

417459

=1



P.- 55.057

Hoe 72/F243

FC-7-7-75

Int. Cl.: <u>C07c</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar **417459** PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCENOSULFO-
NILUREAS"

(Clase Internacional C07c, C07d)

17-7-73

- 1 -

POOR
QUALITY

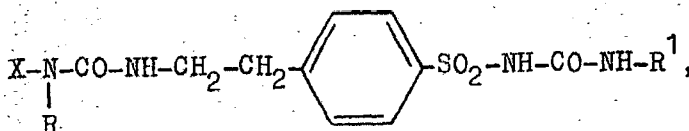
417459



Objeto del invento son sulfonilureas de la

fórmula

5



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

En la fórmula

15 X significa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos metilo y/o condensado con benceno, el cual además de un átomo de nitrógeno puede contener otro átomo de nitrógeno adicional, un átomo de oxígeno o de azufre, y en posición contigua
20 al átomo de nitrógeno está unido con la parte restante de la molécula;

R significa un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono;

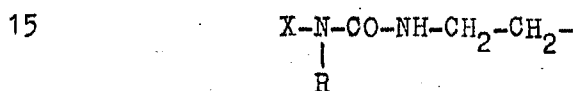
R¹ significa alcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo, alcoholocicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, ci-
25



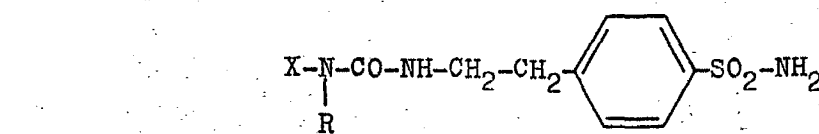
5 cloalquenilo, alcoholcicloalquenilo en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo.

Objeto del invento son además procedimientos para la preparación de estas sulfonilureas. Estos es tán caracterizados porque

10 a) bencenosulfonil-isocianatos, - ésteres de ácido carbámico, tiol-ésteres de ácido carbámico, - ureas, - semicarbazidas o -semicarbazonas sustituidas en posición 4 con el grupo



20 son hechos reaccionar con una amina $\text{R}^1\text{-NH}_2$ o con sus sales, o sulfonamidas de la fórmula



417459

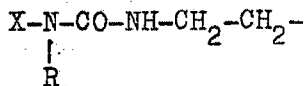


o sus sales son hechas reaccionar con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, tiol-ésteres de ácido carbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas sustituidos con R¹;

5 b) se desdoblan bencenosulfonil-isoureaéteres, -tioureaéteres, -ácidos parabánicos o amidinas de ácido halofórmico adecuadamente sustituidos;

c) se reemplaza por oxígeno el átomo de azufre en bencenosulfoniltioureas sustituidas

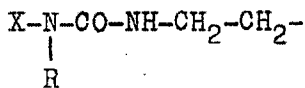
10



15

d) se hace reaccionar por adición agua con bencenosulfonilcarbodiimidas sustituidas adecuadas

20



25

e) se oxidan correspondientes bencenosulfinilureas o bencenosulfenilureas;

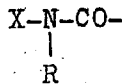
417459

=1



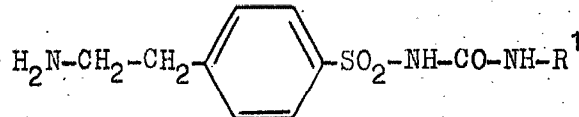
f) se introduce eventualmente de modo escalonado el radical

5



en bencenosulfonilureas de la fórmula

10



15

g) se hacen reaccionar halogenuros de bencenosulfonilo adecuadamente sustituidos con ureas sustituidas con R¹ o con sus sales de metal alcalino o se hacen reaccionar halogenuros de ácido bencenosulfínico adecuadamente sustituidos o, en presencia de agentes de condensación ácidos, también ácidos sulfínicos adecuadamente sustituidos o sus sales de metal alcalino, con N-R¹-N'-hidroxi-urea; y los productos de reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

25

17-7-73

- 5 -

417459



Los ésteres de ácido carbámico o tiolésteres de ácido carbámico de bencenosulfonilo citados pueden tener en el componente alcohólico un radical alcoholo o un radical arilo o también un radical heterocíclico. Dado que este radical es separado durante la reacción, su constitución química no tiene ninguna influencia sobre el carácter del producto final y por lo tanto puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Lo mismo ocurre con los ésteres de ácido carbámico sustituidos con N-R¹ o con los correspondientes tiolésteres de ácido carbámico.

En calidad de halogenuros de ácido carbámico son apropiados en primer término los cloruros.

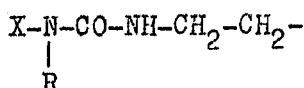
Las bencenosulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida del procedimiento pueden estar sin sustituir o sustituidas una vez o especialmente dos veces en el lado de la molécula de urea opuesto al grupo sulfonilo. Dado que estos sustituyentes son separados durante la reacción con aminas, su carácter puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilureas sustituidas por radicales alcoholo, arilo, acilo o heterocíclicos, pueden utilizarse también bencenosulfonilcarbamoilimidazoles y compuestos similares o bisbencenosulfonilureas, que junto a uno de los átomos de nitrógeno pueden llevar además un sustituyente

417459



adicional, por ejemplo metilo. Por ejemplo, se puede tra-
 tar tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o también N-bence-
 nosulfonil-N'-acilureas con aminos sustituidas con R¹ y
 luego calentar las sales obtenidas a temperaturas eleva-
 5 das, especialmente a las superiores a 100°C.

Además de ello es posible partir de ureas
 sustituidas con R¹ o de las ureas sustituidas con R¹ que
 en el átomo de nitrógeno libre están sustituidas además
 una o especialmente dos veces, y hacer reaccionar éstas
 10 con bencenosulfonamidas sustituidas en posición 4 con



15

En calidad de tales sustancias de partida entran en con-
 sideración, por ejemplo, N-ciclohexil-urea, las corres-
 pondientes N'-acetil-, N'-nitro-N'-ciclohexil-, N',N'-di-
 20 fenil- (pudiendo los dos radicales fenilo también estar
 sustituidos así como unidos entre sí directamente o tam-
 bién a través de un miembro de puente tal como -CH₂-,
 -NH-, -O-, o -S-), N'-metil-N'-fenil-, N',N'-díciclohe-
 xil-ureas así como también ciclohexil-carbamoylidazo-
 25 les, -pirazoles o -triazoles así como también aquellos

17-7-73

- 7 -

417459



de los compuestos citados que en lugar del ciclohexilo pueden llevar otros sustituyentes que se encuentren dentro de la definición de R¹.

5 El desdoblamiento de los bencenosulfonil-
-ácidos parabánicos, -isoureaéteres, -isotioureaéteres,
o -amidinas de ácido halofórmico citados como sustancias de partida se efectúa convenientemente mediante hidrólisis alcalina. Los isoureaéteres pueden ser desdoblados con buen éxito también en un medio ácido.

10 El reemplazamiento por un átomo de oxígeno del átomo de azufre en la agrupación de urea de bencenosulfoniltioureas adecuadamente sustituidas puede llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo con ayuda de óxidos o sales de metales pesados, o también utilizando agen
15 tes oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, ácido nitroso o permanganatos.

Las tioureas pueden también ser desulfuradas por tratamiento con fosgeno o pentacloruro de fósforo. Las amidinas de ácido clorofórmico o carbodiimidias
20 obtenidas como etapa intermedia pueden ser transformadas en las bencenosulfonilureas mediante medidas apropiadas, tales como saponificación o reacción por adición de agua.

Carbodiimidias, con las que se hace reaccionar por adición agua de modo correspondiente al procedimiento d), pueden obtenerse por ejemplo a partir de tiou
25

417459



reas adecuadamente sustituidas.

Las formas de realización del procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser hechas variar ampliamente en general en lo que se refiere a las condiciones de reacción y pueden ser acomodadas a las correspondientes circunstancias. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia o en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Dependiendo del carácter de las sustancias de partida, uno u otro de los procedimientos descritos puede proporcionar en casos particulares una bencenosulfonilurea individual deseada sólo con pequeños rendimientos o puede no ser apropiado para la síntesis de la misma. En tales casos, que aparecen de modo relativamente raro, no plantea ninguna dificultad para el técnico en la materia el sintetizar el producto deseado según otro de los modos de procedimiento que se han descrito.

El efecto de disminución del azúcar en la sangre de las bencenosulfonilureas descritas puede ser comprobado administrándolas en el pienso como compuestos libres o en forma de las sales sódicas, en dosis de 10 mg/kg, a conejos alimentados de modo normal y determinando el índice de azúcar en la sangre de acuerdo con el conocido método de Hagedorn-Jensen o con un autoana-

417459



lizador a lo largo de una duración más larga.

En la siguiente Tabla se comparan las actividades de disminución del azúcar en la sangre de algunos compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento.

Tabla

Disminución del azúcar en la sangre en un conejo en % después de administración por vía p.o. de 10 mg/kg de los siguientes compuestos tras ... horas.

- 10 N-[4-(β-N'-metil-N'-2-piridilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea (compuesto I).
- N-[4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea (compuesto II).
- 15 N-[4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclopentilurea (compuesto III).

Compuesto	1	3	6	24	48	72
20 I	45	41	44	40	17	0
II	43	35	29	49	18	0
III	23	12	25	31	19	0

Las bencenosulfonilureas descritas deben servir preferiblemente para la producción de preparados

417459



administrables por vía oral con actividad de disminución del azúcar en la sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus, o pueden ser aplicadas como tales o en forma de sus sales o en presencia de sustancias, que conducen a una formación de sales. Para la formación de sales puede hacerse uso por ejemplo de agentes alcalinos tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

En calidad de preparados medicinales entran en consideración preferiblemente tabletas, las cuales, además de los productos del procedimiento, contienen las sustancias excipientes y auxiliares usuales tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto o estearato de magnesio.

Un preparado que contiene las bencenosulfonilureas descritas en calidad de sustancia activa, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin aditivos, es llevado convenientemente a una forma adecuadamente dosificada. Como dosis se ha de escoger en tal caso una que esté acomodada a la actividad de la bencenosulfonilurea utilizada y al efecto deseado. Convenientemente la dosificación por unidad es de aproximadamente 1 a 100 mg, preferiblemente de 5 a 20 mg, pero pueden utilizarse también unidades de dosificación que se encuentren por encima o por debajo de estos valores, que eventualmente

417459



han de ser divididas o multiplicadas antes de la administración.

5 Las sulfonilureas de acuerdo con el invento pueden ser empleadas para el tratamiento de la Diabetes mellitus tanto por si solas como también en combinación con otros agentes antidiabéticos orales. En calidad de tales entran en consideración no solamente sulfonilureas que disminuyen el azúcar en la sangre sino también otros compuestos de constitución química diferente tales como por ejemplo biguanidas, especialmente la feniletil-
10 -biguanida o la dimetil-biguanida.

Los siguientes Ejemplos muestran algunas de las numerosas variantes de procedimiento que pueden ser utilizadas para la síntesis de las sulfonilureas de
15 acuerdo con el invento. No obstante, no deben constituir ninguna limitación del objeto del invento.

Ejemplo 1.

20 N-[4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

a) 4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonamida

25

17-7-73

417459

= 1



76,5 g de 2-metilaminoquinoleína son mezclados con 39,5 g de piridina en 600 ml de benceno absoluto y son tratados con 49 g de fosgeno enfriando con hielo y agitando. Se agita ulteriormente durante 1 hora más, se filtra con succión la sal separada y se lava posteriormente bien con benceno. El producto filtrado es concentrado por evaporación, el residuo es recogido en 100 ml de acetona y, con agitación y enfriamiento con hielo, es añadido gota a gota a una mezcla que en 290 ml de agua contiene 0,36 moles de 4-(β -aminoetil)-bencenosulfonamida junto con 0,72 moles de acetato de sodio y había sido mezclada con 290 ml de acetona. Se agita ulteriormente durante aproximadamente 1 hora, se mezcla con agua, se filtra con succión y se recristaliza en etanol-dimetilformamida. El producto de reacción obtenido funde a 185 hasta 187°C.

b) N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea.

9,6 g de 4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-sulfonamida son puestos en ebullición en el refrigerante a reflujo, bajo agitación durante 2 horas, en 100 ml de acetona con 5 g de carbonato de potasio molido. A continuación se añaden 3,1 g de isocianato de ciclohexilo y se pone en ebullición con agitación durante

417459



6 horas más en el refrigerante a reflujo. Después de esto se evapora la acetona, se trata el residuo con agua bajo calentamiento, se filtra la solución y se acidifica el producto filtrado. El precipitado separado es filtrado con succión y recristalizado en etanol-dimetilformamida. La N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-ciclohexilurea obtenida funde a 185 hasta 187°C.

- De manera análoga se obtienen
- 10 la N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 180 hasta 182°C (en etanol-dimetilformamida)
- la N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-isobutilurea de punto de fusión 165-167°C
- 15 (en etanol)
- la N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-(4-etilciclohexil)-urea de punto de fusión 169-171°C (en etanol)
- la N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-ciclohex-3-enil-urea de punto de fusión 181-
- 20 -183°C (en etanol-dimetilformamida)
- la N-4-(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil-N'-4,4-dimetilciclohexilurea de punto de fusión 170-172°C (en etanol).

25 De manera análoga, a partir de la 2-metila-



mino-4-metil-quinoleína, pasando por la 4-(β -N'-<4-metil-
-2-quinoleil>-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonamida de
punto de fusión 192-194°C, se obtienen:

5 la N-[4-(β -N'-<4-metil-2-quinoleil>-N'-metilureidoetil)-
-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea de punto de fusión
151-153°C (en etanol-dimetilformamida)

la N-[4-(β -N'-<4-metil-2-quinoleil>-N'-metilureidoetil)-
-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto
de fusión 158-160°C (en etanol-dimetilformamida).

10 la N-[4-(β -N'-<4-metil-2-quinoleil>-N'-metilureidoetil)-
-bencenosulfonil]-N'-butilurea de punto de fusión 168-
-170°C.

De manera análoga, a partir de la 2-etila-
minoquinoleína (preparada por calentamiento a 200°C de
15 2-cloroquinoleína con solución de etilamina), pasando por
la 4-(β -N'-etil-N'-2-quinoleilureidoetil)-bencenosulfo-
namida de punto de fusión 197-199°C se obtienen

20 la N-[4-(β -N'-etil-N'-2-quinoleilureidoetil)-bencenosul-
fonil]-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 175-177°C
(en etanol-dimetilformamida)

la N-[4-(β -N'-etil-N'-2-quinoleilureidoetil)-bencenosul-
fonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 161-
-163°C (en etanol).

25 De manera análoga, a partir de la 2-propila-
minoquinoleína, pasando por la 4-(β -N'-2-quinoleil-N'-

417459



- propilureidoetil)-bencenosulfonamida de punto de fusión 189-191°C se obtienen
- 5 la N-[4-(β-N'-2-quinoleil-N'-propilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 181-183°C (en etanol)
- la N-[4-(β-N'-2-quinoleil-N'-propilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 148-150°C (en etanol)
- 10 la N-[4-(β-N'-2-quinoleil-N'-propilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-isobutilurea de punto de fusión 146-148°C (en agua-etanol).

- De manera análoga, a partir de la 2-metilaminopiridina, pasando por la 4-(β-N'-metil-N'-2-piridilureidoetil)-bencenosulfonamida de punto de fusión 177-
- 15 -178°C, se obtienen
- la N-[4-(β-N'-metil-N'-2-piridilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea de punto de fusión 167-169°C (en etanol-dimetilformamida)
- 20 la N-[4-(β-N'-metil-N'-2-piridilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 185-187°C (en etanol-dimetilformamida)
- la N-[4-(β-N'-metil-N'-2-piridilureidoetil)-bencenosulfonil]-N'-isobutilurea de punto de fusión 142-144°C (en etanol-agua).

25 De manera análoga, a partir de la 4,6-di-

417459



metil-2-metilaminopirimidina, pasando por la 4-(β -N'-
-<4,6-dimetil-2-pirimidinil>-N'-metilureidoetil)-ben-
cenosulfonamida de punto de fusión 176-178°C se obtie-
nen

5 la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-<4,6-dimetil-2-pirimidinil>-N'-metilurei-
doetil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea de punto de
fusión 176-178°C (en agua-etanol)

la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-<4,6-dimetil-2-pirimidinil>-N'-metilurei-
doetil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea de
10 punto de fusión 154-156°C (en etanol-agua)

la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-<4,6-dimetil-2-pirimidinil>-N'-metilurei-
doetil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-isobutilurea de punto de fu-
sión 136-137°C (en etanol-agua)

la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-<4,6-dimetil-2-pirimidinil>-N'-metilurei-
doetil)-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-(4-etilciclohexil)-urea de
15 punto de fusión 189-190°C (en etanol-dimetilformamida)

De manera análoga, a partir del 2-metila-
minobenzotiazol, pasando por la 4-(β -<N'-2-benzotiazolil-
-N'-metilureido>-etil)-bencenosulfonamida de punto de fu-
20 sión 184-186°C, se obtiene

la N- $\sqrt{4}$ -(β -<N'-2-benzotiazolil-N'-metilureido>-etil)-
-bencenosulfoni $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilurea de punto de fusión
144-146°C (en acetonitrilo).

De modo análogo a partir del 2-metilben-
25 zoxazol, pasando por la 4-(β -<N'-2-benzoxazolil-N'-me-

417459



tilureido>etil)-bencenosulfonamida de punto de fusión 202-204°C, se obtiene

la N-4-(β-N'-2-benzoxazolil-N'-metilureido>etil)-bencenosulfoni-7-N'-(4-metilciclohexil)-urea de punto de fusión 195-197°C (en etanol).

Ejemplo 2.

N-4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfoni-7-N'-ciclopentilurea

5,6 g de 4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfoni-éster metílico de ácido carbámico (punto de fusión 205 hasta 206°C, preparado a partir de 4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonamida y éster metílico de ácido clorofórmico) son calentados hasta moderada ebullición durante 1½ horas en el refrigerante descendente en 75 ml de dioxano junto con 1,1 g de ciclopentilamina. A continuación se separa el dioxano por evaporación bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en etanol-dimetilformamida. La N-4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfoni-7-N'-ciclopentilurea obtenida funde a 168-170°C.

De manera análoga se obtienen

la N-4-(β-N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosul-



- fonil $\overline{7}$ -N'-cicloheptilurea de punto de fusión 167-168°C
(en etanol-dimetilformamida)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosul
fonil $\overline{7}$ -N'-ciclopentilmetilurea de punto de fusión 157-
5 -159°C (en etanol)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
sulfoni $\overline{7}$ -N'-(4-isopropilciclohexil)-urea de punto de fu
sión 170-172°C (en etanol)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
10 sulfoni $\overline{7}$ -N'-(3-metilciclopentil)-urea de punto de fu-
sión 164-166°C (en etanol)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
sulfoni $\overline{7}$ -N'-n-propil-urea de punto de fusión 165-167°C
(en etanol)
- 15 la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
sulfoni $\overline{7}$ -N'-n-hexilurea de punto de fusión 151-153°C
(en etanol-agua)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
sulfoni $\overline{7}$ -N'-bencilurea de punto de fusión 170-172°C
20 (en etanol-dimetilformamida)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
sulfoni $\overline{7}$ -N'-nortricicililurea de punto de fusión 162-
-164°C (en etanol-agua)
- la N- $\overline{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-benceno-
25 sulfoni $\overline{7}$ -N'-ciclooctilurea de punto de fusión 176-178°C

417459



(en etanol-agua)

la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N'-metilureidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexilmetilurea de punto de fusión 163-165°C (en etanol-agua).

5 De modo análogo, a partir del 4-(β -N'-etil-N'-2-quinoleilureidoetil)-bencenosulfonil-éster metílico de ácido carbamídico de punto de fusión 175-177°C, se obtienen

10 la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-etil-N'-2-quinoleilureidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(biciclo $\sqrt{2.2.1}$ hept-2-il)-urea de punto de fusión 168-170°C (en etanol-agua)

la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-2-quinoleil-N-etilureidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(biciclo $\sqrt{2.2.1}$ hept 5-en-2-il)-urea de punto de fusión 164-166°C (en agua-etanol).

15 De modo análogo, a partir del 4-(β -N'-metil-N'-2-piridil-ureidoetil)-bencenosulfonil-éster metílico de ácido carbamídico de punto de fusión 164-165°C, se obtiene

20 la N- $\sqrt{4}$ -(β -N'-metil-N'-2-piridil-ureidoetil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-adamantilurea de punto de fusión 127-128°C (en etanol/agua).

Ejemplo 3.

25 N- $\sqrt{4}$ -(β -<N'-metil-N'-2-piridil-ureido>-etil)-bencenosul-

417459



fonil- γ -N'-ciclohexilurea.

5 g de N- γ -(β -<N'-metil-N'-2-piridil-urei
do>-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-tiourea (prepa-
5 rada por reacción de 4-(β -<N'-metil-N'-2-piridil-urei-
do>-etil)-bencenosulfonamida y ciclohexilisotiocianato
en solución acetónica en presencia de carbonato de pota-
sio (punto de fusión 143-145°C en metanol)) son disuel-
tos en 50 ml de lejía de sosa 1 N. Se agregan 5 ml de
10 H₂O₂ al 30% y se calienta durante 15 minutos sobre baño
de vapor. Después del enfriamiento la solución es acidi-
ficada. El precipitado separado es filtrado con succión
y recristalizado en etanol/dimetilformamida. La N'- γ -
-(β -<N'-metil-N'-2-piridil-ureido>-etil)-bencenosulfo-
15 nil- γ -N'-ciclohexil-urea obtenida funde a 167-169°C.

Ejemplo 4.

20 N- γ -(β -<N'-metil-N'-2-piridil-ureido>-etil)-bencenosul-
fonil- γ -N'-ciclohexil-urea

2,38 g de N- γ -(β -<N'-metil-N'-2-piridil-
-ureido>-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-tiourea
son disueltos en 100 ml de metanol. Se añaden 3 g de óxi-
25 do de mercurio y una pizca de carbonato de potasio y se

417459



5 agita, con simultáneo calentamiento a alrededor de 40°C, durante 6 horas. Se filtra con succión del sulfuro de mercurio formado y se concentra en vacío el producto filtrado. Se obtiene con muy buen rendimiento el N-4-(β-(N'-metil-N'-2-piridil-ureido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-isoureametiléter en forma de resina tenaz, que cristaliza al triturar. Punto de fusión: 117-118°C después de la recrystalización en isopropanol.

10 Una muestra del N-4-(β-(N'-metil-N'-2-piridil-ureido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-isoureametiléter así obtenido es cubierta con HCl concentrado. Se calienta sobre baño de vapor, se diluye con agua, se alcaliniza con amoníaco diluido y se filtra. Por acidificación con ácido acético se obtiene finalmente un precipitado de N-4-(β-(N'-metil-N'-2-piridil-ureido)-etil)-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea. La sustancia, después de la recrystalización en dimetilformamida/etanol, funde a 167-169°C.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 7 de Agosto de 1.972, bajo el Nº P 22 38 870.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

17-7-73

- 22 -

417459



5

REIVINDICACIONES

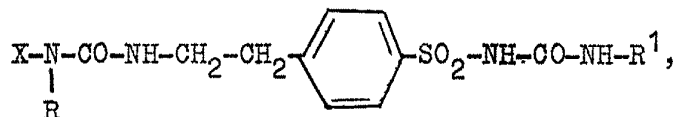
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonilureas de la fórmula

20



25

en la cual X significa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos metilo y/o condensado con benceno, el cual además de un átomo de nitrógeno puede contener otro átomo de

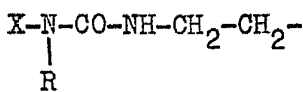
12.5.75

- 23 -

417459



5 nitrógeno, un átomo de oxígeno o de azufre, y en posición contigua al átomo de nitrógeno está unido con la parte restante de la molécula; R significa un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; R¹ significa alcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcohilo, alcohilcicloalcohilo, cicloalcoholalcohilo, cicloalqueni-
10 lo, alcohilcicloalqueni-
 lo, alcohilcicloalqueni-
 lo en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, ciclohexinilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bicicloheptilmetilo,
15 bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo; así como de sus sales, caracterizado porque a) se hacen reaccionar bencenosulfonil-isocianatos, -ésteres de ácido carbámico, -tiol-ésteres de ácido carbámico, -ureas, -semicarbazidas o -semicarbazonas sustituidas en posición 4 con el grupo



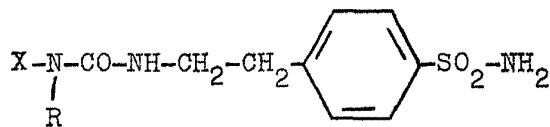
20 con una amina R¹-NH₂ o con sus sales, o se hacen reaccionar sulfonamidas de la fórmula

25

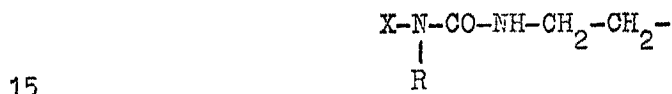
12.5.75

417459

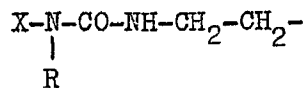
20 MAY 1976



5 o sus sales, con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, tiol-ésteres de ácido carbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas sustituidas con R¹; b) se desdoblan bencenosulfonil-isoureaéteres, -tioureaéteres, -ácidos parabánicos o -amidinas de ácido halofórmico
10 adecuadamente sustituidos; c) se reemplaza por oxígeno el átomo de azufre en bencenosulfonilureas sustituidas



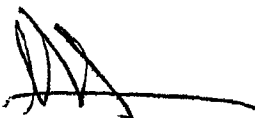
d) se hace reaccionar por adición agua con correspondientes bencenosulfonilcarbodiimidias sustituidas
20



25 e) se oxidan correspondientes bencenosulfonilureas o

12.5.75

- 25 -

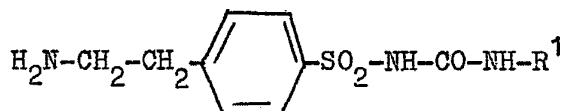


417459



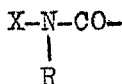
bencenosulfenilureas; f) en bencenosulfonilureas de la fórmula

5



se introduce eventualmente de modo escalonado el radical

10



15

g) se hacen reaccionar halogenuros de bencenosulfonilo adecuadamente sustituidos con ureas sustituidas con R¹ o con sus sales de metal alcalino, o se hacen reaccionar halogenuros de ácido bencenosulfínico adecuadamente sustituidos o, en presencia de agentes de condensación ácidos, también ácidos sulfínicos adecuadamente sustituidos o sus sales de metal alcalino, con N-R¹-N'-hidroxi-urea; y los productos de reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

25

12.5.75

417459



2ª.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonilureas.

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

5

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 MAYO 1975'

P.A.

Alberio de Elzouru

Por Fomentar.

12.5.75
IAG/