

AÑO 1957

Expediente núm.



237496

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

237496

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una patente de invención

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

a favor de **MERCK & CO., INC.**

de nacionalidad
norteamericana domiciliado en **RAHWAY (New Jersey, E. U.)**
calle de **East Lincoln Avenue** núm. **126**

por:

« **PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR SULFONILUREAS** »

Nº 2876

Agente Sr. **BOLIBAR**

JE.

237496



237496

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO. INC., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E. U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para producir sulfonilureas"

===== :0: =====

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a un procedimiento para producir sulfonilureas.

Ya se han propuesto diversos métodos de elaboración de sulfonilureas, pero en todos ellos se ha tropezado con dificultades: en algunos casos, los rendimientos

237496



han sido demasiado bajos, a causa de reacciones secundarias, y en otros casos, el inconveniente ha sido el empleo de reactivos costosos, tóxicos o inestables.

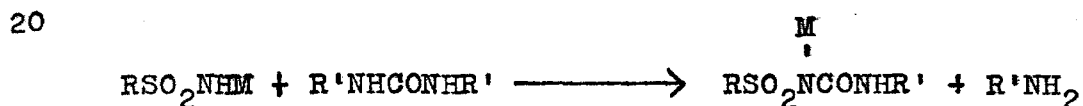
5 Un objeto de este invento es preparar sulfonilureas dotadas de actividad hipoglucémica.

Otro objeto de este invento es preparar sulfonilureas con rendimientos elevados, y con un mínimo de reacciones secundarias.

10 Otro objeto conforme a este invento es preparar sulfonilureas a expensas de materiales no tóxicos, estables y baratos.

Estos y otros objetos se apreciarán claramente por la descripción que sigue.

15 De conformidad con el presente invento, una sal de sulfamida se hace reaccionar con una urea simétricamente bisustituída, en la que uno de los átomos de hidrógeno unido a cada átomo de nitrógeno queda sin substituir. La reacción conforme al presente invento se puede representar por la siguiente ecuación:



25 donde R y R' son radicales alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, genuinos o substituídos, y M es un metal alcalino o alcalinotérreo. La reacción conforme al presente invento se efectúa en seco o en un líquido orgánico, a temperatura elevada. El subproducto amina se evapora generalmente en las condiciones de reacción, y se elimina continuamente. Esta reacción proporciona rendimientos casi cuantitativos, con un mínimo de reacciones secundarias.

30 La sulfonilurea libre se obtiene de la sal correspondien-



237496

te por acidificación.

Ejemplos de sales de sulfamidas que pueden emplearse en la práctica de este invento son las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de bencensulfamida, p-toluensulfamida, p-clorobencensulfamida, sulfanilamida, N⁴-acetilsulfanilamida, p-nitrobencensulfamida, p-carbeto-

5
toxibencensulfamida, bencilsulfamida, metansulfamida y etansulfamida; pero pueden emplearse otras sulfamidas, tanto alifáticas como aromáticas.

Las sales de sulfamida se preparan fácilmente disolviendo la sulfamida respectiva en una solución o suspensión acuosa de una base de metal alcalino o alcalinotérreo, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido cálcico, o de una sal fuertemente básica, como carbonato sódico, y evaporando hasta sequedad. No es necesario aislar la sal de sulfamida; puede hacerse reaccionar una sulfamida libre, una base de metal alcalino o alcalinotérreo, y una urea simétricamente bisubstituída.

10
15
20

En este caso, la sal de sulfamida se forma in situ, y reacciona con la urea bisubstituída.

Entre las diversas ureas simétricamente bisubstituídas que sirven como reactivos según este invento se cuentan: 1,3-dimetilurea, 1,3-dietilurea, 1,3-di-n-butilurea, 1,3-diisoamilurea, 1,3-difenilurea, y 1,3-di-p-metoxi-fenil-urea. Es esencial que la urea esté simétricamente disubstituída.

25

Las ureas asimétricamente substituídas no son reactivos adecuados, según el presente invento, porque pueden reaccionar con sulfamidas en varias formas distintas, lo cual se traduce en reacciones secundarias y rendimiento escaso. Las ureas cuatrisubstituídas, en las

30

237496



que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos substitutivos, no reaccionan con sulfamidas, y por ello no son reactivos útiles conforme al presente invento.

5 Son también útiles como reactivos otras ureas simétricamente bisubstituídas, además de las mencionadas concretamente. En general, las ureas más apropiadas son las 1,3-dialquilureas ligeras en que cada radical alquilo contiene de uno a cinco átomos de carbono, pues las correspondientes aminas primarias se volatilizan en condiciones óptimas de reacción. Sin embargo, pueden emplear
10 se otras ureas simétricas que contengan un par de hidrocarburos o de radicales hidrocarburos substituídos; entre ellas figura la 1,3-difenilurea ya mencionada.

Las ureas utilizadas como materias primas con -
15 forme al presente invento pueden prepararse partiendo de urea y del clorhidrato de amina o de la amina que tenga el mismo grupo radical hidrocarburo que interese en la urea substituída. Por ejemplo, se puede preparar 1,3-di-
20 n-butilurea mediante reacción de un mol de urea con dos moles de clorhidrato de n-butilamina. Un procedimiento ventajoso para efectuar esta reacción es el de combinar los reactivos en estado seco a una temperatura elevada, del órden de 150°C. El reactivo puede tratarse asimismo en solución. Una porción del reactivo amina puede tomar-
25 se del subproducto amina recuperado de la síntesis de sulfonilurea.

La reacción entre la urea substituída y la sulfamida, según el presente invento, puede efectuarse o no en un disolvente, según se quiera. Se ha comprobado que
30 un exceso del reactivo urea es, en la mayoría de los casos, un factor muy conveniente para la reacción; sin em-

237496



5 bargo, en su lugar es posible servirse de disolventes inertes poco volátiles, polares o no polares. Es de desear que el punto de ebullición no sea inferior a 100°C, y con preferencia más alto. Un ejemplo de disolvente particular - mente apropiado es el butilbenceno secundario. Otro disolventes utilizables comprenden otros hidrocarburos poco volátiles, o también disolventes polares, como dietilenglicol y sus similares.

10 La temperatura para efectuar la reacción oscila alrededor de 75° a 250°C, con zona óptima entre 150° y 170°C, en general. Dentro de este margen de temperaturas, la reacción se desarrolla en poco tiempo, y el subproducto amina se evapora.

15 En la práctica del invento se puede emplear presión atmosférica o reducida. Normalmente se prefiere la presión atmosférica, aunque el empleo de vacío o presión reducida facilita la volatilización de la amina, en el caso de formarse una amina poco volátil en la reacción. El invento comprende además otros medios de efectuar la reacción íntegramente.

20 Terminada la reacción, la sal de sulfonilurea se separa de los otros componentes de la mezcla de productos obtenida. El método preferido de separación depende de la naturaleza de los otros productos presentes. Para separar la sulfonilurea producida de la 1,3-dibutilurea o la carbanilida, por ejemplo, la mezcla de productos de la reacción se diluye con agua, y la sal soluble de sulfonilurea se separa por filtración del reactivo urea sustituida insoluble. En el caso de haberse empleado un disolvente no miscible con agua para llevar a cabo la reacción,

25

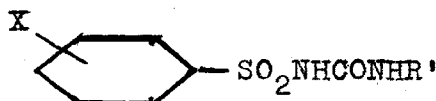
30

237496



puede añadirse agua, y la sal de sulfonilurea se recupera en la capa acuosa. Después de separar la sal de sulfonilurea, la solución acuosa de la sal se acidifica, mejor con una solución diluída de un ácido mineral, y así se precipita la sulfonilurea libre.

El procedimiento del presente invento se puede utilizar para preparar diversas sulfonilureas dotadas de actividad hipoglucémica. Entre los agente hipoglucémicos que es posible preparar conforme a este procedimiento hay compuestos nuevos de la fórmula general



donde X es un halógeno y R' un radical alquilo que contiene de uno a cinco átomos de carbono. Como halógeno se prefiere el cloro. Un agente hipoglucémico muy eficaz de este tipo es la 1-n-butil-3-(p-clorobencensulfonil)urea. Este compuesto se prepara por reacción de 1,3-di-n-butilurea con una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de p-clorobencen-sulfamida. En general, las nuevas alquil-halobencensulfonilureas conforme a este invento se preparan por reacción de una 1,3-dialquilurea con una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de una halobencensulfamida.

Además de las nuevas alquil-halobencensulfonilureas, se pueden preparar conforme al invento otras sulfonilureas dotadas de gran actividad hipoglucémica. El compuesto 1-n-butil-3-(p-toluensulfonil)urea, que se distingue por su notable actividad hipoglucémica, se prepara fácilmente por reacción de 1,3-di-n-butilurea con la sal sódica u otras sales de metal alcalino o alcalinotérreo



de p-toluensulfamida. Otras sulfonilureas de gran actividad hipoglucémica son la 1-fenil-3-(p-toluensulfonil)urea, que se prepara por reacción de carbanilida con p-toluen-sulfamida, y la 1-n-butil-3-sulfonilurea, que se obtiene
5 conforme a este invento, haciendo reaccionar 1,3-di-n-butilurea con una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de sulfanilamida. También poseen actividad hipoglucémica otras sulfonilureas, como 1-(p-metoxifenil)-3-p-toluensulfonil)urea, 1-isoamil-3-(p-nitrobencensulfonil)urea, 1-n-
10 butil-3-(p-nitrobencensulfonil)urea, 1-fenil-3-bencensulfonilurea, y 1-etil-3-(p-toluensulfonil)urea.

El nuevo compuesto 1-n-butil-3-(p-clorobencensulfonil)urea, obtenido por el procedimiento de esta patente, desarrolla una actividad hipoglucémica muy intensa
15 por vía oral. Ensayos realizados en ratones indican que este compuesto reduce el índice de glucemia a 83% del que se registro en el animal no tratado, al cabo de dos horas, cuando se administra por la boca a la dosis de 18,7 mg/kg. de peso corporal; dosis mayores reducen todavía más la con-
20 centración de glucosa en la sangre. Una dosis de 150 mg/kg. de peso corporal redujo el índice de glucemia a 52% del observado en el animal antes del tratamiento. Se ve, pues, que la actividad de este compuesto es comparable con la de 1-n-butil-3-(p-toluensulfonil)urea, reconocida
25 ya como agente hipoglucémico muy eficaz. El índice de glucemia llega a su punto mínimo aproximadamente dos horas después de administrar el compuesto, y se mantiene bajo aproximadamente desde una hasta más de tres horas a partir de ese punto, según la cantidad de sulfonilurea
30 administrada. El compuesto 1-n-butil-3-(p-clorobencensulfonil)urea es asimismo un agente hipoglucémico eficaz en el hombre, y se puede administrar por vía bucal varias

237496



veces al día, a dosis diarias aproximadas de 1 a 10 g. para adultos.

Otros agentes hipoglucémicos que se pueden preparar conforme al procedimiento de este invento han resultado igualmente muy eficaces. Por ejemplo, la 1-n-butyl-3-(p-toluensulfonil)urea puede administrarse a personas a dosis diarias aproximadas de 1 a 10 gramos. La dosis diaria de 1-n-butyl-3-sulfonilurea es también de 1 a 10 g. para el hombre, aproximadamente.

El invento se describe más ampliamente a continuación con referencia a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1º.

Una mezcla de 27,55g. de 1,3-di-n-butilurea y 16,42 g. de la sal sódica de p-clorobencensulfamida se calentó a 150º en atmósfera de nitrógeno, agitando, durante cuatro horas y veinte minutos. La mezcla se enfrió a 100ºC, se diluyó con 60 c.c. de agua caliente, se enfrió a 5ºC, y se filtró para recuperar la dibutilurea no consumida (peso, 17,2g.). El filtrado se aciduló a pH 2,5, y la 1-n-butyl-3-(p-clorobencensulfonil)urea se recogió en un filtro y se lavó con agua. El producto fué de 17,2 g., ó 76,8% del teórico, con un punto de fusión de 115,5º a 116,5ºC, que no varió al recristalizar el producto en acetona acuosa. Análisis calculado para $C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$: C, 45,4%; H, 5,20%; N, 9,63%; Cl, 12,18%. - Hallado: C, 45,54%, H, 5,02%; N, 9,47%; Cl, 12,01%.

EJEMPLO 2º.

Una mezcla de 4,64 g. de 1,3-dietilurea y 3,86 g. de la sal sódica de p-toluensulfamida se calentó a 170-180ºC a presión atmosférica durante una hora y 27 minutos,

237496



agitando. La mezcla se enfrió a 110°C, se diluyó con agua y se aciduló con clorhídrico a un pH de 5,5. La 1-etil-3-(p-toluensulfonil)urea, que precipitó al acidificar, se recogió en un filtro, y se lavó primero con agua y luego con acetona acuosa. El producto se recrystalizó en alcohol acuoso. El rendimiento fué de 2,72 g., con un punto de fusión de 139° a 142°C. Análisis calculado para $C_{10}H_{14}N_2O_3S$: C, 49,5%; H, 5,83%; N, 11,55%. - Hallado: C, 49,63%; H, 5,49%; N, 11,62%.

10 EJEMPLO 3º.

Una mezcla de 29 g. de sal sódica de p-toluensulfamida y 51,6 g. de 1,3-di-n-butylurea se calentó a 150°C y 250 mm. de presión absoluta, con agitación, durante ocho horas. Se suprimió el enrarecimiento, y se dejó enfriar la mezcla a 125°C, diluyéndola luego con 125 ml. de agua caliente. La mezcla se enfrió después hasta 25°C, y se filtró para retirar el exceso de dibutylurea, de la que se recuperaron 24,2 gramos. El filtrado se trató con 4 g. de carbón vegetal, y se vertió en una mezcla de 120 ml. de ácido clorhídrico 1,25n y 90 ml. de acetona. La 1-n-butyl-3-(p-toluensulfonil)urea se recogió en un filtro y se lavó con agua. El rendimiento fué de 37,8 g., ó 93,3% del teórico, con un punto de fusión de 128° a 129,5°C. El compuesto puro fundió entre 128,5° y 129,5°C.

25 EJEMPLO 4º.

Una mezcla de 8,48 g. de carbanilida (1,3-difenilurea) y 3,86 g. de la sal sódica de p-toluensulfamida se calentó a 240,250°C, con agitación, durante 18 minutos. La mezcla se enfrió a 25°C, se trituroó con agua, y se filtró para retirar la carbanilida no alterada. El filtrado

237496



se neutralizó en parte a un pH de 7,3 con clorhídrico diluído, se filtró para eliminar impurezas, y se aciduló a un pH de 4,9. La 1-n-fenil-3-3-(p-toluensulfonil)urea se recogió en un filtro y se lavó con agua. El rendimiento fué de 3,55 g., con un punto de fusión de 165,5° a 168,5°C. El producto se recristalizó en etanol acuoso, y dió un punto de fusión de 163° a 170°C. Análisis del producto, calculada para $C_{14}H_{14}N_2O_3S$: C, 58.0%; H, 4,87%; N, 9,66%. - Hallado: C, 58,20%; H, 4,60%; N, 9,82%.

10

EJEMPLO 5º.

A una solución caliente de 25,8 g. de 1,3-di-n-butyl-urea en 200 ml. de butilbenceno terciario se añadieron 14,68 g. de sal sódica de sulfanilamida. La mezcla se calentó a 150°C en una atmósfera de nitrógeno circulante, a presión atmosférica, durante seis horas, con agitación. Luego se enfrió y diluyó con 62,5 ml. de agua. Se separaron las capas, y la capa acuosa se trató con carbón vegetal y se neutralizó en parte con ácido clorhídrico diluído a un pH de 8,2. La sulfanilamida no alterada se retiró por filtración, y pesó 0,81 gramo. El filtrado que contenía el producto se acidificó a un pH de 5,3 con ácido clorhídrico diluído. La 1-butyl-3-sulfonilurea que precipitó se recogió en un filtro y se lavó con agua, obteniéndose un rendimiento de 15,25 g., 75% del teórico, con un punto de fusión de 137,5° a 140°C.

15

20

25

EJEMPLO 6º.

A una solución caliente de 25,8 g. de 1,3-di-n-butyl-urea en 200 ml. de butilbenceno secundario, se añadieron 17,91 g. de la sal sódica de N^4 -acetilsulfanilamida. La mezcla se hirvió a reflujo durante cinco horas,

30



agitando, se enfrió, y se diluyó con agua. Se separaron las capas, y la capa acuosa se trató con carbón vegetal y se neutralizó en parte con ácido clorhídrico diluido hasta un pH de 7,7. Por filtración se separó una pequeña cantidad de material insoluble. El filtrado se aciduló con clorhídrico diluido a un pH de 3,9, para precipitar el producto. La 1-n-butyl-3-(N⁴-acetilsulfanilil)urea se recogió en un filtro y se lavó con agua. El rendimiento fué de 17,9 g., con un punto de fusión de 186° a 189°C.

La 1-n-butyl-3-(N⁴-acetilsulfanilil)urea se hidrolizó a 1-n-butyl-3-sulfanililurea sometiendo a reflujo 5 g. del compuesto con 5 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 20 ml. de agua, durante una hora, enfriando rápidamente, ajustando el pH a 5,1 con solución de hidróxido sódico, y filtrando. El producto obtenido se identificó como 1-n-butyl-3-sulfonilurea.

EJEMPLO 7°.

Una mezcla de 25,8 de 1,3-di-n-butyl urea y 16,8 g. de la sal sódica de p-nitrobencensulfamida se calentó a 145°-165°C en atmósfera de nitrógeno, agitando, durante una hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua, se volvió a enfriar hasta 25°C, y se filtró para retirar el exceso de dibutilurea. El filtrado se neutralizó en parte hasta un pH de 7,3 con ácido clorhídrico diluido, y se filtró para retirar la p-nitrobencensulfamida no alterada. El filtrado se acidificó luego con clorhídrico diluido hasta un pH de 3,8. La 1-n-butyl-3-(p-nitrobencensulfonil)urea se recogió en un filtro y se lavó con agua. El rendimiento fué de 9,4 gramos. El producto se recristalizó en etanol acuoso, y dió un punto de fusión de 165° a



168°C. Análisis calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_5S$: C, 43,9%;
H, 5,03%; N, 13,95%. - Hallado: C, 44,03%; H, 4,79%; N, 14,28%.

EJEMPLO 8º.

5 Se tuvo en ayunas durante la noche (unas 18 ho-
ras) a ratas machos de 140 a 200 g. de peso, mantenidas
en el laboratorio durante no menos de una semana antes de
utilizarlas. El día del ensayo se pesaron y distribuye-
ron en grupos de 8 a 10 animales. El compuesto en ensayo
se disolvió en un volumen mínimo de NaOH al 5% y se dilu-
10 yó con tampón de Sorensen (pH 7,8). El volumen adminis-
trado a cada rata fué de 2,0ml. por 100 g. de peso corpo-
ral. La muestra inicial de sangre (0,1 ml) se tomó por
la cola, y el material de ensayo se administró inmedia -
tamente con la sonda gástrica. Se tomaron nuevas mues -
15 tras de sangre a intervalos de una hora, durante las cin-
co siguientes, y se investigó en ellas la glucemia por el
método colorimétrico de Nelson, J. Biol. Chem., 1944,
153:375, empleando como reactivo de color molibdato ar-
senical.

20 Al calcular los resultados, la glucemia, se ex-
presa en miligramos por 100 ml. de sangre integral. La
muestra primera de sangre sirve de norma, con un valor
de 100%.

25 Los resultados se han consignado en la tabla
de la página siguiente;



Compuesto	Dosis peroral Mg./Kg.	Glucemia (% de la inicial)				
		Horas				
		1	2	3	4	5
1-n-butil-3-(p-cloroben- censulfonil)urea	300		62		44	
	150		52		59	
	37.5		76		101	
	18.7		83		107	
1-n-butil-3-(3,4-dicloro- bencensulfonil)urea	300		70		84	
1-etil-3-(p-toluensulfo- nil)urea	300		67		72	
	150		85		85	
1-n-butil-3-(p-toluensul- fonil)urea	300	53	46	43	47	47
	150	56	45	44	50	66
	75	39	43	46	67	80
	37.5		68		106	
	18.7		82		105	
1-fenil-3-(p-toluensul - fonil)urea	300		67		80	
	150		60		68	
	75		59		90	
	37.5		77		94	
	18.7		87		92	
1-(p-metoxifenil)-3-(p- toluensulfonil)urea	300		73		76	
	150		65		69	
	37.5		79		106	
1-n-butil-3-bencensul- fonil)urea	300		85		64	
1-fenil-3-3-bencensulfo- nil)urea	300		64		77	
1-n-butil-3-sulfanilil- urea	300		62		74	
	150		69		80	
	75		73		96	
	37.5		82		94	
1-n-butil-3-(p-nitroben- censulfonil)urea	300		74		119	
	150		89		119	
1-isoamil-3-(p-nitroben- censulfonil)urea	300		58		99	

237496



N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 5 1) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de una sal sulfamídica de la fórmula general RSO_2NHM con una urea simétrica de fórmula general $R'NHCONHR'$, donde R y R' se escogen del grupo consistente en radicales alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se toma del grupo que comprende los metales alcalinos y alcalinotérreos.
- 10 2) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de una sal sulfamídica de la fórmula general RSO_2NHM con una urea simétrica de la fórmula general $R'NHCONHR'$, donde R y R' se escogen del grupo consistente en radicales alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se toma del grupo que comprende los metales alcalinos y alcalinotérreos, efectuándose la reacción a una temperatura del orden de 75° a 250°C.
- 15 3) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de una sal sulfamídica de la fórmula general RSO_2NHM con una urea simétrica de la fórmula general $R'NHCONHR'$, donde R y R' se escogen del grupo consistente en radicales alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se toma del grupo que comprende los metales alcalinos y alcalinotérreos, efectuándose la reacción a una temperatura del orden de 150° a 170°C.
- 20 4) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de un compuesto elegido del grupo consistente en sulfamidas y sus sales, de fórmula
- 25
- 30



general RSO_2NHM , con una dialquilurea simétrica ligera, donde R se toma del grupo integrado por radicales alquilo, arilo, alquilarilo, y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se elige del grupo que comprende los metales alcalinos y alcalinotérreos.

5

5) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de una sal sulfamídica de la fórmula general RSO_2NHM con una dialquilurea simétrica ligera, donde R se elige del grupo consistente en radicales alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se toma del grupo integrado por metales alcalinos y alcalinotérreos, efectuándose la reacción a una temperatura del orden de 75° a $250^\circ C$.

10

6) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de una sulfamida de la fórmula general RSO_2NHM con una dialquilurea simétrica ligera, donde R se elige del grupo consistente en radicales alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se toma del grupo de los metales alcalinos y alcalinotérreos, efectuándose la reacción a una temperatura del orden de 150° a $170^\circ C$.

15

20

7) Procedimiento para producir sulfonilureas, que comprende la reacción de una sal sulfamídica de la fórmula general RSO_2NHM con una urea simétrica de la fórmula general $R'NHCONHR'$, donde R y R' se escogen del grupo consistente en radicales alquilo, arilo, alquilarilo y arilalquilo, genuinos o substituídos, y M se toma del grupo de los metales alcalinos y alcalinotérreos, efectuándose la reacción en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura del orden de 75° a $250^\circ C$; después de lo

25

30

237496



cual se acidifican los productos de reacción, y se recupera una sulfonilurea de la fórmula general $\text{RSO}_2\text{NHCONHR}'$.

5 8) Procedimiento para producir sulfonilureas especialmente 1-n-butil-3-(p-toluensulfonil)urea, que comprende la reacción de una sal elegida del grupo consistente en sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de p-toluensulfamida, con 1,3-di-n-butilurea.

10 9) Procedimiento para producir sulfonilureas, especialmente 1-n-butil-3-sulfanililurea, que comprende la reacción de una sal elegida del grupo consistente en sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de sulfamida, con 1,3-di-n-butilurea.

15 10) Procedimiento para producir sulfonilureas, especialmente un compuesto de la fórmula general que comprende la reacción de una sal elegida del grupo consistente en sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de halobencensulfamidas, con una 1,3-dialquilurea, en la que ambos grupos alquilo son idénticos, y contienen de uno a cinco átomos de carbono.

20 11) Procedimiento para producir sulfonilureas, especialmente 1-n-butil-3-(p-clorobencensulfonil)urea, que comprende la reacción de una sal elegida del grupo consistente en sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de p-clorobencensulfamida, con 1,3-di-n-butilurea.

25 12) Procedimiento para producir sulfonilureas.

Esta memoria consta de diez y seis páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 3 de Septiembre de 1957.

P. A.