

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

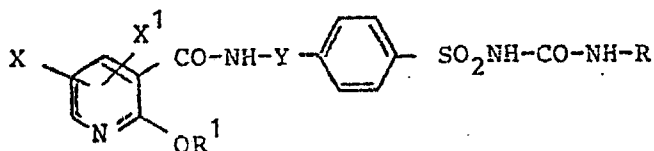
19 ES	21 NUMERO	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	469.454	
	4-5-73	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria descriptiva.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
P 27 20 926.3		10-5-77	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07D, A61K		
64 TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZENOSULFONILUREAS"			
71 SOLICITANTE (S)			
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 77/E.097A	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana			
72 INVENTOR (ES)			
Dr. Volker Hitzel, Dr. Rudi Weyer, Dr. Werner Pfaff y Dr. Karl Geisen			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
D. ALBERTO DE ELEABURU MARQUEZ		(P.- 68.726)	

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de sulfonilureas de la fórmula



que como tales sustancias o en forma de sus sales poseen propiedades hipoglucémicas, y que destacan por una intensa y duradera reducción del nivel de azúcar en la sangre.

En la fórmula

15 R^1 significa alcohol con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcohol, cicloalcoholalcohol, alcoholcicloalcohol en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, fenilo, que eventualmente está monosustituído o disustituído con alcohol o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o con halógeno,

20 fenilalcohol con hasta 3 átomos de carbono en la porción alcohol, que eventualmente está monosustituído o disustituído en el núcleo fenílico con alcohol o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono o con halógeno,

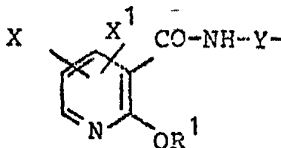
25 X y X^1 significan hidrógeno, alcohol con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno,

Y significa alcoholeno con 2-3 átomos de carbono, y

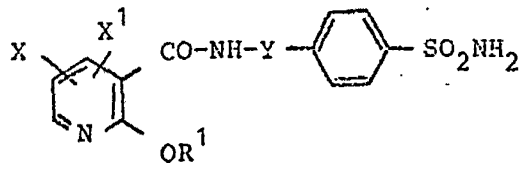
1 R significa alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono, ciclo-
 alcoholilo, alcoholilcicloalcoholilo, cicloalcoholilalcoholilo, ci-
 cloalquenilo, alcoholilcicloalquenilo en cada caso con en
 5 total 5 a 9 átomos de carbono, alcoholilciclopentilmetilo,
 ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilme-
 tilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, biciclohepti-
 lo, nortriciclilo, adamantilo, bencilo.

El miembro puente Y significa de preferencia el
 grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. X y X^1 pueden ser iguales o diferentes.
 10 Son especialmente preferidos compuestos en los que X y X^1
 representan hidrógeno, o uno de los dos sustituyentes re-
 presenta hidrógeno y el otro halógeno, de preferencia clo-
 ro, o metilo, y compuestos en los que uno de los dos susti-
 15 tuyentes significa cloro y el otro metilo. En el caso de
 que R^1 signifique alcoholilo, el radical alcoholilo tiene pre-
 ferentemente 4 a 8 átomos de carbono.

El procedimiento de acuerdo con la invención
 para la preparación de las sulfonilureas está caracterizado
 porque bencenosulfonilisocianatos, ésteres o tiolésteres
 20 de ácidos bencenosulfonilcarbámicos, bencenosulfonilureas,
 bencenosulfonilsemicarbazidas o bencenosulfonilsemicarbazo-
 nas, sustituidos en posición 4 con el grupo



1 se hacen reaccionar con una amina R-NH₂ o con sus sales, o
porque sulfonamidas de la fórmula



5 o sus sales se hacen reaccionar con isocianatos, ésteres de
ácidos carbámicos, tiolésteres de ácidos carbámicos, haloge
nuros de ácidos carbámicos o ureas, sustituidos con R, y
10 eventualmente los productos de reacción se tratan con agen
tes alcalinos para la formación de sales.

Los ésteres o tiolésteres de ácido bencenosulfo
nil-carbámico citados pueden tener en el componente alcohó
lico un radical alcohilo o un radical arilo, o también un
15 radical heterocíclico. Puesto que este radical es separado
en la reacción, su constitución química no tiene ninguna in
fluencia sobre el carácter del producto final, y por consi
guiente puede ser variado entre amplios límites. Lo mismo es
válido para los ésteres de ácidos carbámicos sustituidos
20 con N-R o para los correspondientes tiolésteres de ácidos
carbámicos.

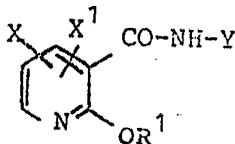
Como halogenuros de ácidos carbámicos son adecua
dos en primer lugar los cloruros.

Las bencenosulfonilureas que entran en considera
30 ción como sustancias de partida del procedimiento pueden ser

1 no sustituidas o estar sustituidas una vez o en especial
 2 dos veces, en la parte de la molécula de urea alejada del
 3 grupo sulfonilo. Puesto que en el caso de la reacción con
 4 aminas estos sustituyentes son separados, su carácter pue-
 5 de ser variado entre amplios límites. Junto a bencenosul-
 6 fonilureas sustituidas con alcoholo, arilo, acilo o hetero-
 7 ciclo, se pueden emplear también bencenosulfonilcarbamoil-
 8 imidazoles y compuestos análogos, o bisbencenosulfonilureas,
 9 que en uno de los átomos de nitrógeno pueden llevar además
 10 otros sustituyentes, por ejemplo metilo. Por ejemplo, tales
 11 bis(bencenosulfonil)-ureas o también N-bencenosulfonil-N'-
 12 -acilureas se pueden tratar con aminas sustituidas con R,
 13 y se pueden calentar las sales obtenidas a temperaturas ele-
 14 vadas, en especial las superiores a 100°C.

15 Además es posible partir de ureas sustituidas con
 16 R, o de las ureas sustituidas con R que en el átomo de ni-
 17 trógeno libre están además sustituidas una vez o en espe-
 18 cial dos veces, y hacerlas reaccionar con bencenosulfonami-
 19 das sustituidas en la posición 4 con

20



21 Como tales sustancias de partida entran en consideración,
 22 por ejemplo, N-ciclohexilurea, las correspondientes N'-ace-

1 til-, N'-nitro-, N'-ciclohexil-, N,N'-difenil- (pudiendo estar
 los dos radicales fenilo sustituidos también, así como uni-
 dos entre sí directamente o también a través de un miembro
 puente, tal como -CH₂-, -NH-, -O- o -S-), N'-metil-N'-fenil-,
 5 N',N'-diciclohexil-ureas, así como ciclohexil-carbamoil-imi-
 dazoles, -pirazoles o -triazoles, así como aquéllos de los
 compuestos citados que en lugar de ciclohexilo llevan otro
 de los sustituyentes que están en el campo de la definición
 de R.

10 La forma de realización del procedimiento según
 la invención puede ser variada por lo general ampliamente
 respecto a las condiciones de reacción, y puede ser adecuada
 o acomodada a las relaciones existentes en cada caso. Por
 ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en ausencia o
 en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a
 15 temperatura elevada.

Según el carácter de las sustancias de partida,
 en casos aislados, el procedimiento descrito puede proporci-
 onar una bencenosulfonilurea individual deseada sólo con es-
 caso rendimiento, o puede no ser adecuado para su síntesis.
 20 En tales casos, que surgen de modo relativamente raro, no
 plantea dificultades al especialista sintetizar el producto
 deseado por otro procedimiento.

Los compuestos según la invención pueden ser trans-
 formados en sales fisiológicamente inocuas por procedimien-
 25 tos generalmente conocidos, por ejemplo, por reacción con

1 bases, carbonatos o aminos.

Los compuestos según la invención tienen valiosas propiedades terapéuticas, y destacan en especial por un efecto hipoglucémico. Por consiguiente sirven preferiblemente para la preparación de medicamentos.

5 El efecto hipoglucémico de las bencenosulfonilureas descritas se puede comprobar administrándolas, como compuestos libres o en forma de las sales sódicas, en dosis de 10 mg/kg, a conejos alimentados normalmente, y determinando durante un período de tiempo más largo el valor o índice de
10 azúcar en la sangre por el conocido método de Hagedorn-Jensen, con un autoanalizador, o por el método de hexoquinasa.

15 En la tabla siguiente están reunidas las disminuciones en % de azúcar en sangre, observadas según esta disposición de ensayo, después de administración por vía oral de algunos compuestos según la invención:

T A B L A

Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
	1	3	6	24	48/72
	horas				
20 1. N- $\sqrt{4}$ -(2- <2-butoxi-5-cloroni cotinamido > -etil)-bencenosul fonil/-N'-ciclohexilurea	40	48	52	54	0
2. N- $\sqrt{4}$ -(2- <5-cloro-2-pentil- oxinicotinamido > -etil)-ben cenosulfonil/-N'-metil-urea	44	55	45	0	
25 3. N- $\sqrt{4}$ -(2- <5-cloro-2-pentil- oxi-nicotinamido > -etil)-ben cenosulfonil/-N'-propil-urea	42	37	33	39	0

1	Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
		1	3	6	24	48/72 horas
5	4. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-(4-metoxi-fenoxi)-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(4-metilciclohexil)-urea	32	30	39	21	13/0
10	5. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-(4-metil-fenoxi)-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-butil-urea	17	24	36	8	0
15	6. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-fenoxi-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metilciclopentil)-urea	19	14	26	40	0
20	7. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-fenoxi-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-ciclohexil-urea	57	61	60	55	23/0
25	8. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(3-metil-ciclopentil)-urea	16	22	24	22	0
	9. N- $\sqrt{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonil $\sqrt{7}$ -N'-(2,5-endometilenciclohexil)-urea	19	19	24	12	0

	Compuesto	Disminución de azúcar en la sangre, en %, al cabo de				
		1	3	6	24	48/72 horas
5	10. N- $\frac{4}{4}$ -(2-< 5-cloro-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-nicotinamido >-etil)-bencenosulfonil $\frac{7}{7}$ -N'-butil-urea	5	10	22	21	10/0
10	11. N- $\frac{4}{4}$ -(2-< 2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido >-etil)-bencenosulfonil $\frac{7}{7}$ -N'-butil-urea	13	38	43	25	39/0

Ciertamente han sido ya descritas también (DOS 2 419 198) acilaminoalcoholbencenosulfonilureas, que tienen en el radical acilo un radical de ácido 2-metoxi- ó 2-etoxi-nicotínico, pero estos compuestos no presentan un efecto hipoglucémico tan intenso ni tan duradero como los compuestos según la invención.

Las bencenosulfonilureas descritas en la presente invención pueden servir preferentemente para la producción de preparados administrables por vía oral con actividad hipoglucémica, para el tratamiento de la diabetes mellitus. Pueden ser aplicados como tales, o en forma de sus sales, o en presencia de sustancias que conducen a una formación de una sal. Para la formación de sales puede recurrirse, por ejemplo, a agentes alcalinos, tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

1 Como preparados medicinales entran en considera-
ción convenientemente tabletas, que junto a los productos
del procedimiento, contienen los excipientes y sustancias
auxiliares habituales, tales como talco, almidón, lactosa,
5 tragacanto o estearato de magnesio.

Un preparado, que como sustancia activa contiene
las bencenosulfonilureas descritas, por ejemplo una table-
ta, una cápsula o un polvo, con o sin aditivos, conveniente-
mente se lleva a una forma dosificada adecuada. En este ca-
10 so, como dosis hay que elegir una que sea adecuada a la ac-
tividad de la bencenosulfonilurea empleada y al efecto de-
seado. Convenientemente la dosis por cada unidad es aproxi-
madamente 1 a 100 mg, de preferencia 5 a 20 mg, pero se pue-
den emplear también unidades de dosificación superiores o
15 inferiores, que eventualmente se han de subdividir o multi-
plicar antes de la aplicación.

Para el tratamiento de la diabetes mellitus, las
sulfonilureas según la invención pueden ser empleadas tanto
solas como también en combinación con otros antidiabéticos
20 orales. Como tales entran en consideración no sólo sulfonil-
ureas hipoglucémicas, sino también compuestos de diferente
composición química, tales como por ejemplo biguanidas, en
especial la feniletíl-biguanida o la dimetil-biguanida.

Los ejemplos siguientes muestran algunas de las
25 numerosas variantes del procedimiento que pueden ser emplea

1 das para la síntesis de las sulfonilureas según la invención.
Sin embargo, no deben constituir una limitación del objeto
de la invención.

5 Ejemplo 1

N-[4-(2-(2-butoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-ciclohexil-urea

6,1 g de 4-(2-(2-butoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-bence
nosulfonamida (p. f. 168 - 169°C, preparada a partir de 4-
1^o -(2-aminoetil)-bencenosulfonamida y cloruro de ácido 2-buto
xi-5-cloro-nicotínico) se disuelven en 70 mililitros de ace
tona y 7,5 mililitros de lejía de sosa 2 n. Después de en-
friamiento de la solución a 0°C, se añaden gota a gota 1,9 g
de isocianato de ciclohexilo en 5 mililitros de acetona. Se
15 continúa agitando durante 1 hora a 0°C y 4 horas a temperatu
ra ambiente. Después se diluye con agua al doble del volu
men, se filtra, y la solución se acidifica con ácido acéti
co diluido. El precipitado se reprecipita a partir de solu
ción diluida de amoníaco con ácido acético diluido, y se re
20 cristaliza en metanol. La N-[4-(2-(2-butoxi-5-cloro-nicoti
namido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea así obte
nida funde a 154 - 155°C.

De modo análogo se obtienen

25 N-[4-(2-(2-butoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-metil-urea de p. f. 185 - 186°C (en metanol)

1 N- $\overline{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-bencil-urea de p. f. 156 - 159°C (en metanol)

N- $\overline{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-propil-urea de p. f. 126 - 128°C (en acetado de
5 etilo)

N- $\overline{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosul-
fonil]-N'-butil-urea de p. f. 161 - 163°C (en acetado de
etilo).

De modo análogo, a partir de 4-(2-<5-cloro-2-pentiloxi-ni-
cotinamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. f. 170 - 171°C)
10 se obtienen

N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-metil-urea de p. f. 181 - 183°C (en etanol)

N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-propil-urea de p. f. 150 - 151°C (en metanol-
15 -dioxano)

N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-etil-urea de p. f. 112 - 114°C (en etanol)

N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-(4-metilciclohexil)-urea de p. f. 155 - 156°C
20 (en metanol-dioxano)

N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-butil-urea de p. f. 141 - 143°C (en etanol)

N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil]-N'-(4-etilciclohexil)-urea de p. f. 134 - 136°C
25

1 (en etanol)

De modo análogo, a partir de 4-(2-(2-propoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida (p. f. 168 - 169°C) se obtienen

5 N-[4-(2-(2-propoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. f. 151 - 152°C (en metanol)

N-[4-(2-(2-propoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-metil-urea de p. f. 200 - 201°C (en metanol-dimetilformamida)

10 De modo análogo, a partir de 4-(2-(5-cloro-2-propoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida (p. f. 206 - 207°C) se obtienen

N-[4-(2-(5-cloro-2-propoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea de p. f. 156 - 157°C (en metanol)

15 N-[4-(2-(5-cloro-2-propoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-metil-urea de p. f. 190 - 191°C (en metanol-dimetilformamida).

De modo análogo, a partir de 4-(2-(2-butoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 151 - 152°C, se obtiene

20 N-[4-(2-(2-butoxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-metil-urea de p. f. 191 - 192°C (en metanol).

De modo análogo, a partir de 4-(2-(5-cloro-2-octiloxi-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 124 - 125°C, se obtienen

25 N-[4-(2-(5-cloro-2-octiloxi-nicotinamido)-etil)-benceno-

- 1 sulfonil- $\overline{7}$ -N'-metil-urea de p. f. 151 - 152°C (en etanol)
N- $\overline{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosul-
fonil- $\overline{7}$ -N'-ciclooctil-urea de p. f. 130 - 132°C (en metanol
diluido)
- 5 N- $\overline{4}$ -(2-<2-butoxi-5-cloro-nicotinamido>-etil)-bencenosul-
fonil- $\overline{7}$ -N'-(biciclo $\overline{2,2,1}$ hept-2-il)-urea de p. f. 177 -
179°C (en isopropanol diluido)
N- $\overline{4}$ -(2-<5-cloro-2-pentiloxi-nicotinamido>-etil)-benceno-
sulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea de p. f. 152 - 153°C (en eta-
nol)
- 10 a partir de ácido 2-(4-cloro-fenoxi)-nicotínico, de p. f.
159 - 160°C, por intermedio de 4-(2-<2-(4-cloro-fenoxi)-ni-
cotinamido>-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 192 - 194°C,
se obtienen
- 15 N-(4-<2-(2-<4-cloro-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-benceno
sulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 175 - 177°C, (en eta-
nol diluido)
N-(4-<2-(2-<4-cloro-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-bencenosul-
fonil)-N'-butil-urea de p. f. 120 - 122°C (en etanol diluido)
- 20 N-(4-<2-(2-<4-cloro-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-benceno
sulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. f. 175 - 177°C
(en isopropanol)
a partir de ácido 2-(4-metil-fenoxi)-nicotínico de p. f.
146 - 148°C, por intermedio de 4-(2-<2-(4-metil-fenoxi)-ni-
cotinamido>-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 163 - 165°C,
- 25

se obtienen

N-(4-<2-(2-<4-metil-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-benceno sulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 167 - 169°C (en etanol diluido)

5 N-(4-<2-(2-<4-metil-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-benceno sulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. f. 162 - 164°C (en etanol diluido)

N-(4-<2-(2-<4-metil-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-benceno sulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 152 - 154°C (en metanol)

10 a partir de ácido 2-(4-metoxi-fenoxi)-nicotínico, de p. f. 179 - 180°C, por intermedio de 4-(2-<2-(4-metoxi-fenoxi)-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 135 - 137°C, se obtienen

15 N-(4-<2-(2-<4-metoxi-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 167 - 168°C (en etanol diluido)

N-(4-<2-(2-<4-metoxi-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 130 - 132°C (en etanol diluido)

20 N-(4-<2-(2-<4-metoxi-fenoxi>-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. f. 162 - 164°C (en isopropanol)

a partir de ácido 2-fenoxi-nicotínico (p. f. 182 - 184°C), por intermedio de 4-(2-<2-fenoxi-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 159 - 161°C, se obtienen

25 N-(4-<2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-

1 --N'-bencil-urea de p. f. 177 - 179°C (en etanol diluido)
N-(4- <2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil> -bencenosulfonil)-
-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. f. 158°C (en etanol di-
luido)

5 N-(4- <2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil> -bencenosulfonil)-
-N'-butil-urea de p. f. 155 - 156°C (en etanol diluido) -
a partir de ácido 5-cloro-2-isobutoxi-nicotínico, de p. f.
121 - 123°C, por intermedio de 4-(2- <5-cloro-2-isobutoxi-
-nicotinamido> -etil)-bencenosulfonamida, de p. f. 193 -
10 195°C, se obtienen

N-(4- <2-(5-cloro-2-isobutoxi-nicotinamido)-etil> -benceno-
sulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 174 - 176°C (en meta-
nol)

15 N-(4- <2-(5-cloro-2-isobutoxi-nicotinamido)-etil> -benceno-
sulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 172 - 174°C (en metanol)
N-(4- <2-(5-cloro-2-isobutoxi-nicotinamido)-etil> -benceno-
sulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 172 - 174°C (en metanol)

20 a partir de ácido 5-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotínico, de
p. f. 102 - 104°C, por intermedio de 4-(2- <5-cloro-2-ciclo-
pentiloxi-nicotinamido> -etil)-bencenosulfonamida de p. f.
219 - 221°C, se obtienen

25 N-(4- <2-(5-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamido)-etil> -ben-
cenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 179 - 181°C (en
etanol diluido)

- 1 N-(4-<2-(5-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamido)-etil>-ben-
cenosulfonil)-N'-(4-metil-ciclohexil)-urea de p. f. 173 - 175º
(en etanol diluido)
- 5 N-(4-<2-(5-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamido)-etil>-ben-
cenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 168 - 170º (en etanol
diluido)
- a partir de ácido 5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-nicotínico, de
p. f. 150 - 151º, por medio de 4-(2-<5-cloro-2-ciclohexil-
metoxi-nicotinamido>-etil)bencenosulfonamida de p. f. 170
10 - 172º, se obtiene
- N-(4-<2-(5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-nicotinamido)-etil>-
-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 168 - 170º (en me-
tanol)
- a partir de ácido 5-cloro-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-nicotí-
15 nico, de p. f. 93 - 95º, por medio de 4-(2-<5-cloro-2-(4-
-metil-ciclohexiloxi)-nicotinamido>-etil)-bencenosulfonami-
da de p. f. 223 - 225º, se obtienen
- N-(4-<2-(5-cloro-2-<4-metil-ciclohexiloxi>-nicotinami-
do)-etil>-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 125
20 - 127º (en metanol)
- N-(4-<2-(5-cloro-2-<4-metil-ciclohexiloxi>-nicotinami-
do)-etil>-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 164 -
165º (en metanol diluido)
- 25 N-(4-<2-(5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-nicotinamido)-etil>-
-bencenosulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 167 - 169º (en meta-

1 -nol diluido)

a partir de ácido 2-butoxi-6-metil-nicotínico (p. f. 52 - 54^o, preparado a partir de ácido 2-cloro-6-metil-nicotínico y butilato sódico), por intermedio de 4-(2-(2-butoxi-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 165 - 166^o, se obtiene

5 N-(4-(2-(2-butoxi-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 118 - 121^o (en metanol diluido).

10 A partir de ácido 2-butoxi-6-metil-nicotínico, por cloración, se obtiene ácido 2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotínico de p. f. 93 - 97^o, y a partir de éste por intermedio de 4-(2-(2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 183 - 184^o, se obtienen

15 N-(4-(2-(2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 136 - 138^o (en metanol diluido)

N-(4-(2-(2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 153 - 155^o (en acetato de etilo)

20 N-(4-(2-(2-butoxi-5-cloro-6-metil-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 155 - 157^o (en metanol diluido),

25 a partir de ácido 2-ciclohexiloxi-6-metil-nicotínico (p. f. 96 - 98^o, preparado a partir de ácido 2-cloro-6-metil-nico-

- 1 -tínico y ciclohexanolato de sodio), por intermedio de 4-
-(2-<2-ciclohexiloxi-6-metil-nicotinamido>-etil)-bence-
nosulfonamida de p. f. 170 - 172º, se obtienen
N-(4-<2-(2-ciclohexiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil>-ben-
5 cenosulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 156 - 158º (en metanol
diluido)
N-(4-<2-(2-ciclohexiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil>-ben-
cenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 140 - 143º (en meta-
nol diluido)
- 10 a partir de ácido 2-ciclohexiloxi-nicotínico (p. f. 57 -
58ºC), por cloración, se obtiene ácido 5-cloro-2-ciclohexi-
loxi-nicotínico, de p. f. 65 - 67ºC, y a partir de éste
por intermedio de 4-(2-<5-cloro-2-ciclohexiloxi-nicotina-
mido>-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 159 - 161ºC, se
15 obtienen
N-(4-<2-(5-cloro-2-ciclohexiloxi-nicotinamido)-etil>-ben-
cenosulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 190 - 191ºC (en
etanol)
N-(4-<2-(5-cloro-2-ciclohexiloxi-nicotinamido)-etil>-ben-
20 cenosulfonil)-N'-metil-urea de p. f. 186 - 188ºC (en meta-
nol-dioxano)
a partir de ácido 2-benciloxi-nicotínico de p. f. 104 -
106ºC,
por intermedio de 4-(2-<2-benciloxi-nicotinamido>-etil)-
25 -bencenosulfonamida de p. f. 167 - 168ºC se obtienen

- 1 N-(4-<2-(2-benciloxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfo-
nil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 160 - 162°C (en etanol)
- N-(4-<2-(2-benciloxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfo-
nil)-N'-metil-urea de p. f. 192 - 194°C (en etanol)
- 5 N-(4-<2-(2-benciloxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfo-
nil)-N'-(-4-metil-ciclohexil)-urea de p. f. 154 - 156°C
(en etanol)
- N-(4-<2-(2-benciloxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfo-
nil)-N'-butil-urea de p. f. 145 - 147°C (en etanol)
- 10 a partir de ácido 2-isobutiloxi-6-metil-nicotínico (p. f.
84 - 86°, preparado a partir de ácido 2-cloro-6-metil-ni-
cotínico e isobutilato sódico),
por intermedio de 4-(2-<2-isobutiloxi-6-metil-nicotinami-
do>-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 174 - 176°, se ob-
15 tienen
- N-(4-<2-(2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil>-ben-
cenosulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 172 - 174° (en metanol
diluido)
- N-(4-<2-(2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil>-bence-
20 nosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 120 - 123° (en metanol
diluido)
- N-(4-<2-(2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-etil>-bence-
nosulfonil)-N'-ciclohexil-urea de p. f. 167 - 169°C (en me-
tanol diluido)
- 25 a partir de ácido 5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotínico

- 1 (p. f. 114 - 116^o, preparado a partir de ácido 2-isobutil
oxi-6-metil-nicotínico por cloración)
por intermedio de 4-(2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-ni
cotinamido)-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 191 - 193^o,
5 se obtienen
N-(4-(2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-
-etil)-bencenosulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 169 - 172^o
(en metanol diluido)
N-(4-(2-(5-cloro-2-isobutiloxi-6-metil-nicotinamido)-
10 -etil)-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 170 - 173^o
(en metanol diluido)
a partir de ácido 5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-6-metil-nico
tínico (p. f. 137 - 140^o, preparado a partir de ácido 2-ci
clohexilmetoxi-6-metil-nicotínico, de p. f. 100 - 103^o,
15 por cloración)
por intermedio de 4-(2-(5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-6-me
til-nicotinamido)-etil)-bencenosulfonamida de p. f. 197-
199^o, se obtienen
N-(4-(2-(5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-nicotinamido)-etil)-
20 -bencenosulfonil)-N'-etil-urea de p. f. 167 - 169^o (en me
tanol diluido)
N-(4-(2-(5-cloro-2-ciclohexilmetoxi-nicotinamido)-etil)-
-bencenosulfonil)-N'-butil-urea de p. f. 137 - 139^o (en me
tanol diluido)
25 a partir de ácido 6-metil-2-fenoxi-nicotínico (p. f. 154 -

1 156°, preparado a partir de ácido 2-cloro-6-metil-nicotí-
 co y fenolato sódico)
 por intermedio de 4-(2-⟨6-metil-2-fenoxi-nicotinamido⟩-
 -etil)-bencenosulfonamida de p.f. 180 - 182°, se obtienen
 5 N-(4-⟨2-(6-metil-2-fenoxi-nicotinamido)-etil⟩-bencenosul-
 fonil)-N'-etil-urea de p. f. 149 - 152° (en metanol diluido)
 N-(4-⟨2-(6-metil-2-fenoxi-nicotinamido)-etil⟩-bencenosulfo-
 nil)-N'-butil-urea de p. f. 155 - 157° (en metanol diluido).

10 Ejemplo 2

N-⟨4-(2-⟨2-butoxi-5-cloro-nicotinamido⟩-etil)-bencenosul-
 fonil⟩-N'-hexil-urea

4,7 g de éster metílico de ácido 4-(2-⟨2-butoxi-5-cloro-
 -nicotinamido⟩-etil)-bencenosulfonil-carbámico (p.f. 164 -
 15 166°C, preparado a partir de 4-(2-⟨2-butoxi-5-cloro-nicoti-
 namido⟩-etil)-bencenosulfonamida y cloroformiato de metilo)
 se calientan durante 2 horas, con ebullición ligera, con
 1,0 g de n-hexilamina en 50 mililitros de dioxano, en el
 refrigerante descendente. A continuación se elimina el di-
 20 solvente por evaporación en vacío, el residuo se reprecipita
 a partir de la solución en amoníaco diluido con ácido acéti-
 co diluido, y se recristaliza en cloroformo/metanol.
 La N-⟨4-(2-⟨2-butoxi-5-cloro-nicotinamido⟩-etil)-benceno-
 sulfonil⟩-N'-hexil-urea así preparada funde a 134 - 136°C.
 25 De modo análogo se obtiene

- 1 N-(4-<2-(2-butoxi-5-cloro-nicotinamido)-etil>-bencenosul-
fonil)-N'-3-metil-ciclopentil-urea de p. f. 110 - 111° (en
etanol diluido)
a partir de éster metílico de ácido 4-<2-(2-fenoxi-nicoti-
5 namido)-etil>-bencenosulfonil-carbámico (p. f. 176 - 178°,
preparado a partir de 4-<2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil>-
-bencenosulfonamida y cloroformiato de metilo) se obtienen
N-(4-<2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-
-N'-ciclopentil-urea de p. f. 179 - 181° (en etanol diluido)
10 N-(4-<2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-N'-
-(3-metil-ciclopentil)-urea de p. f. 158 - 160° (en etanol
diluido)
N-(4-<2-(2-fenoxi-nicotinamido)-etil>-bencenosulfonil)-N'-
-ciclopentilmetil-urea de p. f. 142 - 144° (en metanol di-
15 luido).

20

25

1

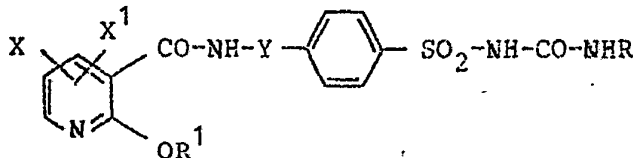
REIVINDICACIONES

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de bence-
nosulfonilureas de la fórmula



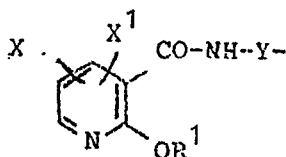
15

en que R¹ significa alcoholilo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalcoholilo, cicloalcoholilalcoholilo, alcoholilcicloalcoholilo en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, fenilo, que eventualmente está monosustituido o disustituido con alcoholilo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono o con halógeno, fenilalcoholilo con hasta 3 átomos de carbono en la porción alcoholilo, que eventualmente está monosustituido o disustituido en el núcleo fenílico con alcoholilo o alcoxi en cada caso con hasta 4 átomos de carbono o con halógeno, X y X¹ significan hidrógeno, alcoholilo con hasta 4 átomos de car-

25

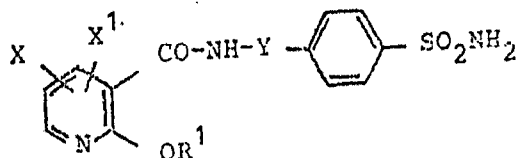
1 bono, alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, Y
 significa alcoholeno con 2 a 3 átomos de carbono, y R sig-
 nifica alcohol con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholo,
 alcoholcicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, cicloalqueno,
 5 alcoholcicloalqueno en cada caso con en total 5 a 9 áto-
 mos de carbono, alcoholciclopentilmetilo, ciclohexenilmetilo,
 clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bicicloheptilmeti-
 lo, biciclohepteno, bicicloheptilo, nortricyclilo, adaman-
 tilo, bencilo, y sus sales fisiológicamente compatibles,
 10 caracterizado porque bencenosulfonil-isocianatos, ésteres o
 tiolésteres de ácidos bencenosulfonil-carbámicos, bencenosul-
 fonil-ureas, bencenosulfonil-semicarbazidas o bencenosulfo-
 nil-semicarbazonas sustituidos en posición 4 con el grupo

15



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

20



25

o sus sales, se hacen reaccionar con isocianatos, ésteres
 de ácidos carbámicos, tiolésteres de ácidos carbámicos,

1 halogenuros de ácidos carbámicos o ureas, sustituidos, con
R, y eventualmente los productos de reacción se tratan con
agentes alcalinos para la formación de sales.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de ben-
cenosulfonilureas.

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

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

10

Madrid, 31.ENE.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

15

20

25

27019

JL/