)-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-carbonamidoetil)-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 disminución alguna del nivel de azúcar en sangre.

285 La intensa actividad de las bencenosulfonil-ureas descritas resulta claramente perceptible si se disminuye la dosis. Si se administra la N-[4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea en una dosis de 0,2 mg/Kg o la N-[4-(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea en una dosis de 1 mg/Kg o la N-[4-(beta-3-metoxi-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea en una dosis de 0,2 mg/Kg o la N-[4-(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea en una
290 dosis de 0,2 mg/Kg a conejos, siempre puede comprobarse todavía una clara disminución del azúcar en sangre.

295 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral con acción 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 que conduzcan a una formación de sales. Para la formación de sales pueden utilizarse, por ejemplo: agentes alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.

300 Como preparados medicinales entran en consideración prefe-

325547



1966

riblemente tabletas que, además de los productos del procedimiento, contienen las sustancias auxiliares y excipientes usuales, como talco, féculas, lactosa, goma tragacanto o estearato de magnesio.

305 Un preparado que, como sustancia activa, contenga las bencenosulfonilureas 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 empleada y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende por unidad a aproximadamente 0,5 a 100 mg, preferiblemente 2 a 10 mg, pero también pueden emplearse unidades de dosificación considerablemente mayores o menores que ésta que, eventualmente, han de dividirse o multiplicarse antes de su aplicación.

315 Ejemplo 1

N- $\sqrt{4}$ -(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 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 ácido clorhídrico. El producto de reacción precipitado se vuelve a precipitar desde amoníaco al 1% y se recristaliza desde etanol/agua. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea funde a 194-196°C.

325547



1066

330

De manera análoga se obtienen:

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-butil-urea, de p. de f. 213-215^o C.

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

335

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 181-183^o C.

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

340

la N- $\sqrt{4}$ -(tiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-butil-urea, de p. de f. 155-157^o C.

la N- $\sqrt{4}$ -(tiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-ciclohexil-urea, de p. de f. 187-188^o C.

la N- $\sqrt{4}$ -(tiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 196-198^o C.

345

Ejemplo 2

N- $\sqrt{4}$ -(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-ciclohexil-urea.

350

17,2 g de 4-(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 280^o 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- $\sqrt{4}$ -(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil- \sqrt{N} '-ciclohexil-urea obtenida funde a 189-191^o C.

355

325547



1006

- 360 De modo análogo se obtienen:
la N- $\overline{4}$ -(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-butil-urea, de p. de f. 188-190^o C.
la N- $\overline{4}$ -(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 190-192^o C.
365 la N- $\overline{4}$ -(beta-5-cloro-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 191-193^o C.

Ejemplo 3

- N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-ciclohexil-urea.
370 10 g de 4-(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-benceno
sulfonamida (p. de f. 201-203^o C, desde dimetilformamida/agua) -
se disuelven en 15 ml de lejía de sosa cáustica 2N y 30 ml de ace
tona y, a 0-5^o C, reciben la adición a gotas de 3,9 g de isocia
nato de ciclohexilo. Se sigue agitando durante 3 horas la mezcla
375 de reacción, se diluye con agua, se filtra y se acidifica el fil
trado con ácido clorhídrico diluído. La N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxitiofe
no-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea que -
precipita en forma cristalizada se recristaliza desde dimetilfor
mamida/agua y funde a 193-194^o C.
380 De modo análogo se obtienen:
la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$
-N'-butil-urea, de p. de f. 173-175^o C (desde metanol) y
la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo
nil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 190-192^o C (desde
385 dimetilformamida/agua).

De modo análogo, a partir de la 4-(beta-3-etoxitiofeno-2-car

325547



1100

- bonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 177°C.), se obtienen: la N- $\overline{4}$ -(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de p. de f. 158-160°C. (desde dimetilformamida/metanol),
- 390 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 174-175°C. (desde metanol/dimetilformamida).
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de p. de f. 146-147°C. (desde dimetilformamida/agua), la N- $\overline{4}$ -(beta-3-etoxitiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 174-176°C. (desde dimetilformamida/agua),
- 395 De modo análogo, partiendo de la 4-(beta-3,5-dimetiltiofeno-2-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 176-177°C), se obtienen:
- 400 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,5-dimetiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 189-190°C (desde dimetilformamida/agua), y
- 405 la N- $\overline{4}$ -(beta-3,5-dimetiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 173-175°C. (desde dimetilformamida/agua),
- De modo análogo, a partir de la 4-(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida, (p. de f. 198-200°C), se obtienen:
- 410 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea, de p. de f. 203-205°C. (desde dimetilformamida/agua),
- la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 183-184°C. (desde dimetilformamida/agua),
- 415

325547



C. 1300

420 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-metiltiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo-
nil- $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de p. de fusión 175-177°C. (desde dimetilfor-
mamida/agua), y la trans-N- $\overline{4}$ -(beta-3-metil-tiofeno-2-carbonamido-
etil)-bencenosulfonyl- $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f.
201-203°C. (desde dimetilformamida/agua).

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

425 la N- $\overline{4}$ -(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonyl-
N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 183-184°C. (desde dimetilformami-
da/agua), la N- $\overline{4}$ -(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bence-
nosulfonyl- $\overline{7}$ -N'-butil-urea, de p. de f. 189-190°C. (desde metanol),
430 la trans-N- $\overline{4}$ -(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosul-
fonyl- $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 207-209°C. (des-
de dimetilformamida/agua) y
la trans-N- $\overline{4}$ -(beta-3-clorotiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosul-
fonyl- $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea, de p. de f. 177-178°C. (desde
metanol).

435 Ejemplo 4

N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo-
nil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

440 Una mezcla de 11,5 g de N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-
carbonamidoetil)-bencenosulfonyl-urea (p. de f. 109-110°C. (des-
de dimetilformamida/agua), 300 ml de tolueno, 30 ml de éter mono-
metílico de glicol, 1,65 g de ácido acético glacial y 2,8 g de
ciclohexilamina, se calienta durante 5 horas bajo agitación y re-
flujo. Se concentra la mezcla en vacío y se tritura el residuo
con metanol. La N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-
445 bencenosulfonyl- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea obtenida en forma cristalina,

325547



C. 1960

se filtra con succión y se recristaliza desde metanol/dimetilfor-
mamida. P. de f. 167-168° C.

Ejemplo 5

445 N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfo-
nil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea.

23,8 g de N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxi-tiofeno-2-carbonamido-etil)-
-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 163-164°C, desde alcohol)
se ponen en suspensión en 50 ml de xileno y, a 70° C bajo agita-
ción, reciben la adición a gotas de 5,8 g de 4-metilciclohexila-
450 mina. Se aumenta la temperatura a 120-130° C, iniciándose la -
reacción con desprendimiento de metanol. Se mantiene durante 30
minutos a 130° C, se deja enfriar, se aspira con succión el pro-
ducto bruto precipitado y se recristaliza desde metanol. El pun-
to de fusión de la N- $\overline{4}$ -(beta-3-benciloxitiofeno-2-carbonamido-
455 etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea asciende a
153-155° C.

Ejemplo 6

N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-ci-
clohexil-urea.

460 1,35 g de N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -
N'-ciclohexil-tiourea (p. de f. 181-183° C preparada a partir de
4-(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonamida y isotio-
cianato 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 suspen-
465 sión de óxido de mercurio que fué preparada disolviendo 0,81 g
de cloruro de mercurio (2) en 15 ml de agua y adición de 3 ml de
lejía de sosa cáustica 2N. Se calienta a 40° C, se agita durante
5 minutos a esta temperatura, se filtra el sulfuro de mercurio -
para separarlo, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico
470 diluído y se filtra con succión el producto de reacción separado.

325547



1300

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

Ejemplo 7

475 N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea

1,2 g de éter metílico de la N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-isourea (aceite preparado por tratamiento de N- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-tiourea con óxido de mercurio en metanol) se calientan en 15 ml de ácido clorhídrico concentrado unos 10 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- $\overline{4}$ -(beta-tiofeno-2-carbonamido-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea se recristaliza desde metanol y funde a 191-193° C.

480

485

Ejemplo 8

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

490 14,7 g de 4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 228-230° C preparada por reacción de 4-(beta-aminoetil)-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 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 fil-

495

325547



C. 1106

500 tra con succión y se recristaliza el producto desde etanol/agua. La N-[4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea funde a 175-178° C.

De modo análogo se obtienen:

N-[4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea, de p. de f. 196-198° C.

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

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

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

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

N-[4-(beta-furfuroilaminopropil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea, de p. de f. 196-198° C.

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

Ejemplo 9

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

520 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.

325547



17x6

De modo análogo se obtienen:

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

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

Ejemplo 10

535 N-[4-(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

15 g de 4-(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonamida (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 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. La N-[4-(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea obtenida funde a 170-172° C.

540

545

De manera análoga se obtienen:

550 N-[4-(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-etil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 141-143° C.

N-[4-(beta-furil-2-propionamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea, de p. de f. 132-134° C.

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

325547



1906

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

N-[4-(beta-furfurilideno-acetamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 200° C.

560 N-[4-(beta-furfurilideno-acetamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea de p. de f. 199° C.

Ejemplo 11

N-[4-(5-cloro-furfuroilaminometil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea

565 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-[4-(5-cloro-furfuroilaminometil)-bencenosulfonil]-N'-butil-urea funde a 161-162° después de recristalizar de etanol/agua.

Ejemplo 12

575 N-[4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

580 17,6 g de éster metílico del ácido N-[4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil]-carbámico (p. de f. 182-184° 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° reciben la adición a gotas de 5 g de ciclohexilamina. Se aumenta la temperatura a 120-130°, comenzando la reacción con desprendimiento de metanol y se sigue agitando durante aproximada

325547



1166

585 mente 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

590 N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea
3 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 refluxo 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°.

595

Ejemplo 14

600 N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-isobutil-urea
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 y isotiocianato de isobutilo en presencia de carbonato potásico) disueltos en 80 ml de una mezcla de partes iguales de 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 clarifica el filtrado con carbón y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-
605
610

325547



1966

bencenosulfonil-7-N'-isobutil-urea se filtra con succión y se recristaliza desde metanol, p. de f. 192-194°C.

Ejemplo 15

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

4 g de éter metílico de N-4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-7-N'-isobutil-urea (aceite, preparado a partir de N-4-(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil-7-N'-isobutil-tiourea por la reacción con óxido de mercurio en metanol) se calientan sobre el baño de vapor con 30 ml de 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-7-N'-isobutil-urea, que, después de recristalizar desde metanol, funde a 192-194°C.

620

625

Ejemplo 16

630 N-4-(piridin-3-carbonamidometil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

11,5 g de 4-(piridin-3-carbonamidometil)-bencenosulfonamida (p. de f. 175°C., preparada a partir de 4-amino-metil-bencenosulfonamida 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 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

635

640

325547



1966

y se recristaliza desde agua/etanol. La N- $\overline{4}$ -(piridin-3-carbonamidometil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea funde a 200-202°C.

645 De manera análoga partiendo de la 4-(beta-piridin-4-carbonamidoetil)-bencenosulfonamida (p. de f. 239-241°C) se obtienen:

N- $\overline{4}$ -(beta-piridin-4-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 187-188°C. (desde dimetilformamida/agua) y

650 N- $\overline{4}$ -(beta-piridin-4-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -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)

655 N- $\overline{4}$ -(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 184-185°C. (desde dimetilformamida/agua),

N- $\overline{4}$ -(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 123-124°C. (desde dimetilformamida/agua) y

660 N- $\overline{4}$ -(beta-piridin-3-carbonamidoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 126-128°C (desc.) (desde metanol),

665 a partir de la 4-(beta-<beta-piridin-3-acrilamido>-etil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 226-228°C),

N- $\overline{4}$ -(beta-<beta-piridin-3-acrilamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 194-196°C (desde metanol).

Ejemplo 17

670 Del modo descrito en el ejemplo 1 se obtienen



C. 1966

325547

la N- $\overline{4}$ -(beta-furfuroilaminoetil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 166-168 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ C.

675

Del modo descrito en el ejemplo 2 se obtiene

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 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 18

680

Del modo descrito en el ejemplo 3 se obtienen partiendo de la 4-(beta-<tiofeno-2-acetamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 176-178 $^{\circ}$ C)

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

685

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

partiendo de la 4-(beta-<3-fenil-4-metiltiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 183-185 $^{\circ}$ C)

690

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

695

partiendo de la 4-(3-metiltiofeno-2-carbonamido-metil)-bencenosulfonamida (p. de f. 153 $^{\circ}$ C)

la N- $\overline{4}$ -(3-metiltiofeno-2-carbonamido-metil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 163-165 $^{\circ}$ C (desde metanol) y

325547



1966

- 700 la N- $\overline{4}$ -(3-metiltiofeno-2-carbonamidometil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 190-191^o C (desde metanol)
partiendo de la 4-(beta-<N-metil-3-metoxitiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 132-134^o C)
- 705 la N- $\overline{4}$ -(beta-<N-metil-3-metoxitiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 143-145^o 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. -
- 710 159-161^o C (desde metanol);
partiendo de la 4-(beta-<3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 173-174^o 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^o C (desde
- 715 diaetilformamida/agua) y
la N- $\overline{4}$ -(B-<3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 127-129^o C (desde metanol);
partiendo de la 4-(3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido-metil)-
- 720 bencenosulfonamida (p. de f. 174-175^o C)
la N- $\overline{4}$ -(3.4-tetrametileno-tiofeno-2-carbonamido-metil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 192-193^o C (desde metanol);
partiendo de la 4-(beta-<tiofeno-3-hidroxiacetamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 203^o C)
- 725 la N- $\overline{4}$ -(beta-<tiofeno-3-hidroxiacetamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 148-149^o C (desde metanol) y
la N- $\overline{4}$ -(beta-<tiofeno-3-hidroxiacetamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 182-183^o C (desde metanol);
- 730

325547



4306

- 735 partiendo de la 4-(beta-<3-metoximetoxi-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 160-162°C)
 la N-4-(beta-<3-metoximetoxi-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de p. de f. 163-165°C (desde metanol);
 partiendo de la 4-(beta-<3-beta-metoxietoxi-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 132-134°C)
 la N-4-(beta-<3-beta-metoxietoxi-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 135-137°C. (desde metanol) y
 740 la N-4-(beta-<3-beta-metoxietoxi-tiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 103-105°C (desde metanol);
 partiendo de la 4-(beta-<3-alliloxitiofeno-2-carbonamido>-etil)-
 745 bencenosulfonamida (p. de f. 145 - 147°C)
 la N-4-(beta-<3-alliloxitiofeno-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de p. de f. 135-136°C (desde metanol).

750 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania 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 a la presentada en Luxemburgo el 13 de Enero de 1.965 con el número 47.778, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

755 REIVINDICACIONES

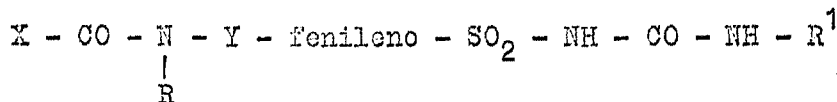
1). Un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos con acción depresora del azúcar en sangre, apropiados para la administración por vía oral en el tratamiento de la Diabetes



1966

325547

760 mellitus, caracterizado porque en tales preparados están conteni
das bencenosulfonilureas de la fórmula



en la cual significan:

- R hidrógeno, alcoholo inferior o fenilalcoholo inferior,
- 765 R¹ a) alcoholo, alquenilo o mercaptoalcoholo con 2 a 8 átomos de carbono,
- b) alcoxialcoholo, alcoholmercaptoalcoholo o alcoholulfinitalcoholo con 4 a 8 átomos de carbono de los cuales dos por lo menos pertenecen a la parte de alcoholeno del alcoholo,
- 770 c) fenilalcoholo inferior, fenilciclopropilo,
- d) ciclohexilalcoholo inferior, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo o ciclooctilmetilo,
- 775 e) endoalcoholenciclohexilo, endoalcoholenciclohexenilo, endoalcoholenciclohexilmetilo, endoalcoholenciclohexenilmetilo con 1 a 2 átomos de carbono de endoalcoholeno,
- f) alcoholciclohexilo inferior, alcoxiciclohexilo inferior,
- g) cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono,
- 780 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
- j) 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 resto metileno con el átomo de nitrógeno,
- 785

325547



1966

790 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, fenilalcoxi inferior y arilo, y una cadena polimetilénica con 3 a 4 átomos de carbono, unida en sus dos posiciones terminales al núcleo de tiofenilo,

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

800 c) piridilo, que eventualmente puede llevar 1 a 2 sustituyentes del grupo de halógeno y alcoholes 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 carbonilo vecino,

Y una cadena de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono, o sus sales no tóxicas, en mezcla con excipientes farmacéuticamente usuales.

805 2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS CON ACCION DEPRESORA DEL AZUCAR EN SANGRE".

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

Madrid, 14 de Abril de 1966