

AÑO 1.957

Expediente núm.

236602



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

236602

PATENTE DE INVENCIÓN.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** Invención por 20 años, en España

a favor de

CILAG Société Anonyme, de nacionalidad

Suiza domiciliado en SCHAFFHOUSE (Suiza)

calle de Hochstrasse. núm. 209

por:

«Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonilúreas»

Nº 2196

Agente Sr. Fernandez Pascual.

236602⁶

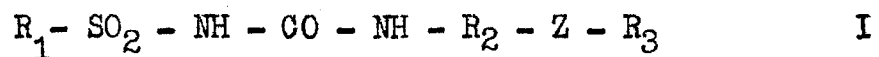


236602

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
CILAG Sociéte Anonyme, de nacionalidad
suiza, domiciliada en SCHAFFHOUSE, 209,
Hochstrasse, (Suiza); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SULFONILUREAS"

... ..

El presente invento se refiere a un procedimiento para
la obtención de nuevas sulfonilúreas de la fórmula general



5 en la que R_1 representa un radical fenilo o piridilo que
puede contener sustituyentes de primera clase, y en la que
 R_2 representa un radical alquileo, Z un heterogrupo y R_3
un radical alquílico y (cuando $R_1 =$ piridilo) el resto
- R_2 -Z- R_3 representan conjuntamente un radical sencillo alqui-
lo o cicloalquilo.

10 Las sulfonilúreas definidas por la anterior fórmula I
actúan por vía oral reduciendo el azucar de la sangre.



16

15

Es sabido que la N-sulfanilil-N'-butilúrea (S) propinada por vía oral puede reducir el nivel del azúcar de la sangre [véase H. FRANKE y FUCHS: Deutsche Med. Wschr. 80, p. 1449 ss. (1949) 7].

De la N-tosil-N'-butilúrea (T) se ha señalado ya también el mismo efecto [véase G. EHRHART: Die Naturwissenschaften 43, p. 93 (1956) 7].

20

Ahora bien, se ha descubierto que las sulfonilúreas de la fórmula al principio señalada presentan, frente a las dos combinaciones antes citadas (S y T), la ventaja de ser considerablemente más tolerables con igual acción reductora del azúcar en la sangre. Así por ejemplo la N-p-toluolsulfonil-N'-3-metoxipropilúrea es 4 ó 5 veces mejor tolerable que la N-p-toluolsulfonil-N'-butilúrea (T) y la N-2-aminopiridil-5-sulfonil-N'-butilúrea es unas 2 a 3 veces menos tóxica que la (T). Esta reducción de toxicidad se ha podido comprobar en las úreas de la fórmula I de modo general cuando $-R_2-Z-R_3$ representa un radical alifático interrumpido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NH- o N-alquilo.

25

30

En las sulfonilúreas de la fórmula I, en las que R_1 representa un radical piridilo o un radical piridilo sustituido, éste descenso de la toxicidad es ya muy considerable en derivados N'-alquílicos sencillos no interrumpidos. Las piridil-sulfonilúreas interrumpidas en el radical alquilo por O, S, NH o N-alquilo son todavía mejor tolerables que los derivados sencillos alquilados.

35

40

El resto $-R_2-Z-R_3$ comunica a las sustancias de la serie fenílica un grado óptimo de tolerancia cuando Z representa oxígeno o azufre y cuando R_2 y R_3 contienen juntamente no más de 6 átomos de carbono.



45 Si se comparan las combinaciones de la serie piridinica entre sí entonces se llega a resultados análogos, esto es, las sustancias que en el radical alquilo contienen O, S o N son más tolerables que los derivados alquílicos sencillos de igual número de carbonos.

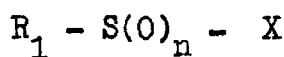
50 Como ya al principio se ha advertido, el radical fenilo o piridilo R_1 puede también contener sustituyentes de primera clase, o sea por ejemplo grupos alquilo, especialmente grupos metilo; grupos alcoxi, especialmente grupos metoxi; grupos alquilmercapto, especialmente grupos metilmercapto,; átomos de halogeno, especialmente átomos de cloro y de bromo, y también grupos amino.

55 El heterogrupo Z puede ser azufre, oxígeno, -NH-, N-alquilo, -COO-, -COS-, -CO-NH-, -CO-N- pero también puede re-
alquilo

60 presentar una combinación de diversos grupos héteros. Así por ejemplo son agrupaciones activas los restos de ésteres de aminoácidos o amidas de aminoácidos, por ejemplo éster metionínico, éster alanínico etc.

65 Constituyen sustancias muy activas las N-p-clorobenzol-sulfonil-N'-alquilmercaptoalquilúreas y las correspondientes de p-bromo. La N-p-clorobenzolsulfonil-N'-metilmercaptoetil-úrea y la N-p-clorobenzolsulfonil-N'- γ -metilmercaptopropil-úrea pueden, empleadas en iguales dosis que la N-p-tosil-N'-butil-úrea, reducir en los conejos el nivel del azúcar de la sangre durante 24 horas en 60 - 80%, en tanto que la N-p-tosil-N'-butil-úrea solo provoca un descenso de 45 - 50%.

70 Las nuevas sulfonilúreas de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos usuales para la formación de sulfonilúreas haciendo por ejemplo reaccionar una combinación de la fórmula



236602

II

con una combinación de la fórmula

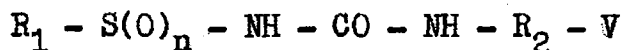


III

75

indicando en las fórmulas X e Y radicales reaccionables capaces de formar el puente de la úrea, n uno de los números 0, 1 ó 2, y V señalando -Z-R₃ o un radical fácilmente recambiable por -Z-R₃, y en el último caso cambiando en la úrea formada de la fórmula

80



IV

el radical V por el resto -Z-R₃ y, si n indica el número 0 ó 1 oxidando en la sulfonilúrea la sulfenil- o sulfinilúrea obtenidas.

85

Como ya arriba se ha indicado, los métodos para la formación de las sulfonilúreas pertenecen al estado de la técnica. Para completar la idea señalaremos brevemente las variantes de los métodos que pueden emplearse para dicha formación.

90

Según el método puede por ejemplo procederse haciendo reaccionar un isocianato de sulfonilo de la fórmula II (X ≠ N-CO) con una amina de la fórmula III. En lugar de un isocianato de sulfonilo puede también hacerse reaccionar un éster del ácido sulfonilcarbámico, preferentemente un éster afilico (II, X = -NH-COO-Ar), un haluro sulfonilcarbámico (II, X = -NH-CO-Hal), una sulfonilúrea (II, X = -NH-CO-NH₂) o una sulfonilúrea N' -sustituida (II, X = -NH-CO-NH-Ac o -NH-CO-NH-NO₂ o -NH-CO-NH-Ar) con una amina de la fórmula III.

95



100 En la reacción inversa puede también hacerse reaccionar una sulfonamida de la fórmula II ($X = \text{NH}_2$) con un isocianato de la fórmula III ($Y = \text{N-CO}$). En lugar de un isocianato puede también introducirse sustancias capaces de suministrar tales isocianatos, por ejemplo azidas del ácido carboxílico ($Y = \text{CO-N}_3$), o aminas del ácido N-halogenocarboxílico ($Y = \text{CO-NH-Hal}$).

105 También es posible hacer reaccionar una sulfonamida de la fórmula II con un halogenuro del ácido carbámico III ($Y = -\text{NH-CO-Hal}$), un éster del ácido carbámico ($Y = -\text{NH-COOR}$) una urea ($Y = -\text{NH-CO-NH}_2$) o una nitroúrea ($Y = -\text{NH-CO-NH-NO}_2$).

110 También se puede proceder haciendo reaccionar un halogenuro sulfonílico de la fórmula II ($X = \text{Hal}$) con un éter de isourea de la fórmula III ($Y = -\text{N}=\overset{\text{OR}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NH}_2$) y disociando hidrolíticamente el éter formado de sulfonil-isourea. En lugar de un halogenuro sulfonílico puede también emplearse un halogenuro sulfenílico o sulfínico, no necesitando en este caso introducir un éter de isourea, sino pudiendo partir 115 directamente de la urea sustituida. La sulfenil o sulfinil-úrea obtenida puede luego convertirse en la sulfonilúrea por los métodos conocidos, por ejemplo con auxilio de permanganato potásico en acetona.

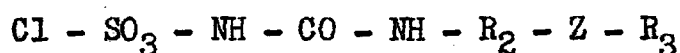
120 Según el procedimiento al principio explicado puede también prepararse primeramente una sulfonilguanidina que luego se convierte hidrolíticamente en la sulfonilúrea, aunque también puede prepararse una sulfoniltiourea correspondiente a la sulfonilúrea y transformar aquella en esta última con auxilio de medios desulfuradores u oxidantes.



236602

125 También es posible hacer reaccionar un ácido sulfínico II ($X = N$) o una sal metálica del mismo ($X = Me$) con una oxiúrea de la fórmula III ($Y = -NH-CO-NH-OH$) o una N-halogenoúrea de la fórmula III ($Y = -NH-CO-NH-Hal$).

130 Finalmente, se puede también partir de sulfocloruros de úrea de la fórmula



y hacer reaccionar estos con derivados benzólicos de la fórmula

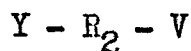


135 en presencia de cloruro de aluminio o de catalizadores de cloruro férrico.

140 Para la obtención de sulfonilúreas de la fórmula I, en la que Z representa oxígeno, azufre, NH, N-alquilo puede variarse también el procedimiento empleando, en lugar de la combinación reaccionable de la fórmula



una combinación de la fórmula



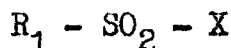
145 representando V en la última fórmula un grupo que puede cambiarse fácilmente por el resto $-Z-R_3$, y cambiando luego

236602



150 en el derivado obtenido de la úrea el grupo V por $Z-R_3$. El grupo V puede por ejemplo ser un átomo de halógeno, un radical alquilo o un radical arilsulfonilo. Si se hacen reaccionar estas N-sulfonil-N'-halógenoalquil-úreas con alcoholatos, mercaptidas, aminas primarias o secundarias, entonces se obtienen con buen rendimiento las N-sulfonil-N'-alcoxialquil - o -N'-alquilmercaptoalquil- o -N'monoalquilamino- o N'dialquilaminoalquilúreas perseguidas.

155 Como ya se ha dicho, en el radical fenilo o piridilo R_1 pueden estar presentes sustituyentes de primera clase. En muchos casos estorban estos sustituyentes, particularmente cuando generan sales, (por ejemplo grupos NH_2), la formación de la úrea. Por eso se emplean preferentemente
160 las sulfonilcombinaciones.



165 que contienen tales grupos en una fase anterior no generadora de sales y solamente después de la producción del puente de la úrea, forman tales grupos de la fase anterior.

Del grupo nitro o del grupo acilamino puede por ejemplo prepararse el grupo amino.

170 Pero también es posible transformar un sustituyente en R_1 en otro. Así por ejemplo un grupo amino, con auxilio de los métodos conocidos, puede transformarse en un átomo de halógeno (por ejemplo por diazoado y reacción de la diazosal con halogenuros de Cu).



236602

Ejemplo 1

175 100 g de amida del ácido 2-acetilaminopiridina-5-sulfónico en 1000 cm³ de acetona se tratan con una disolución de 52 g de isocianato de butilo gota a gota en 500 cm³ de acetona. Al mismo tiempo se agrega a la disolución de la reacción en porciones 32 cm³ de lejía de sosa cáustica concentrada. Después de agitar durante 12 horas a 20° C, se agregan
180 2000 cm³ de agua y ácido acético diluida hasta un pH = 4,5. Los cristales precipitados constituidos por N-2-acetaminopiridil-(5)-sulfonil-N'-butilúrea se recrystalizan en ácido acético 2n. Se obtienen 85 - 100 g de la nueva úrea, que funde a 194 - 195° C.

185 85 g de la combinación acetilica así obtenida se calientan a ebullición en 500 cm³ de ácido clorhídrico 2n durante 40 - 45 minutos. Después de enfriar, se trata con lejía de sosa cáustica hasta un pH = 4,5, después de lo cual precipita un precipitado espeso. Se separa éste por aspiración y se recrystaliza en metanol diluido. Se obtienen
190 aproximadamente 65 - 70 g de la N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'-butilúrea que funde a 185 - 188° C.

195 De igual modo al descrito anteriormente, se puede hacer reaccionar 2-acetaminopiridina-5-sulfonamida con isocianato de n-propilo, isocianato de n-amilo, isocianato de cicloexilo saponificar luego las 2-acetaminocombinaciones obtenidas para llegar a las siguientes úreas:



236602

200 N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'-n-propilúrea,
N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'-n-amilúrea,
N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'-ciclohexilúrea.

Ejemplo 2

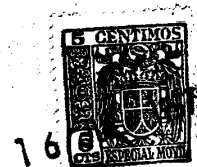
205 Haciendo reaccionar 2-acetaminopiridina-5-sulfonamida con isocianato de metoxipropilo y saponificando después el producto de condensación obtenido con ácido clorhídrico 2-n, se obtiene la N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea con buen rendimiento. Esta se disuelve en lejía de sosa cáustica diluida.

Ejemplo 3

210 Haciendo reaccionar un mol de 2-metilpiridil-(5)-sulfonilúrea (obtenida por reacción de amida del ácido 2-metilpiridina-5-sulfónico con cianato potásico en disolución ácida) con un exceso de hidrocloreuro de n-butilamina en piridina o de la sal butilamínica de la 2-metilpiridil-(5)-sulfonilúrea en estado fundido, se obtiene con buen
215 rendimiento la N-2-metilpiridil-(5)-sulfonil-N'-butilúrea.

Ejemplo 4

220 Haciendo reaccionar N-2-acetaminopiridil-(5)-sulfonilúrea (obtenida de 2-acetaminopiridina-5-sulfonamida y cianato potásico) con γ -metilmercaptopropilamina en ácido acético cristalizabile o con el hidrocloreuro de γ -metilmercaptopropilamina en piridina, se obtiene la N-2-acetaminopiridil-(5)-sulfonil-N'- γ -metilmercaptopropilúrea, que por ebullición durante una hora en lejía de sosa cáustica diluido se saponifica en la N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'- γ -metilmercaptopropilúrea.
225



236602

Ejemplo 5

230 Haciendo reaccionar N-2-metilpiridil-(5)-sulfonilúrea con γ -metilmercaptopropilamina en ácido acético cristalizabile se obtiene con buen rendimiento la N-2-metil-piridil-(5)-sulfonil-N'- γ -metilmercaptopropilúrea.

Ejemplo 6

235 Se hace reaccionar N-piridil-(3)-sulfonilúrea con butilamina en ácido acético cristalizabile y se obtiene en cristales incoloros la N-piridil-(3)-sulfonil-N'-butilúrea.

Ejemplo 7

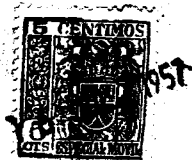
240 Se calienta en ácido acético cristalizabile la N-piridil-(3)-sulfonilúrea con γ -metilmercaptopropilamina. Después de separar por destilación el ácido acético hasta un cuarto del volumen primitivo, se ajusta con lejía de sosa cáustica a un pH = 6 y se recrystaliza en metanol diluido la N-piridil-(3)-sulfonil-N'- γ -metilmercaptopropilúrea precipitada.

Ejemplo 8

245 Por reacción de 2-acetaminopiridina-5-sulfonamida con isocianato de metoxipropilo y subsiguiebte saponificación del producto de condensación obtenido, como se ha indicado en el ejemplo 1, se obtiene con buen rendimiento la N-2-amino-piridil-(5)-sulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea.

Ejemplo 9

250 Como se ha indidado en el ejemplo 1 se hace reaccionar 2-acetaminopiridina-5-sulfonamida con isocianato de butoxi-



236602

etilo y se saponifica el producto de condensación obtenido. Se obtiene la N-2-aminopiridil-(5)-sulfonil-N'-butoxietilúrea en cristales muy blancos.

255

Ejemplo 10

En una disolución de 19,7 g de isocianato de p-tosilo en 100 cm³ de benzol se introduce a gotas una disolución de 10,3 g de éster etílico glicólico en 50 cm³ de dioxano. Con caldeo espontáneo se inicia de por sí la condensación. Se agita el conjunto todavía durante 2 horas sin aplicación de calor, se agregan luego 150 cm³ de agua y se separa por aspiración la papilla cristalina espesa.

260

Los cristales desecados se recrystalizan en etanol diluido. Se obtienen 15 g de N-p-tosil-N'-carbetoimetilúrea. Esta funde a 164° C y se disuelve fácilmente en disolución diluida de bicarbonato sódico, acetona, cloroformo, y acetato de etilo.

265

Ejemplo 11

En una disolución de 29,5 g de isocianato de p-tosilo en 100 cm³ de dioxano se introduce a gotas una disolución de 26,6 g de éster metioninoetílico en 50 cm³ de dioxano. La condensación tiene lugar con caldeo espontáneo. Después de enfriar la reacción, se calienta todavía durante breve tiempo a ebullición y luego se enfría y agitando se trata con 30 cm³ de ácido acético 2n y 600 cm³ de agua. Inmediatamente se inicia la cristalización. Se separan los cristales por aspiración y se recrystalizan en etanol diluido. Se obtienen 40 g, esto es 71 % del teórico de N-p-toluolsulfonil-N- α -carbeto-i- γ -metilmercaptopropilúrea. Esta funde a

270

275



236602

280 102 - 103° C y se disuelve fácilmente en etanol, cloroformo, dioxano y benzol.

Ejemplo 12

285 60 g de metiltioetilamina y 35 g de p-toluolsulfonilúrea se calientan en 200 cm³ de ácido acético cristalizante a 95° C con turbinación. Después de 30 minutos se enfría y la disolución fría se agita en 800 cm³ de agua. La nueva úrea precipita primeramente oleosa pero después de breve tiempo cristaliza. Se separa por aspiración, se lava con agua y luego se recristaliza en 250 cm³ de etanol al 50 %. Se obtienen 290 30 g de la nueva N-p-toluolsulfonil-N'- β -metilmercaptoetilúrea. Esta forma cristales incoloros que funden a 121 - 122° C con descomposición y que reciben fácilmente por disolución acuosa diluida de bicarbonato sódico.

Ejemplo 13.

295 La N-p-toluolsulfonil-N'- β -metilmercaptoetilúrea descrita en el ejemplo 10 se obtiene también del siguiente modo:

300 A una disolución de 300 g de p-toluolsulfonamida en 2000 cm³ de acetona y 10 cm³ de agua se incorpora a gotas simultáneamente y agitando y enfriando una disolución de 211 g de isocianato de β -cloreto en 1000 cm³ de acetona y 175 cm³ de lejía de sosa cáustica 10 n. Después de seguir turbonando durante otras dos horas, la disolución de la 305 reacción se trata con 2000 cm³ de ácido acético 2 n y 8000 cm³ de agua, después de lo cual se inicia inmediatamente la cristalización. Se separa por aspiración la masa cristalina se disuelve en acetona, se filtra la disolución y el filtrado



236602

310 se trata con agua. Los cristales precipitados se separan por aspiración y se secan. Así se obtienen 345 g, esto es 71% del teórico de la N-p-toluolsulfonil-N'- β -cloretilúrea que funde a 150 - 151° U. 73 g de la úrea así obtenida se mezclan con una disolución de 12 g de sodio y 42 g de metil-

315 mercaptán en 600 cm³ de etanol. Se calienta a ebullición el conjunto durante algunas horas, observándose después de breve tiempo la separación de cloruro sódico. Después de enfriar se trata con 250 cm³ de agua, se filtra la disolución originada y se trata con ácido acético concentrado hasta un pH \approx 4. Se deja reposar el conjunto en el armario de hielo y luego se separan por aspiración los

320 cristales precipitados. Se obtienen 75 g de N-p-toluolsulfonil-N'-metil-mercaptoetilúrea con punto de fusión 119 - 120° C. Concentrando por evaporación las aguas madres y tratando con agua, se obtiene otra porción de la úrea perseguida.

Ejemplo 14

325

Enfriando se disuelven 31 g de β -metilmercaptoetilamina en 180 cm³ de ácido acético cristalizable. A esta disolución se agregan 40 g de p-clorobenzolsulfonilúrea y el conjunto se calienta a 100° C agitando. Después de 40 minutos se

330 enfría y se trata con 800 cm³ de agua. Los cristales precipitados se recristalizan en etanol diluido. Se obtienen 35 g de la N-p-clorobenzolsulfonil-N'- β -metilmercaptoetilúrea que funde a 140 - 141° C. Esta es poco soluble en agua, éter y benzol y mucho en metanol y etanol.

335

De igual modo que se ha descrito en el último párrafo, pueden hacerse reaccionar N-p-clorobenzolsulfonilúrea o N-p-bro-



236602

340 mobenzolsulfonilúrea con β -etilmercaptoetilamina o con
 β -propilmercaptoetilamina para obtener la N-p-clorobenzosul-
fonil-N'- β -etilmercaptoetilúrea, la N-p-clorobenzosulfonil-
N'- β -propilmercaptoetilúrea o la combinación análoga p-bro-
mo. En lugar de alquilmercaptoetilaminas pueden también em-
plearse las correspondientes alquilmercaptopropilaminas,
llegando por ejemplo al emplear γ -etilmercaptopropilamina
o γ -etilmercaptopropilamina y N-p-clorobenzosulfonilúrea
345 a la N-p-clorobenzosulfonil-N'- γ -etilmercaptopropilúrea
o a la N-p-clorobenzosulfonil-N'- γ -etilmercaptopropilúrea.

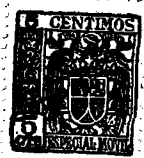
Ejemplo 15

350 La N-p-clorobenzosulfonil-N'- β -etilmercaptoetilúrea
descrita en el ejemplo 14 puede también obtenerse del siguien-
te modo:

1 mol de N-p-clorobenzosulfonil-N'- β -cloretilúrea se
hace reaccionar con 1,1 mol de mercaptida de sodio-metilo en
etanol según el ejemplo 13. El rendimiento es próximamente el
70% del teórico.

355 Ejemplo 16

360 14,5 g de dietilaminoetilamina en 100 cm³ de benzol se
tratan a gotas con una disolución de 26,1 g de isocianato de
p-toluolsulfonilo en 100 cm³ de benzol. Después de agitar
durante una hora a 40 - 50°C, se enfría y la masa de reacción
se trata con 300 cm³ de éter. Los cristales separados se re-
cristalizan en alcohol/acetona. Se obtienen así 27 g de N-p-
toluolsulfonil-N'- β -dietilaminoetil-úrea que funde a 157 -
158° C. En lugar de dietilaminoetilamina pueden también emple-
arse otras aminas, por ejemplo morfolinetilamina, pirrolidin-



236602

865 etilamina, piperidinetilamina, dietilaminopropilamina, morfo-
linopropilamina, pirrolidinopropilamina, piperidinopropilamina,
dimetilaminoetoxietilamina, dietilaminoetoxietilamina, pirroli-
dinoetilmercaptoetilamina etc., con isocianato de p-toluolsul-
fonilo o con isocianato de p-clorobenzol-sulfonilo o con isocia-
370 nato de p-bromobenzolsulfonilo.

De igual modo que se ha descrito en los ejemplos pueden también obtenerse:

- X N-sulfanilil-N'- γ -metoxipropilúrea,
F. 109 - 110^o C
375 soluble en etanol, poco soluble en agua;
- X N-sulfanilil-N'- γ -isopropoxipropilúrea,
F. 111 - 112^o C
soluble en etanol, recristalizable en agua;
- X N-p-toluolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea,
380 F.107 - 108^o C
soluble en etanol y acetona, poco soluble en agua;
- X N-p-toluolsulfonil-N'- γ -isopropoxipropilúrea,
F. 103 - 104^o C
- X N-p-toluolsulfonil-N'- β -metilmercaptoetilúrea,
385 F. 121 - 122^o C con descomposición,
soluble en etanol, acetato de etilo y lejía de sosa
cáustica 2n
- X N-sulfanilil-N'- β -metilmercaptoetilúrea,
F. 114 - 116^o C
390 soluble en etanol y acetona, poco soluble en agua, éter
y benzol;
- X N-p-clorobenzolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea,
F. 98 - 99^o C
soluble en etanol, recristalizable en agua;



236602

- 395 N-p-toluolsulfonil-N'-furilmetilúrea
F. 177 - 178° C
recristalizable en etanol;
- N-p-toluolsulfonil-N'-tetrahidrofurilmetilúrea,
E. 132 - 134° C
- 400 recristalizable en agua o benzol;
- N-p-toluolsulfonil-N'- γ -etoxipropilúrea,
F 114 - 119° C;
- N-benzolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea,
F. 102 - 105° C
- 405 N-benzolsulfonil-N'- γ -etoxipropilúrea
F. 74 - 78° C
- N-p-isopropilbenzolsulfonil-N'- γ -etoxipropilúrea
F. 97 - 99° C
- N-p-isopropilbenzolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea
410 F. 107 - 108° C
- N-p-toluolsulfonil-N'- γ -metilmercaptoetilúrea
F. 125 - 128° C
- N-p-toluolsulfonil-N'- γ -butoxipropilúrea
F. 70 - 72° C
- 415 N-p-metoxibenzolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea
F. 138 - 139° C
- N-p-metoxibenzolsulfonil-N'- β -propoxietilúrea
F. 118 - 119° C
- N-p-toluolsulfonil-N'- β -metoxietilúrea
420 F. 122 - 123° C
- N-p-metilmercaptobenzolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea
F. 109 - 111° C



N-3,4-dimetilbenzolsulfonil-N'- γ -metoxipropilúrea

F. 117 - 118° C

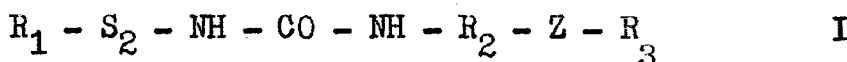
425 N-3,4-dimetilbenzolsulfonil -N'- δ -etoxipropilúrea

F. 108 - 110° C

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonil-
430 úreas de la fórmula general



en la que R_1 representa un radical fenilo o piridilo que puede
contener sustituyentes de primera clase, y en la que R_2 repre-
senta un radical alquileno, Z un heterogrupo y R_3 un radical
435 alquílico y (cuando $R_1 =$ piridilo) el radical $-R_2-Z-R_3$ repre-
senta en conjunto también un radical sencillo alquilo o ciclo-
alquilo, caracterizado porque una combinación de la fórmula



se hace reaccionar con una combinación de la fórmula

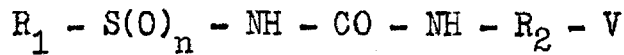


indicando en ambas fórmulas X o Y radicales reaccionables ca-
paces de formar el puente de la úrea, n uno de los números 0,
1 o 2 y teniendo V el significado de $-Z-R_3$ o un radical sustitu

236602

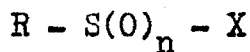


445 ble por $-Z-R_3$, y porque en el último caso en la úrea formada de la fórmula

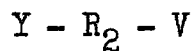


el radical V se cambia por el radical $-Z-R_3$ y (cuando representa el número 0 ó 1) la sulfenil- o sulfinilúrea obtenida se oxida en sulfonilúrea.

450 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque una combinación de la fórmula



se hace reaccionar con una combinación de la fórmula

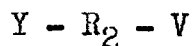


455 representando en ambas fórmulas uno de los símbolos X o Y el radical $-NH-COOH$ en forma de un derivado funcional reactivo y el otro, el grupo amino.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque una combinación de la fórmula



se hace reaccionar con una combinación de la fórmula



representando en ambas fórmulas uno de los símbolos X ó Y un radical de la clase $-N=C=O$, $-NH-CO-NH_2$, $-NH-COOR$, $-NH-CO-Hal$,



465

-NH-CO-NH-NO₂ y el otro símbolo, el grupo amino.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SULFO-NILUREAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara:

Madrid, 16 de Julio de 1957.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
P.