

329462



MAY. 1967

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

a favor de:

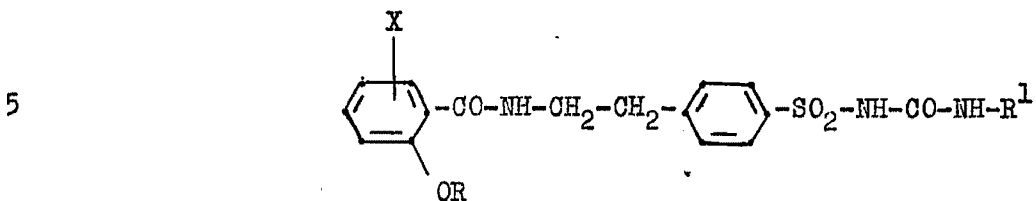
FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosulfonil-ureas de la fórmula



10 que, como tales o en la forma de sus sales, poseen propiedades reductoras del nivel del azúcar en sangre y que se caracterizan por una disminución intensa y, en especial, duradera, del nivel del azúcar en sangre.



En la fórmula significan:

- R alcoholo inferior, preferiblemente metilo o alquenilo inferior,
- 15 X halógeno, preferiblemente cloro, alcoholo inferior, preferiblemente metilo, o alcoxi inferior, preferiblemente metoxi,
- R¹ ciclohexilo, metilciclohexilo o etilciclohexilo, estando metilo y etilo preferiblemente dispuestos en posición 4 del resto ciclohexilo, endometilenciclohexenilmetilo o endometilenciclohexilmetilo.
- 20

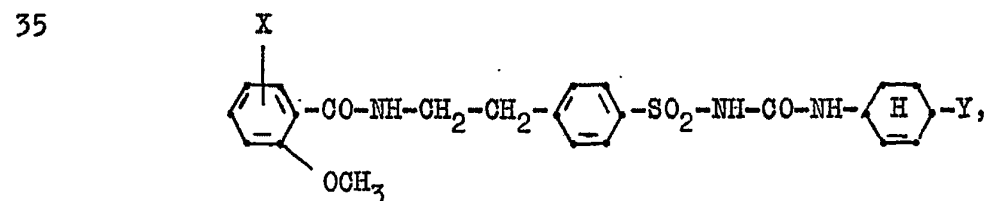
El sustituyente X se halla en la posición 4, o preferiblemente en la posición 5 respecto al grupo carbonamida.

En las definiciones anteriores y en las siguientes, alcoholo inferior o alquenilo inferior representan siempre uno con 1-4 átomos de carbono en cadena normal o ramificada.

De acuerdo con las definiciones anteriores, R puede significar, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, alilo.

R¹ puede significar, por ejemplo: ciclohexilo, 4-metilciclohexilo (preferiblemente en forma trans), 4-etilciclohexilo, 2,5-endometilenciclohexenil-metilo, 2,5-endometilenciclohexilmetilo.

Particularmente preferidas según la invención son las benzolsulfonilureas de la fórmula



40 En la fórmula anterior, representan X cloro, bromo o metilo en posición 4 ó 5 con respecto al



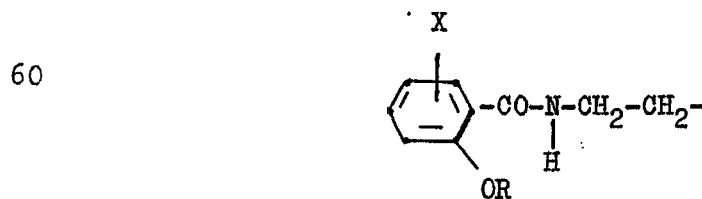
MAY. 1967

grupo de carbonamida, y preferiblemente cloro, e
Y hidrógeno o metilo.

45 Cuando el resto Y representa un grupo metilo, éste
puede encontrarse en posición cis o también trans con res-
pecto al grupo de la urea, sin que ello influya esencial-
mente en la eficacia de los compuestos. En la mayoría de
los casos, en la síntesis y cuando se emplea como materia
prima una mezcla de cis- y trans-metilciclohexilamina o de
50 sus derivados, se enriquece con preferencia el compuesto
trans.

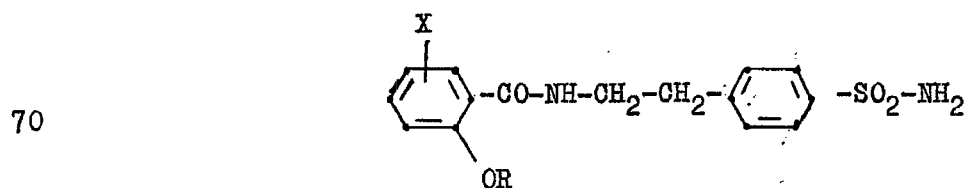
El procedimiento del presente invento se caracteriza
porque

55 a) bencenosulfonilisocianatos, ésteres de ácido bencenosul-
fonil carbámico, ésteres de ácido bencenosulfoniltiocarbámico,
haluros de ácido bencenosulfonilcarbámico, benzolsulfonil-
semicarbácidas o benzolsulfonilsemicarbazonas o bencenosul-
fonilureas sustituidos en posición para con el grupo



65 se hacen reaccionar con aminas sustituidas con R¹ o eventual-
mente con sus sales,

b) bencenosulfonamidas de la fórmula



o eventualmente sus sales se hacen reaccionar con isocianatos,
ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiocarbámico,



1967

75 haluros de ácido carbámico o ureas, sustituidos todos ellos con R¹,

c) bencenosulfonilhaluros sustituidos correspondientemente se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas, éteres de isotioureas o ácidos parabánicos sustituidos con R¹ y los éteres de bencenosulfonilisoureas, éteres de bencenosulfonili
80 sotioureas esterés de isourea, amidinas de ácido benzolsulfonil-halógeno-fórmico o ácidos bencenosulfonilparabánicos, obtenidos de este o de otro modo se hidrolizan,

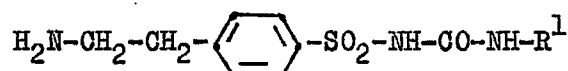
d) se adiciona agua a carbodiimidás correspondientemente sustituidas,

85 e) en bencenosulfoniltioureas correspondientemente sustituidas se permuta el átomo de azufre por un átomo de oxígeno;

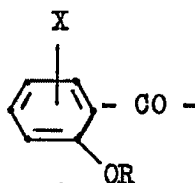
f) se oxidan bencenosulfinil o bencenosulfenilureas correspondientes, o

g) se hidrogenan correspondientes benzolsulfonilureas que
90 contienen en la molécula enlaces no saturados,

h) en bencenosulfonilureas de la fórmula



95 se introduce por acilación el resto



100

eventualmente escalonadamente o por fases,
y los productos de la reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

105 En lugar de los bencenosulfonilisocianatos se pueden emplear también los productos de reacción de bencenosulfonili-socianatos con amidas de ácido, como caprolactama o butiro



1967

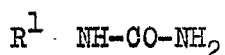
lactama, y además con aminas débilmente básicas, como carbazoles.

110 Los mencionados ésteres de ácido benzolsulfonil-
carbámico y respectivamente ésteres de ácido benzolsulfonil-
tiolcarbámico pueden poseer en el componente alcohol un resto
de alquilo o un resto de arilo, o también un resto hetero-
cíclico. Como este resto es disociado en la reacción, su
constitución química no ejerce influencia alguna sobre el
115 carácter del producto final, por lo cual puede variar dentro
de amplios límites. Lo mismo vale para los ésteres de ácido
carbámico sustituidos por R^1 y respectivamente para los
correspondientes ésteres de ácido tiolcarbámico.

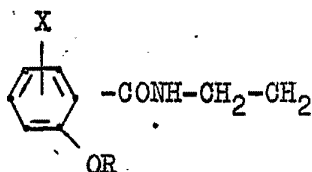
120 Como halogenuros de ácido carbámico son adecuados, en
primer lugar, los cloruros.

Las benzolsulfonilureas que son de considerar como ma-
terias primas para el procedimiento pueden, del lado opuesto
al grupo de sulfonilo de la molécula de urea, no estar
sustituidos o estarlo una vez o especialmente dos veces.
125 Como, en la reacción, estos sustituyentes son disociados con
aminas, su carácter puede variar dentro de amplios límites.
Además de benzolsulfonilureas sustituidas por alquilo, arilo,
acilo o heterocíclicamente, pueden emplearse también bis-
(benzolsulfonil)-ureas o bis-(benzolsulfonil)-ureas que, en
130 uno de los átomos de nitrógeno, lleven otro sustituyente más,
por ejemplo metilo. Por ejemplo, pueden tratarse tales bis-
(benzolsulfonil)-ureas o también N-benzolsulfonil-N'-acil-
ureas con ciclohexilamina o con 4-metilciclohexilamina, y
calentarse las sales obtenidas a elevadas temperaturas, par-
135 ticularmente a temperaturas superiores a 100° C.

Además, es posible partir de ureas de la fórmula



o de ureas que en el átomo de nitrógeno libre lleven todavía uno o particularmente dos sustituyentes, y transformar éstas
140 con benzolsulfonamidas sustituidas con



145

Como tales materias primas son de considerar, por ejemplo, la N-ciclohexil- o N-(4-metil-ciclohexil)-urea, las correspondientes N'-acetil-, N'-nitro-, N'-ciclohexil-, N'-(4-metil-ciclohexil)-, N',N'-difenil-(pudiendo los dos restos de fenilo estar también sustituidos, así como unidos entre sí directamente o también a través de un elemento puente como -CH₂-,
150 -NH-, -O- o -S-), N'-metil-N'-fenil-, N',N'-diciclohexil-ureas, así como ciclohexilcarbamoil-imidazoles o -triazoles sustituidos por Y.

155 La hidrólisis de los ácidos benzolsulfonilparabánicos, éteres de benzolsulfonil-isourea, éteres de benzolsulfonil-isotiourea, éteres de benzolsulfonil-isourea o amidinas de ácido benzolsulfonil-halógeno-fórmico mencionados como materias primas se verifica convenientemente en medio alcalino. Los
160 éteres de isourea, los ésteres de isourea pueden también ser hidrolizados con buenos resultados en un medio ácido.

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en las benzolsulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas puede ejecutarse de manera conocida, por ejemplo, con ayuda de
165 óxidos o de sales de metales pesados, o también con empleo de

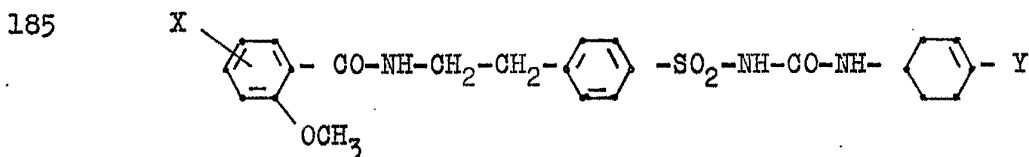
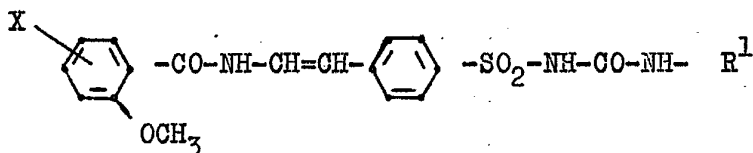


medios de oxidación, como por ejemplo agua oxigenada, peróxido de sodio o ácido nitroso.

170 Las tioureas pueden también ser desulfuradas por tratamiento con fosgeno o con pentacloruro de fósforo. Las amidinas de ácido clorofórmico y respectivamente carbodiimidas de ácido clorofórmico obtenidas como fase intermedia pueden ser transformadas en las benzolsulfonilureas mediante adecuadas medidas, como saponificación o adición de agua.

175 Análogamente a las tioureas se comportan los correspondientes éteres de isotiourea que, en el sentido del invento, son equivalentes a aquéllas como materiales de partida para las reacciones de eliminación del azufre.

180 Las benzolsulfonilureas sustituidas de manera correspondiente que contienen en la molécula un enlace no saturado, por ejemplo



190 pueden ser transformadas por hidrogenación, por ejemplo con hidrógeno molecular, en presencia de un conocido catalizador de hidrogenación, en las benzolsulfonilureas según la invención.

195 La acilación de aminoetil-benzolsulfonil-ureas puede verificarse en una operación, por ejemplo por transformación de halogenuros de ácido benzoico sustituidos de manera correspondiente, o puede también ser ejecutada en varias operaciones.



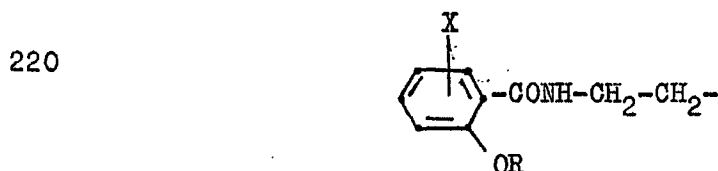
MAY. 1937

200 Como ejemplo de las numerosas posibilidades de una acilación gradual, cítese la transformación de aminoetil-benzolsulfonil-ureas con cloruro de 2-metoxibenzoilo y la sucesiva introducción de un átomo de halógeno en el núcleo de benzol del grupo benzamido o la introducción de un resto de 2-metoxi-5-cloro-tiobenzoilo y la transformación en el correspondiente derivado de 2-metoxi-5-cloro-benzamida.

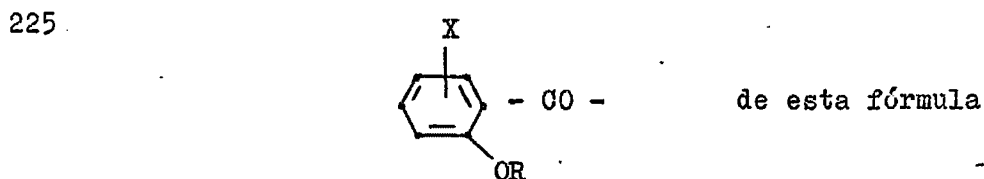
205 Las formas de ejecución del procedimiento según la invención pueden en general ser variadas ampliamente en cuanto a las condiciones de la reacción y adaptadas a las condiciones de cada caso. Las transformaciones pueden, por ejemplo, ser ejecutadas en ausencia o en presencia de disolventes, a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

210 Según el carácter de las materias primas, uno u otro de los procedimientos descritos puede, en algunos casos, proporcionar la benzolsulfonilurea individual deseada sólo con rendimientos mínimos, o no ser adecuado para su síntesis. En tales casos, relativamente raros, no presenta dificultad alguna para el especialista sintetizar el producto deseado por otro de los procedimientos descritos.

215 Como sustancias de partida se emplean aquellos compuestos que, en posición para, contienen un resto bencénico sustituido con el grupo

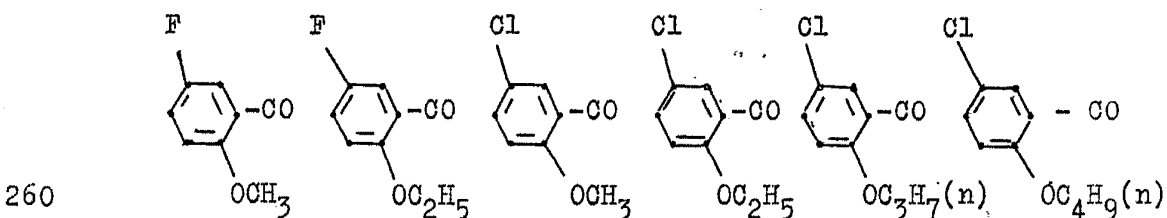
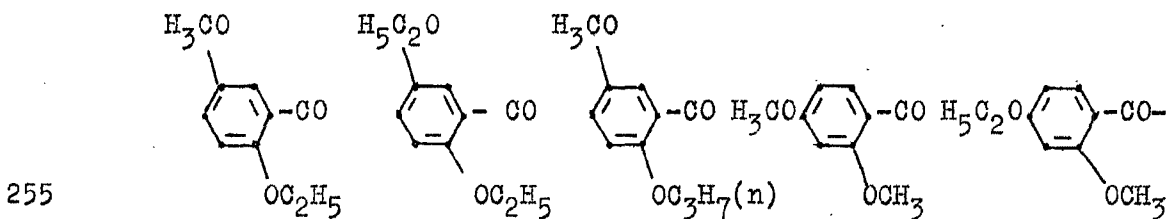
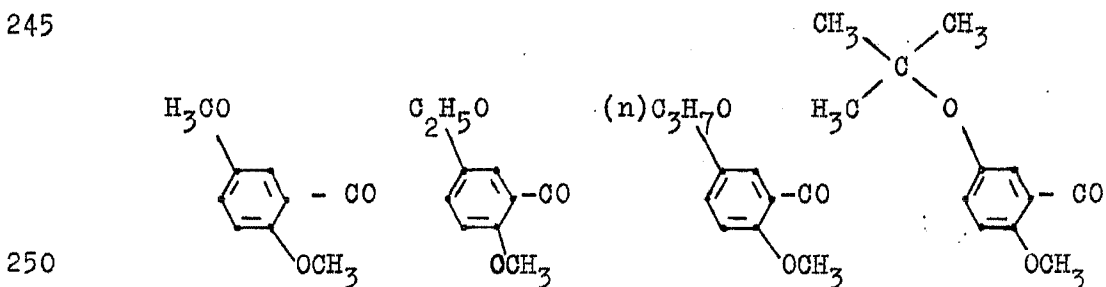
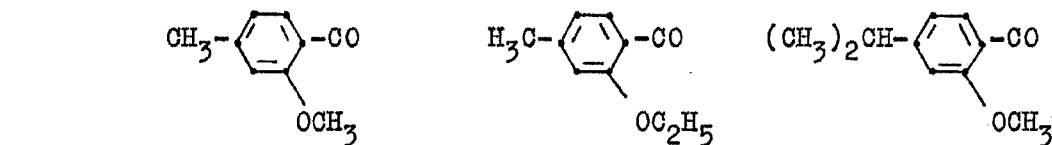
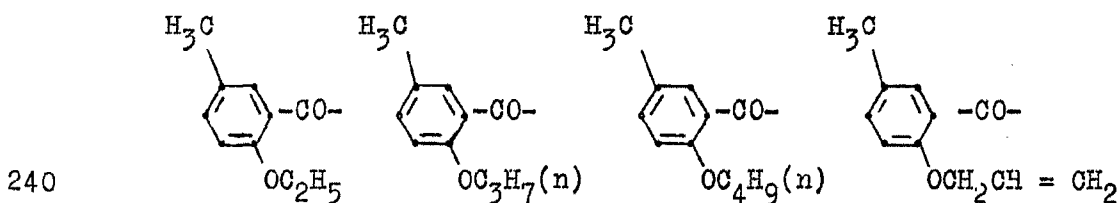
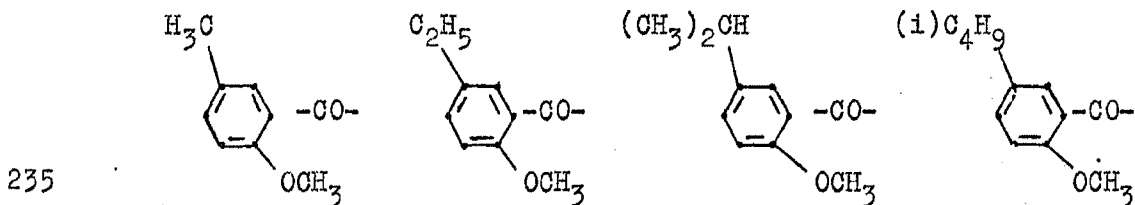


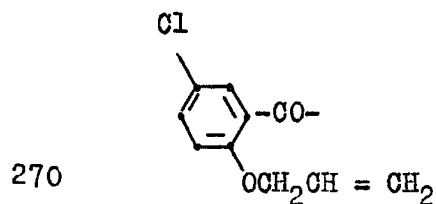
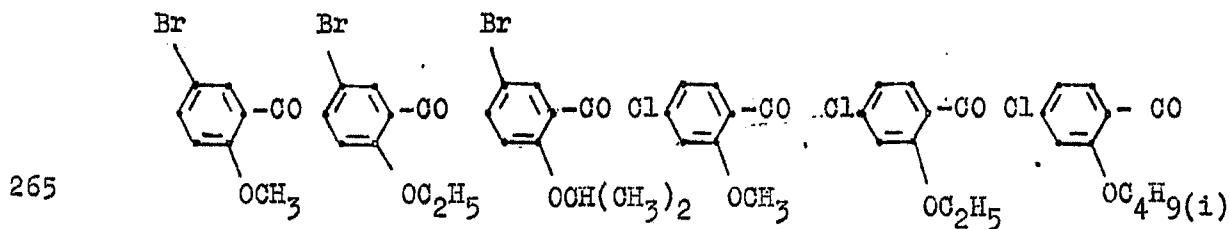
Como ejemplos para el componente





230 citaremos de modo especial los siguientes:





La acción depresora del azúcar en sangre de los derivados de bencenosulfonilurea descritos pudo determinarse administrándolos en dosis de 10 mg/Kg a conejos y comprobando el valor del azúcar en sangre según el método conocido de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador durante un período de tiempo prolongado.

Así se averiguó, por ejemplo, que 10 mg/kg de N-4-(beta-2-metoxi-5-metil-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexilurea o 10 mg/kg de N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido -etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) después de 3 horas, determinaban una disminución del azúcar en sangre de 9% y, respectivamente, del 15%, después de 24 horas del 24 y 27%, respectivamente, y después de 48 horas, de 12% y 19%, respectivamente.

De igual modo se averiguó que 10 mg/kg de N-4-(beta-2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) o 10 mg/kg de N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea, después de 3 horas, reducían el nivel del azúcar en sangre en 37% y, respectivamente, 19%, después de 24 horas en 25 y 23% respectivamente, después de 48 horas en 28% y 28%, respectivamente a, in-



cluso después de 72 horas, en 19% y 13%, respectivamente, al paso que la conocida N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-butil-urea, con una dosis de menos de 25 mg/kg en conejos, no provocaba ya disminución alguna del nivel del azúcar en sangre.

295 La intensa actividad de las bencenosulfonilureas descritas se hace especialmente perceptible si se disminuye todavía la dosis. Si se administra la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metil-benzamido >etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea en una dosis de 0,005 mg/kg o la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido >etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea a una dosis de 0,02 mg/kg o la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metil-benzamido >etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea a una dosis de 0,02 mg/kg o la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido >etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea en una dosis de 0,02 mg/kg. a conejos, puede
300
305 comprobarse todavía una clara disminución del azúcar en sangre.

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
310 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 hidróxido, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos,

315 Como preparados medicinales entran en consideración preferiblemente las tabletas que, además de los productos del procedimiento, contengan los usuales materiales auxiliares o portadores, como talco, fécula, lactosa, goma tragacanto o estearato de magnesio.



MAY 1937

320 Un preparado que contenga las bencenosulfonilureas
descritas como sustancia activa, por ejemplo, una tableta o
un polvo, con o sin las adiciones citadas, es llevado adecuada-
mente a una forma dosificada apropiada. Como dosis ha de elegirse
una que sea apropiada a la actividad de la bencenosulfonilurea
325 empleada y al efecto buscado. Adecuadamente, la dosis asciende
por unidad a aproximadamente 0,5 a 100 mg., preferiblemente 2
a 10 mg., pero pueden emplearse también unidades de dosificación
considerablemente por encima o por debajo de estos valores,
unidades que, eventualmente, antes de la aplicación, deben
330 fragmentarse o multiplicarse.

Ejemplo 1

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2,5-dimetoxi-benzamido)etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-
ciclohexil-urea.

335 9,1 g de 4-(beta-(2,5-dimetoxi-benzamido)etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 193-194 \pm 0) se disuelven en 12,5 ml de lejía
de sosa caustica 2N y 30 ml de acetona y se hacen reaccionar a
0-5 \pm 0 a gotas con 3,3 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 con
340 ácido clorhídrico diluido. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2,5-dimetoxi-benzamido
)etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea que se presenta en
forma cristalina funde después de recristalizar desde metanol,
a 143-145 \pm C.

De manera análoga se obtienen:

345 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2,5-dimetoxi-benzamido)etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 155-156 \pm C.
(desde metanol);

a partir de 4-(beta-(2-metoxi-5-etoxi-benzamido)etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 190-191 \pm 0)



37

350 la N- $\overline{4}$ -(beta<2-metoxi-5-etoxi-benzamido>etil)-
bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 146-148g
(desde metanol),

la N- $\overline{4}$ -(beta<2-metoxi-5-etoxi-benzamido>etil)-
bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de
355 f. 130-132g (desde metanol) y

la N- $\overline{4}$ -(beta<2-metoxi-5-etoxi-benzamido>etil)-benceno
sulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 108-
110g (desc.) desde metanol;

a partir de la 4-(beta<2,4-dimetoxi-benzamido>etil)-
360 bencenosulfonamida (p. de f. 200-202g)

la N- $\overline{4}$ -(beta<2,4-dimetoxi-benzamido>etil)-bencenosul
fonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 193-194g (desde metanol)
y

la N- $\overline{4}$ -(beta<2,4-dimetoxibenzamido>etil)-bencenosul
365 fonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 208-
210g C. (desde metanol/dimetilformamida);

a partir de la 4-(beta<2-metoxi-4-etoxibenzamido>etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 183-185g),

la N- $\overline{4}$ -(beta<2-metoxi-4-etoxibenzamido>etil)-benceno
370 sulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 172-174g C. (desde
metanol);

a partir de la 4-(beta<2-metoxi-5-fluorobenzamido>etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 167-169g),

la N- $\overline{4}$ -(beta<2-metoxi-5-fluorobenzamido>etil)-benceno
375 sulfonil]-N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 176-178g C. (desde
metanol);

la N- $\overline{4}$ -(beta<2-metoxi-5-fluorobenzamido>etil)-benceno
sulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 185-



MAY. '967

- 187 $\frac{1}{2}$ (desde metanol/dimetilformamida) y
- 380 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-fluorbenzamido)etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de
p. de f. 179-180 $\frac{1}{2}$ (desde metanol/dimetilformamida);
a partir de la 4-(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido)
etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 223-224 $\frac{1}{2}$),
- 385 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-bromobenzamido)etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 161-163 $\frac{1}{2}$
(desde metanol), y
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido)etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p.
390 de f. 187-189 $\frac{1}{2}$ (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)
etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 168-170 $\frac{1}{2}$),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-etoxi-5-cloro-benzamido)etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 171-173 $\frac{1}{2}$ C.
395 (desde metanol),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-etoxi-5-clorobenzamido)etil)-benceno
sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f.
156-158 $\frac{1}{2}$ (desde metanol) y
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-etoxi-5-clorobenzamido)etil)-benceno
400 sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 135-
137 $\frac{1}{2}$ (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-(2-n-propoxi-5-cloro-benzamido)
etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 192-194 $\frac{1}{2}$),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-n-propoxi-5-cloro-benzamido)etil)-
405 bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. de f. 166-168 $\frac{1}{2}$
(desde metanol) y
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-n-propoxi-5-clorobenzamido)etil)-



- bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 160-161g (desde metanol);
- 410 a partir de la 4-(beta-(2-aliloxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 183-184g),
la N-4-(beta-(2-aliloxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 155-157g (desde metanol),
- 415 la N-4-(beta-(2-aliloxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 159-161g (desde metanol), y
la N-4-(beta-(2-aliloxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 162-164g (desde metanol)
- 420 a partir de la 4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 187-188g),
la N-4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 200-201g (desde metanol/dimetilformamida),
- 425 la N-4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 204-205g (desde metanol/dimetilformamida) y
la N-4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 184-186g (desde metanol/dimetilformamida);
- 430 a partir de la 4-(beta-(2-etoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 147-148g)
la N-4-(beta-(2-etoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 159-161g (desde metanol) y
- 435



1967

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-etoxi-5-metilbenzamido)etil)-benceno sulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 181-182g (desde metanol/dimetilformamida);

440 a partir de la 4-(beta-(2-aliloxi-5-metilbenzamido)etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 140-141gC),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-aliloxi-5-metilbenzamido)etil)-benceno sulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea, de p. de f. 156-158gC (desde metanol), y

445 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-aliloxi-5-metilbenzamido)etil)-benceno sulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 143-145gC (desde metanol);

a partir de la 4-(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 188-189g),

450 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-benceno sulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea de p. de f. 209-211g (desde metanol/dimetilformamida),

455 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-benceno sulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 208-209g (desde metanol/dimetilformamida) y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-benceno sulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 168-169g (desde metanol);

Ejemplo 2

460 N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

465 7 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 175-177g) se ponen en suspensión en 200 ml de xileno y, a 80g, reciben la adición de 1,9 g de ciclohexilamina. Después de un poco de tiempo, la temperatura del baño de aceite se eleva a 150g y se mantiene



1087

30 minutos a este valor. La mezcla de reacción pasa entonces a solución y se separa metanol por destilación. Al enfriar precipita la N-4-(beta-2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-benzosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea formada en cristales y, después de recristalizar desde metanol/dimetilformamida, funde a 187-188°C.

De manera análoga se obtienen

la N-4-(beta-2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 157-159° (desde metanol),

la N-4-(beta-2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 176-178° (desde metanol/dimetilformamida), y

la N-4-(beta-2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-etilciclohexil)-urea de p. de f. 164-166° (desde metanol).

Ejemplo 3

N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea.

Una mezcla de 10,3 g de N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-urea (p. de f. 171-173°), 300 ml de tolueno, 30 ml de éter monometílico de glicol, 1,65 g de ácido acético glacial y 2,8 g de ciclohexilamina se calienta a reflujo durante 5 horas. A continuación se concentra en el vacío y el residuo se trata con alcohol. La N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexilurea obtenida como producto bruto se filtra con succión y se recristaliza desde metanol. P. de f. 169-170°.

De manera análoga se obtienen

la N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 189-190°



MAY. 1967

(desde metanol),

500 la N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)etil)-benceno
sulfonil-7-N'-(4-etilciclohexil)-urea (trans) de p. de f. 184-
185 $\frac{1}{2}$ (desde metanol), y

la N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)etil)-benceno
sulfonil-7-N'-(2,5-endometilen-4-3-ciclohexenilmetil)-urea, p.
de f. 160-162 $\frac{1}{2}$ (desde metanol).

505

Ejemplo 4

N-4-(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)etil)-bencenosulfonil-7-
N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-urea.

510

a) 3 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)etil)-benceno
sulfonil-7 N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-tiourea,
preparada, por la reacción de 4-(beta-(2-metoxi-5-metilbenza
mido)etil)-bencenosulfonamida con isotiocianato de 2,5-
endometilen-ciclohexil-metilado en acetona hirviente en
presencia de carbonato potásico (p. de f. 165-167 $\frac{1}{2}$ desde
metanol/dimetilformamida) se ponen en suspensión en 50 ml
515 de lejía de sosa caustica 2N. A continuación se añaden 10
ml de peróxido de hidrógeno al 35%. Se calienta 30 minutos
sobre baño de vapor, se acidifica con ácido clorhídrico
diluido, se filtra con succión el precipitado cristalizado
obtenido y se recristaliza desde metanol. La N-4-(beta-(2-
520 metoxi-5-metil-benzamido)etil)-bencenosulfonil-7-N'-(2,5-
endometilen-ciclohexilmetil)-urea funde a 142-144 $\frac{1}{2}$ después
de recristalizada desde metileno. Se obtiene el mismo
compuesto si la tiourea mencionada al principio se desazufra
por tratamiento con óxido de mercurio en presencia de lejía
de sosa caustica. Para este fin se disuelve 0,5 g de la
525 tiourea disuelta en 10 ml de dioxano y 10 ml de lejía de
sosa caustica 2N. Se añaden 0,22 g de HgO y se agita durante



- 4 horas a 40°. El sulfuro de mercurio obtenido se filtra con succión, el filtrado se acidifica y el precipitado de
- 530 N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metil-benzamido)-etil)-bencenosul
fonil $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-urea se filtra
con succión y se recrystaliza desde metanol. P. de f. 142-
144°. De manera análoga se obtiene a partir de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-
metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-2,5-
535 endometilen-ciclohexil-metil)-tiourea de p. de f. 171-173°
la N- $\overline{4}$ -(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-bencenosul
fonil $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-urea de p. de f.
181-183° desde metanol/dimetilformamida.
- b) 0,52 g de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-benceno
540 sulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-tiourea se
disuelven en 50 ml de metanol. Con agitación se añaden 0,22 g
de óxido de mercurio y algo de carbonato potásico y se calien
ta 3 horas manteniendo la agitación a 50-55°.
Después de separar por filtración el sulfuro de mercurio
545 formado, se concentra y recrystaliza el residuo obtenido de
éter metílico de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-
bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-isourea
desde metanol diluído. El compuesto funde a 102-104°.
- Una muestra del éter de isourea mencionado se coloca en
550 un tubo de ensayos y se cubre con ácido clorhídrico concentra
do y, con agitación, se calienta algunos minutos sobre baño
de vapor. El cristalizado de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metil-
benzamido)-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclo
hexil-metil)-urea se recrystaliza desde metanol, p. de f. 142-
555 144°C.
- c) 0,52 g de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metil-benzamido)-etil)-
bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil)-



560 tiourea se disuelven en 50 ml de metanol. Después de añadir 0,3 g de yoduro de metilo se calienta durante 2 $\frac{1}{2}$ horas a reflujo hasta ebullición. Después de concentrar se obtiene un residuo resinoso de éter metílico de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metil-benzamido)-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'- (2,5-endometilenciclohexil-metil)isotiourea, que se disuelve en 10 ml de dioxano. Después de añadir 20 ml de lejía de sosa caustica 2N se calienta 565 1 hora sobre el baño de vapor. Vertiendo en agua y acidificando con ácido clorhídrico la solución se obtiene la N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-metoxi-5-metil-benzamido -etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endo metilenciclohexil-metil)-urea que, después de recrystalizar desde metanol, funde a 141-144º.

570

Ejemplo 5

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea

575

Se suspenden 7 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -metil-uretano (p.f. 175-177º) en 200 ml de xilol y se adicionan a 80º con 1,9 g de ciclohexilamina. Después de corto tiempo, se eleva a 150º la temperatura del baño de aceite y se mantiene durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se disuelve entonces y se destila metanol. Al enfriar, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea precipita en forma de cristales y, previa recrystalización en metanol/dimetilformamida, se funde a 187-188º.

580

Se obtiene análogamente la

585

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p.f. 157-159º (en metanol).

Ejemplo 6

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloró-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea



MAY. 1967

590 Se hirvieron 2,45 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-
benzamidó)etil)-benzolsulfonil7-feniluretano (obtenido
partiendo de 4-beta-(2-metoxi-5-clorobenzamidó)-etil7-
benzolsulfonamida y éster fenílico de ácido clorofórmico)
con 0,5 g de ciclohexilamina en 30 ml de dioxano, durante
2 horas, con reflujo. Previa dilución con agua y acidifica-
595 ción con ácido clorhídrico diluido, se obtuvo un precipitado
que se trató con amoníaco al 0,5%. Se acidificó la solución
acuosa alcalina y se recrystalizó en metanol el precipitado
obtenido. Se obtuvo N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamidó)
etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexilurea, de p.f. 171-172g.

600 Ejemplo 7

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamidó)etil)-benzolsulfo-
nil7-N'-ciclohexil-urea

605 Se calentaron 4,26 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-
benzamidó)etil)-benzolsulfonil7-metiluretano con 1,6 g de
acetato de ciclohexilamina en 100 ml de dioxano, durante
1 1/2 horas, en refrigerador descendente.

610 Previa adición con agua y recrystalización del producto
precipitado en metanol, se obtuvo con muy buen rendimiento
N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamidó)etil)-benzolsulfonil7-
N'-ciclohexilurea, de p.f. 172-173g.

Ejemplo 8

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamidó)etil)-benzolsulfo-
nil7-N'-ciclohexil-urea

615 Se calienta durante 5 horas con reflujo una mezcla de
10,3 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamidó)etil)-
benzósulfonil7-urea (p.f. 171-173g), 300 ml de toluol, 30 ml
de éter monometílico de glicol, 1,65 g de ácido acético glacial



620 y 2,8 g de ciclohexilamina. Luego se concentra en vacío y se trata el residuo con alcohol. La N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea, obtenida como producto en bruto, es filtrada por aspiración y recristalizada en metanol. P.f. 169-170°C.

625 Se obtiene análogamente la N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de p.f. 189-190°C (en metanol).

Ejemplo 9

N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea

630 Se hirvieron en 30 ml de dioxano, durante 1 1/2 horas con reflujo, 1,06 g de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-metilurea (p.f. 197-198°C), obtenidos partiendo de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -metiluretano y metilamina y 0,5 g de ciclohexilamina. Previa
635 adición con agua y acidificación con HCl diluido y recristalización del producto obtenido en metanol, se obtiene con buen rendimiento N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea, de p.f. 171-172°C.

Ejemplo 10

640 N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea

645 Se calientan durante 1 hora con reflujo hasta la ebullición 4,9 g de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil $\overline{7}$ -N'-fenil-urea (p.f. 193-195°C), 100 ml de dioxano y 1 g de ciclohexilamina.

A continuación, se concentra en vacío la solución clara y se trata el residuo obtenido con amoníaco aproximadamente al



MAY. 1967

650 0,5%. Previa clarificación de la solución por filtración, se acidifica. Se filtra por aspiración el precipitado obtenido de $N\text{-}\overline{4}\text{-(beta}\langle 2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido}\rangle\text{-etil)-benzolsulfonil}$ -N' -ciclohexilurea y se seca sobre arcilla. Previa recristalización en metanol, se obtiene un producto puro de p.f. 170-172°.

Ejemplo 11

655 $N\text{-}\overline{4}\text{-(beta}\langle 2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido}\rangle\text{-etil)-benzolsulfonil}$ -N' -ciclohexil-urea

a) Se suspenden 5 g de $N\text{-}\overline{4}\text{-(beta}\langle 2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido}\rangle\text{-etil)-benzolsulfonil}$ -N' -ciclohexil-urea en 30 ml de anhídrido de ácido acético. Se añaden 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 5 minutos en baño de vapor. Se observa disolución y pronto separación de cristales. Previa enfriamiento de la carga, se filtran por aspiración los cristales obtenidos, se lavan con acetato de etilo y se secan. Previa una corta ebullición con metanol, la $N\text{-}\overline{4}\text{-(beta}\langle 2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido}\rangle\text{-etil)-benzolsulfonil}$ -N' -acetil-urea así obtenido se funde a 208° con descomposición.

665 b) se mezclan bien 2,3 g del producto obtenido bajo a) y 0,5 g de ciclohexilamina. Se forma entonces con calentamiento la sal de ciclohexilamina de la $N\text{-}\overline{4}\text{-(beta}\langle 2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido}\rangle\text{-etil)-benzolsulfonil}$ -N' -acetilurea. Se calienta la sal durante 45 minutos en un matraz de Erlenmeyer en baño de aceite a 150°. Después de algunos minutos la sal se funde con formación de una masa clara de fusión.

670 Se deja enfriar, se trata el producto de reacción con amoníaco acuoso al 0,5% con calentamiento en baño de vapor, se filtra y se acidifica el producto de filtración. Se filtra por aspiración el precipitado cristalino y se vuelve a absorber en amoníaco al 0,5%.



680 Por acidificación del producto de filtración, se obtiene un precipitado cristalino de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea, que se filtra por aspiración y se seca. Previa recrystalización en metanol, la sustancia se funde a 169-170°.

Ejemplo 12

685 N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea

690 Se hirvieron durante 2 horas, con reflujo, en 35 ml de dioxano 2,4 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N',N'-pentametilenurea (p.g. 181-183°) y 1 g de ciclohexilamina. Previa acidificación con ácido clorhídrico diluido y recrystalización del precipitado obtenido en metanol, se obtuvo N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea de p.f. 172-173°, con buen rendimiento.

Ejemplo 13

695 N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea

700 Se hirvieron durante 3 horas, con reflujo, 6,5 g de sal sódica de la 4- $\sqrt{\beta}$ -(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil- $\sqrt{7}$ -benzolsulfonamida con 3,9 g de cloruro de ácido difenilcarbámico en 60 ml de toluol. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N',N'-difenilurea en bruto obtenida fué filtrada por aspiración, suspendida en dioxano y hervida con reflujo durante 1 1/2 horas, previa adición de 1 g de ácido acético y 1,8 g de ciclohexilamina. Previa acidificación con ácido clorhídrico diluido, se filtró por aspiración el precipitado y se trató con amoníaco al 0,5%. Se acidificó la solución acuosa alcalina y se recrystalizaron los cristales en metanol.



1967

710 Se obtuvo N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil) benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea, de p.f. 170-171º.

Ejemplo 14

N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea

715 a) Se mezclan 10 g de 4-(beta- 2-metoxi-5-cloro-benzamido -
etil)-benzolsulfonamida sódica y 10,8 g de éster metílico
de ácido N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-carbámico y se calientan durante 30 minutos
720 en un baño de aceite calentado a 175º. Se enfría la masa
sinterizada y se trata con amoníaco acuoso al 0,5% aproxi-
madamente. Se filtra y se acidifica. Se filtra por aspiración
la sustancia que se ha separado por precipitación y se vuelve
a absorber en amoníaco acuoso al 0,5%. Previa nueva acidifica
ción con ácido clorhídrico, se filtra por aspiración y se seca
725 luego sobre arcilla el precipitado obtenido. Previo tratamiento
con acetato de etilo y cocción con etanol, se obtiene la N,N'-
bis-4-beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-
urea, de p.f. 183-185º.

730 b) Se suspenden en 30 ml de dioxano 0,95 g del compuesto
obtenido según a). Se añaden 0,125 g de ciclohexilamina y se
calienta durante 1 hora con reflujo hasta la ebullición. Previa
concentración de la solución clara obtenida, se trata el residuo
con amoníaco acuoso al 0,5%, se separa por filtración de la 4-
(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfamida y se
acidifica. Se obtiene un precipitado cristalino de N-4-(beta-
735 2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea, que se filtra por aspiración, se seca y se cristaliza
en metanol. P.f. 168-170º.



1957

Ejemplo 15

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea

740

Se calientan con reflujo, durante 45 minutos, hasta la ebullición, 4,95 g de semicarbácida de 4-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-1,1-pentametileno, p.f. 165-167º, 50 ml de dioxano y 1 g de ciclohexilamina.

745

Se concentra en vacío la solución obtenida y se absorbe el residuo en amoníaco acuoso al 0,5% aprox. Se filtra y se acidifica el producto de filtración. Se obtiene un precipitado cristalino de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, que se filtra por

750

aspiración, se seca al aire y luego sobre baño de vapor. Previa recristalización en metanol, la sustancia se funde a 168-170º.

755

Se obtiene la misma sustancia si se calientan durante 1 hora a 120º 3,3 g de 4-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-1-acetilsemi-carbácida, p.f. 181-183º, en 50 ml de dimetilformamida, y 0,73 g de ciclohexilamina, y se prepara de la manera descrita.

Ejemplo 16

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea

760

765

Se calienta durante 1 hora con reflujo, hasta la ebullición, una carga de reacción de 1,8 g de semicarbazona de 4-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-ciclooctanona p.de f. 180-182º (obtenida por calentamiento de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica con semicarbazona de ciclooctanona en dimetilformamida, durante 4 horas, a 100º), 50 ml de dioxano y 0,33 g de ciclo-



MAY. 1967

770 hexilamina. Se concentra en vacío la solución clara y se trata el residuo obtenido con amoníaco acuoso al 0,5% aproximadamente. Previa filtración, se acidifica el producto de filtración. Se obtiene un precipitado cristalino de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea, que se filtra por aspiración, se seca y se recrystaliza en metanol. El p.f. de la sustancia se encuentra a 168-170 g .

Ejemplo 17

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea

780 Se suspenden en 1,5 l de acetona 75 g de la 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida y 56,3 g de potasa molida y se calientan durante 3 horas con reflujo. A continuación, se añaden 26,5 g de ciclohexilisocianato y se calienta otras 5 horas. Se filtra por aspiración el precipitado formado, se suspende en agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Previa filtración por aspiración, se obtiene la 785 N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea que previa recrystalización en metanol, se funde a 172-173 g .

790 Se obtienen análogamente de la 4-(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida (p.f. 223-224 g) la N- $\sqrt{\beta}$ -(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea de p.f. 161-163 g (en metanol), y la N- $\sqrt{\beta}$ -(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) de p.f. 187-189 g (en metanol);



- de la 4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)etil)-benzolsul-
fonamida (p.f. 187-188g),
- 800 la N-[4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)etil)-benzolsul-
fonil]-N'-ciclohexilurea, de p.f. 200-201g (en metanol/di-
metilformamida),
- la N-[4-(beta-(2-metoxi-4-clorobenzamido)etil)-benzolsul-
fonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p.f. 204-
205g (en metanol/dimetilformamida), y
- 805 de la 4-(beta-(2-metoxi-4-bromo-benzamido)etil)-benzol-
sulfonamida (p.f. 202-203g)
- la N-[4-beta-(2-metoxi-4-bromo-benzamido)etil)-benzolsul-
fonil]-N'-ciclohexilurea, de p.f. 201-203g (en metanol/di-
metilformamida), y
- 810 la N-[4-(beta-(2-metoxi-4-bromo-benzamido)etil)-benzol-
sulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans), de p.f. 205-
206g (en metanol/dimetilformamida),
- de la 4-(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-benzolsul-
fonamida (p.f. 188-189g)
- 815 la N-[4-(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-benzolsul-
fonil]-N'-ciclohexil-urea de p.f. 209-211g (en metanol/di-
metilformamida),
- la N-[4-(beta-(2-metoxi-4-metilbenzamido)etil)-benzolsul-
fonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans) de p.f. 208-
209g (en metanol/dimetilformamida) y
- 820

Ejemplo 18

N-[4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfo-
nil]-N'-ciclohexilurea

- Se disuelven en 100 ml de dimetilformamida 3,9 g de
- 825 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfona-



AY. 1967

830 mida sódica y 4,4 g de éster fenílico de ácido N-ciclohexil carbámico. Se calienta durante 45 minutos a 110°, se deja enfriar y se vierte en amoníaco acuoso al 0,5% aproximadamente. Se separa por filtración de la parte sin disolver y se acidifica el producto de filtración. Se filtra por aspiración, se lava y se seca el precipitado cristalino que se ha separado de N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea. Previa recristalización en metanol, la sustancia se funde a 168-170°.

835

Ejemplo 19

N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea

840 Se frotran juntos en un mortero 1,95 g de 4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica y 1,6 g de S-metiléster de ácido N-ciclohexil-monotiocarbámico (obtenido por metilación de N-ciclohexil-monotiocarbamato potásico con sulfato de dimetilo, p.f. 110-112°) y se calientan en un matraz de Erlenmeyer, durante 13 minutos, a 180°. La mezcla de reacción se pone primero untuosa y luego nuevamente sólida. Se trata con amoníaco acuoso al 0,5%, se separa por filtración de la parte sin disolver y se acidifica. Se filtra por aspiración el precipitado que se ha separado y se vuelve a purificar mediante solución en amoníaco diluido y precipitación con ácido. Se filtra por aspiración, se seca y, previa recristalización en metanol, se obtiene la N-4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea, de p.f. 168-170°.

845

850

Ejemplo 20



1967

855 N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfo-
nil7-N'-ciclohexilurea

Se mezclan bien en un mortero 3,9 g de 4-(beta-(2-me-
toxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica y
4,26 g de ciclohexilurea y se calientan en un matraz de
860 Erlenmeyer durante 10 minutos en un baño de aceite calentado
previamente a 200°. Previo enfriamiento, se calienta la masa
de fusión con amoníaco al 0,5% aproximadamente en baño de vapor.
Se filtra y se acidifica el filtrado. Se filtra por aspiración
el precipitado que se separa y se vuelve a absorber en amoníaco
865 al 0,5%. Previa renovada acidificación del filtrado, se filtra
por aspiración el precipitado obtenido de N-4-(beta-(2-metoxi-
5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexilurea, se
seca y se recristaliza en metanol.

La sustancia se funde a 167-169° y no produce depresión
870 alguna del punto de fusión mezolándola con un material análogo
obtenido por otro método.

Ejemplo 21

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil7-
N'-ciclohexilurea

875 Se calientan durante 2 horas a 110° en 100 ml de dimetil
formamida 3,9 g de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-
benzolsulfonamida sódica y 3,7 g de N-acetil-N'-ciclohexilurea.
Se concentra en vacío a 2/3 del volumen la solución obtenida y
luego se adiciona con agua y ácido clorhídrico. Se filtra por
880 aspiración y se trata con amoníaco acuoso al 0,5%. Previa
filtración, se acidifica el filtrado y se filtra por aspiración
el precipitado obtenido de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benza
mido)-etil)-benzolsulfonil7-N'-ciclohexilurea, se lava y se seca.



1967

885 Previa recristalización en metanol, se obtiene la N-4-
(beta- 2-metoxi-5-cloro-benzamido -etil)-benzolsulfonil7-
N'-ciclohexilurea de p.f. 168-170g.

Ejemplo 22

N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfo-
nil7-N'-ciclohexilurea

890 Se calientan 3,8 g de 4-(beta-2-metoxi-5-clorobenza-
mido)-etil)-benzolsulfonamida sódica juntamente con 0,5 g
de carbonato sódico anhidro en una mezcla constituida por
25 ml de xilol y 8 ml de dioxano, agitando, hasta la ebulli-
ción del disolvente. Luego se añade lentamente, a gctas, una
895 solución de 1,7 g de N-nitro-N'-ciclohexilurea (p.f.132g) en
5 ml de xilol y 1 ml de dioxano. Después de seguir agitando
durante 3 horas, se enfria, se filtra por aspiración y se trata
el precipitado en mortero con ácido clorhídrico 2n. Se extrae
ahora con amoníaco al 1%, se acidifica y se recristaliza en me
900 tanol. La sulfonilurea se funde 170-172g.

Ejemplo 23

N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil7-
N'-ciclohexilurea

905 Se calientan durante 45 minutos a 110g 3,9 g de 4-(beta-
(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica,
5,9 g de N,N-difenil-N'-ciclohexilurea y 100 ml de dimetil
formamida. (después de algunos minutos se produce una solución
clara). Se deja enfriar, se vierte sobre agua y se adiciona
con amoníaco al 0,5%. Previa filtración, se acidifica el
910 filtrado. Se filtra por aspiración el precipitado obtenido
y se adiciona nuevamente con amoníaco al 0,5%. Previa filtra-
ción y acidificación del filtrado, se obtiene un precipitado
cristalino de N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-



1967

915 benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea, que se filtra por aspiración, se lava y primero se seca al aire y luego en armario de secado a 60°.

Previa recristalización en metanol, la sustancia se funde a 170-172°.

Ejemplo 24

920 N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea

925 Se mezclan bien en un mortero 3,9 g de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica y 4,7 g de N-fenil-N-metil-N'-ciclohexil-urea y luego se ponen en un matraz de Erlenmeyer, durante 10 minutos, en un baño de aceite precalentado a 200°. Previo enfriamiento se trata la masa fundida clara sobre baño de vapor con amoníaco al 0,5%. Se filtra la parte sin disolver, se acidifica el filtrado y se filtra por aspiración el precipitado que se ha separado.

930 Después de un nuevo tratamiento con amoníaco al 0,5% y filtración, se obtiene del filtrado, por acidificación, la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea, que se filtra por aspiración y se seca. Previa recristalización en metanol, la sustancia se funde a 168-170°.

935 Ejemplo 25

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea

940 Se mezclan bien en un mortero 2 g de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica y 2,5 g de N,N'-diciclohexilurea. Se calienta la mezcla en un matraz de Erlenmeyer, durante 10 minutos, en un baño precalentado de aceite a 220°. Previo enfriamiento, se trata la torta sinteri-



945 zada de reacción con amoníaco al 0,5%. Previa filtración, se acidifica el filtrado. Se obtiene un precipitado que se filtra por aspiración y se vuelve a absorber en amoníaco al 0,5%. Previa filtración, se acidifica el filtrado. Se filtra por aspiración el precipitado de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea bruta que se ha separado y se seca al aire. Por tratamiento con metanol, se obtiene una sustancia primero untuosa y luego cristalina que, previa filtración por aspiración se vuelve a recrystalizar en metanol. Punto de fusión de la N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea así obtenida 169-171 g .

955 Ejemplo 26

N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea

960 Se vierten en 100 ml de tetrahidrofurano seco 3,9 g de 4-(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzolsulfonamida sódica y 3,9 g de N-imidazolil-N'-ciclohexil-urea (p.f. 96-98 g). Se agita, se calienta a 85 g aprox. y se añaden otros 70 ml de dimetilformamida, produciéndose solución.

965 Una vez concluida la reacción, se vierte en amoníaco acuoso al 0,5%. Se separa mediante filtración por aspiración de la parte sin disolver y se acidifica el producto de filtración. Se filtra por aspiración el precipitado obtenido y se disuelve en amoníaco al 0,5%. Mediante filtración y acidificación del producto de filtración, se obtiene un precipitado cristalino de N- $\overline{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexilurea, que se filtra por aspiración, se lava con agua y se seca. El punto de fusión de la sustancia obtenida, previa recrystalización en metanol,

970



MAY. 1967

se encuentra a 170-172g.

Ejemplo 27

975 N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfo-
nil-N'-ciclohexilurea

a) Sal potásica del ácido N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonil-iminoditiocarbónico.

980 Se disuelven en 350 ml de dimetilformamida 74 g de la
4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonamida,
Agitando, se añaden a gotas 23 g de sulfuro de carbono y a
continuación una solución de 34 g de hidróxido de potasio en
50 ml de agua. Se agita ulteriormente durante 3 horas a
985 temperatura ambiente y se vierte la solución clara en 4 l de
etanol. Se filtra por aspiración la sal de potasio del ácido
N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonil-
iminoditiocarbónico, se lava ulteriormente con alcohol y se seca.
Rendimiento: 60 g.

990 b) Ester dimetilico de ácido N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-
benzamido)etil)-benzolsulfonil-iminoditiocarbónico.

995 Se disuelven en 60 ml de solución de sosa cáustica 1-normal
36 g de la sal de potasio obtenida según a), A la solución clara
se le añaden agitando 12,6 g de sulfato de dimetilo. Se observa
calentamiento. Después de dejar reposar 30 minutos, se separa
por decantación de una masa semisólida que se ha separado por
precipitación. Después de lavar con agua, se produce cristaliza-
ción de la masa mencionada. Se recrystaliza en metanol diluido
y se obtienen 30 g del éster dimetilico de ácido N-4-(beta-2-
metoxi-5-cloro-benzamido -etil)-benzolsulfonil-iminoditiocarbó-
nico, de p.f. 94-96g.

1000 c) Eter metílico de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)
etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-isotiourea.



1005 Se disuelven en 100 ml de dioxano 4,73 g del éster obtenido según b). Se añade 1 g de ciclohexilamina y se calienta durante 1 1/2 horas en baño de vapor. Después de verter en agua y acidificar con ácido clorhídrico, se obtiene el éster metílico de isotiourea indicado anteriormente en forma de masa untuosa.

1010 d) N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea.

1015 Se disuelve en dioxano la masa untuosa obtenida según c), se añade solución de sosa cáustica 2-normal y se calienta la mezcla durante 1 hora en baño de vapor. Después de verter en agua y acidificar con ácido acético, se obtiene la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea en forma de precipitado cristalizado. La sustancia, previa recristalización en metanol, se funde a 170-172°.

Ejemplo 28

1020* N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea

1025 a) Se disuelven en 200 ml de benzol 4,9 g de ácido 1-ciclohexil-parabánico y 2,5 g de trietilamina y se adicionan con 8,9 g del sulfocloruro de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzol (p.f. 102-103°). Se calienta la mezcla durante 3 horas con reflujo y se filtra por aspiración en caliente y se separa mediante filtración por aspiración del clorhidrato de trietilamina que se ha formado. Se adiciona con éter de petróleo el filtrado enfriado y se filtran por aspiración los cristales que se separaron por precipitación al corto tiempo. Previa
1030 doble recristalización en metanol/dimetilformamida, se obtiene el ácido 1-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-



- 1035 benzolsulfonil-3-ciclohexil-parabánico puro de p.f. 211-212g.
- b) Se calientan durante 45 minutos en baño de vapor 0,5 g de la sustancia obtenida bajo a) con 5 ml de dioxano y 10 ml de solución de sosa cáustica 1-normal. A continuación, se adiciona con agua, se acidifica y se recristaliza en metanol el precipitado obtenido. El punto de fusión de la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea así obtenida se encuentra a 170-171g.
- 1040

Ejemplo 29

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea

- a) Se suspenden en 50 ml de solución de sosa cáustica 2n 3 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexiltiourea, obtenida por transformación de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonilamida con isosulfocianato de ciclohexilo en acetona hirviendo en presencia de carbonato potásico, p.f. 168-170g con descomposición, en acetato de etilo. A continuación se añaden 10 ml de agua oxigenada al 35%. Se calienta durante 30 minutos en baño de vapor, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se filtra por aspiración el precipitado cristalino obtenido y se recristaliza en metanol. La N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea se funde, previa cristalización en metanol, a 170-172g.
- 1045
- 1050
- 1055

Se obtiene el mismo compuesto si se desulfura la tiourea mencionada inicialmente por tratamiento con óxido de mercurio en presencia de solución de sosa cáustica. Para ello, se disuelven 0,5 g de la tiourea en 10 ml de dioxano y 10 ml de solución de sosa cáustica 2n. Se añaden 0,22 g de HgO y se

1060



- 1065 agita durante 4 horas a 40%. Se filtra por aspiración el sulfuro de mercurio que se ha formado, se acidifica el producto de filtración, se filtra por aspiración el precipitado de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, que se ha separado por precipitación, y se recristaliza en metanol. P.f. 170-172%.
- 1070 b) Se disuelven en 50 ml de metanol 0,52 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-tiourea. Se añaden agitando 0,22 g de óxido de mercurio y un poco de K₂CO₃ y se calienta durante 3 horas, agitando ulteriormente, a 50-55%. Previa separación por filtración del sulfuro de mercurio que se ha formado, se concentra y se obtiene el éter metílico de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexil-isourea en forma de resina tenaz. Se vierte sobre una muestra del éter de isourea anteriormente mencionado, en tubo de ensayo, ácido clorhídrico concentrado y se calienta agitando, durante algunos minutos, sobre baño de vapor. Se recristalizan en metanol los cristales obtenidos de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea, p.f. 168-170%.
- 1075
- 1080

Ejemplo 30

- 1085 N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-N'-ciclohexilurea

De acuerdo con la Patente alemana (DBP) 1 205 085, se disuelven en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto 5 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-benzolsulfonil-7-ciclohexil-tiourea (p.f. 168-170%), después de lo cual se introduce agitando fosgeno seco. La temperatura sube en-

1090



1967

tonces de 25 a 33°. Después de insuflar nitrógeno para eliminar de la solución el exceso de fosgeno, se concentra en vacío a temperatura ambiente. Se obtiene como residuo una resina tenaz.

1095

Sobre 2 g de esta resina se vierte un exceso de solución de sosa cáustica 2n y se calienta en baño de vapor agitando, añadiendo el dioxano como agente que favorece el proceso de disolución. Previa separación por filtración de la parte sin disolver, se acidifica el producto de filtración y se filtra

1100

por aspiración la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexil-urea. Se vuelve a disolver en amoníaco al 0,5% y se vuelve a precipitar la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea.

1105

Se filtra el producto, se seca y a continuación se recristaliza en metanol. P.f. 168-170°.

Ejemplo 31

N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonil-N'-ciclohexilurea.

1110

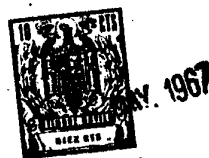
Se disuelven en 150 ml de metanol y aproximadamente 5 ml de dimetilformamida 2,5 g de N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonil-N'-(4-3-ciclohexenil)-urea (p.f. 154-155°), obtenida partiendo de 4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)etil)-benzolsulfonamida y 3-ciclohexenilisocianato) y se hidrogenan en un aparato sacudidor a temperatura ambiente y a presión normal en presencia de catalizador de Pd.

1115

Una vez concluida la absorción de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida, se adiciona el residuo con agua y se aísla mediante filtración por aspiración el producto

1120

precipitado. Se disuelve y precipita la N-4-(beta-(2-metoxi-5-



cloro-benzamido >etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexil-urea en mucho amoníaco al 1% y se recristaliza en metanol. P.f. 167-168g.

Ejemplo 32

1125 N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido >etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea

1130 Se suspenden 16,3 g de N-4-(beta-aminoetil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea en 130 ml de cloroformo. Después de añadir 9 g de piridina, se introducen 10,3 g de cloruro de ácido 2-metoxi-5-clorobenzoico y se calienta agitando durante 6 horas a 40g. Se concentra en vacío la solución que se ha formado y se estira el residuo untuoso con amoníaco al 1%. Previa acidificación de la solución alcalina y recristalización en metanol, se obtiene la N-4-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido >etil)-benzolsulfonil]-N'-ciclohexilurea, de p.f. 171-172g.

1135

Ejemplo 33

N-4-(beta-(2-metoxi-5-bromo-benzamido >etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea (trans)

1140 a) Se agitan durante 12 horas a 35-40g 17 g de N-4-(beta-aminoetil >etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea con 8,6 g de cloruro de ácido 2-metoxibenzoico y 9 g de piridina en 100 ml de cloroformo. Se concentra en vacío, se disuelve el residuo en solución de sosa al 1%, se agotan con éter los productos secundarios formados y se acidifica la capa alcalina por sosa con ácido clorhídrico diluido. Se recristaliza en metanol la N-4-(beta-(2-metoxi-benzamido >etil)-benzolsulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea precipitada, encontrándose su punto de fusión a 179-180g.

1145



1150 b) Se suspenden 9,5 g de la urea obtenida según a) en 100 ml de ácido acético glacial y se adicionan a gotas con 1,5 ml de bromo. En un primer tiempo, la mezcla de reacción se disuelve; más tarde vuelven a separarse cristales. Se calienta 1 hora a 40°, a continuación se hace pasar nitrógeno por la mezcla de reacción durante 1 hora, se separa mediante filtración por aspiración de la parte precipitada y se recristaliza ésta en metanol. El punto de fusión de la N-4-(beta-2-metoxi-5-bromo-benzamido)etil)-benzolsulfonil7- N'-(4-metilciclohexil)-urea (trans) así obtenida se encuentra a 190-191°.

1155 Ejemplo 34

1160 N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil7- N'-ciclohexilurea

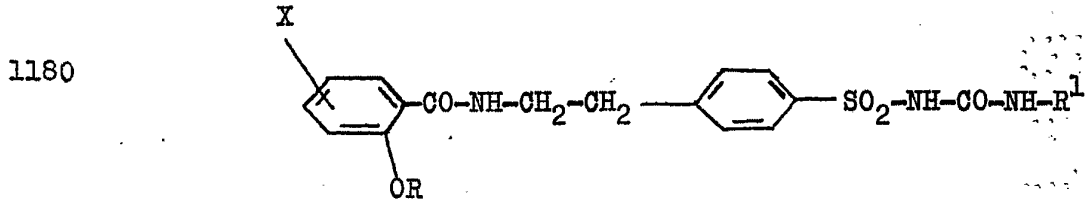
1165 Se calientan durante 2 horas, con reflujo, a 110° en baño de aceite, 3,9 g de 4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonamida sódica, 6,12 g de N,N-diciclohexil-N'-ciclohexil-urea, p.f. 182-183°, y 100 ml de dimetil-formamida. Se 1170 adiciona la solución con agua y se filtra. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido y se filtra por aspiración. Se disuelve el producto así obtenido en amoníaco acuoso al 0,5%, se vuelve a precipitar entonces con ácido clorhídrico diluido, y se seca. La sustancia, recristalizada en metanol, se funde a 168-17°.

1175 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 27 de Julio de 1.965 bajo el número F 46 721 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.



REIVINDICACIONES

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



en la cual significan:

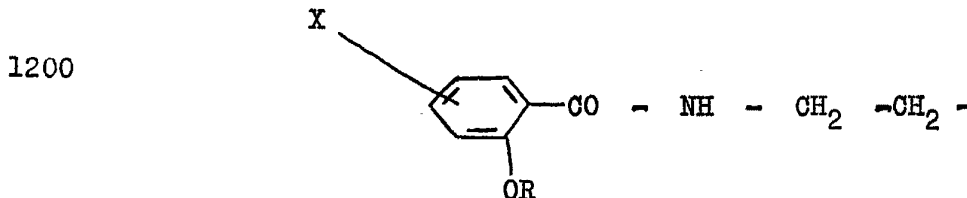
1185 R alcoholo inferior, preferiblemente metilo, o alqueno inferior.

X halógeno, preferiblemente cloro, alcoholo inferior, preferiblemente metilo, o alcoxi inferior, preferiblemente metoxi, en posición 4 o 5 respecto al grupo carbonamida.

1190 R1 ciclohexilo, metilciclohexilo o etilciclohexilo, estando metilo y etilo preferiblemente en posición 4 respecto al grupo amino del resto ciclohexilo, endometilenciclohexenilmetilo o endometilenciclohexilmetilo,

o sus sales, caracterizado porque

1195 a) bencenosulfonilisocianatos, ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfoniltiocarbámico, haluros de ácido bencenosulfonilcarbámico o bencenosulfonilureas sustituidos en posición para con el grupo



se hacen reaccionar con aminas sustituidas con R1 o eventualmente

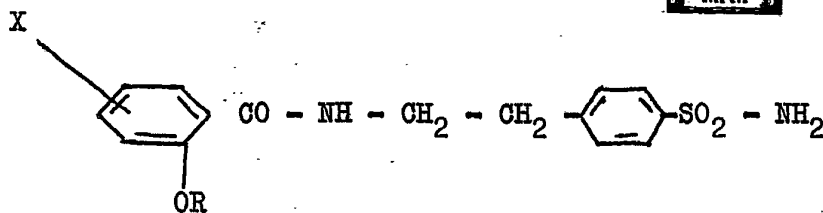
1205 mente con sus sales,

b) bencenosulfonamidas de la fórmula



MAY. 1967

1210



o eventualmente sus sales se hacen reaccionar con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiocarbámico, haluros de ácido carbámico o ureas, sustituidos todos ellos con R¹,

1215

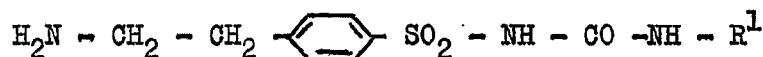
c) haluros de bencenosulfonylo correspondientemente sustituidos se hacen reaccionar con ureas, éteres de isoureas, éteres de isotioureas o ácidos parabánicos, sustituidos todos ellos con R¹, y los éteres de bencenosulfonylisourea, éteres de bencenosulfonylisotiourea o ácidos bencenosulfonylparabánicos, obtenidos de éste o de otro modo, se hidrolizan,

1220

d) en bencenosulfonyltioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre es permutado por un átomo de oxígeno, e) se oxidan correspondientes bencenosulfonyl o bencenosulfonylureas o

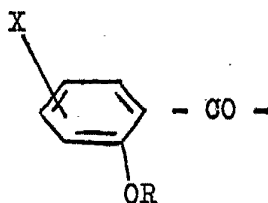
1225

f) en bencenosulfonylureas de la fórmula



se introduce por acilación el resto

1230



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

1235

2). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque se preparan aquellas bencenosulfonylureas que llevan los



1967

sustituyentes X en posición 5 respecto al grupo carbonamida.

1240 3) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONIL-
UREAS".

Esta Memoria consta de 43 hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 23 de Julio de 1.966

ba