

Fw 5094/5352



MAY. 1968

340953

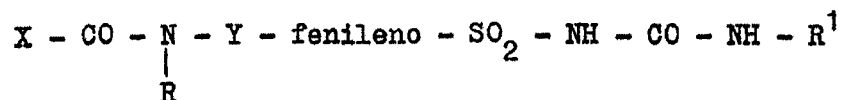
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormalis Meister
Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente
en Frankfurt (Main) (Republica Federal Alemana) por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCENOSULFONILUREAS"

Memoria Descriptiva

El objeto del invento lo constituyen bencenosul-
fonilureas de la fórmula



5

que, como sustancia o en la forma de sus sales, poseen

340953



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

En la fórmula significan:

10 R alcoholo de bajo peso molecular, fenil-alcoholo de bajo peso molecular o, preferiblemente, hidrógeno,

R¹ (a) ciclohexilo que está disustituido con metilo y alcoxi con 1-2 átomos de carbono,

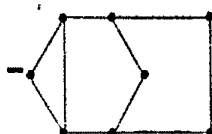
(b) clorociclohexilo,

15 (c) espiro-(5,5)-undecilo-(3) de la fórmula



(d) exo-triciclo-(3,2,1,0^{2,4})-octano de la fórmula

20



(e) 4-metilciclohexenilo,

(f) dimetil- o 4,4-dimetil-ciclohexenilo,

25

X (a) un resto fenilo que en puntos cualesquiera lleva los siguientes sustituyentes Z y Z', pudiendo Z y Z' ser iguales o diferentes,

Z hidrógeno, halógeno, alcoholo de bajo peso molecular, alquenilo, alcoxi, alquenoxi, halógeno-alcoxi, alcoxi-alcoxi, fenalcoxi, o fenialcoholo, cicloalcoxi, fenilo,

30



1968

340953

fenoxi, acilo de bajo peso molecular, benzoilo, trifluorometilo, hidroxilo, aciloxi de bajo peso molecular, $-\text{CN}-\text{NO}_2$,

Z' hidrógeno, halógeno, alcoholo de bajo peso molecular, alcoxi, alcoxi-alcoxi o aciloxi, hidroxilo,

35 (b) un resto naftilo que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces con halógeno, alcoholo de bajo peso molecular, o hidroxilo,

(c) un resto tetrahidronaftilo o indanilo

40 (d) un resto tiofenilo, que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por alcoholo de bajo peso molecular fenilalcoholo, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alquenoxi, fenialcoxi, arilo o halógeno,

(e) un resto tetrametilen- o trimetilentenilo, prefiriendose la significación de X mencionada en a)

45 Y una cadena hidrocarbonada con 1 a 3 átomos de carbono, con preferencia la agrupación $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

En las definiciones que anteceden y en las que siguen, "alcoholo de bajo peso molecular" representa siempre uno con 1 a 4 átomos de carbono en cadena normal o ramificada

50 "Acilo de bajo peso molecular" significa un resto acilo (resto de ácido orgánico) con hasta 4 átomos de carbono, con preferencia un resto alcanilo de cadena normal o ramificada, de longitud de cadena correspondiente.



1968

340953

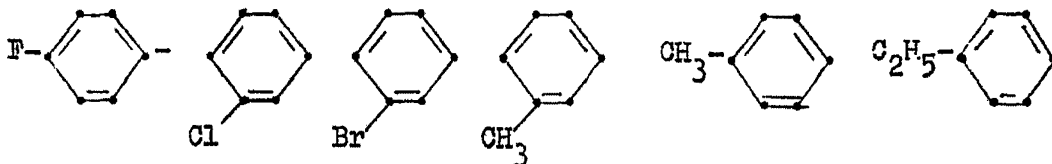
55

De acuerdo con las definiciones antes dadas, R puede significar, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo, bet-feniletilo. Se prefieren los compuestos en los cuales R representa hidrógeno.

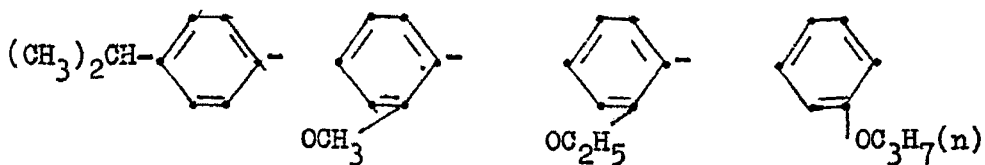
60

Como miembro X en los sistemas cíclicos que entran en consideración en la fórmula anterior han de citarse por ejemplo los siguientes:

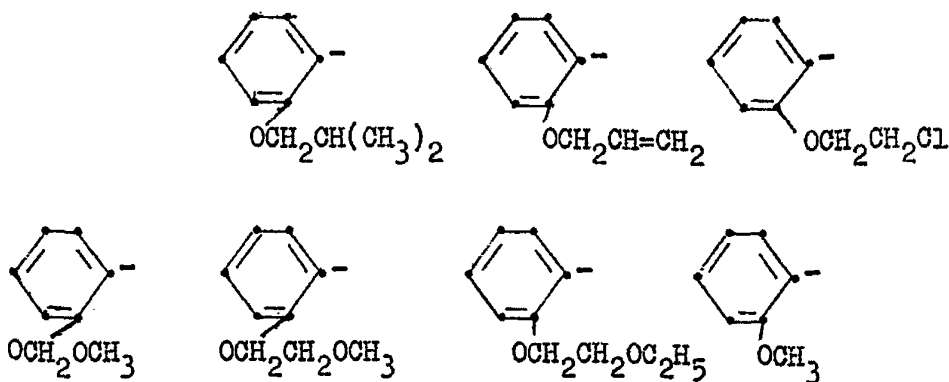
65

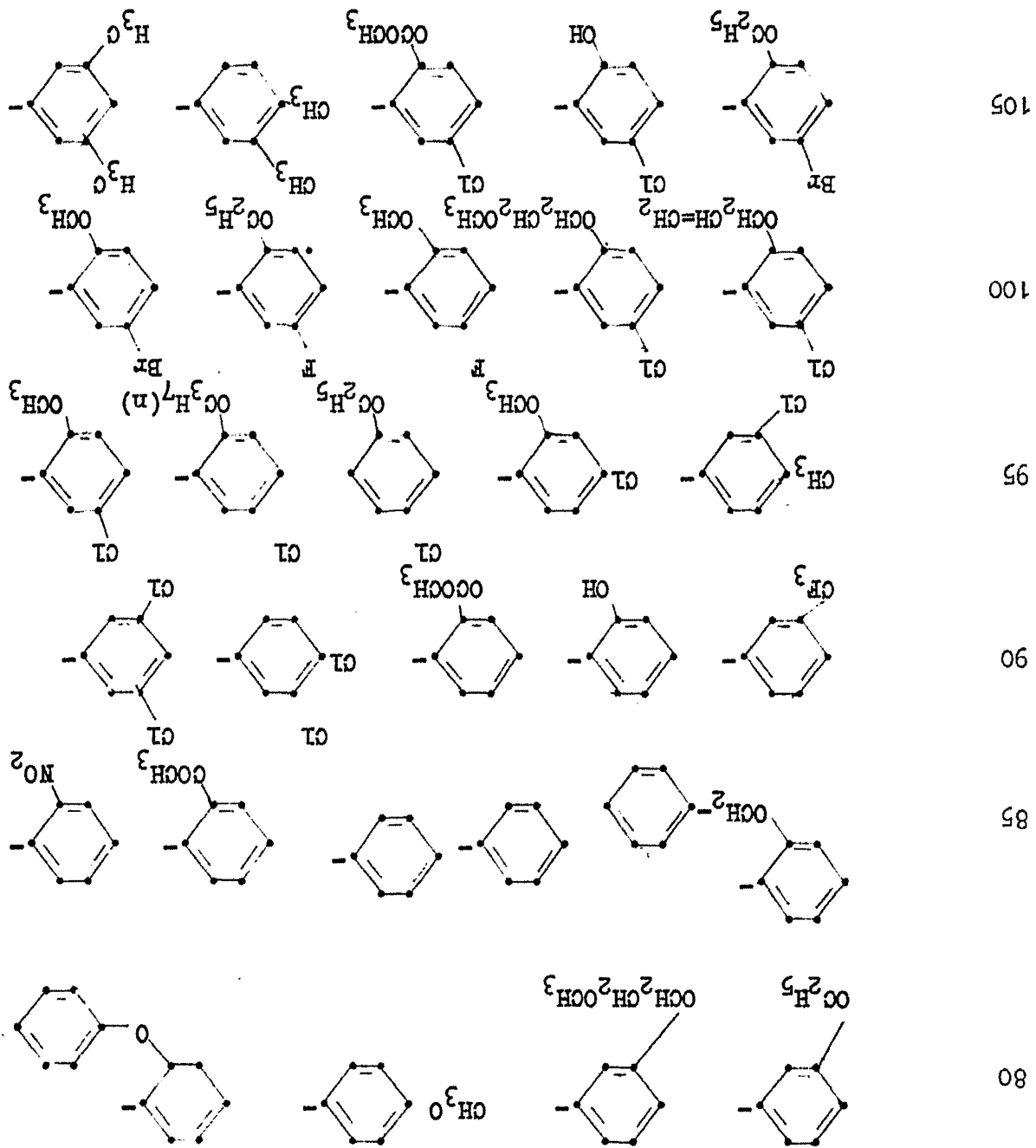


70



75





340953

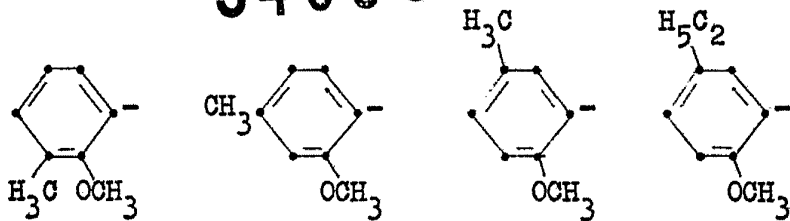


14

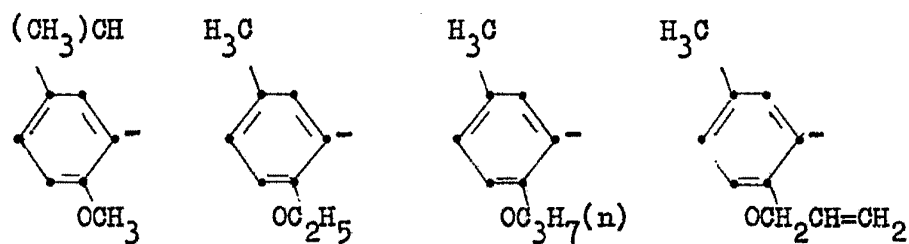


340953

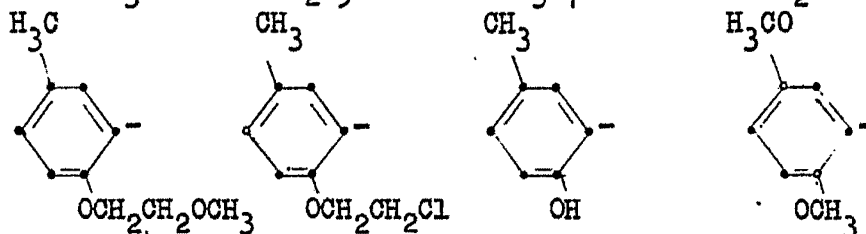
110



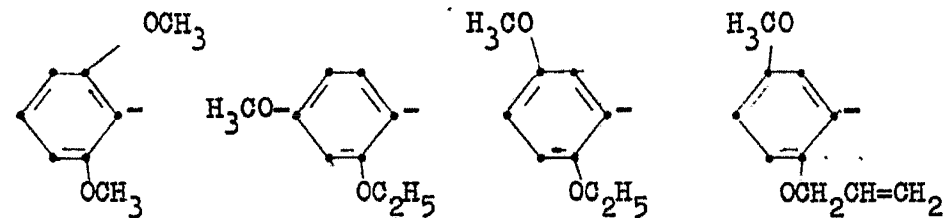
115



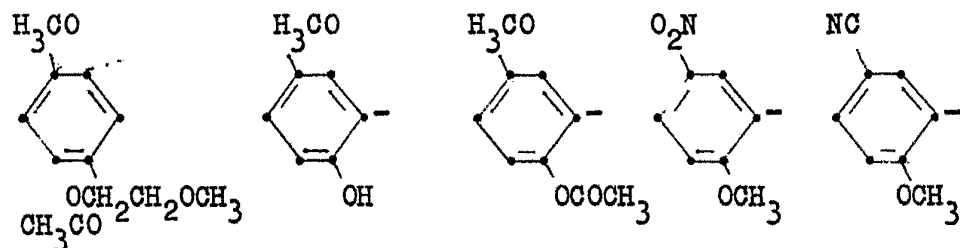
120



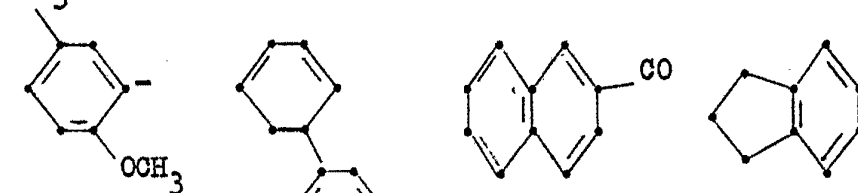
125



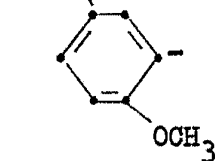
130



135



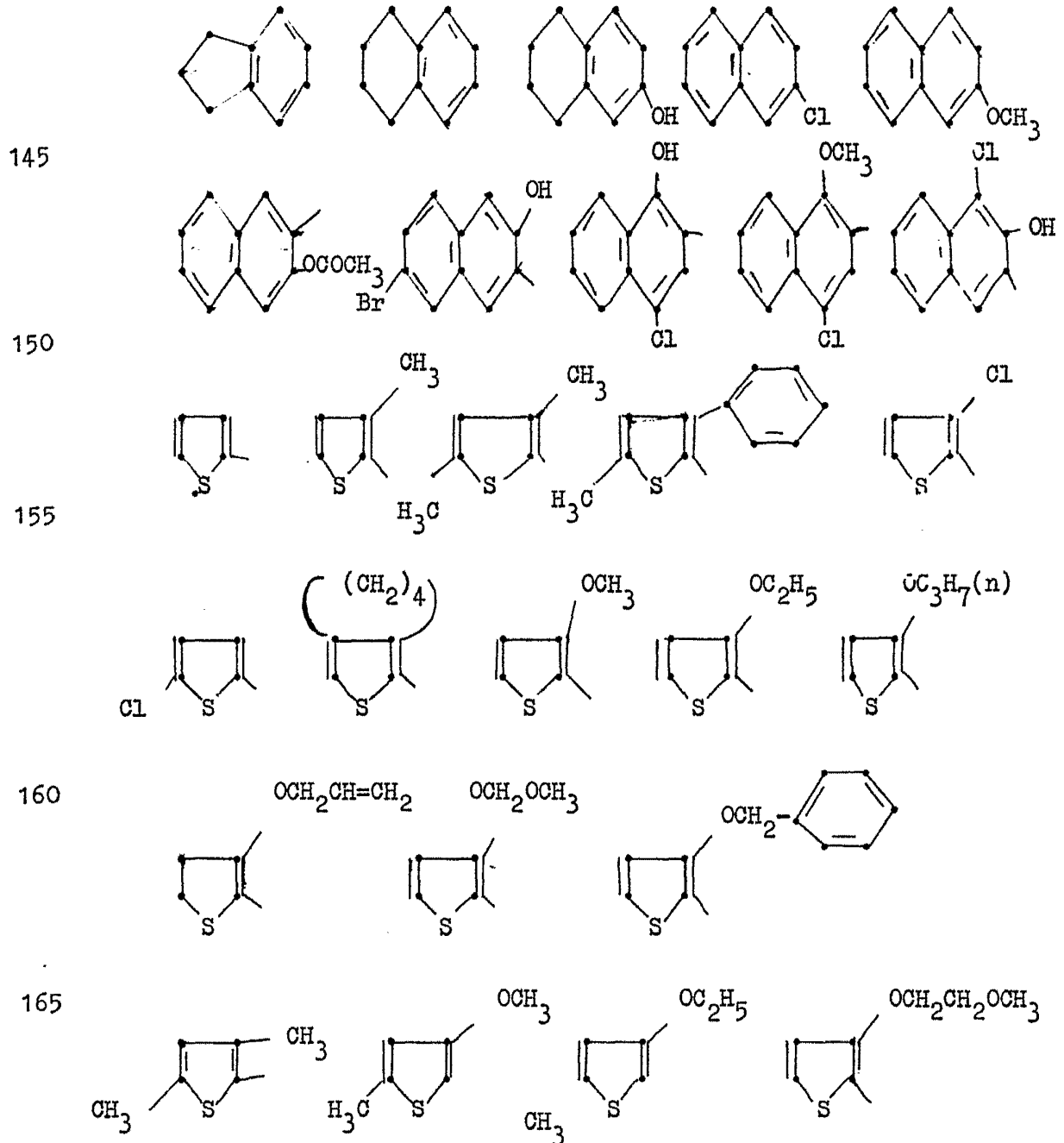
140



340953

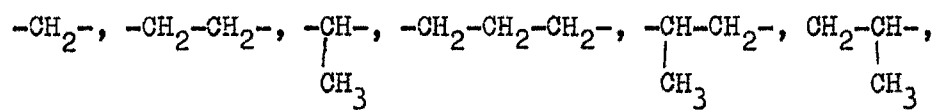


1968



170

Como ejemplo para el orgáno de puente Y citaremos:



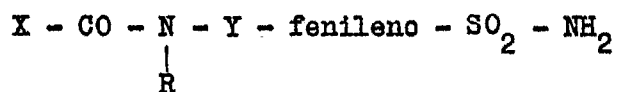
340953



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

b) bencenosulfonamidas de la fórmula

200



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

205

c) éteres de bencenosulfoniliscourea, éteres de bencenosulfoniliscourea, ésteres de bencenosulfoniliscourea, ácidos bencenosulfonilparabánicos o amidinas de ácidos bencenosulfonil-halo-fórmicos correspondientemente sustituidos, se someten a hidrolisis.

210

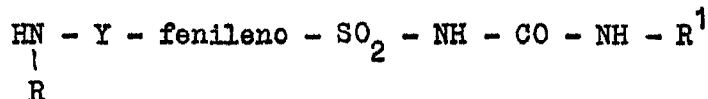
d) en bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas el átomo de azúfre es permutado con un átomo de oxígeno,

e) se añade agua en carbodiimidias correspondientemente sustituidas

215

f) se oxidan bencenosulfinil o bencenosulfenil-ureas correspondientes,

g) en bencenosulfonil-ureas de la fórmula





340953

220 se introduce por acilación, eventualmente de manera esca-
lonada, el resto X-CO-

h) haluros de bencenosulfonilo correspondientemente sus-
tituidos se hacen reaccionar con ureas sustituidas con R,

225 i) en tioamidoalcohol-bencenosulfonil-ureas o en tioamido-
bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas,
el átomo de azúfre o los átomos de azufre son permutados,
por un átomo o por átomos de oxígeno,

k) si R es hidrógeno, se saponifican compuestos de la
fórmula $X-C=N-Y-fenileno-SO_2NHCONH-R^1$ o sus derivados de
 $\begin{array}{c} | \\ U \end{array}$

230 ácido parabánico o compuestos de la fórmula $X-C=N-Y-$
 $\begin{array}{c} | \\ U \end{array}$

fenileno- $SO_2NH-C=N-R^1$ significado U, en cada caso, uno de
 $\begin{array}{c} | \\ U \end{array}$

235 los grupos -O-, alcoholo de bajo peso molecular, -S-,
alcoholo de bajo peso molecular o halógeno (preferible-
mente cloro), o

l) en los casos en que R¹ no sea metilciclohexenilo, se hi-
drogenan bencenosulfonil-ureas correspondientes que contie-
nen en la molécula enlaces insaturados

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

De acuerdo con la naturaleza de los materiales de
partida, en especial del miembro X, en casos individuales,



340953

245 resultará inadecuado uno u otro de los citados procedimientos para la preparación de los compuestos individuales que caen bajo la fórmula general o, por lo menos, habrán de tomarse medidas para proteger grupos activos. Tales casos, que se presentan con relativa rareza, pueden ser reconocidos sin dificultades por el técnico y no ofrece dificultades, en
250 aquellos casos, emplear satisfactoriamente otro de los caminos de síntesis descritos.

En lugar de los bencenosulfonil-isocianatos se pueden emplear también productos de reacción de bencenosulfonil-isocianatos con amidas de ácido como caprolactama o
255 butirolactama y, además, con aminas débilmente básicas como carbazoles.

Los mencionados ésteres de ácido bencenosulfonil carbámico o ésteres de ácido bencenosulfonil-tiolcarbámico pueden tener en el componente alcoholico un resto alcoholo
260 de bajo peso molecular o un resto fenilo. Lo mismo es cierto para los ésteres de ácido carbámico sustituidos con R¹ o los correspondientes ésteres de ácido tiol-carbámico.

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

265 Las benceno-sulfonil-ureas 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 pueden estar sustituidos una o,

340953



270

275

280

285

290

especialmente, dos veces. Como estos sustituyentes, en la
reacción con aminas, son disociados, su carácter puede va-
riar dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonil-
ureas sustituidas con alcohol, arilo, acilo o heterociclos,
pueden también emplearse bis-(benceno-sulfonil)-ureas, que
eventualmente tienen todavía otro sustituyente en uno de
los átomos de nitrógeno, por ejemplo metilo. Por ejemplo,
se pueden tratar tales bis-(benceno sulfonil)-ureas o tam-
bién N-benceno-sulfonil-N'-acil-ureas con aminas de la fór-
mula R^1NH_2 y las sales obtenidas pueden calentarse a tem-
peraturas elevadas, en especial a temperaturas por encima
de 100° C.

Es posible, además, partir de ureas de la fórmu-
la $R^1-NH-CO-NH_2$ o de aquellas ureas que en el átomo li-
bre de nitrógeno están todavía una o, especialmente, dos
veces y hacerlas reaccionar con benceno-sulfonamidas sus-
tituidas con $X-CO-N-Y$. Como tales sustancias de partida



son apropiadas, por ejemplo, N'-acetil- ó N'-nitro-ureas
sustituidas con R' en el átomo de nitrógeno, N',N'-difetil-
ureas, pudiendo los dos restos fenilo estar también sus-
tituidos así como directamente unidos entre sí, o a través
de un miembro de puente como $-CH_2-$, $-NH-$ $-O-$ ó $-S-$, N'-me-
til-N'-fenil- ó N',N'-dicitclohexil-ureas, así como corres-
pondientes carbamoil-imidazoles o -triazoles, y finalmen-
te también ureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-R^1$.



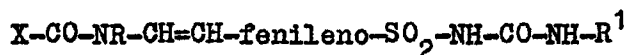
340953

295 La hidrólisis de los ácidos bencenosulfonil para-
bánicos, de los éteres de benceno sulfonil-isourea, de los
ésteres de bencenosulfonil-isotiourea, de los éteres de
benceno-sulfonil-isourea o de las amidinas de ácido bence-
nosulfonil-halóformico se realiza adecuadamente en medio
300 alcalino. Los éteres de isourea y los éteres de iso-urea
pueden también hidrolizarse en un medio ácido con buen éxi-
to.

305 La sustitución del átomo de azufre por un átomo
de oxígeno en las benceno sulfonil-tioureas correspondien-
tamente sustituidas puede realizarse de manera conocida,
por ejemplo de óxidos o sales de metales pesados o también
por empleo de agentes oxidantes, como peróxido de hidró-
geno, peróxido sódico o ácido nitroso.

310 Las tioureas pueden también desulfurarse por
tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las
amidinas o carbodiimidias de ácido clor-fórmico obtenidas
como productos intermedios pueden transformarse por medi-
das apropiadas, tal como saponificación o adición de agua,
en las benceno sulfonilureas.

315 Las bencenosulfonilureas correspondientemente
sustituidas, que en la molécula contienen un enlace insa-
turado, por ejemplo:



pueden transformarse por hidrogenación, por ejemplo con hi-



340953

320 drógeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación conocido, en las bencenosulfonil-ureas de acuerdo con el invento.

325 La acilación de aminoalcohol bencenosulfonil-ureas puede realizarse, o bien en un solo paso, por ejemplo por reacción de haluros de ácido correspondientemente sustituidos o puede realizarse también en varios pasos. Como ejemplo para las numerosas posibilidades de una acilación por etapas citaremos la reacción de amino alcohol bencenosulfonil-ureas con cloruro de 2-metoxibenzoilo y la introducción posterior de un átomo de halógeno en el núcleo benecénico del grupo benzamido.

330

335 La sustitución del átomo de azúfre en tioamido-alcohol-bencenosulfonil-ureas o tioamido-alcohol-bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, por átomos de oxígeno, puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de agentes oxidantes, como peróxido de hidrógeno, peróxido sódico u otros compuestos peroxídicos.

340 En lugar de las tioamido-alcohol-bencenosulfonil-ureas pueden también desulfurarse éteres de tioamido-alcohol-bencenosulfonil-isotioureas, éteres de tioamido-alcohol-bencenosulfonil iso-urea ó éteres de tioamido-alcohol-bencenosulfonil-isotiourea o ésteres de tioamido-alcohol-bencenosulfonil-isourea, ácidos tioamido-alcohol-bencenosulfonil-parabánicos o amidinas de ácido tioamido-alcohol-bencenosulfonil-halofórmicos por tratamiento con agentes oxi-

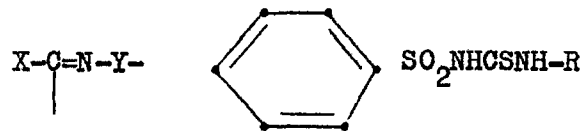
345



340953

dantes en medio ácido o alcalino con liberación hidrolítica simultanea de la agrupación sulfonil-urea para formar amido-alcohol-bencenosulfonil-ureas.

350 Del mismo modo, en lugar de las tioamido-alcohol-bencenosulfonil>tioureas, compuestos de la fórmula



355 en la que U tiene la significación antes dicha, pueden transformarse por tratamiento con agentes oxidantes, en medio ácido o alcalino, con desulfuración e hidrólisis simultanea, en amido-alcohol-bencenosulfonil-ureas.

360 Las formas de ejecución del procedimiento según el invento pueden variarse ampliamente en general, en lo que respecta a las condiciones de la reacción y adaptarse a las circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia o en presencia de disolventes a temperatura ambiente o a temperatura incrementada.

365 La acción depresora del nivel de azúcar en sangre de los derivados descritos en bencenosulfonil-urea pudo determinarse, por ejemplo, administrándolas a conejos normalmente alimentados, con el pienso, en forma de la sal sódica en dosis de 10 mg/kg y averiguando el valor del azúcar en sangre a través de un prolongado período de tiempo, según los métodos conocidos de Hagedorn Jensen o con un auto-analizador.

370



1968

340953

375 Así, por ejemplo, se averiguó que 10 mg/kg de N-/4-(beta-<2-metoxi-5-fluoro-benzamido>-etil)-benconc sulfonil/-N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea, después de 3 horas, determinaron una disminución del azúcar en sangre del 45%, disminución que, después de 24 horas, ascendía todavía al 44% y que sólo bajó a cero al cabo de 48 horas.

380 Del mismo modo, 10 mg de N-4-(-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-benceno sulfonil-7-N-(2,4-dimetil-ciclohexil)-urea, después de 3 horas, determinaron una disminución del nivel de azúcar en sangre del 31% que, al cabo de 24 horas, ascendía incluso al 39% y que 10 mg de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-metil- Δ -3-ciclohexenil)-urea, después de 3 horas, determinaron una disminución del nivel de azúcar en sangre del 22% que, al cabo de 24 horas, ascendía todavía al 19% al paso que la conocida N-4-metilbencenosulfonil-7-N'-butil-urea, con una dosificación de menos de 25 mg/kg, en
390 conejos, no provocó ya ninguna disminución del nivel de azúcar en sangre. La intensa actividad de las bencenosulfonil-ureas descritas resulta especialmente perceptible si se disminuye todavía la dosis. Si la N-4-(beta-<2-n-propoxi benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4,4-dimetil ciclohexil)-urea se administra en una dosis de 0,02 mg/kg,
395 la N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-



340953

fonil- γ -N'-(3,4-dimetil-ciclohexil)-urea en una dosis de 0,01 mg/kg, la N- γ -(beta-(2-metoxi-5-fluorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea en una dosis de 0,008 mg/kg a conejos, puede comprobarse siempre todavía una clara disminución del azúcar en sangre.

Se averiguó además que 10 mg de N- γ -(beta-(2-etoxi-5-fluorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-(4-clorociclohexil)-urea, después de 3 horas, determinaban una disminución del azúcar en sangre del 39%, disminución que, al cabo de 24 horas, ascendía todavía al 28% y, después de 48 horas ascendía todavía al 16% y que solo después de 72 horas había retrocedido a 0 y que 10 mg/kg de la N- γ -(beta-(2-etoxi-5-fluoro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, después de 3 horas, determinaron una disminución del azúcar en sangre del 32% que, después de 24 horas, ascendía todavía al 21% y que sólo volvió a 0 al cabo de 48 horas. De modo similar 10 mg de N- γ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil- γ -N-(4-clorociclohexil)-urea determinaron después de 3 horas una disminución del azúcar en sangre del 25% que, después de 24 horas, incluso ascendió al 33% y que después de 48 horas ascendía todavía al 25%. 10 mg de N- γ -N-(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-(hexo-triciclo- γ ,2,1,0^{2,4}-octano-3-anti)-urea, determinaron después de 3 horas una disminución del azúcar en sangre del 21% que,



1968

340953

425 después de 24 horas ascendía todavía al 23% y después de 48 horas todavía al 17%. 10 mg de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(3-metoxi-4-metil-ciclohexil)-urea determinan después de 3 horas un descenso del nivel de azúcar en sangre de 25% que, después de 24 horas, asciende a 25% y, al cabo de 48 horas, asciende todavía a 12%.

430 Si se administra la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-clorociclohexil)-urea en una dosis de 0,04 mg/kg, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(2-clorociclohexil)-urea en una dosis de 0,04 mg/kg, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-clorociclohexil)-urea
435 en una dosis de 0,02 mg/kg, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea en una dosis de 0,1 mg/kg, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(espiro <5,5>-undecil-<3>-urea en una dosis de 0,06 mg/kg o la N-
440 $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(3-metoxi-4-metil-ciclohexil)-urea en una dosis de 0,01 mg/kg, a conejos, puede comprobarse todavía una perceptible disminución del azúcar en sangre.

445 En lo que respecta a la toxicidad de los compuestos, resultan valores que están en el orden de magnitud de las bencenosulfonil-ureas como la N- $\sqrt{4}$ -metilbencenosulfonil]-

340953



-N'-n-butilurea y la N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil/-N'-ciclohexil-urea, cuya DL₅₀ por vía oral asciende a 2,5, respectivamente 4,8 g/kg.

450 Los productos del procedimiento poseen con ello una actividad depresora del azúcar en sangre de gran intensidad, con una tolerancia extraordinariamente buena.

455 Las bencenosulfonil-ureas descritas debe servir preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral con actividad depresora del azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pueden aplicarse como tales o en forma de sus sales o en presencia de sustancias que conduzcan a la formación de sales. Para la formación de sales pueden utilizarse, por ejemplo, agentes
460 alcalinos como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.

Como preparados medicinales entran en consideración de preferencia las tabletas que, además de los productos del procedimiento, contengan todavía los materiales
465 auxiliares y sustancias portadoras o excipientes usuales, como talco, almidón, lactosa, goma tragacanto o estearato de magnesio.

Un preparado que contenga las bencenosulfonil-ureas descritas en calidad de sustancia activa, por ejemplo, una

340953



- 470 tableta o un polvo con o sin las mencionadas adiciones, se
 lleva adecuadamente a una forma dosificada apropiada. Como
 dosis ha de elegirse entonces una adecuada a la actividad
 de la bencenosulfonil-urea empleada y al efecto deseado.
 Adecuadamente, la dosis asciende por unidad a aproximadamen-
475 te 0,5 a 100 mg, preferiblemente 2 a 10 mg, pero pueden em-
 plearse también unidades de dosificación considerablemente
 por encima o por debajo de estos valores, unidades que, even-
 tualmente, han de subdividirse o multiplicarse antes de la
 aplicación.
- 480 Ejemplo 1
- N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
 N¹-(3-metoxi-4-metil-ciclohexil)-urea.
- 4,2 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-
 etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metil-uretano (p. de f. 189 - 191^o)
485 se ponen en suspensión en 50 ml de dioxano y después de aña-
 dir 2 g de acetato de 3-metoxi-4-metilciclohexilamina (p.
 de f. 134 - 136^o) (obtenido por hidrogenación en el núcleo
 de 3-metoxi-4-metilanilina en Co₂O₃ a 260^o y 250 atm. H₂)
 disueltos en 50 ml de dioxano, se calienta durante 1 hora
490 aproximadamente a 110^o, separándose por destilación el me-
 tanol que se forma durante la reacción. Después de enfriar,
 se añade algo de agua, precipitando entonces la N- $\sqrt{4}$ -(beta-
 <2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N¹-(3-
 metoxi-4-metilciclohexil)-urea formada, en estado cristali-



340953

495 zada y recristalizandose desde metanol, P. de f. 179 - 181^o.

De manera análoga se obtiene

a partir del N-4-(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil7-metiluretano (p. de f. 178 - 180^o)

500 la N-4-(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil7-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 159
- 161^o (desde metanol);

a partir del N-4-(beta-<3,4-diclorobenzamido>-etil)-bence-
nosulfonil7-metiluretano (p. de f. 198 - 200^o).

505 la N-4-(beta-<3,4-diclorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil7-
N'-(3-metoxi-4-metil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 190 - 191^o
(desde metanol);

a partir del N-4-(beta-<3-benciloxitiofencarbonamido>-etil)-
bencenosulfonil7-metiluretano p. de f. 163 - 164^o.

510 la N-4-(beta- 3-benciloxitiofen-2-carbonamido -etil)-bence-
nosulfonil7-N'-(3-metoxi-4-metil-ciclohexil)-urea de p. de
f. 177 - 178^o (desde metanol),

a partir del N-4-(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-
bencenosulfonil7-metiluretano (p. de f. 163 - 165^o)

515 la N-4-(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosul-
fonil7-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f.
154 - 156^o (desde metanol),

a partir del N-4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil7-metiluretano, p. de f. 174 - 176^o,



340953

- 520 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 184 .. 185^a
(desde metanol),
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil-metiluretano (p. de f. 178 - 180^a)
- 525 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de P. de f. 191-
193^a (desde metanol);
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil-metiluretano (p. de f. 175 - 177^a)
- 530 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 177
179^a (desde metanol/dimetilformamida);
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil-metiluretano (p. de f. 197 - 199^a)
- 535 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 181
183^a (desde metanol/dimetilformamida);
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bence-
nosulfonil-metiluretano (p. de f. 223 - 225^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
540 N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 181 - 183
(desde metanol);



340953

545 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 167 - 169^a)
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f.
146 - 148^a (desde metanol);

550 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-2-etoxi-5-fluorobenzamido>etil)
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 193 - 195^a)
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f.
173 - 174^a (desde metanol),

555 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-4-trifluorometilbenzamido>-
etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 166 - 168^a)
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-4-trifluorometilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de
p. de f. 171 - 173^a (desde metanol);

560 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-tetralin-(2)-carbamido)-etil $\sqrt{7}$ -ben-
cenosulfonil-metiluretano (p. de f. 176^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-tetralin-(2)-carbamidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 138^a (des-
de metanol $\sqrt{7}$ agua).

Ejemplo 2

N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil $\sqrt{7}$ -N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea

565 4 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>etil) -



340953

570 bencenosulfonil-7-metiluretano (p. de f. 175 - 177^a) se ponen en suspensión en 75 ml. de dioxano y reciben la adición de 1,7 g. de 3-etoxi-4-metilciclohexilamina (p. de eb. 80^a obtenida por hidrogenación en el núcleo de 3-etoxi-4-metilani-
lina en Co₂O₃ a 260^a y 250 Atm. de H₂). Se calienta durante una hora a 110^a. A continuación se hace precipitar con agua la N-4-(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea. Los cristales funden, después de recristalizar desde metanol, a 172
575 - 174^a.

De manera análoga se obtienen a partir del N-4-(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-metiluretano (p. de f. 173 - 175^a) la N-4-(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 178 - 180^a,
580 a partir del N-4-(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-7-metiluretano (p. de f. 226 - 228^a), la N-4-(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f.
585 157 - 159^a (desde metanol);

A partir del N-4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-metiluretano (p. de f. 174 - 176^a) la N-4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 168 - 169^a
590 (desde metanol);

340953



- 595 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-n-butoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 160 - 162^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-n-butoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea (p. de f. 140 - 142^o)
desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 189 - 191),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 173
600 175^o (desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-benzamido>-etil)-bence-
nosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 197 - 199),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromo-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 178 -
605 180^o (desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bence-
nosulfoni $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 223 - 225^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -
N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 190 - 192^o
610 (desde metanol)
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-
bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 164 - 166^o)
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-etoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 155
615 157^o (desde metanol);



340953

- A partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175^a),
- 620 La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(espiro<5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f. 211 - 212^a
(desde metanol/dimetilformamida);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-
bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 226 - 228^a),
- 625 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-benceno-
sulfonil-N'-(espiro <5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f.
182 - 183^a (desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 175 - 177^a),
- 630 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N'-(espiro<5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f. 172 -
173^a (desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 197 - 199^a),
- 635 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N'-(espiro<5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f. 194 -
196^a (desde metanol/dimetilformamida);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil- $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 157 - 169),
- 640 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-
(espiro<5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f. 166 - 167^a (des-
de metanol);



340953

- 645 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 178 - 180^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(espiro-<5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f. 213 -
215^a (desde metanol $\sqrt{7}$ dimetilformamida);
- 650 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 175 - 177^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metil-4-metoxiciclohexil)-urea de p. de f. 110
- 112^a (desde metanol);
- 655 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 197 - 199^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metil-4-metoxiciclohexil)-urea, de p. de f.
113^a (desc.) (desde metanol);
- 660 a partir del N- $\sqrt{4}$ -beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 189 - 191^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metil-4-metoxiciclohexil)-urea de p. de f.
112 - 114^a) (desc.) (desde metanol);
- 665 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 185^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(
(3-metil-4-metoxiciclohexil)-urea de p. de f. 166 - 168^a
(desde metanol).



340953

Ejemplo 3

N-4-(beta-<3-metoximetoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-
bencenosulfonil-N¹-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea .

670

5 g. de 4-(beta-<3-metoximetoxitiofen-2-carbona-
mido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 160 - 162^o) se di-
suelven en 7 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y,
a 0-5^o, reciben la adición a gotas de 2,4 g. de isociana-
to de 3-metoxi-4-metilciclohexilo (p. de eb. 10 90^o). Se
sigue agitando durante dos horas, se diluye con agua, se
675 filtra para separarlo no disuelto y se acidifica el fil-
trado con ácido clorhídrico diluido la N-4-(beta-<3-me-
toximetoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil-
N¹-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea que precipitan en for-
ma cristalizada funde a 125 - 127^o después de recristali-
zar desde metanol.

680

De manera análoga se obtiene:

a partir de la 4-(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 225 - 226^o),

685

la N-4-(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N¹-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea, de p. de f. 209 -
210^o (desde metanoldimetilformamida);

a partir de la 4-(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 197 - 199^o),



1968

340953

- 690 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 167 - 169^o
(desde metanol); a partir de la 4-(beta-<3,4-tetrametilen-
tiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida p. de f.
173 - 174^o C.
- 695 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,4-tetrametilentiofeno-2-carbonamido>-etil)-
bencenosulfonil-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea de
p. de f. 187 - 188^o (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-fenilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 213 - 214^o),
- 700 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-fenilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f.
143 - 145^o (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 187 - 188^o),
- 705 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 170 - 172^o
(desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 206 - 208^o)
- 710 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-N-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea de p. de f. 174
176^o (desde metanol/dimetilformamida).



1368

340953

Ejemplo 4

N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-N'-(espiro-<5,5>-undecil-<3>-urea

715

Una mezcla de 10,3 g de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(espiro-<5,5>-undecil-<3>-urea, 300 ml. de tolueno, 30 ml. de monometiléter de glicol, 1,65 ml. de ácido acético glacial y 4,2 g de espiro-<5,5>-undecil-<3>-amina (p. de eb. 10 120-122^o) se calienta a reflujo durante 5 horas. A continuación se concentran en el vacío, se trata el residuo con alcohol y los cristales obtenidos de la N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamida>-etil)-bencenosulfonil-N'-(espiro-<5,5>-undecil-<3>-urea se recrystalizan desde metanol (p. de f. 190%).

720

725

De manera análoga, partiendo de la N-4-(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(espiro-<5,5>-undecil-<3>-urea (p. de f. 183 - 185^o), se obtiene la N-4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(espiro-<5,5>-undecil-<3>-urea de p. de f. 207 - 209^o (desde metanol/dimetilformamida).

730

Ejemplo 5

N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea

735

3,9 g. de 4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida sódica y 5,7 g. de N,N-difenil-

340953



1968

740 -N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea (p. de f. 125 - 126^o)
se calientan en 100 ml. de dimetilformamida durante 45
minutos a 110^o. Se deja enfriar, se vierte en agua y se
le añade amoniaco al 1%. A continuación se filtra se aci-
difica el filtrado y el precipitado obtenido se purifica
todavía mediante amoniaco/ácido clorhídrico. La N-4-(beta-
<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-
metoxi-4-metilciclohexil)-urea obtenida en forma crista-
lizada funde a 179 - 181^o después de recristalización des-
de metanol.
745

Ejemplo 6

N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-7-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea .

750 8,2 g. de N-4-(beta-acetamidoetil)-bencenosul-
fonil-7-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea (p. de f. 151 -
153^o) se calientan a reflujo durante dos horas con una so-
lución de 1,6 g. de hidróxido sódico en 30 ml de agua. Se
deja enfriar a la temperatura ambiente, se añade 20 ml.
de acetona y 1,2 g. de ácido acético glacial y, por por-
755 ciones, se le añaden 4,1 g de cloruro de 2-metoxi-5-clo-
robenzoilo. Después de seguir agitando durante dos horas
a temperatura ambiente se filtra con succión, se trata el
precipitado con solución de bicarbonato y, a continuación
se precipita desde amoniaco/ácido clorhídrico diluido. La
760 N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-7-N'-(3-metoxi-4-metilciclohexil)-urea obtenida, des-



340953

pués de recristalizar desde metanol/dimetilformamida, funde a 179 - 180°.

Ejemplo 7

765

N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{N'}$ -(4-clorociclohexil)-urea.

770

8,5 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{N'}$ -metiluretano (p. de f. 189 - 191°) se ponen en suspensión en 100 ml. de dioxano y reciben la adición de 2,8 g. de 4-clorociclohexilamina. (p. de eb. 782 - 84° obtenida por la reacción de 4-amino-ciclo-hexanol con pentacloruro de fósforo). Se calienta la mezcla de reacción durante una hora a 110°. separándose por destilación el metanol formado durante la reacción; después de enfriar, se añade algo de agua, con lo cual precipita la N- $\sqrt{4}$ -beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{N'}$ -(4-clorociclohexil)-urea formada, después de recristalización desde metanol/dimetilformamida, ésta funde a 177 - 178°.

775

780

De manera análoga se obtienen:
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{N'}$ -(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 194 - 195° (desde metanol/dimetilformamida);



1958

340953

- 785 partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 179 - 180^o (desde metanol);
- 790 partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 174 - 176^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 157 - 158^o (desde metanol) y
- 795 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 198 - 199^o (desde metanol/dimetilformamida);
- partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-n-propoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 159 - 161^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-n-propoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 100 - 102^o (desde metanol);
- 800 partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-n-butoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 160 - 162^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-n-butoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 131 - 133^o (desde metanol);
- 805



340953

- partiendo del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 178 - 180^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
810 fonil $\sqrt{7}$ -N'-(clorociclohexil)-urea de p. de f. 181 - 182^a
(desde metanol);
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 203 - 205^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
815 nil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 162 - 164^a
(desde metanol);
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 197 - 199^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosul-
820 fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 180 - 182^a
(desde metanol) y
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 198 - 199^a
(desde metanol/dimetilformamida);
825 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 193 - 195^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 159 - 161^a
(desde metanol/dimetilformamida);
830 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 175 - 177^a),



1968

340953

- la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\overline{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 110-112^o
(desde metanol) y
- 835 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\overline{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 206 - 207^o
(desde metanol/dimetilformamida);
a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2,5-dimetoxibenzamido>-etil)-ben-
cenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175^o),
- 840 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2,5-dimetoxibenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil $\overline{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 143 - 145^o),
(desde metanol);
a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-ben-
cenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 223 - 225^o),
- 845 La N- $\overline{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 179 - 181^o (desde
metanol) y
la N- $\overline{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 202 - 204^o (desde
metanol);
- 850 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-benceno-
sulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 167 - 169^o),
La N- $\overline{4}$ -(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -
N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 147 - 149^o (desde
metanol);
- 855



1968

340053

- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano). p. de f. 226 - 228²),
La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 200 -
860 201² (desde metanol);
a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 185 - 187²),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 186 - 187² (desde metanol);
865 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 200 - 202²),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-cloro-ciclohexil)-urea de p. de f. 179 - 181² (desde metanol) ;
870 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 178 - 180²),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 177 - 179² (desde metanol);
875 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175²).
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 173 - 175 (desde metanol);



340953

- 880 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 226 - 228^a);
la N- $\overline{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 196 - 197^a (desde metanol/dimetilformamida);
- 885 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 189 - 191^a);
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-clorociclohexil)-urea de p. de f. 144 - 146^a (desde metanol/dimetilformamida);
- 890 a partir del N- $\overline{4}$ -(gamma-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-propil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 160^a).
la N- $\overline{4}$ -(gamma-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-propil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 93^a (desc.) (desde metanol/agua);
- 895 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-propil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 197^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-propil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 78^a (desc.) (desde metanol/agua);
- 900 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-clorociclohexil)-urea de p. de f. 151 - 153^a (desde metanol);



340953

- 905 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 175 - 177^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-benconosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-clorociclohexil)-urea de p. de f. 146 - 148^a
(desde metanol);
- 910 a partir del N- $\sqrt{4}$ -<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 163 - 165^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-benceno-
sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 176 -
177^a (desde metanol);
- 915 a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)
-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 167 - 169^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 145 - 147^a
(desde metanol).
- 920 Ejemplo 8
N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-clorociclohexil)-urea
4,26 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzami-
do>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano se calientan con
925 2 g. de acetato de 4-clorociclohexilamina en 100 ml. de
dioxano durante 1,5 horas en el condensador ascendente.
Después de añadir agua y de recristalizar el producto
resultante desde metanol/dimetilformamida se obtiene con
muy buen rendimiento la N- $\sqrt{4}$ -<2-metoxi-5-clorobenzamido>



340953

930 -etil)-bencenosulfonil/ -N'-(4-clorociclohexil)-urea de p.
de f. 177 - 178º.

Ejemplo 9

N-/4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/
-N'-(2-clorociclohexil)-urea

935 Una mezcla de 10,3 grs. de N-/4-(beta-<2-metoxi-
5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil/ -urea (p. de f.
171 - 173º), 300 ml. de tolueno, 30 ml. de éter monometí-
lico de glicol, 1,65 gr. de ácido acético glacial y 3,3 gr.
de 2-clorociclohexilamina se calienta durante 5 horas a re-
940 flujo. A continuación se concentra en el vacío y el resí-
duo se trata con alcohol. La N-/4-(beta-<2-metoxi-5-clo-
robenzamido>-etil)-bencenosulfonil/ -N'-(2-clorociclohexil)
urea obtenida como producto bruto, funde, después de recris-
talizar desde metanol/dimetilformamida, a 194 - 195º.

945 Ejemplo 10

N-/4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil/ -N'-(4-clorociclohexil)-urea)

3,9 grs. de 4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-
etil)-bencenosulfonamida sódica, 6,5 grs. de N,N-difenil-N'-
950 (4-clorociclohexil)-urea (p. de f. 115 - 116º C) y 100 ml
de DMFA se calienta durante 45 min. a 110º C. Se deja en-
friar, se vierte, en agua, y recibe la adición de amoníaco
al 1%. A continuación se filtra, el filtrado se acidifica

340953



955 y el precipitado obtenido se purifica de nuevo por medio de amoníaco ácido clorhídrico. La $N-\sqrt{4}-(\text{beta}-\langle 2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido}\rangle\text{-etil})\text{-bencenosulfonil}\sqrt{7}\text{-N}'-(4\text{-clorociclohexil})\text{-urea}$ que se obtiene en forma cristalizada funde, después de recrystalizar desde metanol/dimetil formamida a 178 - 179°.

Ejemplo 11

960 $N-\sqrt{4}-(\text{beta}-\langle 2\text{-metoxi-5-clorobenzamido}\rangle\text{-bencenosulfonil}\sqrt{7}\text{-N}'-(4\text{-clorociclohexil})\text{-urea}$

965 7,8 grs. de $N-\sqrt{4}-(\text{beta-acetamido-etil})\text{-bencenosulfonil}\sqrt{7}\text{-N}'-(4\text{-clorociclohexil})\text{-urea}$ (p. de f. 151 - 153°) se calienta con 1,6 grs de hidróxido sódico y 30 ml de agua durante 2 horas a reflujo. Se enfría a temperatura ambiente, se añaden 20 ml de acetona y 1,2 grs. de ácido acético glacial se incorporan por porciones 4,1 grs de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzóilo y se sigue agitando durante 1 hora. El precipitado es filtrado con succión agitado con solución de bicarbonato y recrystalizado desde metanol/dimetil formamida. El punto de fusión de la $N-\sqrt{4}-(\text{beta}-\langle 2\text{-metoxi-5-clorobenzamido}\rangle\text{-etil})\text{-bencenosulfonil}\sqrt{7}\text{-N}'-(4\text{-clorociclohexil})\text{-urea}$ obtenida es de 178 - 170°.

970

Ejemplo 12

975 $N-\sqrt{4}-(\text{beta}-\langle 2\text{-metoxi-4-clorobenzamido}\rangle\text{-etil})\text{-bencenosulfonil}\sqrt{7}\text{-N}'-(2\text{-clorociclohexil})\text{-urea}$

5 grs de 4-(beta-⟨2-metoxi-5-clorobenzamido⟩-etil)



1968

340953

980 -bencenosulfonamida (p. de f. 185 - 186^o) se disuelven en
7 ml de lejía sódica 2N y 50 ml de acetona y, a 0-5^o, re-
ciben la adición a gotas con agitación de 2,3 grs de isocia-
nato de 2-clorociclohexilo. Se sigue agitando durante 2 ho-
ras, se diluye con agua y metanol, se filtra para separar
lo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clorhí-
drico diluido. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-
985 -etil)-bencenosulfonil-N'-(2-clorociclohexil)-urea resul-
tante funde, después de cristalizar desde metanol a 174 -
176^o.

De manera análoga se obtiene:

990 A partir de la 4-(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 225 - 226^o).

La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(
(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 180 - 181^o (desde meta-
nol);

995 a partir de la 4-(beta-<2-etoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 148 - 150^o)

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(
(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 147 - 148^o (desde me-
tanol);

1000 a partir de la 4-(beta-<3,5-dimetiltiofen-2-carbonamido>-
etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 176 - 177^o)

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetiltiofen-2-carbonamido>-etil)-ben-
cenosulfonil-N'-(2-clorociclohexil)-urea de p. de f. 177 -
179^o (desde metanol).



340953

Ejemplo 13

1005 N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-7-N'-(4-clorociclohexil)-urea

a) 2,3 grs de ácido 4-clorociclohexil parabánico (p. de f. 222 - 223^o) se ponen en suspensión en 50 ml de benceno y se calientan con 3,9 grs de sulfocloruro de 4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-benceno y 1 grs. de trietilamina durante 2 horas a reflujo. Se decanta el disolvente, se trata el aceite restante con agua y se recristaliza el residuo insoluble desde metanol. El p. de f. del ácido 1-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido-etil)-benceno-sulfonil-3-(4-clorociclohexil)-parabánico asciende a 179 - 181^o.

b) 0,9 g. del compuesto anterior se calienta sobre el baño de vapor durante 45 minutos en 5 ml de dioxano y 10 ml de lejía sódica 1N. Luego se añade agua, se acidifica y se recristaliza desde metanol. Se obtiene la N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 179 - 181^o.

Ejemplo 14

N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-7-N'-2-clorociclohexil-urea .

1025 a) 1 g de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-2-clorociclohexil-tiourea (p. de f. 173 - 175^o) se disuelven en 100 ml de metanol al cual se han

340953



1968

añadido 10 ml. de dioxano.

1030 Se añaden 1,1 g. de Oxido de mercurio y se agita durante tres horas a 50-60°. Después de separar por filtración el sulfuro de mercurio, se concentra en el vacío. El éter metílico de la N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-2-clorociclohexil-isourea funde, después de cristalizar desde metanol diluido, a 1035 125 - 127°.

b) 0,1 g. del producto obtenido según a) se ponen en suspensión en 2 ml. de dioxano y 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta durante 5 minutos sobre el baño de vapor, se vierte en agua, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza desde metanol. 1040

La N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-2-clorociclohexil-urea, funde a 192 - 194°.

Ejemplo 15

1045 N- $\sqrt{4}$ -(beta-(metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-2-cloro-ciclohexil-urea.

0,5 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-2-clorociclohexil-tiourea (p. de f. 173 - 175) se disuelven en 30 ml. de lejía sódica 2N y 1050 reciben la adición de 10 ml. de peróxido de hidrógeno al 30%.



340953

1055 Se calienta durante 20 minutos sobre el baño de vapor, se enfria y se acidifica. Se obtiene un precipitado que se filtra con succión y se trata con amoníaco fuertemente diluido. Después de filtrar, se acidifica. La N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-2-clorociclohexil-urea así obtenida funde a 192 - 194° después de recristalizar desde metanol.

Ejemplo 16

1060 N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(exo-triciclo[3,2,1,0^{2,4}]-octano-3-anti)-urea

1065 18,5 g. de 4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonamida se disuelven en 250 ml. de dioxano, se añaden 13,8 g. de potasa molida y se calienta a reflujó durante dos horas agitando. Ahora se añade a gotas una solución de exo-triciclo[3,2,1,0^{2,4}]-octano-3-anti-isocianato en benceno (obtenido por transposición térmica de la correspondiente azida de ácido) y se agita durante 5 horas y media a temperatura de ebullición. La solución
1070 enfriada se vierte en agua, se acidifica, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza dos veces desde dioxano/agua. P. de F. 188 - 190 grados (desc.)

La N-4-(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-N-(oxotriciclo[3,2,1,0^{2,4}]-octano-3-anti)-urea
1075 obtenida de manera análoga funde a 163 - 165° (desc.)



340953

La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido)-etil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -Np-(oxo-triciclo $\sqrt{3,2,1,0^2,4}$)-octano-3-anti)-urea obtenida del mismo modo funde a 175 - 177° (desc.)

1080 La N- $\sqrt{4}$ -(beta-<4>-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(oxo-triciclo $\sqrt{3,2,1,0^2,4}$)-octano-3-anti)-urea obtenida de manera análoga funde a 202 - 204° (desc.)

Ejemplo 17

N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexil)-urea.

1085 7,6 g. de 4-(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonamida se hierven en 150 ml. de acetona con 5 g. de carbonato potásico durante tres horas, agitando, en el condensador de reflujo. A continuación se añaden 3,5 g. de isocianato de 4-metil- Δ^3 -ciclohexenilo (p. de eb.₁₂ 72-74°), Preparado por degradación del la azida del ácido 4-metil- Δ^3 -ciclohexenocarboxílico obtenida del modo usual a partir de ácido 4-metil- Δ^3 -ciclohexeno-carboxílico) y se sigue agitando durante 8 horas a temperatura de ebullición. Se evapora el disolvente, se trata el residuo con

1090 agua, se filtra y se acidifica el filtrado. La N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea filtrada con succión se recristaliza desde etanol diluido y funde a 195 - 196°.

1095



340953

De manera análoga se obtienen:

- 1100 a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 214 - 216^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexil)-urea de p. de f. 158 - 160^a.
- 1105 a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonamidas (p. de f. 178 - 180^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 173 - 175^a,
a partir de la 4-(beta-<3-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 161 - 163^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<3-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 147 - 149^a;
a partir de la 4-(beta-<4-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 220 - 221^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 201 - 203^a;
a partir de la 4-(beta-<3-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 187 - 189^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<3-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 160 - 162^a);
a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-4-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 187 - 188^a),



340953

- 1125 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-cloro-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonil- \sqrt{N} '-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea p. de f. 160 -
162^o;
a partir de la 4-(beta-<2,4-dicloro-benzamido>-etil)-bence-
nosulfonamida (p. de f. 162 - 164^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2,4-dicloro-benzamido>-etil)-bencenosul'fonil-
N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexil)-urea de p. de f. 178 - 180^o;
1130 a partir de la 4-(beta-<2-etoxi-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 148 - 150^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-benzamido>-etil)-bencenosul'fonil- \sqrt{N} '-
(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 158 - 160^o;
a partir de la 4-(beta-<2-isomailoxi-benzamido>-etil)-ben-
1135 cenosulfonamida (p. de f. 148^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-isoamiloxi-benzamido>-etil)-bencenosul'fonil-
N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 140 - 142^o;
a partir de la 4-(beta-<2-aliloxi-benzamido>-etil)-benceno-
sulfonamida (p. de f. 129 - 130),
1140 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-benzamido>-etil)-bencenosul'fonil-
N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 144 - 146^o;
a partir de la 4-(beta-<2-isoamiloxi-5-cloro-benzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 142 - 144^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-isoamiloxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bence-
1145 nosul'fonil- \sqrt{N} '-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f.
124 - 126^o;



340953

- a partir de la 4-(beta-<3-fluoro-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 218 - 219^a),
la N-4-(beta-<3-fluoro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-
1150 N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 188 - 190^a;
a partir de la 4-(beta-<3-cloro-4-metil-benzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 184 - 185^a),
la N-4-(beta-<3-cloro-4-metil-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonil-7-N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 185
1155 - 187^a ;
a partir de la 4-(beta-<2,5-dimetil-benzamido>-etil)-ben-
cenosulfonamida (p. de f. 139 - 141^a).
la N-4-(beta-<2,5-dimetil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-
N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 173 - 175^a;
1160 a partir de la 4-(beta-<naftalin-2-carbonamida>-etil)-bence-
nosulfonamida (p. de f. 206 - 208^a),
la N-4-(beta-<naftalin-2-carbonamida>-etil)-bencenosulfo-
nil-7-N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea de p. de f. 180 -
182^a;
1165 a partir de la 4-(beta-<4-nitro-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 182 - 184^a),
la N-4-(beta-<4-nitro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-7-
N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 172 - 174^a .
a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-
1170 bencenosulfonamida (p. de f. 193 - 194^a)



340953

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 149
- 151^o;

1175 a partir de la 4-(beta-<2-etoxi-5-metil-benzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 151 - 153^o),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea, de p. de f. 158
- 159^o,

Ejemplo 18

1180 N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea.

4,2 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-cloro-benzamido>-
etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 178 - 180^o)
se calientan con 4-metil- Δ^3 -ciclohexenilamina (p. de eb.
1185 10 50^o, preparada a partir de isocianato de 4-metil- Δ^3 -ci-
clohexenilo por saponificación con ácido acético 50% en 50
ml de dioxano con agitación a 110^o, separándose por destila-
ción el metanol formado en la reacción. Se evapora el dio-
xano en su mayor parte a presión reducida y el residuo reci-
1190 be la adición de agua. El producto precipitado es filtrado
con succión y recristalizado desde etanol diluido. La N- $\sqrt{4}$ -
(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(4-metil- Δ^3 -ciclohexenil)-urea obtenida funde a 160 -
162^o.



340953

1195 Ejemplo 19

N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfo-
nil7-N'-(exo-triciclo/3,2,1,0^{2,4}/-octano-3-anti)-urea.

1200 18,5 g de 4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-
bencenosulfonamida se disuelven en 250 ml de dioxano, se
añaden 13,8 g de potasa molida y se calienta agitando duran-
te 2 horas a reflujo. Se añade ahora a gotas una solución
de exo-triciclo/3,2,1,0^{2,4}/octano-3-anti-isocianato en ben-
ceno (obtenido por transposición térmica de la azida de
1205 ácido correspondiente y se agita durante cinco horas y
media a temperatura de ebullición. La solución enfriada es
vertida en agua, acidificada, el precipitado es filtrado con
succión y recristalizado dos veces desde dioxano/agua, de
P. de f. 188 - 190^o (desc.).

Ejemplo 20

1210 N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil7-
N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea.

1215 5,7 g de N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)
-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano (p. de f. 189 - 191^o)
se pone en suspensión en 100 ml de dioxano y reciben la adi-
ción de 1,7 g de 3,4-dimetilciclohexilamina (p. de eb. 6 47^o,
acetato; p. de f. 114 - 115^o). Con agitación, se calienta
durante 1,5 horas a 110^o y el metanol que se produce duran-
te la reacción se elimina por destilación. Al añadir un po-
co de agua, cristaliza la N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenza-



068

340953

1220 mido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea que después de recristalización desde metanol, funde a 170-171º.

De manera análoga se obtienen:

1225 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 177 - 178º (desde metanol),

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(3,5-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 193º (desde metanol/dimetilformamida), y

1230 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea, de p. de f. 174 - 175º (desde metanol);

a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-metilmetano (p. de f. 203- 204º),

1235 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea de p. de f. 136 - 138º (desde metanol);

a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-metiluretano (p. de f. 167 - 168º),

1240 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 158 - 160º (desde metanol), y

la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-aliloxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 156 -

1245 158º (desde metanol);



340953

- a partir de N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 171 - 173^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 175 - 176^a,
1250 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 180 - 182^a (desde metanol), y
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 196 - 197^a (desde metanol);
1255 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 193 - 195^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 167 - 168^a ;
1260 a partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (p. de f. 197 - 199^a),
la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 204 - 205^a (desde metanol/dimetilformamida),
1265 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 166 - 168^a (desde metanol), y
1270 la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3,5-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 202 - 204^a (desde metanol/dimetilformamida);



340953

- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 175- 177^a),
- 1275 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 164 -
166^a (desde metanol) ;
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2,5-dimetoxibenzamido>-etil)-ben-
cenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175^a),
- 1280 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2,5-dimetoxibenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil $\sqrt{7}$ -N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 157 -
159^a (desde metanol) ,
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2,5-dimetoxibenzamido>-etil)-bencenosulfo- /
nil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 132 -
- 1285 134^a (desde metanol), y
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2,5-dimetoxibenzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea, de p. de f. 142 -
144^a (desde metanol) ;
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-
- 1290 bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 164 - 166^a),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-benceno-
sulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 138
140^a (desde metanol) ;
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
- 1295 fonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 174 - 176^a),



340953

- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(2,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 197 - 199^a.
(desde metanol/dimetilformamida);
- 1300 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(3,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 169 - 171^a
(desde metanol),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-
(3,5-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 179 - 181^a (des-
de metanol), y
- 1305 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 188 - 189^a
(desde metanol/dimetilformamida);
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-propoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 159 - 161^a),
- 1310 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-propoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-urea, de p. de f. 183 - 184^a
(desde metanol);
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 200 - 202^a),
- 1315 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 170 - 172^a
(desde metanol);
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 173 - 175^a),



340953

- 1320 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(3,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 163 - 165^o (desde metanol),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 168 - 169^o (desde metanol), y
- 1325 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea de p. de f. 175 - 176^o (desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 223 - 225^o),
- 1330 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 194 - 195^o (desde metanol);
- a partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -metiluretano (p. de f. 163 - 165^o),
- 1335 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 181 - 183^o (desde metanol);
- a partir de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,4-tetrametilentiufen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -metiluretano, p. de f. 194 - 196^o,
- 1340 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,4-tetrametilentiufen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 186 - 187^o (desde metanol).



340953

Ejemplo 21

1345

N-[4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonyl]-N'-(4,4-etilciclohexil)-urea.

1350

6 g de [4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 178 - 180^o), se disuelven en 9 ml de lejía sódica 2N y 40 ml de acetona y, con agitación a 0-5^o reciben la adición a gotas de 3,3 g de isocianato de 4,4-dietilciclohexilo (p. de eb. 108 - 110^o); obtenido por reacción de 4,4-dietilciclohexilamina (p. de eb. 95 - 97^o, clorhidrato, p. de f. 243^o) con fosgeno). Se sigue agitando durante 2-3 horas a la temperatura ambiente, se diluye con agua y metanol se filtra para separar lo no disuelto y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La N-[4-(beta-<2-metoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonyl]-N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea obtenida en forma cristalizada funde, después de recristalizar desde metanol a 186 - 187^o.

1355

1360

De manera análoga se obtienen:

a partir de la 4-(beta-<2-n-butoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 151 - 152^o),

la N-[4-(beta-<2-n-butoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonyl]-N'-(2,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 190 - 191^o

1365

(desde metanol/dimetilformamida);

a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 197 - 198^o),



340953

- 1370 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 191 -
192^a (desde metanol/dimetilformamida) y
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(3,5-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 203 -
204^a (desde metanol/dimetilformamida);
a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-
1375 bencenosulfonamida (p. de f. 187 - 188^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
fonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. f. 186 - 188^a
(desde metanol) , y
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-4-clorobenzamido>-etil)-bencenosul-
1380 fonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 201 -
203^a (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 168 - 170^a);
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfo-
1385 nil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 195 - 196^a
(desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<2-etoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 197 - 198^a),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-acetilbenzamido>-etil)-bencenosul-
1390 fonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea, de p. de f. 168 - 169^a;
a partir de la 4-(beta-<2-beta-metoxietoxibenzamido>-etil)-
bencenosulfonamida (p. de f. 128 - 130^a),



340953

- 1395 la N-4-(beta-<2-beta-metoxietoxibenzamido>-etil)-benceno-
sulfonil-N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 164 -
165^o (desde metanol), y
- la N-4-(beta-<2-beta-metoxietoxibenzamido>-etil)-benceno-
sulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 190
191^o (desde metanol);
- 1400 a partir de la 4-(beta-<2-beta-metoxietoxi-5-clorobenzami-
do>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 161 - 162^o),
la N-4-(beta-<2-beta-metoxietoxi-5-clorobenzamido>-etil)-
bencenosulfonil-N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de
f. 163 - 164^o (desde metanol);
- 1405 a partir de la 4-(2-metoxibenzamido-metil)-bencenosulfona-
mida (p. de f. 190 - 191^o),
la N-4-(2-metoxibenzamido-metil)-bencenosulfonil-N'-
(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 210 - 211^o (desde
metanol);
- 1410 a partir de la 4-(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 187 - 188^o),
la N-4-(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(2,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 167 - 168^o
(desde metanol), y
- 1415 la N-4-(beta-<2-fenoxibenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 148 - 150^o
(desde metanol);
- a partir de la 4-(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosul-
fonamida (p. de f. 187 - 189^o),

340953



- 1420 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetil-ciclohexil)-urea de p. de f. 178 - 180^o (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<N-metil-3-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 146^o),
- 1425 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<N-metil-3-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea de p. de f. 141 - 142^o (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 194 - 196^o),
- 1430 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 202 - 204^o (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 145 - 147^o),
- 1435 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 185 - 187^o (desde metanol), y
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-trifluorometilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 169 - 170^o (desde metanol);
- 1440 a partir de la 4-(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 201 - 203^o),



340953

- 1445 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 175 - 176^o (desde metanol);
a partir de la 4-(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 177 - 179^o),
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 168 - 169^o (desde metanol);
- 1450 a partir de la 4-(beta-<3-benciloxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 196 - 198^o)
la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<3-benciloxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 181-182^o (desde metanol/dimetilformamida).
- 1455 Ejemplo 22
N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea .
- 1460 8,2 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -urea (p. de f. 171 - 173^o) se ponen en suspensión en 150 ml de dioxano y, después de añadir 3,75 g de acetato de 2,4-dimetilciclohexilamina se calientan a reflujo durante 1 hora. A continuación se expulsa por destilación en el vacío el disolvente y el residuo recibe la adición de agua. Los cristales obtenidos de la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea se recristalizan desde metanol/dimetilformamida y funden a 200 - 201^o,
- 1465



340953

Ejemplo 23

1470 N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-
N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea

a) 5,6 g de ácido 4,4-dimetilciclohexilparabánico (p. de f. 182 - 183^a, obtenido por la reacción de 4,4-dimetilciclohexilurea con cloruro de oxalilo) se calientan a reflujo durante 1,5 horas junto con 9,7 g de sulfocloruro de 4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-benceno y 2,5 g de trietilamina en 100 ml de benceno. Se filtra en caliente para separar lo no disuelto y se hierve con metanol los cristales obtenidos al enfriar el filtrado. Después de recrystalizar desde metanol/dimetilformamida agua, el ácido 1-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-3-(4,4-dimetilciclohexil)-parabánico funde a 196 - 197^a.

b) 0,5 g del ácido parabánico arriba descrito se calientan sobre el baño de vapor en 5 ml de dioxano y 10 ml de lejía sódica durante 45 minutos. Después de enfriar, se les añade agua, se acidifica y la N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea obtenida se recrystaliza desde metanol. P. de f. 177 - 178^a.

Ejemplo 24

1490 N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfo-
nil-N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-urea.

340953



- 1) 2,9 g de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-tiourea (preparada por reacción de 4-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonamida con aceite de mostaza ciclohexilado en dioxano/acetona en presencia de carbonato potásico) (p. de f. 175 - 177^a desc.) se disuelven en 250 ml de acetona. Se añade una solución de 0,7 g de nitrito sódico y con agitación a -5^o se añaden a gotas 15 ml de ácido acético 5N.
- 1495
- 1500 Después de seguir agitando durante dos horas y media, se expulsa la acetona por destilación. El residuo es disuelto en lejía sódica diluída, la solución se clarifica con carbón y se acidifica. Se obtiene un precipitado cristalizado de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamida>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea, que se filtra con succión y se recristaliza desde metanol diluido. La sustancia funde a 174 - 176^o.
- 1505
- 2) a) 5,38 g de N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-tiourea se disuelven en 5 ml de dioxano y 250 ml de metanol. Se añaden 2,16 g de óxido de mercurio y se agita durante 4 horas a 60^o. Se filtra para separar el sulfuro de mercurio formado, se concentra el filtrado a la mitad y se añade agua. Después de reposar durante la noche, se ha formado un precipitado cristalizado, que se filtra con succión y se recris-
- 1510
- 1515

340953



1000

taliza desde metanol diluido. El éter metílico de N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetil-ciclohexil)-isourea así obtenido funde a 149 - 151^o.

- 1520 b) 0,5 g de éter de isourea obtenido en 2a) se disuelvon en 5 ml de dioxano. Después de añadir 20 ml de hidróxido sódico 2N, se calienta durante 45 minutos sobre el baño de vapor. Por acidificación se obtiene un precipitado cristalizado de N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de F. 174 - 176^o después de recrystalizar desde metanol diluido.
- 1525

Ejemplo 25

N-4-(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dietil-ciclohexil)-urea.

1530

- a) 6,4 g de 4-(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonamida sódica y 7,2 g del éster metílico del ácido 4-beta-benzamido-etil-bencenosulfonil-carbámico se mezclan íntimamente. Se dispone la sustancia en un matraz Erlenmeyer de 300 ml, de modo que cubra el fondo del matraz. Luego se coloca el matraz en un baño de aceite calentado a 250^o. Al cabo de algunos minutos, la masa comienza a sinterizar y después de otros 5 minutos se produce nueva consolidación.
- 1535



340953

1540

Se deja enfriar, se trata la torta de reacción con amoníaco aprox. 1%, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 2N. Se obtiene un precipitado cristalizado de N,N'-di-4- β -(benzamido-etil)-bencenosulfonil-urea que se disuelve de nuevo en amoníaco diluido y se precipita de nuevo por acidificación con ácido clorhídrico.

1545

La sustancia, después de filtrar con succión y recrystalizar, funde a 204° con desc.

1550

b) 3,17 g de la bis-urea obtenida según a) se ponen en suspensión en 100 ml de dioxano. Con agitación se añaden 0,78 g de 4,4-dietilciclohexilamina y se observa la formación de una sal.

A continuación se calienta durante 1 hora con agitación a temperatura de ebullición. Al cabo de algunos minutos, la suspensión se ha convertido en una solución transparente.

1555

Se concentra en el vacío, se trata el residuo con amoníaco aprox. 1% y se filtra. Del filtrado se obtiene, por acidificación, un precipitado cristalizado de N-4-(β -benzamido-etil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dietilciclohexil)-urea. La sustancia, después de recrystalizar desde metanol, funde a 199 - 201°.

1560

Ejemplo 26

N-4-(γ -2-metoxi-5-bromobenzamido)-propil)-bencenosulfonil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea.



1968

340953

- 1565 9 g de 4-(gamma-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-propil)-bencenosulfonamida sódica y 16 g de N,N-difenil-N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea en 30 ml de dimetilformamida se calienta durante 7 horas en el baño de aceite a 100°. Se deja enfriar, se añaden agua y álcali a la mezcla de reacción y se extrae con éter la difenilamina producida.
- 1570 La fase acuosa se trata con carbón y se acidifica el filtrado. La sulfonilurea obtenida se recristaliza desde metanol/agua y funde a 192°.

De manera análoga se obtienen:

- 1575 la N- $\sqrt{4}$ -(gamma-<2-metoxi-5-bromobenzamido>-propil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 184° (desde metanol/agua),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-propil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 153° (desde metanol/agua),
- 1580 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-propil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. f. 181° (desde metanol/agua),
- la N- $\sqrt{4}$ -(beta-naft-<1'>-amidoetil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 216° (desde metanol/agua) y
- 1585 la N- $\sqrt{4}$ -(beta-tetralin-carb-<2'>-amidoetil)-bencenosulfonil- $\sqrt{7}$ -N'-(2,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f. 167° (desde metanol/agua).



1968

340953

Ejemplo 27

1590 N-4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-alfa-metil-etil)-
bencenosulfonil-N'-(4,4-dietil-ciclohexil)-urea

9,6 g de 4-(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-
alfa-metil-etil)-bencenosulfonamida se disuelven en 250
ml de dioxano. Se añaden 6,9 g de potasa finamente molida
y se calienta durante 2 horas a ebullición. Con agitación
continua se añaden a gotas ahora 4,5 g de isocianato de
4,4-dietilciclohexilo. Se agita y se calienta durante 8
horas, se vierte en agua y se seca. Se disuelve en dimetil-
formamida, se añade metanol y se obtiene así un cristaliza-

1600 do de N-4-(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-alfa-metil)-
etil-bencenosulfonil-N'-(4,4-dietil-ciclohexil)-urea de
p. de f. 161 - 163º

Esta solicitud que corresponde a la depositada
en Alemania los días 28 de Mayo de 1966 y 18 de Abril de
1967 con los números F 49 329 IVb/12o y F 52 152 IVb/12o
se acogen a los beneficios del artículo 51 del Vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Con-
venio de la Unión.

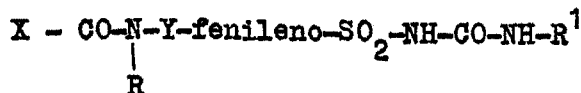
1605

R E I V I N D I C A C I O N E S

=====

1610

1).- Procedimiento para la obtención de bencenosul-
fonilureas de la fórmula


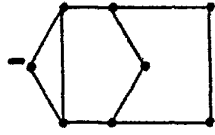


340953



1968

en la cual significan

- 1615 R alcoholo de bajo peso molecular, fenilalcoholo de bajo peso molecular o, de preferencia, hidrógeno,
- R¹ (a) ciclohexilo, disustituído con metilo y alcoxi con 1-2 átomos de carbono
- (b) clorociclohexilo,
- 1620 (c) espiro-(5,5)-undecilo-(3) de la fórmula 
- (d) exo-triciclo-(3,2,1,0^{2,4}) octano de la fórmula 
- 1625 (e) 4-metil-ciclohexenilo
- (f) dimetil-04,4-dietilciclohexilo
- X (a) un resto fenilo que en cualesquiera lugares lleva los siguientes sustituyentes Z y Z', pudiendo Z y Z' ser iguales o diferentes,
- 1630 Z hidrógeno, halógeno, alcoholo de bajo peso molecular, alquenilo, alcoxi, alquenoxi, halógenoalcoxi, alcoxi-alcoxi, fenalcoxi o fenilalcoholo, cicloalcoxi, fenilo, fenoxi, acilo de bajo peso molecular,
- 1635 benzóilo, trifluorometilo, hidroxilo, aciloxi de bajo peso molecular, -CN, -NO₂,

340953



Z: hidrógeno, halógeno, alcoholo de bajo peso molecular, alcoxi, alcoxialcoxi o aciloxi, hidroxi,

1640 b) un resto naftilo que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por halógeno, alcoholo de bajo peso molecular, alcoxi de bajo peso molecular o hidroxi

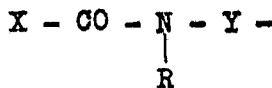
c) un resto tetrahidronaftilo o indanilo,

1645 d) un resto tiofenilo que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por alcoholo de bajo peso molecular, fenilalcoholo, alcoxi, alcoxialcoxi, alquenoxi, fenilalcoxi, arilo o halógeno,

e) un resto tetrametilen- ó trimetilentenilo, prefiriéndose la significación de X mencionada en a),

Y una cadena hidrocarbonada con 1 a 3 átomos de carbono, preferiblemente la agrupación $-CH_2-CH_2-$ y sus sales, caracterizado porque

1655 a) bencenosulfonilisocianatos, ésteres de ácido bencenosulfonilcarbámico, ésteres de ácido bencenosulfoniltiolcarbámico, bencenosulfonilureas, bencenosulfonilsemicarbazidas ó bencenosulfonilsemicarbazonas sustituidos con el grupo



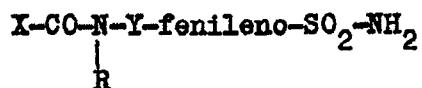
1660



340953

se hacen reaccionar con aminas sustituidas con R¹ ó sus sales,

b) bencenosulfonamidas de la fórmula



1665

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

c) éteres de bencenosulfonilisourea, éteres de bencenosulfonilisotiourea, amidinas de ácido bencenosulfonilhaloformico ó ácidos bencenosulfonilparabánicos correspondientemente sustituidos son sometidos a hidrólisis.

1670

d) en bencenosulfoniltioureas correspondientemente sustituidas, el átomo de azufre es permutado por un átomo de oxígeno

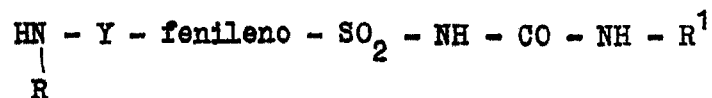
1675

e) en carbodiimidias correspondientemente sustituidas se adiciona agua

f) se oxidan bencenosulfinilureas o bencenosulfenilureas correspondientemente sustituidas.

1680

g) en bencenosulfonilureas de la fórmula



se introduce, eventualmente de manera escalonada, por acilación, el resto X-CO-



340953

1685 h) se hacen reaccionar con ureas sustituidas con R haluros de bencenosulfonilo correspondientemente sustituidos,
 i) en tioamidoalcoholbencenosulfonilureas o tioamidoalcoholbencenosulfoniltioureas correspondientemente sustituidas, el átomo o átomos de azufre son sustituidos por un átomo o átomos de oxígeno; o si R = H,

1690

k) compuestos de la fórmula $X-\underset{\underset{U}{|}}{C}-N\text{-fenileno-SO}_2\text{NHCONH-R}^1$

ó sus derivados de ácido parabánico o compuestos de la fórmula $X-\underset{\underset{U}{|}}{C}-N-Y\text{-fenileno-SO}_2\text{NH}-\underset{\underset{U}{|}}{C}-N-R^1$ significando U

1695

en cada caso uno de los grupos -O-alcoholo de bajo peso molecular, -S- alcoholo de bajo peso molecular o halógeno (preferiblemente cloro) se someten a saponificación; o en los casos en que R¹ no sea metilciclohexenilo.

1700

1) se hidrogenan bencenosulfonilureas correspondientes que contienen enlaces insaturados en la molécula.

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

1705

2).- Procedimiento para la preparación de una bencenosulfonilurea según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustituyente X-CO-NR-Y- significa beta-(2-metoxi-5-fluor-benzamido)-etilo, "fenileno" significa p-fenileno



340953

sin sustituir y R^1 significa 4,4-dimetil-ciclohexilo.

1710

3).- Procedimiento para la preparación de una benzenosulfonilurea, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustituyente X-CO-NR-Y-significa beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etilo, "fenileno" significa p-fenileno sin sustituir y R^1 significa 3,4-dimetil-ciclohexilo.

1715

4).- Procedimiento para la preparación de una benzenosulfonilurea según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustituyente X-CO-NR-Y- significa beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etilo, "fenileno" significa p-fenileno sin sustituir y R^1 significa 4-cloro-ciclohexilo.

1720

5).- Procedimiento para la preparación de una benzenosulfonilurea según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sustituyente X-CO-NR-Y- significa beta-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etilo, "fenileno" significa p-fenileno sin sustituir y R^1 significa 3-metoxi-4-metil-ciclohexilo.

1725

6).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCENOSULFONILUREAS"

Esta Memoria consta de 71 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras,

Madrid, 24 de Mayo de 1967