



P.- 55.923
Hoe 72/F 359

420557

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: 07c

F.C. 27-10-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alema-
na

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENOSUL-
FONILUREAS"

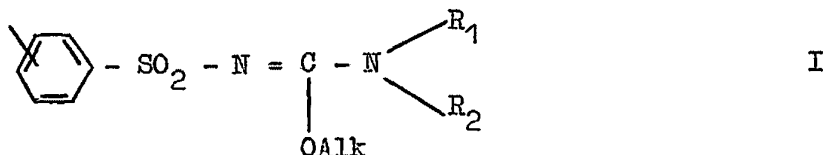
(Clase Internacional 07c)

3.11.73.

420557

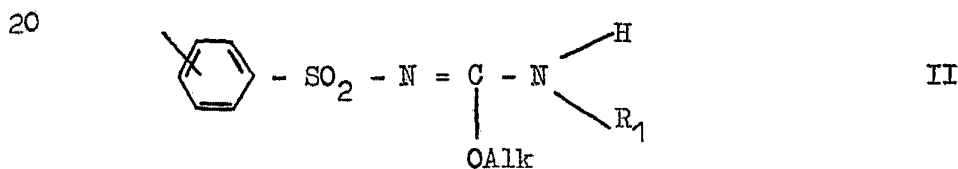


Las bencenosulfonilureas pueden ser preparadas de acuerdo con diferentes métodos. Un método conocido desde hace largo tiempo consiste en que se trata con hidrácidos halogenados a bencenosulfonilisoureaéteres, por ejemplo los que tienen la fórmula general I



en que R_1 y R_2 significan hidrógeno, radicales alcoholo, arilo o aralcoholo, Alk significa un grupo alcoholo o aralcoholo, con separación de halógenoalcoholo (memoria de patente alemana 741.533).

Los bencenosulfonilisoureaéteres se obtienen por reacción de cloruros de ácidos bencenosulfónicos con correspondientes isoureaéteres. Posteriormente se ha encontrado que los bencenosulfonilisoureaéteres de la fórmula general II



(acerca del significado de los sustituyentes véase más arriba) también pueden ser transformados por hidrólisis

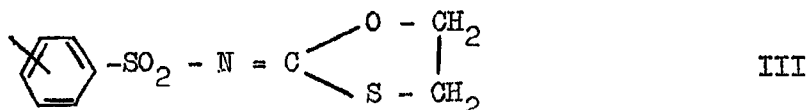
3.11.73

420557

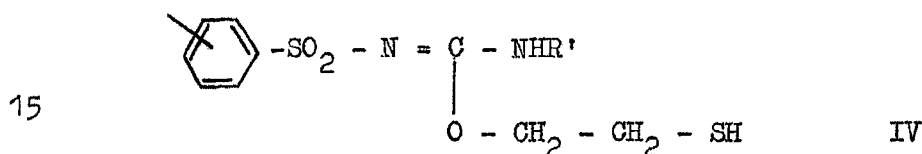


alcalina en correspondientes bencenosulfonilureas (patente japonesa 272.556).

Otro procedimiento oportuno para la preparación de bencenosulfonilureas parte de 2-arilsulfonilimino-1,3-oxatíolanos (III)



los cuales son desdoblados con diferentes aminas pasando por la etapa intermedia de un bencenosulfonilmercaptoetilisoureaéter (IV)



para formar bencenosulfonilureas.

En este caso la amina reacciona con el producto de fórmula IV con formación de un ión mercaptida fuertemente nucleófilo, después de lo cual se inicia descomposición (Seigo Suzue y Tutomu Irikuro, *Chemisches und Pharmazeutisches Bulletin*, volumen 17, No 8 (1969), DOS 1.668.339).

Se ha encontrado ahora que se pueden desdoblar de manera enteramente general bencenosulfonili-

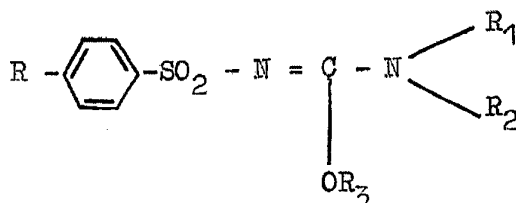
25
3.11.73.

420557



soureaéteres de la fórmula V

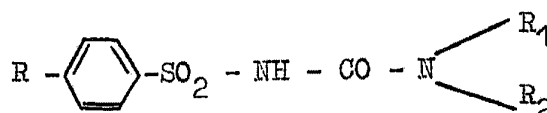
5



V

por tratamiento con bases orgánicas para formar benceno sulfonilureas de la fórmula

10



15

En las fórmulas:

R significa alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, NH_2 , CF_3 , acetilo o un grupo acilaminoalcoholo, en donde acilo representa el radical de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico, o el radical de un ácido carbámico, y el grupo alcoholo posee 1 a 4 átomos de carbono;

20

R_1 significa alcoholo inferior, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo y cicloalquenilo, que pueden estar sustituidos con un grupo alcoholo o alcoxi inferior, además un radical policíclico, que puede estar unido

25
3.11.73.



do con el átomo de nitrógeno a través de un grupo alcoholilo inferior;

5 R_2 significa H o juntamente con R_1 y el átomo de N contiguo forma parte de un anillo de 5 a 7 miembros, que eventualmente está sustituido con un grupo endoalcoholileno o por un grupo alcoholilo inferior;

R_3 significa alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono.

10 En las definiciones precedentes y en las que siguen un alcoholilo inferior o un alcoxi inferior siempre representa un radical que tiene 1 a 4 átomos de C en cadena recta o ramificada, y acilo representa un radical de ácido orgánico.

15 Como bases orgánicas en el sentido del invento se entienden aminas primarias, secundarias y terciarias así como derivados de metal alcalino de compuestos orgánicos débilmente ácidos.

Como ejemplos de los sustituyentes R se citarán:

20 CH_3- , $Cl-$, CH_3O- , NH_2- , CH_3CO y el grupo acilaminoalcoholilo, en donde el grupo alcoholilo representa preferiblemente un grupo dimetileno de la fórmula $-CH_2-CH_2-$. Por consiguiente, en calidad de grupos acilaminoalcoholilo entran en consideración por ejemplo:

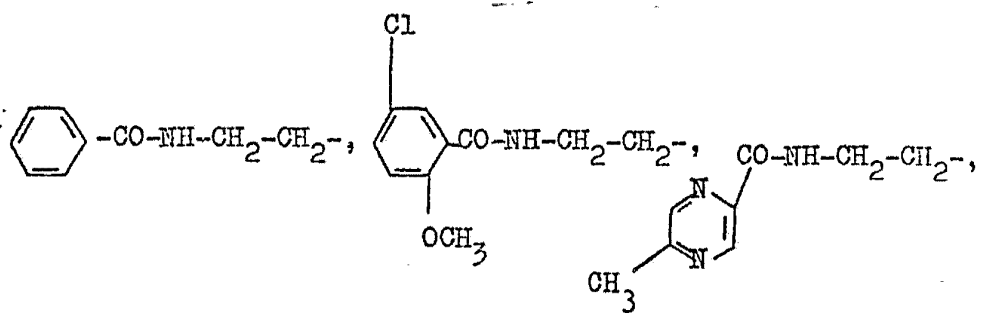
25 $CH_3-CO-NH-CH_2-CH_2-$,

3.11.73.

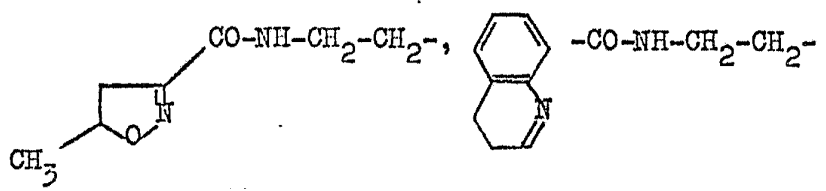
420557



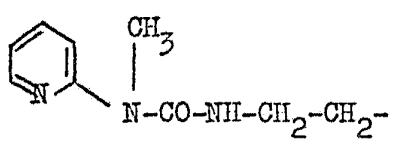
5



10

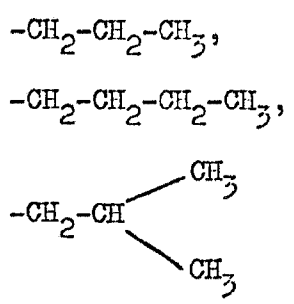


15



De los significados que entran en consideración para el sustituyente R₁ se citarán a modo de ejemplo:

20

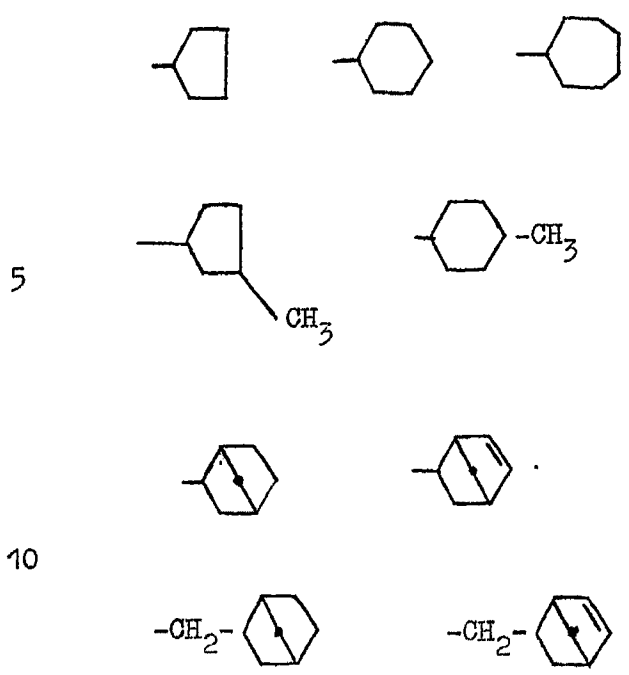


25

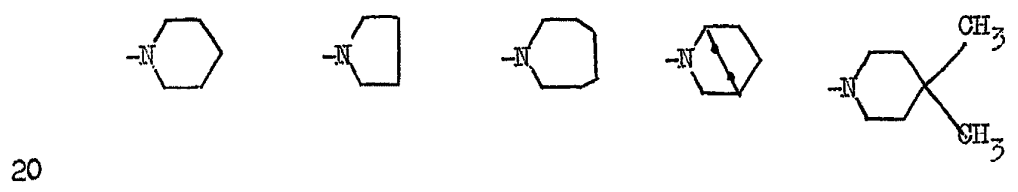
3.11.73.

420557

15
101
1973



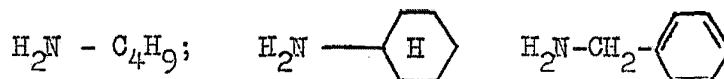
15 En calidad de anillos heterocíclicos, que puede formar R_2 con R_1 y el átomo de nitrógeno contigüo, se citarán a modo de ejemplo:



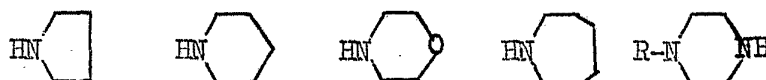
En calidad de aminas pueden actuar en el desdoblamiento de isoureaéteres: aminas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas primarias de bajo peso molecular, y aminas secundarias, tales como por ejemplo

3.11.73.

420557



5



10

15

prefiriéndose las aminas cíclicas. Como aminas terciarias entran en consideración, por ejemplo, trialcohaminas de bajo peso molecular, tales como por ejemplo trietilamina y aminas cíclicas tales como por ejemplo N-etilpiperidina. En calidad de compuestos orgánicos débilmente ácidos son apropiados especialmente ácidos carboxílicos, tales como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico o ácido benzoico, fenol, sulfonamidas y compuestos CH-ácidos, tales como por ejemplo éster etílico de ácido acetoacético.

Este descubrimiento es sorprendente:

20

De acuerdo con los datos bibliográficos (solicitud de patente holandesa 6500013, Chem. Abstr. 64, 2.007 (1966)), por medio de reacción de N-bencil-N'-metilisoureametiléteres con metilamina se obtiene 1-bencil-2,3-dimetilguanidina. Por consiguiente, en la correspondiente reacción de bencenosulfonilisoureaéteres con aminas hubiera sido de esperar la formación de bencenosulfonilguanidinas.

25

3.11.73.

420557



De acuerdo con Robert F. Meyer, Journ.
Org. Chemistry 28, página 2902 (1963), a partir de para-
-tolilsulfonilimidoetilcarbonato y pirrolidina en la
proporción molar 1:2 sólo se obtiene N-4-metilbenceno-
5 sulfonil7-N'-N'-tetrametilenisoureaetiléter.

El procedimiento de acuerdo con el inven-
to es también inesperado teniendo en cuenta la reacción
de acuerdo con Seigo Suzue y Tutomo Irikura. En este ca
so se presentan condiciones especiales. Tal como ya se
10 ha indicado, la amina reacciona aquí con un compuesto
especial, a saber con un ión mercaptida fuertemente nu-
cleófilo, que se descompone en sulfuro de etileno y sul-
fonilurea.

Es sorprendente además el hecho de que la
15 reacción de bencenosulfonilisoureaéteres de la fórmula
V transcurra, especialmente con aminas cíclicas secunda-
rias, con extraordinaria facilidad, de manera moderada
y con muy buenos rendimientos. Así, por ejemplo, la
reacción con piperidina puede efectuarse de manera sen-
20 cilla disolviendo el N-4-metil-bencenosulfonil-N'-ciclo-
hexil-isourea-metil-éter en piperidina anhidra y dejan-
do reposar la solución durante la noche. Después de di-
luir con agua y de acidificar se obtiene inmediatamente
un producto cristalizado de N-4-metilbencenosulfonil-N'-
25 ciclohexilurea con un rendimiento casi cuantitativo.

3.11.73.

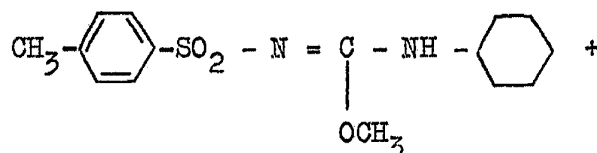
420557



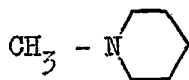
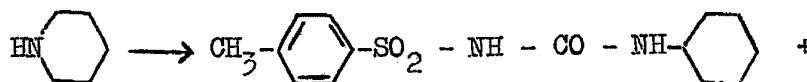
No obstante, puede llegarse también al mismo resultado si se calientan los componentes de reacción durante corto tiempo sobre baño de vapor.

5 El hecho de que la reacción constituye un procedimiento nuevo se desprende del hecho de que, por ejemplo, en el caso de la reacción de N-4-metil-benceno sulfonil-N'-ciclohexil-isourea-metil-éter con piperidina se podía comprobar la formación (casi cuantitativa) de una base terciaria (N-metilpiperidina).

10



15



20

Por ejemplo ha tenido lugar una transmetilación.

25

La reacción reivindicada puede llevarse a cabo sin disolvente especial con un exceso de base orgánica, pero también ayudándose de disolventes, prefiriéndose los que son miscibles con agua, tales como alcohol,

3.11.73.

420557



dioxano, dimetilformamida, etc. En calidad de temperaturas de reacción entran en consideración temperaturas entre la temperatura ambiente y alrededor de 150°C.

5 A diferencia del desdoblamiento de sulfonilisoureaéteres con HCl concentrado de acuerdo con Haack (memoria de patente alemana 741.533) el procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo técnicamente con facilidad, en contra de lo cual la manipulación de mayores cantidades de los citados isoureaéteres con ácido clorhídrico concentrado no debía ser técnicamente ventajosa.

Los productos del procedimiento encuentran utilización en calidad de fármacos para disminuir el nivel de azúcar en la sangre.

15 Ejemplo 1

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

1,0 g de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-isoureametiléter, p. de f. 114 a 115°C (en isopropanol), son disueltos en 10 ml de piperidina anhidra. Se deja reposar durante 2 días. Sin detrimento de una formación de cristales observada al agitar, (sal de piperidina de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea) se diluye con agua y acidifica la solución obtenida. Se obtiene, en rendimiento casi cuantitativo, un precipitado cristalino de N-(4-metil-bencenosulfonil)-

25
3.11.73.

420557



5 -N'-ciclohexilurea. Después de filtrar con succión, lavar con agua y secar, el producto es recristalizado en metanol. P. de f. 172 a 173°C. Se llega al mismo producto también, en rendimiento casi cuantitativo, si los citados componentes de reacción se calientan durante 30 minutos sobre baño de vapor y se trata a continuación del modo descrito la solución de reacción enfriada.

10 De manera análoga, a partir de N-4-metil-bencenosulfonil-N'-n-butyl-isoureametiléter (p. de f. 79°C) y piperidina, se obtiene N-4-metil-bencenosulfonil-N'-n-butyl-urea de p. de f. 127 a 129°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 2

N-4-metil-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea

15 3,1 g de N-4-metil-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-isourea-metil-éter (1/100 moles) con 4,3 g de piperidina absoluta (5/100 moles) son calentados durante corto tiempo sobre baño de vapor. La solución obtenida se deja reposar durante la noche. Se inicia una
20 separación de cristales. Se calienta nuevamente sobre el baño de vapor, se disuelve en agua el producto recristalizado y se trata con ácido clorhídrico diluido. La N-4-metil-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea resultante es separada del producto filtrado (I) mediante filtración con succión. Por medio de disolución en amoníaco

25
3.11.73.

1420557



co acuoso diluído, nueva precipitación con ácido diluído, filtración con succión y secado, este compuesto se obtiene con rendimiento casi cuantitativo. (P. de f. después de la recristalización en metanol, 172 hasta 5 173°C).

El producto filtrado I es concentrado y el producto cristalizado obtenido es secado en el desecador con P_2O_5 . Por valoración con $HClO_4$ en ácido acético glacial con adición de acetato de Hg para la fijación de los iones Cl, se determinó en una muestra para el nitrógeno total en bases un valor de 8,54%, y para el nitrógeno en bases terciarias un valor de 1,58%; esto corresponde a 42,2% de piperidina (P. mol. 85), y 11,2% de N-metil-piperidina (P. mol. 99).

15

Ejemplo 3

N-[4-metil-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea

31 g de (1/10 moles) de N-[4-metil-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-isourea-metiléter son llevados a disolución por calentamiento sobre baño de vapor con 20 43 g (5/10 moles) de piperidina. Después de alrededor de 1 hora se observa separación de cristales. Se deja reposar durante la noche y luego se calienta durante corto tiempo sobre el baño de vapor. (Por medio de exprimido sobre arcilla y recristalización en acetato de 25 etilo se aísla una muestra del producto cristalizado de

420557



p. de f. 151 a 1520). La sustancia, de acuerdo con el punto de fusión y el punto de fusión mezclado, es idéntica a la sal de piperidina de la N-4-metil-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, obtenida por tratamiento de la urea con piperidina.

La cantidad principal de la carga es mezclada, agitando, con agua y ácido clorhídrico diluído hasta reacción ácida frente al reactivo Congo. Se filtra con succión el producto cristalizado, obtenido de este modo, de N-4-metil-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexil-urea, se lava con agua y se seca. El rendimiento de sustancia bruta es casi cuantitativo. Después de la recristalización en metanol, la sulfonilurea funde a 172 hasta 1730C.

La solución acuosa en ácido clorhídrico, obtenida después de aislamiento de la N-4-metil-bencenosulfonil-7-N'-ciclohexilurea, es concentrada. Se inicia separación de cristales. Mediante filtración con succión se aislan 11,5 g de clorhidrato de piperidina. Las aguas madres son mezcladas con lejía de sosa concentrada y se extrae repetidamente con éter. La solución en éter es secada con carbonato de potasio y es concentrada.

Mediante destilación se obtiene una mezcla de bases, pudiéndose comprobar en el espectrograma

3.11.73.

420557



de masas N-metil-piperidina junto con piperidina.

Ejemplo 4

N-4-metil-bencenosulfonil-N'-ciclohexil-urea

5 Una mezcla de 1 g de N-4-metil-benceno-
sulfonil-N'-ciclohexilisourea-metiléter y 10 ml de pi
rrolidina es calentada durante 30 minutos sobre el baño
de vapor. La solución obtenida es diluída con agua y
acidificada con ácido clorhídrico diluído. Mediante fil
10 tración con succión del producto cristalizado se aísla
con rendimiento casi cuantitativo N-4-metil-bencenosul
fonil-N'-ciclohexil-urea de punto de fusión 172 a 173°C
después de recristalización en metanol.

De modo análogo, a partir del mismo mate-
rial de partida se obtiene el mismo producto final, si
15 en lugar de pirrolidina se emplea N-bencil-piperazina
o ciclohexilamina.

Ejemplo 5

N-bencenosulfonil-N'-isobutil-urea.

20 Una mezcla de 1 g de N-bencenosulfonil-
-N'-isobutil-isourea-metiléter (p. de f. 75 a 76°C) y
10 ml de morfolina es calentada sobre baño de vapor du
rante 30 minutos. Se diluye con agua, se acidifica con
ácido clorhídrico diluído y el precipitado separado se
aisla mediante filtración con succión. La N-bencenosul
25 fonil-N'-isobutil-urea obtenida con muy buen rendimien
3.11.73.

420557



to funde a 132 hasta 133°C después de la recristalización en metanol.

5 De manera análoga se obtiene N-bencenosul-
fonil-N'-isobutilurea a partir del isoureaéter citado
al comienzo con utilización de piperidina en lugar de
morfolina. En lugar de calentar sobre el baño de vapor
los componentes de reacción, se puede dejar reposar su
mezcla durante algunos días a la temperatura ambiente y
aislar del modo citado la N-bencenosulfonil-N'-isobutil-
10 -urea resultante.

Ejemplo 6

N- $\overline{4}$ -(β -N'-metil-N'-2-piridil-ureidoetil)-bencenosulfo-
nil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea

15 1 g de N- $\overline{4}$ -(β -N'-metil-N'-2-piridil-ureido-
etil)-bencenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-isourea-metiléter
(p. de f. 117 a 118°C en isopropanol) es disuelto en 20
ml de piperidina anhidra. Tras reposar durante la noche
a la temperatura ambiente se diluye con agua y la solu-
ción obtenida se acidifica con ácido acético. El produc-
20 to precipitado es disuelto en amoníaco acuoso muy diluí-
do. Se acidifica nuevamente con ácido acético, y se
aisla la N- $\overline{4}$ -(β -N'-metil-N'-2-piridil-ureidoetil)-ben-
cenosulfonil $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea obtenida en rendimiento
casi cuantitativo, mediante filtración con succión. La
25 sustancia funde a 167 hasta 169°C después de la recrís-

3.11.73.

420557



5 cenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-urea, p. de f. 100 hasta 102°C como producto intermedio), y con utilización de morfolina (pasando por la sal de morfolina de la N- γ -(β -<5-cloro-2-metoxi-benzamido>-etil)-bencenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-urea).

Ejemplo 8

N- γ -metil-bencenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-urea

10 1 g de N- γ -metil-bencenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-isourea-metiléter, 5 g de piperazina y 5 ml de dimetilformamida son calentados sobre baño de vapor durante 1 hora.

15 Se diluye con agua y se acidifica la solución transparente. El precipitado obtenido es separado por filtración y disuelto en amoníaco diluido. Por acidificación con ácido clorhídrico diluido se obtiene, con excelente rendimiento, un precipitado de N- γ -metil-bencenosulfonil- γ -N'-ciclohexil-urea prácticamente pura.

20 Se filtra con succión y se seca. Tras recristalizar en metanol, el producto funde a 172 hasta 173°C.

Ejemplo 9

N- γ -cloro-bencenosulfonil- γ -N'-n-propil-urea (cloropropamida)

25 1,45 g de N- γ -cloro-bencenosulfonil- γ -N'-n-propil-isourea-metiléter (p. de f. 75 hasta 77°C en 3.11.73.



420557

isopropanol) son disueltos en 15 ml de piperidina. Se deja reposar durante 2 días a la temperatura ambiente. Por trituración se obtiene un producto cristalizado, que se filtra con succión y se lava ulteriormente con éter. P. de f. 137 a 139°C. Después de recristalización en acetato de etilo, p. de f. 137 a 139°C. Se trata de la sal de piperidina de la cloropropamida. (Identificación mediante punto de fusión y punto de fusión mezclado con una muestra de p. de f. 137 a 139°C, obtenida a partir de cloropropamida y piperidina). Se disuelve en agua la sal de piperidina de la cloropropamida obtenida. Por acidificación se obtiene, con muy buen rendimiento, N-(4-cloro-bencenosulfonyl)-N'-n-propil-urea de punto de fusión 129°C (en etanol acuoso).

15

Ejemplo 10

N-(4-metil-bencenosulfonyl)-N'-ciclohexil-urea

Una mezcla de 1 g de N-(4-metil-bencenosulfonyl)-N'-ciclohexil-isourea-etiléter (p. de f. 75 a 76°C, en etanol) y 10 ml de piperidina es calentada durante 2 horas sobre baño de vapor. Después de haber diluido con agua y de filtrar con adición de carbón, se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La N-(4-metil-bencenosulfonyl)-N'-ciclohexil-urea que precipita de este modo es filtrada con succión y después de la recristalización en metanol funde a 172 hasta 173°C.

25
3.11.73.

420557



Ejemplo 11

N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N',N'-tetrametilen-urea.

1 g de N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N',N'-
-tetrametilen-isourea-etiléter y 10 ml de pirrolidina
5 son calentados durante 30 minutos sobre baño de vapor.
Después de la dilución con agua y de la filtración se
acidifica con ácido clorhídrico diluído. La N- $\sqrt{4}$ -metil-
bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N',N'-tetrametilen-urea que se separa
gradualmente por cristalización es aislada por filtra-
10 ción y después de la recristalización en etanol funde a
212 hasta 214°C.

De manera análoga:

a partir de N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
-N',N'-pentametilen-isourea-etiléter con piperidina,
15 se obtiene la N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N',N'-penta-
metilen-urea de p. de f. 149 a 151°C (en metanol);

a partir de N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -
-N'-butil-isourea-etiléter con piperidina, se obtiene
la N- $\sqrt{4}$ -metil-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea de p. de
20 f. 127 a 129°C (en metanol).

Ejemplo 12

N- $\sqrt{4}$ -(β - \langle 5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido \rangle -etil)-
-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

1 g de N- $\sqrt{4}$ -(β - \langle 5-cloro-2-metil-benzoxa-
25 zol-7-carboxamido \rangle -etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-
3.11.73.

420557



-isourea-metiléter (p. de f. 119 a 121°C en isopropanol) es disuelto a 30°C en 10 ml de piperidina pura. Se deja reposar durante la noche y la solución se vierte sobre ácido acético diluido. Se obtiene, con rendimiento casi
5 cuantitativo, un precipitado de N-(4-(β-(5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea, que se disuelve en amoníaco acuoso muy diluido y precipita de nuevo por acidificación con ácido acético diluido. La sustancia funde a 195 has
10 ta 197°C después de filtrar con succión y recrystalizar en metanol.

Ejemplo 13

N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea.

1 g de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-isourea-metiléter y 10 ml de trietilamina abso
15 luta son calentados a ebullición bajo reflujo durante 4 horas. La amina en exceso es separada por destilación bajo presión reducida, el residuo es mezclado con ácido clorhídrico diluido y el producto no disuelto es fil
20 trado con succión. La N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea así obtenida es disuelta y precipitada de nuevo a partir de amoníaco acuoso diluido al 1%/ácido clorhídrico. Esta urea funde a 170-172°C después de la recrystalización en metanol.

3.11.73.

420557



Ejemplo 14

N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea.

0,5 g de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-
-ciclohexil-isourea-metiléter y 5 ml de N-etilpiperidi-
5 na son calentados sobre baño de vapor durante 4 horas.
Se elimina en vacío la amina en exceso, el residuo se
mezcla con ácido clorhídrico diluido y se filtra con
succión. La N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea
obtenida con buen rendimiento es disuelta y precipitada
10 de nuevo a partir de amoníaco acuoso diluido/ácido clor
hídrico diluido y se recristaliza en metanol. Esta urea
funde a 170-172°C.

Ejemplo 15

N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea.

15 0,5 g de N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-
ciclohexil-isourea-metiléter, 5 g de acetato de sodio
anhidro y 100 ml de DMF (Prosynth.) son calentados du-
rante 6 horas, sobre baño de vapor. La DMF es separada
por destilación en vacío, el residuo es tratado con
20 ácido clorhídrico diluido y el precipitado es filtrado
con succión. La mezcla de reacción es extraída, con
agitación, con amoníaco acuoso al 1%, el producto no
disuelto es separado por filtración y el producto fil-
trado es acidificado con ácido clorhídrico diluido. La
25 N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea precipita

3.11.73.

420557



da es filtrada con succión y recristalizada en metanol.

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 16

N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea.

5 0,5 g de N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ci
ciclohexil-isourea-metiléter, 3 g de benzoato sódico y
100 ml de dimetilformamida (Prosynth.) son calentados
durante 4 horas sobre baño de vapor. El disolvente es
separado por destilación en vacío, el residuo es trata-
10 do con ácido clorhídrico diluído, el producto no disuel
to es filtrado con succión, a continuación es tratado
con éter y es nuevamente filtrado con succión. La N-(4-
-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea así obtenida
es disuelta y precipitada de nuevo a partir de amoníaco
15 acuoso al 1%/ácido clorhídrico diluído. Esta urea funde
a 170-172°C después de la recristalización en metanol.

Ejemplo 17

N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea

20 1,5 g de N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ci
ciclohexil-isourea-metiléter y 0,97 g de para-toluensulfo
namida sódica son bien mezclados y calentados en baño
de aceite a 125°C durante 2 horas. La mezcla de reac-
ción, tras enfriar, es tratada con ácido clorhídrico di
luído y filtrada con succión. A continuación se extrae
25 por agitación con amoníaco acuoso al 1%, se separa por
3.11.73.

420557



filtración y el producto filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluído. La N-(4-metil-bencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea precipitada es filtrada con succión y recristalizada en metanol. Punto de fusión 170-172°C.

5

Ejemplo 18

N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea.

10

1,5 g de N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexil-isourea-metiléter y 0,6 g de fenolato sódico son bien mezclados y calentados en baño de aceite a 125°C durante 2 horas. La mezcla de reacción, tras enfriar, es tratada con ácido clorhídrico diluído y es filtrada con succión. A continuación se extrae por agitación con amoníaco acuoso al 1%, se separa por filtración, se acidifica el producto filtrado con ácido clorhídrico diluído y se filtra con succión.

15

La N-(4-metilbencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea obtenida con buen rendimiento es recristalizada en metanol y funde a 170-172°C.

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 21 de Noviembre de 1972, bajo el Nº P 22 56 979.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

3.11.73.

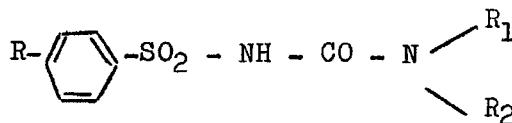
19 FEB 1974
420557



REIVINDICACIONES

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

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



10 en la cual: R significa alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, -NH₂, trifluorometilo, acetilo, o el grupo acilaminoalcoholo, en donde acilo significa el radical de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico, o el radical de un ácido carbámico y el grupo alcoholo posee 1 a 4 átomos de carbono; R₁ significa alcoholo inferior, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo y cicloalquenilo, que pueden estar sustituidos con un grupo alcoholo inferior o alcoxi inferior, o un radical policíclico, que puede estar unido con el átomo

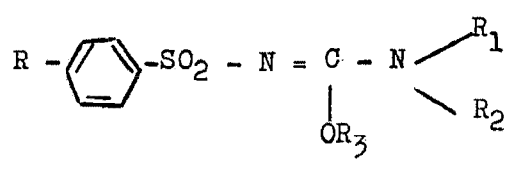
15

2-4-74

420557



5 mo de nitrógeno a través de un grupo alcoholo inferior; R₂ significa hidrógeno o juntamente con R₁ y el átomo de N contiguo significa un anillo de 5 a 7 miembros que eventualmente está sustituido con un grupo alcoholo inferior o un grupo endoalcoholeno, y sus sales, caracterizado porque se desdoblan con bases orgánicas bencenosulfonil-isoureaéteres de la fórmula



10 en donde R, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores y R₃ representa alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y los productos de reacción se aíslan o bien en forma de sales o bien en forma de ácidos libres.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de base orgánica se emplean aminas.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de bases orgánicas se emplean derivados de metal alcalino de compuestos orgánicos débilmente ácidos.

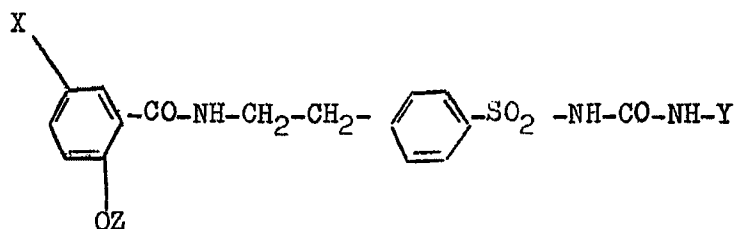
4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª.

2-4-74

420557



ciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se preparan acilaminoalcoholbencenosulfonilureas de la fórmula



5 en donde Z significa alcohol inferior, X significa halógeno, alcohol inferior o alcoxi inferior, e Y significa cicloalcohol con 5 a 8 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con alcohol inferior.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara la sal de piperidina de la N-[4-metil-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara la sal de piperidina de la N-[4-cloro-bencenosulfonil]-N'-n-propilurea.

20 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara la sal de piperidina de la N-[4-(β-5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil]-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación

420557

19



ción 1ª, caracterizado porque se prepara la sal de pirrolidina de la N-[4-(β-(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilurea.

5

9ª.- Procedimiento para la preparación de bencenosulfonilureas.

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

10

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

Madrid,

P.A.

2-4-74

- 28 -