



ESPAÑA

19 ES	11	444834	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 2	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 20 27 950.9	6-6-70	Rep.Fed.AL.
P 21 20 266.4	24-4-71	Rep.Fed.AL.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	Nº 418.120

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SEMICARBAZIDAS"
27 ENE. 1977
<b>CONCEDIDA</b>

71 SOLICITANTE (S)
HÖCHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

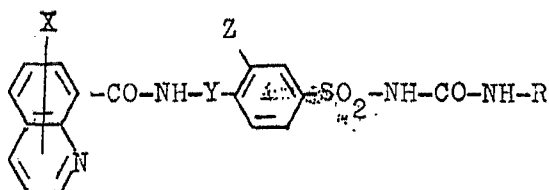
73 INVENTOR (ES)
Dr. Rudi Weyer, Dr. Walter Aumüller, Dr. Helmut Weber, Dr. Roland Schweitzer y Dr. Ruth Heerdt.

72 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

Objeto del invento son procedimientos para la preparación de derivados de benceno-sulfonilureas de la fórmula

5



10

que, como en 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 hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o metilo;  
Y significa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  o preferiblemente  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

R significa

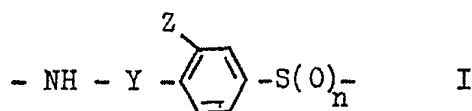
20

- a) alcoholo con 3 a 6 átomos de carbono,
- b) cicloalcoholo con 5 a 8 átomos de carbono que puede ser sustituido eventualmente por 1 ó 2 grupos alcoholo con en total hacia 3 átomos de carbono o por cloro,
- c) cicloalqueno con 5 a 8 átomos de carbono que puede ser sustituido eventualmente por en total 3 átomos de carbono,

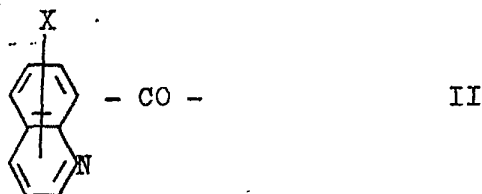
25

- d) biciclosalcohilo bicicloalquenilo con 7 u  
8 átomos de carbono,
- e) nortricyclilo,
- f) spiro [2,4]-heptilo,
- 5 g) un radical alquilen-imino con 3 a 7 átomos  
de carbono en el anillo que puede ser satu-  
rado eventualmente o sustituido por 1 ó 2  
grupos metilo o un grupo alcohilo inferior  
o un grupo metoxi,
- 10 h) un radical pentametileno-imino sustituido  
por un radical endoalquileno con 1 a 3 áto-  
mos de carbono,
- i) un radical hexametileno sustituido por un  
grupo endoetileno en posición beta-epsilon,
- 15 k) un radical tetrahidro-isoindolina, 4,7-endoal-  
quilen-hexahidro- ó tetrahidro-isoindolina,  
en el que el grupo endoalquileno contiene 1  
ó 2 átomos de carbono y el enlace doble del  
compuesto tetrahidróico está en posición 5,6.
- 20 Z significa hidrógeno o un radical hidrocarburo con 1 ó  
2 átomos de carbono que forma con Y un anillo de 5 ó  
6 miembros.

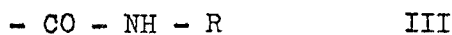
Los procedimientos conformes al invento están  
caracterizados porque se introduce en compuestos que con-  
25 tienen el grupo I de la fórmula



5 en la que n significa un nombre de 0, 1 ó 2, un radical II de la fórmula



10 y un radical III de la fórmula



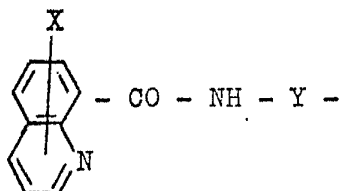
15 eventualmente de modo escalonado, los radicales I y III siendo ligados por medio de un grupo NH- contenido en I ó III, y se oxidan los productos conformes al invento a continuación.

20 La introducción de los radicales arriba mencionados puede efectuarse, por ejemplo, porque

a) se hacen reaccionar bencenosulfonil-isocianatos, ésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico, ésteres de ácido bencenosulfonil-tiolcarbámico, halogenuros de ácido bencenosulfonil-carbámico, bencenosulfonil-ureas, 25 bencenosulfonil-semicarbazidas, o bencenosulfonil-semicar

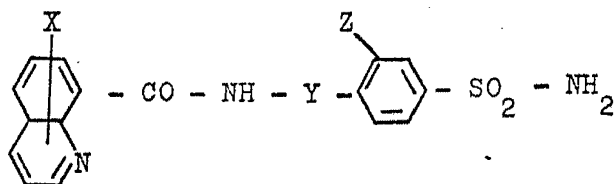
bazonas sustituidas en posición 4 con el grupo

5



y en posición 3 con el grupo Z con una amina  $R-NH_2$  o sus sales, o se hacen reaccionar sulfonamidas de la fórmula

10



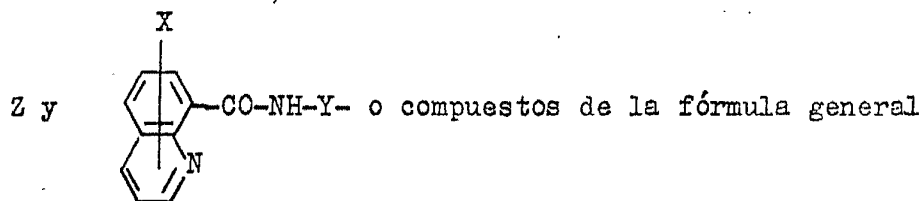
15

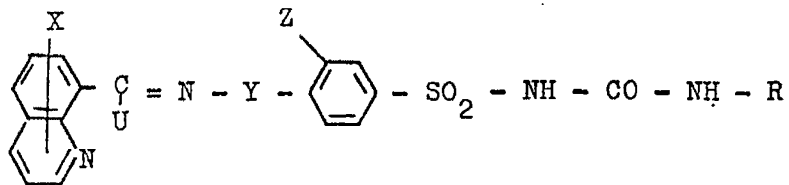
o sus sales, con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiolcarbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas, R-sustituidas;

20

b) porque se saponifican o hidrolizan benceno sulfonil-iso-urea-éteres, -isourea-ésteres, -isotiourea-éteres, ácidos bencenosulfonil-parabánicos o amidinas de ácido bencenosulfonil halofórmico, sustituidas por R,

25





5

en la que U significa O-alcoholo de bajo peso molecular, S-alcoholo de bajo peso molecular o halógeno (preferiblemente cloro);

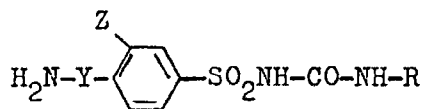
10

c) en bencenosulfonil-tioureas, tioamidoalcohol-bencenosulfonilureas o tioamidoalcohol-bencenosulfoniltioureas adecuadamente sustituidas se reemplaza el átomo de azufre o los átomos de azufre de la agrupación tiourea y/o de la agrupación tioamido por un átomo de oxígeno o por átomos de oxígeno, o se somete a adición con agua a carbodiimidias adecuadamente sustituidas,

15

d) se oxidan correspondientes bencenosulfinilureas o bencenosulfenilureas,

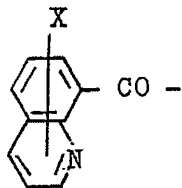
e) en bencenosulfonilureas de la fórmula



20

se introduce por acilación, eventualmente de modo escalonado, el radical

25



5

f) se hacen reaccionar halogenuros de bence-  
nosulfonilo adecuadamente sustituidos con ureas R-sus-  
tituidas o sus sales de metales alcalinos, o se hacen  
reaccionar halogenuros de ácido bencenosulfínico ade-  
cuadamente sustituidos o, en presencia de agentes de  
condensación ácidos, también ácidos sulfínicos adecua-  
damente sustituidos o sus sales de metales alcalinos,  
con N-R-N'-hidroxi-urea;

10

y se tratan los productos de reacción eventualmente con  
agentes alcalinos o con ácidos inorgánicos u orgánicos  
fisiológicamente aceptables para la formación de sales.

15

Los citados ésteres de ácido bencenosulfonil-  
-carbámico o tiolcarbámico pueden tener en el componen-  
te alcohol un radical alcoholilo o un radical arilo o tam-  
bién un radical heterocíclico, pero un grupo alcoholilo de  
bajo peso molecular o el grupo fenilo es preferido. Da-  
do 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 N-R-sustituidos o los  
correspondientes ésteres de ácido tiolcarbámico.

20

25

Como halogenuros de ácido carbámico son apropia-  
dos ante todo los cloruros.

Las bencenosulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida del procedimiento pueden estar no sustituidas 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 en la reacción con aminas, su carácter puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilureas sustituidas por alcoholo, arilo, acilo, o heterociclos se pueden utilizar también benceno-

5

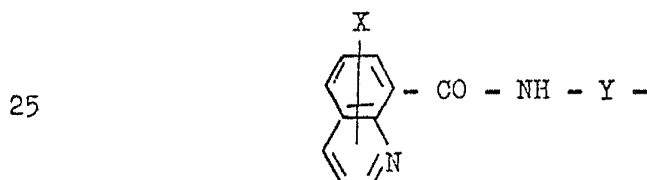
10 -sulfonilcarbamoil-imidazoles, -pirazoles, -triazoles y compuestos similares o bis-bencenosulfonilureas, que en uno de los átomos de nitrógeno pueden llevar además un sustituyente más, por ejemplo metilo. Por ejemplo, se puede tratar con aminas R-sustituidas a tales bis-(ben-

15 cenosulfonil)-ureas o también N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas y calentar las sales obtenidas a temperaturas elevadas, especialmente las de al menos 80°C.

Además, es posible partir de ureas R-sustituidas o de las ureas R-sustituidas, que en el átomo de nitrógeno libre están sustituidas además una vez o especialmente dos veces, y hacer reaccionar a éstas con benceno-

20

-2-sulfonamidas sustituidas en posición 4 con



17.1.74

y en posición 3 por Z.

En calidad de tales sustancias de partida entran en consideración por ejemplo N-ciclohexil-urea, las correspondientes N' - acetyl-, N' - nitro, N' - ci  
5 clohexil-, N', N' - difenil-(pudiendo estar los dos radicales fenilo también sustituidos, así como unidos entre si directamente o también a través de un miembro de puente tal como -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- ó -S-), N' - metil-N' - fenil-, N', N' - dicitclohexil-ureas así como  
10 ciclohexilcarbamoil-imidazoles, -pirazoles o -triazoles, así como aquellos de los compuestos citados que, en lugar del sustituyente ciclohexilo, llevan otro sustituyente que se encuentra en el margen de la definición de R.

15 La hidrólisis de los ácidos bencenosulfonil-parabánicos, bencenosulfonil-isourea-éteres, -isotiourea-éteres, -isourea-ésteres o amidinas de ácido bencensulfonil-halofórmico citadas como sustancias de partida tiene lugar convenientemente en medio alcalino. Los isourea-  
20 -éteres e isourea-ésteres pueden ser hidrolizados con buen éxito también en un medio ácido.

Los ácidos bencenosulfonil-parabánicos, éteres de benceno-sulfonil-iso-urea y éteres de bencenosulfonil-  
-isotio-urea mencionados por ejemplo como compuestos de  
25 partida pueden obtenerse por reacción de éteres de iso-

-urea, éteres de isotio-urea o ácidos parabánicos R-sustituidos con los cloruros de bencenosulfonil correspondientes. Igualmente, la desulfuración de los bencenosulfonil-tioureas en metanol conduce primeramente a los éteres de bencenosulfonil-isoureas que se transforman a continuación por hidrólisis en las bencenosulfonil-ureas.

5 El reemplazamiento por un átomo de oxígeno del átomo de azufre en la agrupación de urea de bencenosulfoniltioureas adecuadamente sustituidas se puede realizar de manera conocida por ejemplo con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también utilizando agentes oxidantes, tales como peróxidos de hidrógeno, peróxido de sodio, ácido nitroso o permanganatos.

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

15 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

se pueden llevar a cabo en ausencia o en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

5

10

Según el carácter de las sustancias de partida, uno u otro de los procedimientos descritos puede suministrar en casos particulares una bencenosulfonilurea individual deseada solo con pequeños rendimientos, o puede no ser apropiado para la síntesis del mismo. En tales casos, que aparecen de modo relativamente raro, no plantea al técnico en la materia ninguna dificultad el sintetizar el producto deseado por algún otro de los modos de procedimiento descritos.

15

Los derivados de sulfonilureas que pueden obtenerse según el procedimiento conforme al invento representan medicamentos valiosos que se caracterizan por una disminución intensa y duradera del nivel de azúcar en la sangre.

20

El efecto de disminución del azúcar en la sangre de los productos conforme al invento puede ser comprobado administrándolas en el pienso en dosis de 10 mg/kg a conejos alimentados de modo normal y determinando el índice o concentración de azúcar en la sangre de acuerdo con el método conocido de Hagedorn-Jensen o con un autoanalizador durante un periodo de tiempo prolongado.

25

TABLA

Disminución del azúcar en la sangre en el conejo en % después de administración oral de 10 mg/kg de N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonyl]-N'-ciclohexil-urea (I) o 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonyl]-1,1-(3-metil-pentametileno)-semicarbazida (II) después de ... horas.

	1	3	6	24	48	72	96
I	24	23	20	36	31	22	0
II		37		35	30	0	

Las bencenosulfonilureas descritas deben servir preferiblemente para la producción de preparados administrables 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 sales. Para la formación de sales se puede hacer uso por ejemplo de agentes alcalinos tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o alcalino-térreo.

En calidad de preparados medicinales entran

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

5

Un preparado que contiene las bencenosulfonilureas descritas como sustancia activa, por ejemplo una tableta o un polvo con o sin aditivos, es llevado convenientemente a una forma apropiadamente dosificada.

10

Como dosis se ha de escoger en este caso una que se acomode a la actividad de la bencenosulfonilurea utilizada y al efecto deseado. Convenientemente, la dosificación asciende por cada unidad a aproximadamente 0,5 hasta 100 mg, preferiblemente a 2 hasta 10 mg, pero se pueden utilizar también unidades de dosificación que se encuentren por encima o por debajo de estas cantidades, que eventualmente han de ser divididas o multiplicadas antes de la aplicación.

15

20

Los siguientes ejemplos muestran algunas de las numerosas variantes de procedimiento, que se pueden utilizar para la síntesis de las sulfonilureas de acuerdo con el invento. Sin embargo, estos no deben representar una limitación del objeto del invento.

25

Ejemplo 1. N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno-sulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

8,9 g de 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-benceno-sulfonamida (p. de f. 210-212°C, preparada a  
partir de 4-(beta-aminoetil)-bencenosulfonamida y el  
anhídrido mixto obtenido a partir de ácido quinoleín-  
5 -8-carboxílico, trietilamina y cloroformiato de metilo)  
son calentados a ebullición bajo agitación en el refri-  
gerador de reflujo en 150 ml de acetona con 5 g de car-  
bonato de potasio.

Después de añadir 3,1 g de ciclohexilisocianato se po-  
10 ne en ebullición durante 3 horas bajo agitación en el  
refrigerador de reflujo, se separa por evaporación la  
acetona, se trata el residuo con agua y se filtra. El  
filtrado es acidificado débilmente con ácido acético  
diluido, se filtra con succión el precipitado y se re-  
15 cristaliza en agua-étanol. La N-[4-(beta-quinoleín-  
-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-  
-urea obtenida funde a 184-185°C.

De manera análoga, se obtienen:

- 20 - la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno  
sulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. de f.  
206-208°C (en étanol),
- la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno  
sulfonil]-N'-isobutil-urea de p. de f. 170-172°C.  
(en agua-étanol),
- 25 - la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno

sulfonil  $\gamma$ -N' - ( $\Delta$  3-ciclohexenil)-urea de p. de f.  
200-202°C (en agua-étanol),

- la N- $\gamma$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno  
sulfonil  $\gamma$ -N' - (4-etil-ciclohexil)-urea de p. de f.

5 192-194°C (en agua-étanol).

- la N- $\gamma$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bence  
nosulfonil  $\gamma$ -N' - (4-metil- $\Delta$  3-ciclohexenil)-urea de  
p. de f. 171°C (en agua-étanol).

- la N- $\gamma$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno  
10 sulfonil  $\gamma$ -N' - (2,5-endometilén- $\Delta$  3-ciclohexenil)-urea  
de p. de f. 195-197°C (en agua-étanol).

De manera análoga, a partir de la 4-(beta-  
-2-metil-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfona  
mida de p. de f. 199-202°C, se obtienen:

15 1 la N- $\gamma$ 4-(beta-2-metil-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - ciclohexil-urea de p. de f.  
168-171°C (en agua-étano.),

- la N- $\gamma$ 4-(beta-2-metil-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - (4-metil-ciclohexil)-urea de p.  
20 de f. 199-201°C. (en étanol-agua).

De manera análoga, a partir de la 4-(beta-6-  
-cloro-quinoleín-8-carboxamido-etil)-bencenosulfonamida  
de p. de f. 230-232°C, se obtienen:

- la N- $\gamma$ 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
25 -bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - ciclohexil-urea de p. de f. 197-

199°C.

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea +

1 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH de p. de f. 124-127°C (en étanol-DMF).

5 - la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
bencenosulfonil]-N'-n-butyl-urea de p. de f. 151-  
153°C (en étanol-DMF).

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil]-N'-(Δ<sup>3</sup>-ciclohexenil)-urea de p.  
10 de f. 214-216°C (en étanol-DMF).

De manera análoga, a partir de la 4-(beta-  
-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfona  
mida de p. de f. 221-222°C, se obtiene:

- la N-[4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
15 -bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. de f. 187,5-  
188,5°C (en agua-étanol).

- la N-[4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
bencenosulfonil]-N'-(Δ<sup>3</sup>-ciclohexenil)-urea de p. de  
f. 201 - 203°C (en étanol - DMF) y

20 - la N-[4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil]-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p.  
de f. 123 - 125°C (en étanol).

De manera análoga, a partir de la 4-(beta-  
-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfona-  
25 mida de p. de f. 215-217°C, se obtiene

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamido-propil)-bencenosulfonil]-N' - ciclohexil-urea de p. de f. 197-199°C.

De manera análoga, se obtienen:

5

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N' - (2,5-endometilén- $\Delta^3$ -ciclohexenil)-urea de p. de f. 190-192°C (en étanol),

10

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N' - (4-etilciclohexil)-urea de p. de f. 166-168°C (en étanol),

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N' - (4-clorociclohexil)-urea de p. de f. 192-194°C (en étanol),

15

A partir de la 4-(beta-5-metoxiquinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonamida de p. de f. 201-202°C, se obtiene:

- la N-[4-(beta-5-metoxiquinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N' - ciclohexil-urea de p. de f. 191-193°C (en étanol).

20

A partir de la 4-(alfa-metil-beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonamida de p. de f. 202-204°C, se obtiene:

25

- la N-[4-(alfa-metil-beta-6-cloroquinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno-sulfonil]-N' - ciclohexil-urea de p. de f. 198-200°C (en étanol-DMF).

17.1.74

Ejemplo 2:

N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N' - ciclopentil-urea.

5 8,3 g de 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil-uretano (p. de f. 207-209°C, preparado  
a partir de 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bence  
nosulfonamida y cloroformiato de metilo en acetona en  
presencia de carbonato de potasio), se calientan en 100  
ml de dioxano con 1,7 g de ciclopentilamina en el refri-  
10 gerador descendente durante 1 hora hasta moderada ebu-  
llición. A continuación, se separa totalmente el dioxano  
por evaporación bajo presión reducida y se recrista-  
liza el residuo en agua-étanol. La N-[4-(beta-quinoleín-  
-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N' - ciclopentil-  
15 -urea obtenida funde a 188-190°C.

De manera análoga, se obtienen:

- la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosul-  
fonil]-N' - cicloheptilurea de p. de f. 196-198°C (en  
agua-étanol),
- 20 - la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno  
sulfonil]-N' - (4,4-dimetilciclohexil)-urea de p. de f.  
203-205°C (en étanol-DMF),
- la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosul-  
fonil]-N' - n-propil-urea de p. de f. 180-182°C (en étanol-  
25 -DMF)

- la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil]-N'-n-hexil-urea de p. de f. 134-136°C (en étanol).

De manera análoga, se obtienen:

5 - la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil]-N'-ciclo-octil-urea de p. de f. 208-210°C (en étanol).

10 - la N-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil]-N'-(3-metil-ciclopentén-(2)-il)-urea de p. de f. 191-193°C (en étanol-DMF).

A partir del éster metílico de ácido 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil-carboxamídico (p. de f. 199-201°C, preparado a partir de 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonamida y cloroformato de metilo) se obtienen:

15 - la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-ciclopentil-urea de p. de f. 204-206°C (en étanol-DMF),

20 - la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-cicloheptil-urea de p. de f. 199-201°C (en étanol-DMF),

- la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-N'-(isopropilciclohexil)-urea de p. de f. 171-173°C (en étanol),

25 - la N-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-

-bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - nortricyclil-urea de p. de f.  
195-197°C (en étanol)

- la N- $\gamma$ 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - (3-etil-ciclopentil)-urea de p.  
5 de f. 156-158°C. (en metanol)

- la N- $\gamma$ 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - (ciclopentén-(2)-il)-urea de p.  
de f. 199-200°C (en metanol-DMF),

- la N- $\gamma$ 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
10 bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - (cicloheptén-(2)-il)-urea de p.  
de f. 208-210°C (en metanol-DMF)

- la N- $\gamma$ 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil  $\gamma$ -N' - (3,3-dimetil-ciclopentil)-urea  
de p. de f. 152-155°C (en metanol).

15 Ejemplo 3

N- $\gamma$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamido-etil)-bencenosulfonil  $\gamma$ -  
-N' - ciclohexil-urea.

Una mezcla de 28,56 g de 4-(beta-quinoleín-8-  
-carboxamidoetil)-bencenosulfonamida, 22,1 g de carbona-  
20 to de potasio y 300 ml de acetona fué calentada a ebulli-  
ción durante 6 horas bajo agitación y reflujo. A continua-  
ción se añadieron gota a gota 11,3 g de ciclohexilisotio-  
cianato y se continuó agitando durante 8 horas más a la  
temperatura de ebullición.

25 Luego se filtra con succión, se incorpora en



ebullición bajo agitación durante 4 horas. Luego se concentra y se recrystaliza en metanol en N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamido-etil)-bencenosulfonil  $\int$ -N' -ciclohexil-isourea-metil-éter obtenido. p. de f.:

5

138-140°C. 1 g de isourea-metiléter, 30 ml de dioxano y 30 ml de lejía de sosa 1 N son calentados sobre baño de vapor de agua durante 1 hora.

10

A continuación se concentra, se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluido y se disuelve y precipita de nuevo dos veces en amoníaco diluido y ácido clorhídrico diluido. La N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamido-etil)-bencenosulfonil  $\int$ -N' -ciclohexil-urea obtenida es recrystalizada en metanol. p. de f.:

15

184-187°C.  
Ejemplo 5: N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamido-etil)-benceno-sulfonil  $\int$ -N' - ciclohexil-urea.

20

4,96 g de N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno-sulfonil  $\int$ -N' - ciclohexil-tiourea, disueltos en 75 ml de dioxano, son incorporados en una solución en exceso de diazometano-éter y son dejados reposar durante la noche. A continuación se concentra y se trata con éter. El N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil  $\int$ -N' - ciclohexil-isotiourea-

25

-metil-éter obtenido funde a 121-124°C.

1 g de N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamido-  
-etil)-bencenosulfonil  $\int$ -N' - ciclohexil-isotiourea-me  
tiléter, 15 ml de dioxano y 30 ml de leía de sosa 1 N,  
son calentados sobre baño de vapor de agua durante 1  
hora.

5

A continuación se concentra, se extrae por  
agitación con ácido clorhídrico diluido y se disuelve  
y precipita de nuevo dos veces en amoníaco diluido y en  
ácido clorhídrico diluido.

10

La N- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamido-etil)-  
-bencenosulfonil  $\int$ -N' - ciclohexil-urea obtenida es re-  
cristalizada en metanol y funde a 185-187°C.

Ejemplo 6: 4- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxami-  
doetil)-bencenosulfonil  $\int$ -1,1-pentametilen-semicarbazida

15

8,3 g de 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-bencenosulfonil-metiluretano (p. de f. 207 - 209°C, pre-  
parado a partir de la 4-(quinoleín-8-carboxamidoetil)-  
-benceno-sulfonamida y de cloroformiato de metilo) son  
calentados bajo ebullición ligera durante 1 hora al re-  
frigerante descendiente en 100 ml de dioxano con 2 g  
de N-amino-piperidina. A continuación se separa el dioxano  
completamente por evaporación bajo presión reducida  
y se cristaliza el residuo en étanol diluido. La  
4- $\int$ 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfo  
nil  $\int$ -1,1-pentametilen-semicarbazida obtenida funde a

20

25

149 - 152°C.

De manera análoga, se obtienen:

- 5 - la 4-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil]-1,1-(3-metil-pentameten)-semicarbazida de p. de f. de 165-167°C (en étanol diluido),  
a partir del
- 10 - 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil-metil-uretano (p. de f. de 199 - 201°C, preparado a partir de la 4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno-sulfonamida y de cloroformiato de metilo):
- 15 - la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-pentameten-semicarbazida de p. de f. de 174 - 176°C (en étanol-dimetilformamida),  
- la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-(3-metil-pentameten)-semicarbazida de p. de f. de 195 - 197°C (en étanol-dimetilformamida),
- 20 - la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-hexameten-semicarbazida de p. de f. de 188 - 190°C (en étanol-dimetilformamida),  
- la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-(3-etil-pentameten)-semicarbazida de p. de f. de 188°C (en étanol-dimetilformamida);
- 25 a partir del

-4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil-metil-uretano (p. de f. de 202 - 203°C, preparado a partir de la 4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno-sulfonamida y de cloroformiato de metilo) :

5

- la 4-[4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-pentameten-semicarbazida de p. de f. de 196 - 197°C (en metanol-dioxano),

10

- la 4-[4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-hexameten-semicarbazida de p. de f. de 188 - 190°C (en metanol-dioxano);

a partir del

-4-(beta-5-metil-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno sulfonil-metil-uretano (p. de f. de 184 - 185°C, preparado a partir de la 4-(beta-5-metil-quinoleín-8-carboxamidoetil)-benceno-sulfonamida y de cloroformiato de metilo):

15

- la 4-[4-(beta-5-metil-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-(3-metil-pentameten)-semicarbazida de p. de f. de 170 - 171°C (en metanol diluido).

20

Ejemplo 7: 4-[4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-pentameten-semicarbazida

25

3,7 g de sal sodica de la 4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonamida son calentados

durante 3 horas a 100°C con 3 g de 4,4-difenil-1,1-pentameten-semicarbazida en 20 ml de dimetil-formamida. Después del enfriado se añade agua, se hace la mezcla alcalina mediante amoníaco diluido y se extrae la difenil-amina sacudiéndose varias veces con éter. La fase acuosa se acidifica, después de la filtración, con ácido acético. La 4-(4-(beta-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil)-1,1-pentameten-semicarbazida precipitada se recristaliza en etanol diluido y funde a 149 - 152°C.

Ejemplo 8: 4-(2-(6-cloro-quinoleín-8-carboxamido)-indan-5-sulfonil)-1,1-(4-metil-pentameten)-semicarbazida

4,1 g de 2-(6-cloroquinoleín-8-carboxamido)-indan-5-sulfonamida (p. de f. de 250°C) son disueltos en 12 ml de dimetilformamida, una cantidad equimolar de hidruro de sodio es añadida y la mezcla es agitada durante 10 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se añade 2,0 g de pirocarbonato de etilo y después de 10 a 15 minutos más se añade 1,7 g de clorhidrato de N-amino- $\gamma$ -piperidina así como 80 ml de tolueno absoluto. Se calienta durante 2 horas y media a 120 - 130 °C bajo lenta distilación. A continuación se deja enfriar y se succiona. Se concentra el filtrado y se trata el residuo con lejía de sosa diluida y con cloruro de meti-

5 leno. La solución alcalina es acidificada con ácido acético y la sustancia precipitada es succionada. Se separa el compuesto de partida no reaccionado mediante cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílica PF 254. La sulfonilsemicarbazida puede ser eluida con dimetilformamida. Después de la evaporación del disolvente se disuelve en una solución de carbonato-bicarbonato de sodio, se introduce carbón activo, se filtra y se hace precipitar con HCl.

10 Se obtiene la 4- $\int$ 2-(6-cloroquinoleín-8-carboxamido)-indan-5-sulfonil $\int$ -1,1-(4-metil-pentameten)-semicarbazida, p. de f. de 219 - 220°C.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana con fecha 6 de Junio de 1970, bajo el N° P 20 27 950.9 y con fecha 26 de Abril de 1971, bajo el N° P 21 20 266.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### REIVINDICACIONES

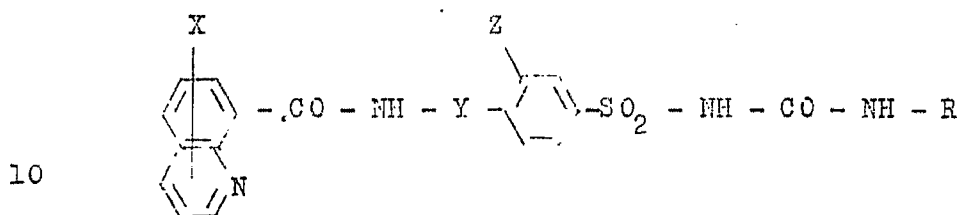
25

Los puntos de invención propia y nueva que

17.1.74

se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen de las reivindicaciones siguientes:

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



en que X significa hidrógeno, cloro, bromo, metilo o metoxi, Y significa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ , preferiblemente  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , Z significa hidrógeno o un radical hidrocarburo con 1 ó 2 átomos de carbono que forma con Y un anillo con 5 ó 6 miembros, y R significa a) un radical alquileno-imino con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo que puede ser no saturado eventualmente o sustituido por 1 ó 2 grupos metilo o un grupo alcoholo inferior o un grupo metoxi, b) un radical pentameten-imino sustituido por un radical endoalquileno con 1 a 3 átomos de carbono, c) un radical hexameten sustituido por un grupo endoetileno en posición beta-epsilon, d) un radical tetrahidro-isocindolina, 4,7-endoalquilenhexahidro- ó tetrahidro-isocindolina, en el que el grupo endoalquileno con-

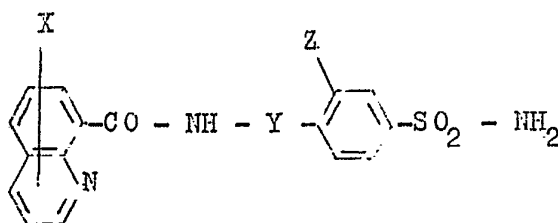
15

20

25

tiene 1 ó 2 átomos de carbono y el enlace doble del compuesto tetrahidróico está en posición 5,6, y sus sales, caracterizado porque a) se hacen reaccionar bencenosulfonamidas de la fórmula

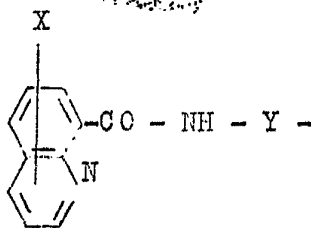
5



10

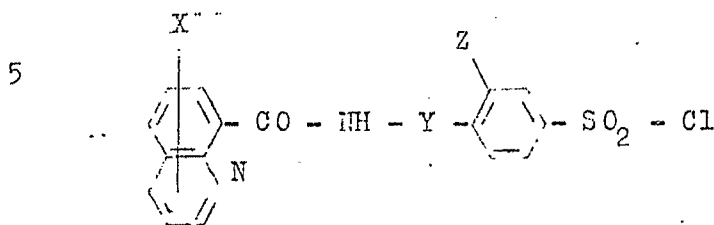
convenablemente en la forma de sus sales, con ésteres de ácido imino-carbámico, ésteres de ácido iminotiol-carbámico o imino-ureas que contienen como radical de imino el grupo R-, b) se hacen reaccionar aminas de la fórmula  $RNH_2$  o sus sales con bencenosulfonil-isocianatos, ésteres de ácido bencenosulfonil-carbámico, ésteres de ácido bencenosulfonil-tiolcarbámico, halogenuros de ácido bencenosulfonil-carbámico o bencenosulfonil-ureas, sustituidos en posición 3 por el grupo Z y en posición 4 por

20

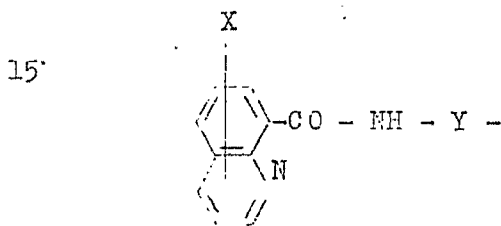


25

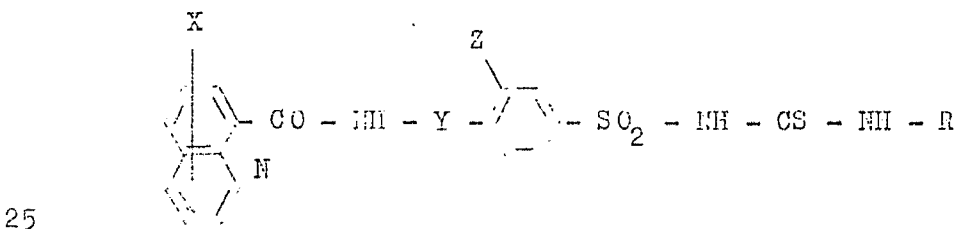
c) se hacen reaccionar bencenosulfo-cloruros de la fórmula



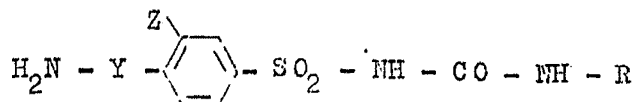
con ureas R-sustituídas, d) se hidrolizan éteres de bencenosulfonil-isoureas, éteres de bencenosulfonil-isotio-  
10 -ureas o derivados de ácido bencenosulfonil-imino-parabá-  
nico, sustituidos por R, Z y



ó e) se sustituye en bencenosulfonil-tiourcas de la fórmula  
20

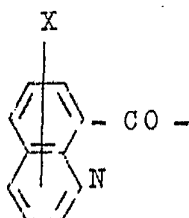


el átomo de azufre por un átomo de oxígeno, o f) se introduce en bencenosulfonil-ureas de la fórmula



5

eventualmente de modo escalonado, el radical



10

15 y se tratan eventualmente los productos conformes al invento para la formación de sales con agentes alcalinos o con ácidos inorgánicos u orgánicos aceptables fisiológicamente.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-(3-metil-pentametilen)-semicarbazida.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-pentame

tilen-semicarbazida.

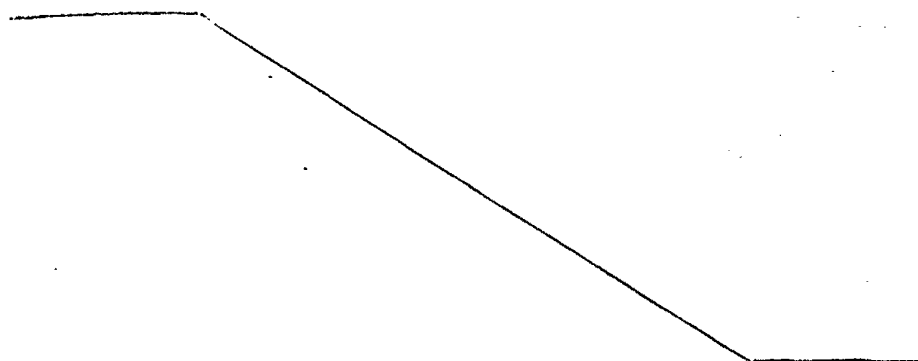
4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene la 4-[4-(beta-6-cloro-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-(3-etil-pentameten-semicarbazida.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene la 4-[4-(beta-6-bromo-quinoleín-8-carboxamidoetil)-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida.

7ª.- Procedimiento para la preparación de semicarbazidas.

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



Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

31 ENE. 1976

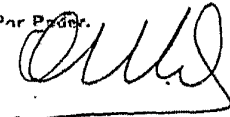
Madrid,

5

P.A.

Alberto de Euzkadi

Por Poder.



10

15

20

25

29-1-76

- 33 -

MEB.-