

357 107

P.- 39.034

Fw 5467

## Memoria descriptiva



38

10 118 12

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS MEISTER  
LUCIUS & BRÜNING

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

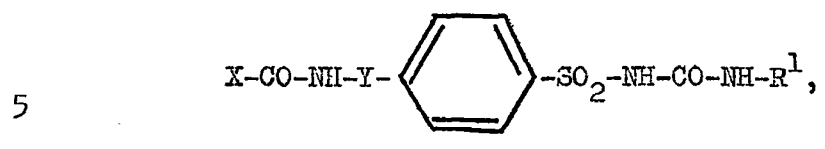
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFONILUREAS"  
(Clase Internacional C07c A61k)

-----

28.8.68.



El objeto del invento son bencenosulfonilureas de la fórmula



las cuales, en forma de la sustancia o en forma de sus sales, poseen propiedades de disminución de la concentración de azúcar en la sangre y se caracterizan por una fuerte y duradera disminución del nivel de azúcar en la sangre.

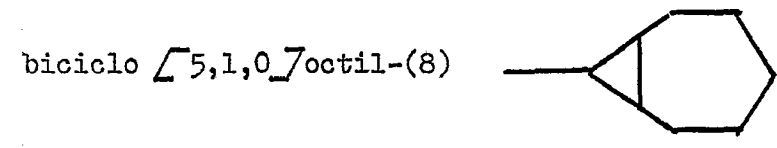
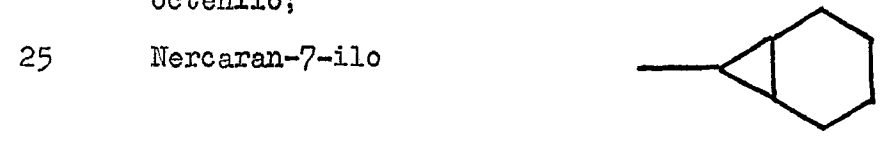
En la fórmula,  $R^1$  significa 4,7-endometilen-perhidroindan-5-ilo



que puede estar sustituido por cloro en la posición 6; 4,7-endometilen-perhidroindan-2-ilo:



2,6-endometilen-cicloheptilo;  
4,4-dimetil-Delta<sup>2</sup>-ciclohexenilo,  
Delta<sup>2</sup>-ciclopentenilo, Delta<sup>2</sup>-cicloheptenilo, Delta<sup>2</sup>-ciclo octenilo;



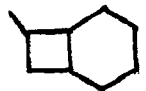
30  
28.8.68.



biciclo [6,1,0]nonil-(9)



biciclo [4,2,0]octil-(7)



5

2,5-endo-ciclobutilen-(1,2)-ciclohexilo



metil-ciclopentilo;

3,3-dimetil-ciclopentilo;

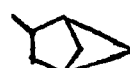
10 3-etil-ciclopentilo;

3-ter-butil-ciclopentilo;

2-cloro-ciclopentilo;

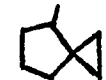
Delta<sup>2</sup>-ciclopentenil-metilo;

biciclo [2,1,1] hexil-(2)

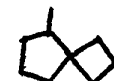


15

espiro-(2-ciclopropan-pentilo)

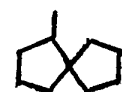


espiro-(2-ciclobutan-pentilo)



20

espiro-(2-ciclopentan-pentilo)



ciclopropilo; ciclobutilo;

5-metil-Delta<sup>2</sup>-ciclohexenilo;

biciclo [3,1,0] hexilo



25

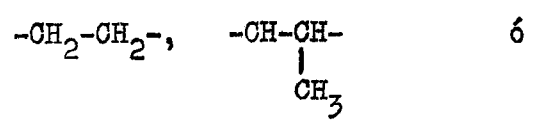
X significa: (a) un radical fenilo, que en cualquier lugar lleva los siguientes sustituyentes Z y Z', pudiendo ser Z y Z' iguales o distintos, siendo Z hidrógeno; halógeno; alcohilo, alcoxi, alquenoxi, alcoxi-alcoxi, fenal-

30  
28.8.68.

5 coxi de bajo peso molecular; acilo de bajo peso molecular; benzoilo; trifluorometilo; hidroxilo; y siendo Z' -CH; -NO<sub>2</sub>; hidrógeno; halógeno; alcoholo, alcoxi, alcoxi - alcoxi de bajo peso molecular o hidroxilo;

(b) un radical tiofeno, que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por alcoholo, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alquenoxi, fenilalcoxi de bajo peso molecular o

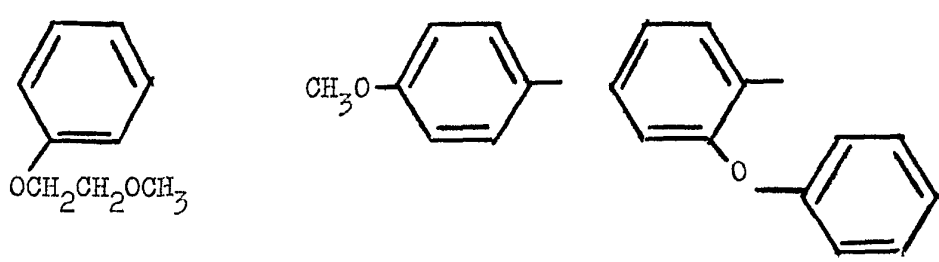
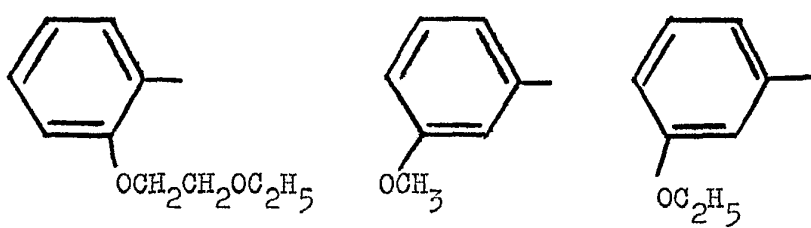
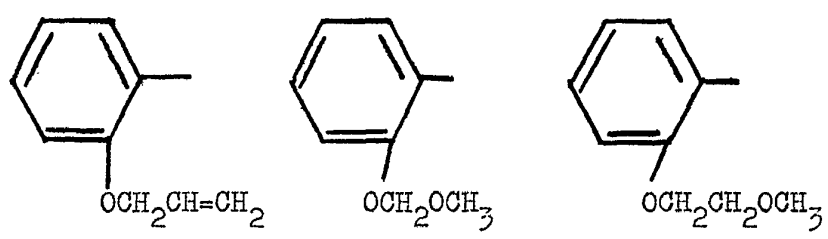
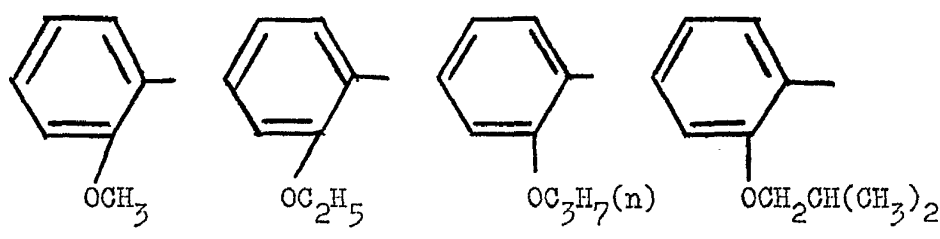
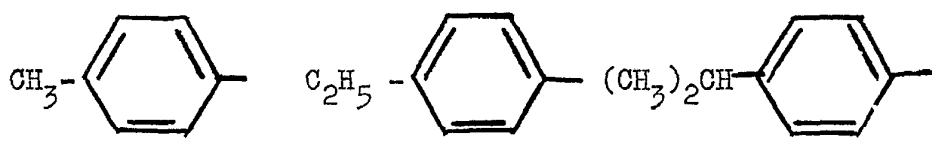
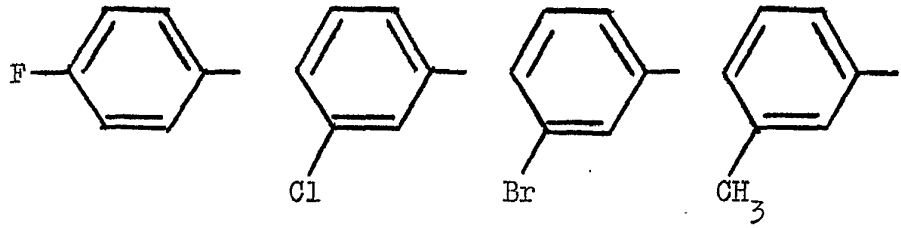
10 oxi, fenilalcoxi de bajo peso molecular o halógeno, preferiéndose el significado de X citado en (a); Y significa uno de los grupos



20 En las definiciones precedentes y siguientes, "alcoholo de bajo peso molecular" representa siempre uno con 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada. "Acilo de bajo peso molecular" significa un radical acilo (radical ácido orgánico) con hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente un radical alcanilo de cadena recta o ramificada de longitud de cadena correspondiente.

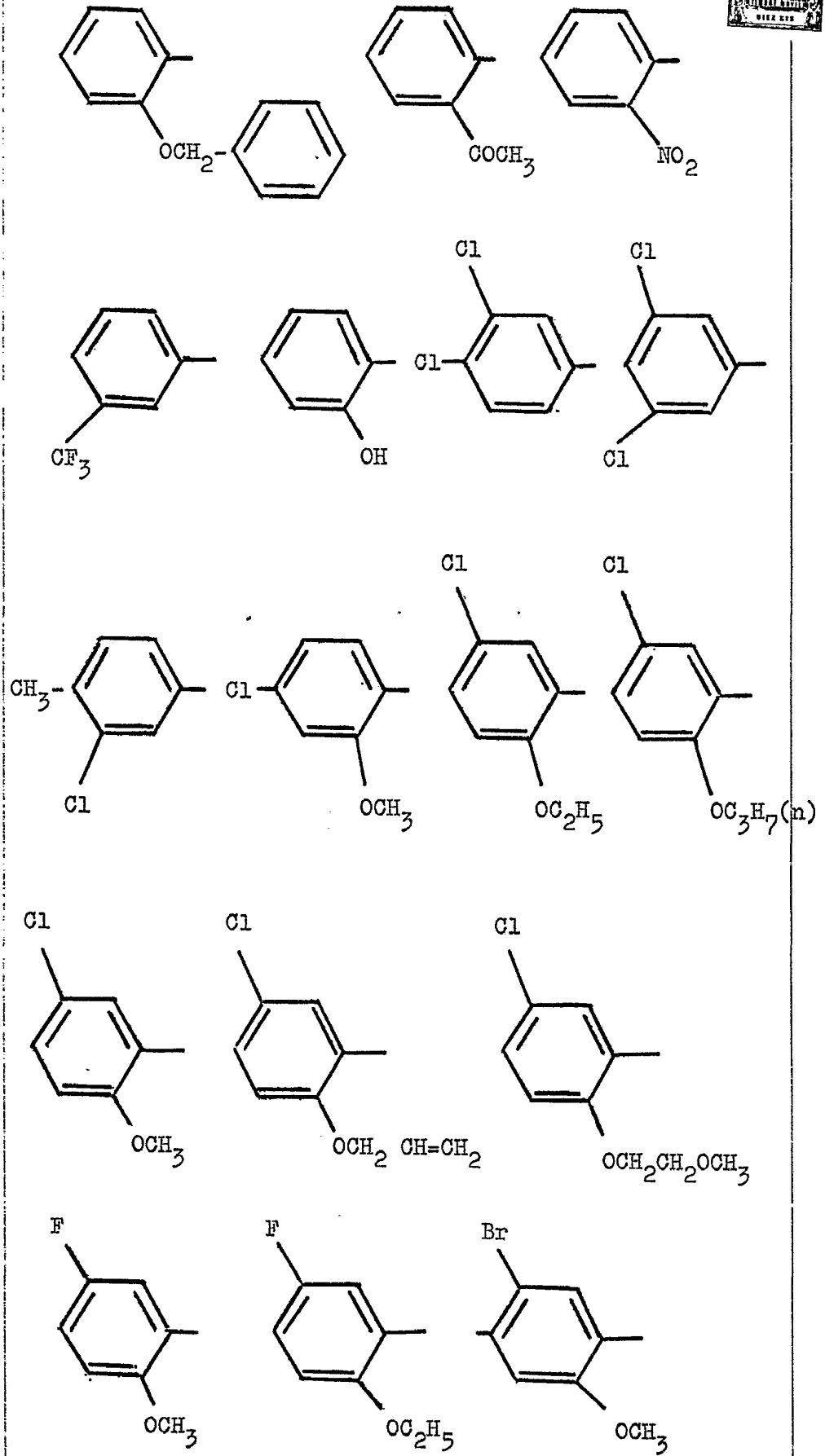
25 Sistemas anulares que se consideran como miembro X de la fórmula anterior son, por ejemplo, los siguientes:

18.12.68.



28.8.68.

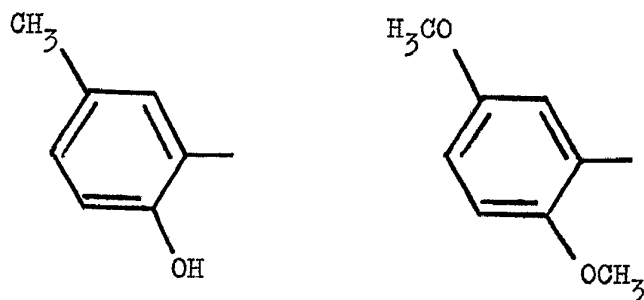
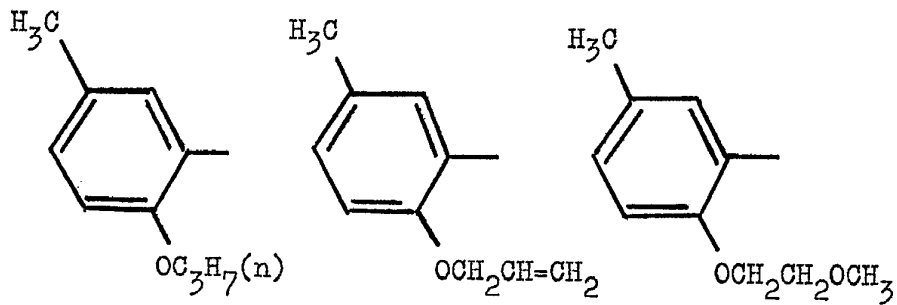
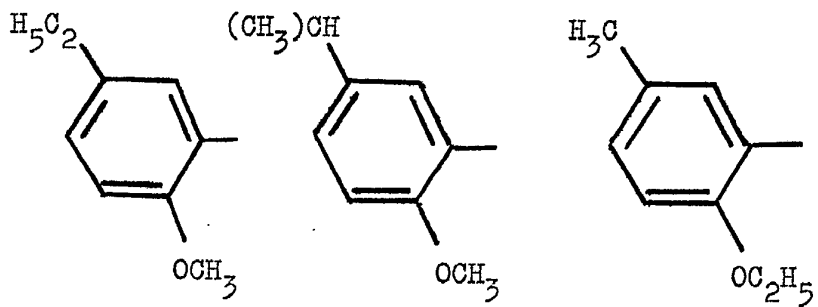
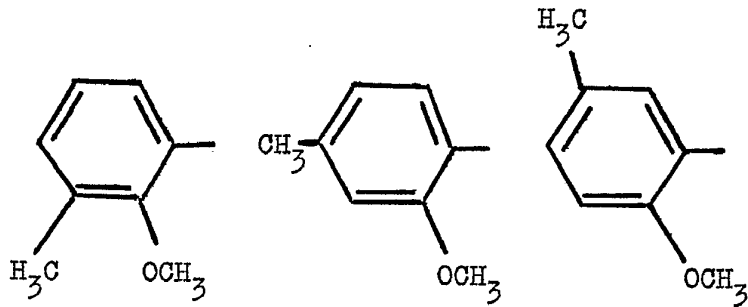
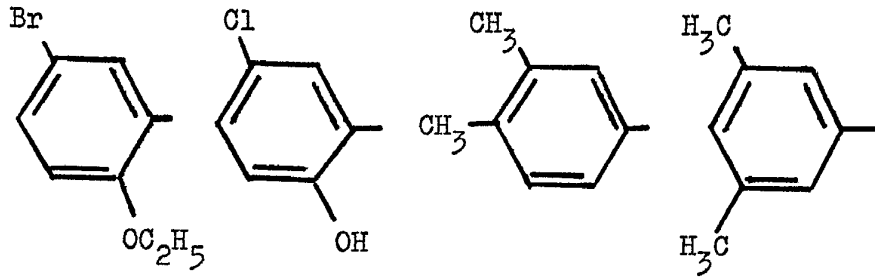
2 SEP



18.12.68.



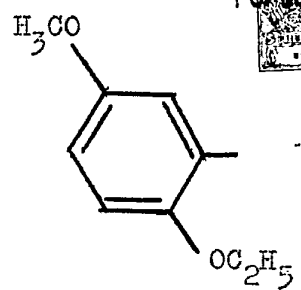
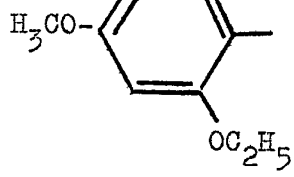
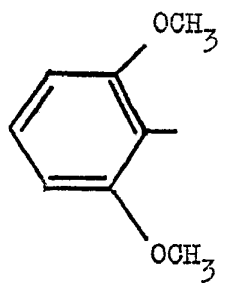
29 EN



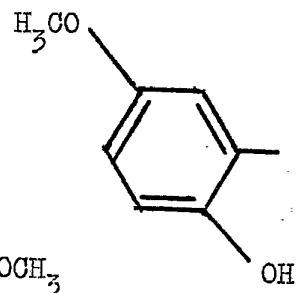
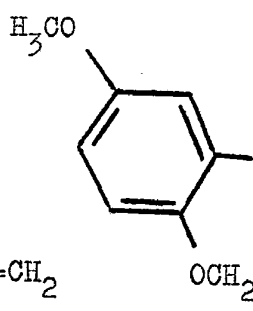
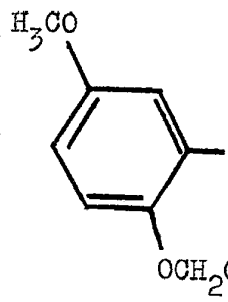
18.12.68.



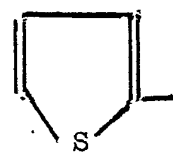
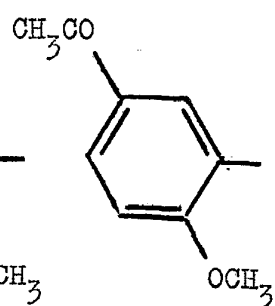
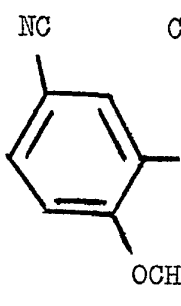
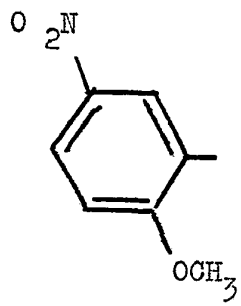
5



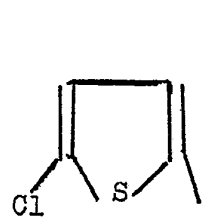
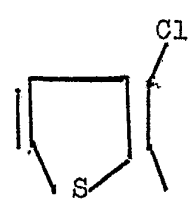
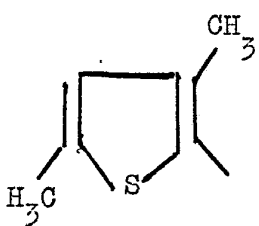
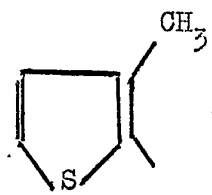
10



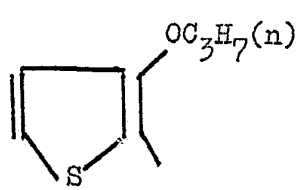
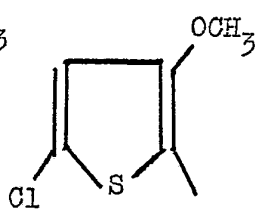
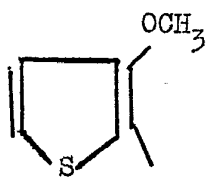
15



20



25

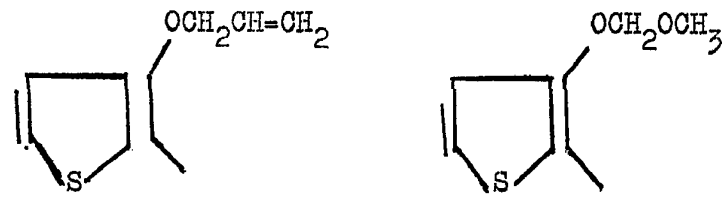


30

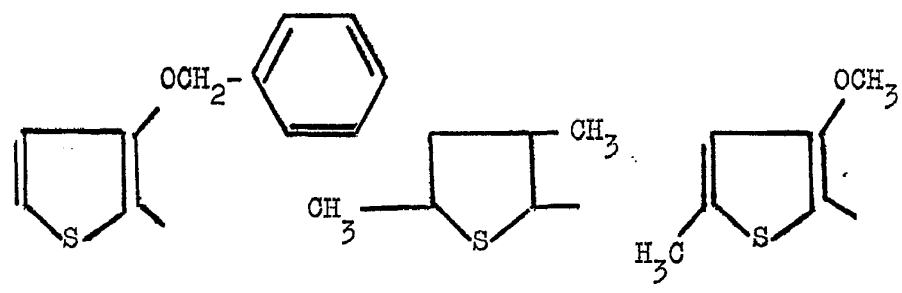
28.8.68.



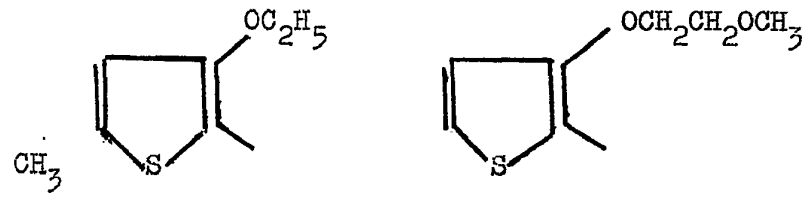
5



10

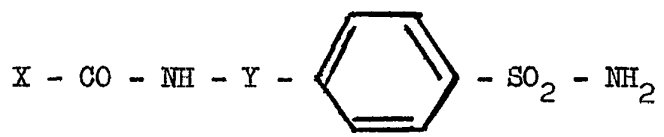


15



25

Además el objeto del invento es un procedimiento para la preparación de éstas bencenosulfonilureas. El procedimiento está caracterizado porque (a) se hacen reaccionar isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, halogenuros de ácido carbámico, ureas, semicarbazidas o semicarbazonas, de bencenosulfonilo sustituidos con el grupo X-CO-NH-Y-, con aminas R<sup>1</sup>-sustituidas o eventualmente con sus sales, o porque (b) se hacen reaccionar bencenosulfonamidas de la fórmula



30

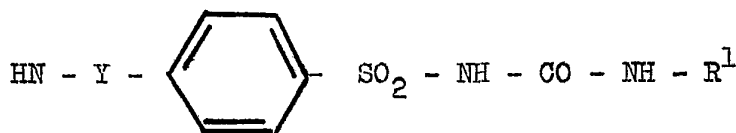
o sus sales con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas R<sup>1</sup>-sustituidos, o porque c) se hidrolizan

28.8.68.

20 ENE. 1968

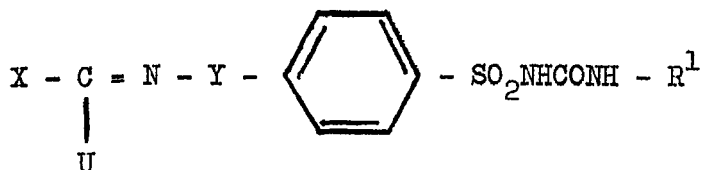


éteres de isourea, éteres de isotiourea, ésteres de isourea, ácidos parabánicos o amidinas de ácidos halofórmicos, de benceno-sulfonilo correspondientemente sustituidos, o porque d/ se cambia el átomo de azufre por un átomo de oxígeno en bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, o porque e) se adiciona agua a carbodiimidias correspondientemente sustituidas, o porque f) se oxidan correspondientes bencenosulfinil-, o bencenosulfenil-ureas, o porque g) en bencenosulfonilureas de la fórmula

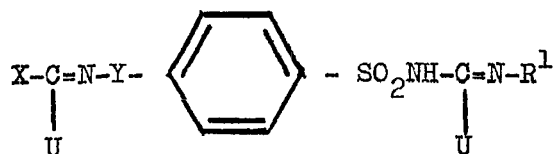


se introduce por acilación el radical X-CO- eventualmente de manera escalonada; o porque h) se hacen reaccionar halogenuros de bencenosulfonilo correspondientemente sustituidos con ureas R<sup>1</sup>-sustituidas o sus sales alcalinas, o porque i) se hacen reaccionar halogenuros de ácido bencenosulfínico correspondientemente sustituidos o, en presencia de agentes de condensación ácidos, también ácidos bencenosulfínicos correspondientemente sustituidos o sus sales alcalinas, con hidroxiiureas, cuyo grupo NH<sub>2</sub> está sustituido por R<sup>1</sup>; o porque k) en tioamidoalcoholbencenosulfonil-ureas o -tioureas correspondientemente sustituidas se cambia el átomo de azufre o los átomos de azufre por un átomo de oxígeno o por átomos de oxígeno; o porque l) se saponifican compuestos de la fórmula

18.12.68.



5 o sus derivados de ácido parabánico o compuestos de la fórmula



10

en que U significa en cada caso uno de los grupos -O-alcoholilo de bajo peso molecular, -S- alcoholilo de bajo peso molecular, o halógeno (preferiblemente cloro); o porque m) se hidrogenan correspondientes bencenosulfonilureas que contienen en la molécula enlaces insaturados; y eventualmente se trata a los productos de la reacción con agentes alcalinos para la formación de sales.

15

Según la naturaleza de los materiales de partida, especialmente del miembro X, en algunos casos uno u otro de los procedimientos citados será inapropiado para la preparación de los compuestos individuales que entran dentro de la fórmula general, o al menos hará necesarias medidas para proteger grupos activos. Tales casos, que aparecen de manera relativamente rara, pueden ser reconocidos sin dificultades por el técnico en la materia; y no plantea ninguna dificultad aplicar satisfactoriamente en dichos casos otro de los modos de síntesis descritos.

25

30

18.12.68.

En lugar de los isocianatos de bencenosul



fonilo, se pueden utilizar también productos de reacción de isocianatos de bencenosulfonilo con amidas de ácido, tales como caprolactama o butirolactama, y además con aminas débilmente básicas tales como carbazoles.

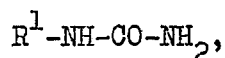
5 Los citados ésteres de ácido carbámico o ésteres de ácido tioalcarbámico de bencenosulfonilo pueden mostrar en el componente alcohólico un radical alcohilo de bajo peso molecular o un radical fenilo. Lo mismo ocurre con los ésteres de ácido carbámico R<sup>1</sup>-sustituídos o con  
10 los correspondientes ésteres de ácido tioalcarbámico.

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

Las bencenosulfonilureas que se consideran como materiales de partida del procedimiento pueden estar  
15 no sustituidas o sustituidas una vez, o especialmente dos veces, en el lado de la molécula de urea situado opuestamente al grupo -SO<sub>2</sub>-. Como estos sustituyentes son separados en la reacción con aminas, su carácter puede variar dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilureas  
20 sustituidas por alcohilo, arilo, acilo, o heterociclo, se pueden utilizar también bis-(bencenosulfonil)-ureas, que eventualmente llevan además en uno de los átomos de nitrógeno otro nuevo sustituyente, por ejemplo metilo. Por ejemplo, se puede tratar a tales bis(bencenosulfonil)-  
25 ureas o también N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas con aminas de la fórmula R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, y calentar las sales obtenidas hasta temperaturas elevadas, especialmente las superiores a 100°C.

30  
28.8.68.

Además, es posible partir de ureas de la fórmula

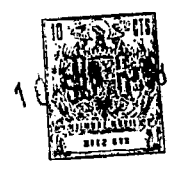


o de las ureas que están sustituidas además una, o especialmente dos veces en el átomo de nitrógeno libre, y hacerlas reaccionar con bencenosulfonamidas sustituidas con X-CO-NH-Y-. En calidad de tales materiales de partida son apropiadas por ejemplo, N'-acetil- o N'-nitro-ureas sustituidas con R' en el átomo de nitrógeno N, N',N'-difenilureas, pudiendo estar los dos radicales fenilo también sustituidos y pudiendo estar unidos también entre ellos directamente, o a través de un miembro de puente, tal como -CH<sub>2</sub>-, NH-, -O- ó -S-; N'-metil-N'-fenil- ó N', N'-dodiclohexilureas, así como correspondientes carbamoil-imidazoles o -triazoles, y finalmente también ureas de la fórmula R<sup>1</sup>-NH-CO-NH-R<sup>1</sup>.

La hidrólisis de los ácidos parabánicos, éteres de isourea, éteres de isotiourea, ésteres de isourea o amidinas de ácido halofórmico, de bencenosulfonilo citados como materiales de partida se realiza convenientemente en medio alcalino. Los éteres de isourea y los ésteres de isourea pueden ser hidrolizados también en un medio ácido con buen éxito.

La reacción de los halogenuros de benceno sulfonilo con ureas R<sup>1</sup>-sustituidas se realiza convenientemente utilizando agentes de condensación fuertemente básicos, tales como metales alcalinos, amidas alcalinas o, preferiblemente, hidruros alcalinos en disolventes inertes.

La reacción de los ácidos sulfínicos o los cloruros de ácido sulfínico con hidroxilureas puede tener lugar convenientemente en disolventes inertes; si se escogen los ácidos sulfínicos o sus sales alcalinos en calidad

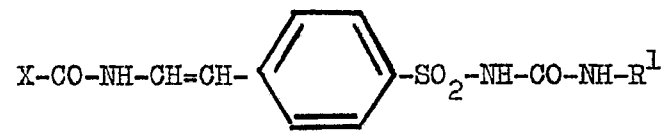


de sustancias de partida, son necesarios agentes de conden-  
sación ácidos, tales como por ejemplo cloruro de tionilo,  
 ácidos polifosfóricos, ácido fosfórico anhidro o ácido sul-  
 fúrico. El cambio del átomo de azufre por un átomo de oxí-  
 5 geno en las bencenosulfonyl-tioureas correspondientemente  
 sustituidas puede realizarse de manera conocida, por ejem-  
 plo con ayuda de óxidos o sales de metales pesados, o tam-  
 bién utilizando agentes de oxidación tales como peróxido  
 de hidrógeno, peróxido de sodio o ácido nitroso.

10 Las tioureas pueden ser desulfuradas tam-  
 bién por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo.  
 Las amidinas o carbodiimidas de ácido clorofórmico, obte-  
 nidas como etapa intermedia, pueden ser transformadas me-  
 diante medidas apropiadas, tales como saponificación o  
 15 adición de agua, en las bencenosulfonylureas.

Las bencenosulfonylureas correspondiente-  
 mente sustituidas, que contienen en la molécula un enlace  
 insaturado, por ejemplo

20



25 pueden ser transformadas por hidrogenación, por ejemplo  
 con hidrógeno molecular, en presencia de un catalizador de  
 hidrogenación conocido, en las bencenosulfonylureas según  
 el invento.

La acilación de aminoalcoholbencenosulfo-  
 nilureas puede tener lugar en una única etapa, por ejemplo  
 30 por reacción de halogenuros de ácido correspondientemente  
 28.8.68.

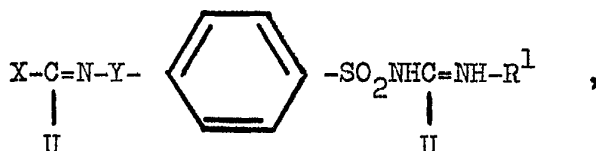


sustituídos, pero también puede realizarse en varias etapas. Como ejemplo de las numerosas posibilidades de una acilación escalonada se puede indicar la reacción de aminoalcohol-bencenosulfonil-ureas con cloruro de 2-metoxibenzoílo y la posterior introducción de un átomo de halógeno en el anillo bencénico del grupo benzamido. La oxidación de correspondientes bencenosulfonil- o bencenosulfenil-ureas puede realizarse, de manera especialmente conveniente, con permanganato.

El cambio por átomos de oxígeno de los átomos de azufre en tioamidoalcoholbencenosulfonil-ureas o -tioureas correspondientemente sustituidas, puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de agentes de oxidación tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio u otros compuestos peroxídicos.

En lugar de las tioamidoalcohol-bencenosulfonil-ureas pueden ser desulfurados también los correspondientes éteres de isotiourea, éteres o ésteres de isotiourea, ácidos parabánicos o amidinas de ácido halofórmico, de tioamidoalcoholbencenosulfonilo, por tratamiento con agentes de oxidación en medio ácido o alcalino, con simultánea liberación hidrolítica del grupo sulfonilurea, para formar amidoalcoholbencenosulfonilureas.

Igualmente, en lugar de las tioamidoalcoholbencenosulfoniltioureas, pueden ser transformados en amidoalcoholbencenosulfonilureas los compuestos de la fórmula



30  
18.12.68.



en que U tiene el significado anterior, por tratamiento con agentes de oxidación en medio ácido o alcalino, con simultánea desulfuración e hidrólisis.

5 Las formas de realización del procedimiento según el invento pueden variar ampliamente en general, en lo que se refiere a las condiciones de reacción, y pueden ser acomodadas a las circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las reacciones pueden realizarse en ausencia o en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

10 La acción de disminución del azúcar en la sangre de los derivados descritos de bencenosulfonilurea pudo ser comprobada alimentándolos, por ejemplo en la forma de la sal de sodio, en el pienso a conejos alimentados normalmente, en dosis de 10 mg/kg., y determinando el valor de la concentración de azúcar en la sangre según el método conocido de Hagedorn Jensen o con un autoanalyzer durante un espacio de tiempo más largo.

20 Así, por ejemplo, se determinó que 10 mg./kg. de N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metil-benzamido $\rangle$ -etil) bencenosulfonil $\overline{7}$ N'-(4,7-endometilen-perhidroindanil-5-)urea producen una disminución del azúcar en la sangre de 24% después de 3 horas. De igual manera, 10 mg de N- $\overline{4}$ -(beta  $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4, 25 7-endometilen-perhidroindanil-5-)urea producen después de 6 horas una disminución del azúcar en la sangre de 23%, mientras que la conocida N- $\overline{4}$ -metil-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-butilurea ya no provoca ninguna disminución del nivel de azúcar en la sangre en una dosis menor de 25 mg/kg en conejos.

30  
28.8.68.

Además, se determinó que 10 mg de N- $\overline{4}$ -(be



ta- $\langle$ 2-metoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil-7-N<sup>1</sup>-(4,7-endometilen-perhidroindanil-5)-urea producen después de 3 horas una disminución del azúcar en la sangre de 40%.

5 Los productos del procedimiento poseen por lo tanto una actividad muy fuerte de disminución del azúcar en la sangre, con una tolerancia extraordinariamente buena.

10 Las bencenosulfonilureas descritas deben servir preferiblemente para la producción de preparados que han de ser administrados oralmente, con actividad de disminución del azúcar en la sangre, para el tratamiento de la Diabetes mellitus, y pueden ser aplicadas tal como están o en forma de sus sales o en presencia de sustancias que conducen a una formación de sal. Para la formación  
15 de sal, se pueden aprovechar por ejemplo agentes alcalinos tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos.

20 En calidad de preparados medicinales se consideran preferiblemente tabletas las cuales, junto con los productos del procedimiento, contienen los agentes auxiliares y de vehículo usuales, tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto o estearato de magnesio.

25 Un preparado, que contiene en calidad de sustancia activa las bencenosulfonilureas descritas, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin los aditivos citados, es llevado convenientemente a una forma dosificada apropiada. En este caso, hay que escoger como dosis una que se acomode a la actividad de la bencenosulfonilurea utilizada y al efecto deseado. Convenientemente, la dosis por unidad es de 0,5 a 100 mg., preferiblemente 2 a 10 mg.,  
30

28.8.68.



pero también se pueden utilizar unidades de dosificación que se encuentran considerablemente por encima o por debajo, las cuales eventualmente han de ser divididas o multiplicadas, antes de la aplicación.

5 EJEMPLO 1

N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea.

8,5 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (punto de fusión 189-191°C.) son suspendidos en 100 ml de xileno y, después de añadir 3,3 g. de 5-amino-4,7-metano-perhidro-indano (p. de Eb. 8mm. 96-98°C) (obtenido por hidrogenación de díciclo-pentadien-bis-nitrosocloruro con níquel Raney, a 100°C y 100 atmósferas de N<sub>2</sub>), son disueltos en 50 ml. de xileno, son calentados durante aproximadamente 2 horas a 130°C., separándose por destilación el metanol formado en la reacción. Se separa el xileno por destilación en vacío, y de esta manera precipita en forma cristalina la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea formada. Esta es recristalizada a partir de metanol. Punto de fusión 196-198°C.

De manera análoga:

A partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -metiluretano (punto de fusión 212-215°C.) se obtiene la N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 4-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea de punto de fusión 206-208°C. (a partir de metanol y dioxano).

30  
28.8.68.

A partir del N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxibenza-



5      mido >-etil)-bencenosulfonil]7-metiluretano (punto de fusión 174-176°C.) se obtiene la N-4-(beta- <2-metoxibenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(4,7-metanoperhidro-indanil-5)-urea de punto de fusión 195-197°C. (a partir de metanol).

10      A partir del N-4-(beta- <2-metoxi-5-metilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-metiluretano (punto de fusión 175-177°C.), se obtiene la N-4-(beta- <2-metoxi-5-metilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(4,7-metanoperhidro-indanil-5)-urea, de punto de fusión 208-210°C. (a partir de dioxano diluido).

15      A partir del N-4- <beta-benzamido-etil >-bencenosulfonil]7-metiluretano (punto de fusión 177-179°C.), se obtiene la N-4-(beta-benzamido-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea, de punto de fusión 218-220°C. (con descomposición).

20      A partir del N-4-(beta- <3-trifluorometilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-metiluretano (punto de fusión 178-180°C.) se obtiene la N-4-(beta- <3-trifluorometilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 175-177°C. (a partir de metanol).

25      A partir del N-4-(beta- <3-clorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-metiluretano (punto de fusión 173-175°C) se obtienen la N-4-(beta- <3-clorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 191-192°C. (a partir de metanol); la N-4-(beta- <3-clorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(2,6-endometilen-cicloheptil)-urea de punto de fusión 186-187°C. (a partir de metanol); la N-4-(beta-

30



5 <3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclopenten-(2)-il-urea de punto de fusión 195-196°C. (a partir de metanol); la N-[4-(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 188-190°C. (a partir de metanol); la N-[4-(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 170-172°C. (a partir de metanol) y la N-[4-(beta-<3-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-cicloocten-(2)-il-urea de punto de fusión 179-181°C (a partir de metanol);

10 A partir del N-[4-(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil]-metil-uretano (punto de fusión 226-228°C) se obtienen la N-[4-(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 199-200°C. (a partir de metanol y dimetilformamida); y la N-[4-(beta-<3-metoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclopenten-2-il-urea de punto de fusión 204-205°C. (a partir de metanol).

15 20 A partir del N-[4-(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil]-metiluretano (punto de fusión 163-165°C) se obtiene la N-[4-(beta-<3-etoxitiofen-2-carbonamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4,4-dimetilciclohexen-2-il)-urea de punto de fusión 140-142°C. (a partir de metanol).

25 30 A partir del N-[4-(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-metiluretano (punto de fusión 174-176°C.) se obtienen la N-[4-(beta-<2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 187-189°C. (a partir de me-

26.12.68.



tanol y dimetilformamida), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,6-endometilen-cicloheptil)-urea de punto de fusión 170-172°C. (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclo-penten-2-il-urea de punto de fusión 170-172°C. (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexen-2-il)-urea de punto de fusión 178-179°C. (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 174-176°C. (a partir de metanol), y la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloocten-(2)-il-urea de punto de fusión 168-170°C. (a partir de metanol).

15 A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-etoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 172-174°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-etoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 141-142°C. (a partir de metanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-etoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 162-164°C. (a partir de metanol).

25 A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metil-uretano (punto de fusión 200-202°C.) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 175-177°C. (a partir de metanol).

30 A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clo-  
 28.8.68. robenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto



de fusión 189-191°C.), se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 177-179°C. (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,6-endometilen-cicloheptil)-urea de punto de fusión 140-142°C. (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclopenten-(2)-il-urea de punto de fusión 188-189°C. (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 170-172°C. (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 142-144°C. (a partir de metanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloocten-(2)-il-urea de punto de fusión 171-172°C. (a partir de metanol).

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 175-177°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-endometilen-perhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 204-206°C. (a partir de metanol y dimetilformamida), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,6-endometilencicloheptil)-urea de punto de fusión 189-191°C. (a partir de metanol y dimetilformamida), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclopenten-(2)-il-urea de punto de fusión 201-203°C. (a partir de metanol y dimetilformamida), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-



(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 152-154°C (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 177-178°C. (a partir de metanol), y la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloocten-(2)-il-urea de punto de fusión 178-180°C. (a partir de metanol y dimetilformamida);

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 197-199°C.) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-endometilenperhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 178-180°C. (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,6-endometilencicloheptil)-urea de punto de fusión 170-172°C. (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclopenten-(2)-il-urea de punto de fusión 188-190°C. (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 118-120°C. (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 142-144°C. (a partir de metanol y la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-cicloocten-(2)-il-urea de punto de fusión 175-176°C (a partir de metanol);

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxietoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 123-125°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxietoxi-



benzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 153-155°C. (a partir de metanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxietoxibenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 166-168°C (a partir de metanol);

5

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 203-205°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-clorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2,6-endometilencicloheptil)-urea de punto de fusión 172-174°C. (a partir de metanol);

10

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 223-225°C) se obtienen la N- $\overline{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-endometilenerhidroindan-2-il)-urea de punto de fusión 190-192°C. (a partir de metanol) y la N- $\overline{4}$ -(beta-<3,5-dimetilbenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 196-198°C. (a partir de metanol);

15

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 193-195°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-fluorobenzamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,4-dimetilciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fusión 140-141°C. (a partir de metanol);

20

25

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta-<3-metoxi-5-clorotiofen-2-carbonamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 186-188°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-<3-metoxi-5-clorotiofen-2-carbonamido >-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 164-

30

28.8.68.



166°C. (a partir de metanol);

Análogamente al ejemplo 1 se prepararon la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclopropilurea de punto de fusión 165°C.

- 5 (a partir de metanol y agua), y la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-metilbenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclopropilurea de punto de fusión 188°C. (a partir de metanol, dimetilformamida y agua); a partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano se
- 10 obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-cloro-ciclopentil)-urea de punto de fusión 196 - 198°C (a partir de metanol), la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(1-metil-ciclopentil)-urea, de punto de fusión 171 -
- 15 173°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(ciclobutil)-urea, de punto de fusión 177°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(5-metil-ciclohexen-(2)-il)-urea de punto de fu
- 20 sión 173 - 175°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-tert.butil-ciclopentil)-urea, de punto de fusión 140 - 142°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 152 - 153°C (a partir
- 25 de isopropanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'- $\overline{7}$ espiro-(2-ciclobutan)-ciclopentil)-urea de punto de fusión 176 - 178°C (a partir de metanol/dimetilformamida/agua); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'- $\overline{7}$ espiro-

30  
26.12.68.



(2-ciclopropan)-ciclopentil]-urea de punto de fusión 167°C  
 (a partir de metanol/dimetilformamida/agua); la N-[4-(beta-  
 <2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-bi-  
 ciclo-[5,1,0]octil-(8)-urea de punto de fusión 150°C (des-  
 5 composición) (a partir de metanol/dimetilformamida/agua).

A partir del N-[4-(beta-<2-metoxi-5-me-  
 til-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-metil-uretano se  
 obtiene la N-[4-(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-  
 -bencenosulfonil]-N'-2-cloro-ciclopentil]-urea, de punto  
 10 de fusión 209 - 210°C (a partir de metanol/dimetilformami-  
 da/agua); la N-[4-(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-  
 -bencenosulfonil]-N'-(1-metil-ciclopentil)-urea, de punto  
 de fusión 156 - 158°C (a partir de metanol); la N-[4-(be-  
 ta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-  
 15 N'-ciclobutil-urea, de punto de fusión 209 - 211°C (a par-  
 tir de metanol); la N-[4-(beta-<2-metoxi-5-metil-benzami-  
 do>-etil)-bencenosulfonil]-N'-(5-metil-ciclohexen-(2)-il)-  
 -urea, de punto de fusión 171 - 173°C (a partir de metanol);  
 la N-[4-(beta-<2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-benceno-  
 20 sulfonil]-N'-(3-tert. butil-ciclopentil)-urea de punto de  
 fusión 143 - 145°C (a partir de metanol); la N-[4-(beta-  
 <2-metoxi-5-metil-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-  
 (3-metil-ciclopentil)-urea, de punto de fusión 151 - 153°C  
 (a partir de metanol); la N-[4-(beta-<2-metoxi-5-metil-  
 25 benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-[espiro-(2-ciclobu-  
 tan)-ciclopentil]-urea, de punto de fusión 174°C (a partir  
 de metanol/dimetilformamida/agua); la N-[4-<2-metoxi-5-me-  
 til-benzamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-[espiro-(2-ciclo-  
 propan)-ciclopentil]-urea punto de fusión 188°C (a partir  
 30 de metanol/dimetilformamida/agua).

23.12.68.



A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromo-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-cloro-ciclopentil)-urea de punto de fusión 191 - 193 $^{\circ}$ C (a partir de metanol/dimetilformamida); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromo-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclobutil-urea de punto de fusión 174 - 176 $^{\circ}$ C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromo-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-tert. butil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 144 - 146 $^{\circ}$ C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-bromo-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 144 - 145 $^{\circ}$ C (a partir de metanol).

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-cloro-ciclopentil)-urea de punto de fusión 192 - 193 $^{\circ}$ C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(1-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 191 - 193 $^{\circ}$ C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-tert. butil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 174 - 175 $^{\circ}$ C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 164 - 166 $^{\circ}$ C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'- $\overline{[}$ espiro- $\langle$ 2-ciclobutan $\rangle$ -ciclopentil $\overline{]}$ -urea de punto de fusión 192 $^{\circ}$ C (a partir de metanol/dimetilformamida/agua); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'- $\overline{[}$ espiro- $\langle$ 2-ciclopropan $\rangle$ -ciclopentil $\overline{]}$ -urea de punto de fusión 164 - 166 $^{\circ}$ C (a partir de metanol).

30  
28.8.68.



fusión 187°C (a partir de metanol/dimetilformamida/agua).

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,5-dimetil-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,5-dimetil-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-clorociclopentil)-urea de punto de fusión 207 - 209°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,5-dimetil-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-tert. butil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 150 - 152°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,5-dimetil-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 183 - 185°C (a partir de metanol).

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(2-cloro-ciclopentil)-urea de punto de fusión 182 - 183°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-tert. butil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 175 - 177°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 164 - 165°C (a partir de metanol); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'- $\overline{7}$ espiro-(2-ciclobutan)-ciclopentil)-urea de punto de fusión 175°C (a partir de metanol/dimetilformamida/agua); la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'- $\overline{7}$ espiro-(2-ciclopropan)-ciclopentil)-urea de punto de fusión 165°C (a partir de metanol/agua).

A partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-etoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-etoxi-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -

28.8.68.



N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 139 - 141°C (a partir de metanol).

5 A partir del N-4-(beta-2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-(3-tert.butil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 152 - 153°C (a partir de metanol); la N-4-(beta-2-etoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 144 - 146°C (a partir de metanol).

10 A partir del N-4-(beta-3,4-dicloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-3,4-dicloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 180 - 181°C (a partir de metanol).

15 A partir del N-4-(beta-2-metoximetoxi-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-2-metoximetoxi-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 147 - 149°C (a partir de metanol).

20 A partir del N-4-(beta-3-trifluorometil-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-3-trifluorometil-benzamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 166 - 168°C (a partir de metanol).

25 A partir del N-4-(beta-3-metoxi-5-cloro-tiofen-2-carbonamido)-etil)-bencenosulfonil7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-3-metoxi-5-cloro-tiofen-2-carbonamido)-etil)-bencenosulfonil7-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 169 - 170°C (a partir de metanol).



nol).

A partir del N-4-(beta-3-metoxi-tiofen-2-carbonamido)-etil)-bencenosulfonil-7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-3-metoxi-tiofen-2 carbonamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(3-metil-ciclopentil)-urea de punto de fusión 178 - 179°C.

A partir del N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-metiluretano se obtiene la N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(biciclo-3,1,0-hexil-(6))-urea de punto de fusión 175 - 177°C (a partir de metanol).

EJEMPLO 2

N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea.

Una mezcla de 10,3 g de N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-urea, 300 ml de tolueno, 30 ml de glicol-monometiléter, 1,65 ml de ácido acético glacial y 4,2 g de 4,7-metano-perhidro-indanil-5-amina, es calentado bajo reflujo durante 5 horas. Después, se concentra en vacío, se trata el residuo con alcohol y se recristalizan a partir de metanol los cristales obtenidos de la N-4-(beta-2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea (punto de fusión 196 - 198°C).

De manera análoga se obtiene la N-4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-biciclo-(6,1,0)-nonil-(9)-urea de punto de fusión 110°C (a partir de metanol/dimetilformamida/agua).

28.8.68.



EJEMPLO 3

N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-  
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-  
5)-urea.

5                   8,2 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta- acetamidoetil)-ben  
cenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,7-metanoperhidro-indanil-5)-urea son  
calentados bajo reflujo durante 2 horas con una solución  
de 1,6 g. de hidróxido de sodio en 30 ml de agua. Se deja  
enfriar hasta la temperatura ambiente, se mezcla con 20  
10 ml. de acetona y 1,3 g. de ácido acético glacial, y se añaden  
en porciones 4,1 g. de cloruro de 2-metoxi-5-cloroben-  
zoílo. Después de agitación posterior durante 2 horas a la  
temperatura ambiente, se filtra con succión, se trata el  
precipitado con solución de bicarbonato, y subsiguientemen  
15 te se reprecipita a partir de amoníaco diluído y ácido clor  
hídrico. La N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-  
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,7-endometilen-perhidro-indanil-5)-  
urea obtenida funde, después de recristalización a partir  
de metanol y dimetilformamida, a 196-198°C.

20 EJEMPLO 4

N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-  
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4,7-metano-6-cloro-perhidro-  
indanil-5)-urea.

25                   7,8 g. de N- $\sqrt{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-  
benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ metiluretano (punto de  
fusión 189-191°C.) son suspendidos en 50 ml. de xileno y  
son mezclados con 2,7 g. de 4,7-metano-6-cloro-perhidro-in  
danil-5-amina (punto de ebullición a 8 mm.: 134-138°C.).  
Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas hasta  
30 ebullición, separándose por destilación el metanol formado

28.8.68.



en la reacción después de separar el xileno por destilación en vacío el residuo es tratado con lejía de sosa muy diluída. Se separa por filtración del producto insoluble y se acidifica el filtrado. La N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-6-cloro-perhidro-indanil-5)-urea formada es filtrada con succión y es recristalizada a partir de dioxano acuoso. La sustancia funde a 189-191°C.

De manera análoga, a partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-metoxitiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 226-228°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-metoxitiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea de punto de fusión 163-165°C. (a partir de metanol); y a partir del N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 5-clorotiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -metiluretano (punto de fusión 174-176°C.) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 5-clorotiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea de punto de fusión 190 - 192°C (a partir de metanol y dimetilformamida).

#### EJEMPLO 5

N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea.

5 g. de 4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonamida son disueltos en 7 ml. de lejía de sosa 2 N y 50 ml de acetona, y son mezclados a 0-5°C., gota a gota, bajo agitación, con 2,7 g. de 3,4 metano-perhidro-indanil-5-isocianato. Se sigue agitando durante 3 horas, se diluye con agua y metanol, se separa por

28.8.68.



filtración del producto insoluble y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. La N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-clorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)urea que precipita, funde, después  
5 de recristalización a partir de metanol, a 196-198°C.

De manera análoga:

A partir de la 4-(beta- $\langle$ 3,4-diclorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 171 - 172°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,4-diclorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 197-199°C. (a partir de metanol y dimetilformamida),  
10

A partir de la 4-(beta- $\langle$ 3,5-dimetiltiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 176-177°C.) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3,5-dimetiltiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-2-il-urea de punto de fusión 184-185°C (a partir de metanol);  
15

A partir de la 4-(beta- $\langle$ 3-clorotiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 190-191°C.) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 3-clorotiofen-2-carbonamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-2-il-urea de punto de fusión 190-191°C. (a partir de metanol y dimetilformamida).  
20

A partir de la 4-(beta- $\langle$ 2-metoximetoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 169-170°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoximetoxibenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 163-164°C. (a partir de metanol);  
25

A partir de la 4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-fluorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 163-164°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-fluorobenzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 163-164°C. (a partir de metanol);  
30  
28.8.68.



robenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 167-169°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-fluorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 157-159°C. (a partir de metanol);

5 A partir de la 4-(beta-<2-etoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 147-148°C) se obtiene la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-etoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohepten-(2)-il-urea de punto de fusión 164-166°C. (a partir de metanol y dimetilformamida);

10 Análogamente al Ejemplo 5 se preparó la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-norcaran-7-il-urea de punto de fusión 158°C. (a partir de metanol y agua); a partir de la 4-(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 197°C.) se preparó la N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-metilbenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-norcaran-7-il-urea de punto de fusión 183°C. (a partir de metanol y agua); y a partir de la 4-(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonamida (punto de fusión 225°C) se preparó la N- $\overline{4}$ -(beta-<4-clorobenzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-norcaran-7-il-urea de punto de fusión 137°C. (a partir de metanol y agua).

EJEMPLO 6

25 N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea.

30 1 g. de N- $\overline{4}$ -(beta-<2-metoxi-5-cloro-benzamido>-etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-(4,7-metano-perhidro-indanil)-5)-tiourea (punto de fusión 137-139°C) es disuelto  
28.8.68.



en 100 ml. de metanol, al que se han añadido 10 ml. de dioxano. Se añaden 1,1 g. de óxido de mercurio y se agita durante 3 horas a 50-60°C. Después de separar por filtración el sulfuro de mercurio, se concentra en vacío. El N-4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-isoureametiléter, así obtenido, es suspendido en 20 ml. de dioxano y 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta durante 10 minutos sobre baño de vapor, se vierte en agua, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza a partir de metanol.

La N-4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea obtenida funde a 196-198°C.

15 EJEMPLO 7

N-4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea.

1 g. de N-4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-tiourea (punto de fusión 137-139°C.) es suspendido en 20 ml. de lejía de sosa 2N y es mezclado con 5 ml. de peróxido de hidrógeno al 5%.

Se calienta durante 15 minutos sobre baño de vapor, se enfría y se acidifica. Se obtiene un precipitado, que se filtra con succión y se lava con agua. La N-4-(beta- $\langle$ 2-metoxi-5-cloro-benzamido $\rangle$ -etil)-bencenosulfonil7-N'-(4,7-metano-perhidro-indanil-5)-urea así obtenida funde, después de recristalizar a partir de metanol y dioxano, a 196-198°C.

30  
28.8.68.

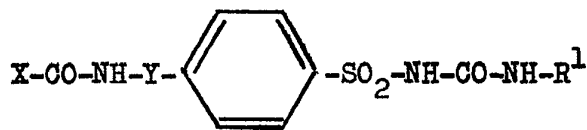




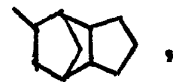
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si guientes:

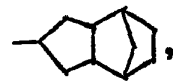
- 5 1.- Procedimiento para la preparación de benceno sulfonilureas de la fórmula:



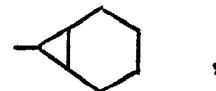
en la cual R<sup>1</sup> significa 4,7-endometilen-perhidroindan-5-ilo



que puede estar sustituido en la posición 6 por cloro,  
10 4,7-endometilen-perhidroindan-2-ilo



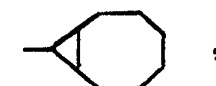
2,6-endometilen-cicloheptilo, 4,4-dimetil-Delta<sup>2</sup>-ciclohe-  
xenilo, Delta<sup>2</sup>-ciclopentenilo, Delta<sup>2</sup>-cicloheptenilo,  
Delta<sup>2</sup>-ciclooctenilo, norcaran-7-ilo



biciclo [5,1,0]octilo-(8)



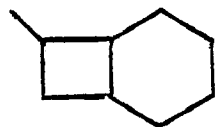
biciclo [6,1,0]nonil-(9)



15  
28.10.69.

31001-1991  
MEXICO

biciclo [4,2,0]octil-(7)

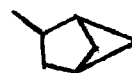


2,5-endo-ciclobutilen-(1,2)-ciclohexilo



5 metil-ciclopentilo, 3,3-dimetil-ciclopentilo, 3-etil-ciclopentilo, 3-ter-butyl-ciclopentilo, 2-cloro-ciclopentilo, Delta<sup>2</sup>-ciclopentenil-metilo,

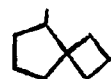
biciclo [2,1,1]hexil-(2)



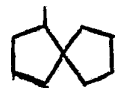
espiro-(2-ciclopropan-pentilo)



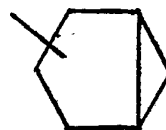
espiro-(2-ciclobutan-pentilo)



espiro-(2-ciclopentan-pentilo)



10 ciclopropilo, ciclobutilo, 5-metil-Delta<sup>2</sup>-ciclohexenilo, biciclo [3,1,0]hexilo

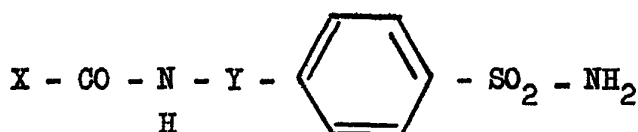


X significa (a) un radical fenilo, que lleva en cualquier lugar los siguientes sustituyentes Z y Z', pudiendo ser Z y Z' iguales o distintas; Z es hidrógeno, halógeno, alco-

14  
28.10.69.



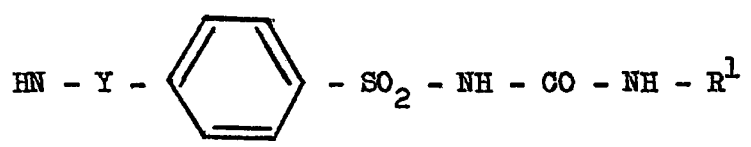
hilo, alcoxi, alquenoxi, alcoxi-alcoxi, fenalcoxi de bajo peso molecular, acilo de bajo peso molecular, benzoilo, trifluorometilo, hidroxilo; Z' es -CN; -NO<sub>2</sub>; hidrógeno; halógeno; alcohilo, alcoxi, alcoxi-alcoxi de bajo peso molecular o hidroxilo; o (b) un radical tiofeno, que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces por alcohilo, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alquenoxi, fenilalcoxi de bajo peso molecular o halógeno; prefiriéndose el significado de X indicado en (a); Y significa uno de los grupos -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- ó -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, caracterizado por que a) se hacen reaccionar isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, halogenuros de ácido carbámico, ureas, semicarbazidas o semicarbazonas, de bencenosulfonilo, todos sustituidos con el grupo X-CO-NH-Y-, con aminas R<sup>1</sup>-sustituidas o eventualmente con sus sales, o por que b) se hacen reaccionar bencenosulfonamidas de la fórmula



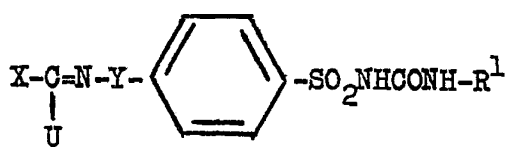
o sus sales, con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas, R<sup>1</sup>-sustituidos, o por que c) se hidrolizan éteres de isourea, éteres de isotiourea, ésteres de isourea, ácidos parabánicos o amidinas de ácido halofórmico



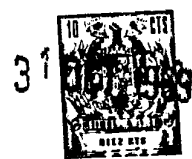
de bencenosulfonilo, correspondientemente sustituidos, o por que d) se cambia el átomo de azufre por un átomo de oxígeno en bencenosulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas, o por que e) se adiciona agua a carbodiimidias correspondientemente sustituidas, o por que f) se oxidan correspondientes bencenosulfinil- o bencenosulfenil-ureas, o por que g) se introduce en bencenosulfonil-ureas de la fórmula



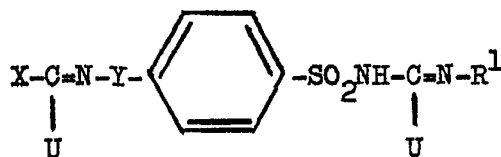
por acilación el radical X-CO-, eventualmente de manera escalonada, o por que h) se hacen reaccionar halogenuros de bencenosulfonilo correspondientemente sustituidos con ureas R<sup>1</sup>-sustituidas o sus sales alcalinas, o por que i) se hacen reaccionar halogenuros de ácido bencenosulfínico correspondientemente sustituidos o, en presencia de agentes de condensación ácidos, también ácidos bencenosulfínicos correspondientemente sustituidos o sus sales alcalinas, con hidroxureas, cuyo grupo NH<sub>2</sub> está sustituido por R<sup>1</sup>, o por que k) se cambia el átomo de azufre o los átomos de azufre por un átomo de oxígeno o por átomos de oxígeno en tioamidoalcoholbencenosulfonil-ureas o -tioureas correspondientemente sustituidas, o por que l) se saponifican compuestos de la fórmula



28.10.69.



o sus derivados de ácido parabánico o compuestos de la fórmula



en que U significa en cada caso uno de los grupos -O-alco  
hilo de bajo peso molecular, -S-alcoholo de bajo peso mo-  
5 lecular o halógeno (preferiblemente cloro), o por que m)  
se hidrogenan correspondientes bencenosulfonilureas, que  
contienen enlaces insaturados en la molécula; y se trata  
a los productos de reacción eventualmente con agentes al-  
calinos para la formación de sales.

10 2.- Procedimiento para la producción de pre-  
parados farmacéuticos activos para disminuir el azúcar  
en la sangre, apropiados para el tratamiento oral de Dia-  
betes mellitus, caracterizado por que se lleva a benceno-  
sulfonilureas de la fórmula reproducida en la reivindica-  
15 ción 1 o sus sales no tóxicas, eventualmente en mezcla con  
materiales de vehículo farmacéuticamente usuales, a una  
forma de administración farmacéutica apropiada.

3.- Procedimiento para la preparación de ben-  
cenosulfonilureas.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y para los fines que se han especificado.

28.10.69.



Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 OCT. 1969

P. A.

*[Handwritten signature]*  
\_\_\_\_\_  
P. A.

G.D.S.  
28.10.69.