

19 NOV. 1958



V. 1958

245075

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE AÑOS

a nombre de CHAS. PFIZER & CO. INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, N. Y., Estados Unidos de América, por :

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE SULFONILUREAS"

Esta invención se refiere a un método nuevo para preparar sulfonil-ureas y particularmente a un procedimiento para la producción de sulfonil-ureas que tienen la fórmula general  $RSO_2NHCONHR'$ , en la que R es un grupo arilo y R' es un grupo alquilo de peso molecular bajo, alquileo de peso molecular bajo o cicloalquilo, o un grupo arilo.

De acuerdo con las técnicas anteriores, se ha propuesto un cierto número de métodos para la preparación de sulfonilureas. Por ejemplo, se ha descrito un procedimiento para preparar aril-sulfonilureas a partir de las correspondientes arilsulfonamidas

245075



1958

poniendo en contacto estos últimos compuestos con el isocianato orgánico apropiado; hay que advertir que, en algunos casos, el rendimiento de producto puede ser tan bajo como 20 %. Además, el uso de otros procedimientos clásicos descritos en la bibliografía química suele ser muy poco satisfactorio por el hecho de que los rendimientos conseguidos son muy pobres y se presentan dificultades al aislar el producto deseado. Por otra parte, muchos de éstos tienen un inconveniente adicional de que no son económicos teniendo en cuenta el uso de reactivos caros que se precisan. Por último, los materiales de partida isocianato que se emplean en estos métodos hasta ahora utilizados son difíciles de almacenar y manejar, debido a su carácter tóxico y a su volatilidad, así como a su inestabilidad general frente a los agentes tales como agua, alcoholes, aminas y análogos.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto inesperadamente que la arilsulfonilurea N'-sustituída, tal como se ha definido arriba, puede prepararse con rendimientos sustancialmente elevados tratando una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de una arilsulfonamida con una urea N,N-diaril-N'-monosustituída en un medio disolvente orgánico polar inerte. En particular, esta invención proporciona un nuevo y valioso procedimiento para la producción de un compuesto que tiene la fórmula general  $RSO_2NHCONHR'$ , donde R es un grupo fenilo, p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, p-acetilaminofenilo, p-tolilo, p-anisilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-diclorofenilo o 3-cloro-p-tolilo, y R' es un grupo fenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-tolilo o p-anisilo, o un grupo alquilo de peso molecular bajo que tiene de uno a 10 átomos de carbono, o es un grupo alqueno de peso molecular bajo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono., o un grupo cicloalquilo que tiene

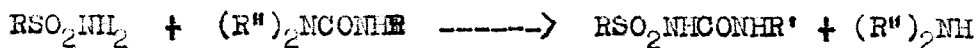
245075



1958

de tres a seis átomos de carbono, o un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono. Estos compuestos son de valor terapéutico por su actividad hipoglucémica; la N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-n-propilurea es particularmente efectiva en este aspecto, siendo un agente antidiabético oral excelente.

El procedimiento de esta invención comprende poner en contacto la sulfonamida correspondiente en forma de su sal de metal alcalino o alcalinotérreo con una urea trisustituida que tiene la fórmula general  $(R'')_2NCONHR'$ , donde R' significa lo mismo que antes, y R'' tiene la significación que se da más adelante. La reacción aquí descrita de este proceso se ilustra convenientemente por la siguiente ecuación en la que R es un grupo arilo que tiene igual significación que la que se ha dicho anteriormente:



Como los productos obtenidos por el procedimiento de esta invención son útiles, según se sabe, en calidad de agentes medicinales para reducir los niveles de azúcar sanguíneo, es de enorme interés para el público en general un procedimiento adecuado y económico para su producción. Las ventajas particulares que ofrece el procedimiento de esta invención son diversas: los rendimientos de sulfonilure producidos son del orden de 85 - 95 %; los reactivos, preferiblemente una sal alcalina o alcalinotérrea de sulfonamida y la urea trisustituida adecuada, son relativamente baratos y de fácil preparación; y el control de las condiciones de la reacción no es difícil ni exige un aparato caro.

De acuerdo con el proceso de esta invención, una sal al-

245075



1958

calina o alcalinotérrea de una aril sulfonamida que tenga la fórmula general anteriormente descrita  $RSO_2NH_2$  y preferiblemente la sal monosódica de la misma, se hace reaccionar en un medio disolvente orgánico polar inerte con una urea trisustituida que tenga la fórmula general  $(R'')_2NCONHR'$ , donde  $R''$  significa un grupo fenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo p-tolilo, p-anisilo, alfa-naftilo o beta-naftilo, a una temperatura de unos 20 a 150° C., durante un periodo de aproximadamente 0,5 a 18 horas, y la sulfonil urea buscada se recupera en forma sólida. El disolvente orgánico polar inerte se escoge preferiblemente entre la clase constituida por derivados N,N-di-alquil sustituidos, de peso molecular bajo, de carboxamidas de hidrocarburos alifáticos de peso molecular bajo y dialquil sulfoxidos y sulfonas de peso molecular bajo; Entre los derivados N,N-di-alquilo sustituidos, de peso molecular bajo, de carboxamidas de hidrocarburos alifáticos de bajo peso molecular preferidos figuras: dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida y análogos. Entre los dialquilsulfoxicos de peso molecular bajo preferidos figuran: dimetilsulfoxido, dietilsulfoxido, diisopropilsulfoxido, dipropil (normal)-sulfóxido, y análogos, mientras que entre las dialquilsulfonas de bajo peso molecular preferidas se incluyen: dimetilsulfona, dietilsulfona, diisopropil sulfona, dipropil (normal) sulfona, y análogos. Es conveniente que el disolvente orgánico polar inerte se encuentre en suficiente cantidad para disolver los materiales de partida de urea trisustituida y la sal de sulfonamida. La recuperación de la sulfonil urea apetecida se realiza del modo más conveniente diluyendo primero con agua la solución reaccionante, ajustando el pH de la solución acuosa resultante hasta que sea básico y extrayendo después la so-

245075



lución acuosa básica con un disolvente orgánico inmiscible con  
agua con el fin de eliminar la amina secundaria que resulta  
como subproducto. Después se aísla el producto de esta inven-  
ción convenientemente de la capa acuosa básica, mediante adi-  
5 ción de un ácido en cantidad tal que se produzca la precipita-  
ción de la sulfonilurea.

Un aspecto específico del procedimiento de la presente  
invención abarca la utilización de una sal monosódica de la sul-  
fonamida en el disolvente orgánico polar inerte. La cantidad  
10 de la sal metálica monoalcalina de la sulfonamida empleada es  
tal que la relación molar de sulfonamida a la urea trisustitui-  
da está comprendida preferiblemente entre los límites de 1:1 a  
1:3, aproximadamente, aunque relaciones prácticamente equimola-  
res dan resultados satisfactorios. Hay que advertir que se emplea  
15 preferiblemente un exceso de la urea trisustituida ya que esto  
no solamente contribuye a desplazar el equilibrio hacia el la-  
do del producto de la ecuación, sino que es ventajoso también  
porque el exceso de urea trisustituida se elimina fácilmente  
después de completar la reacción, como se ha dicho arriba.

20 La recuperación de los productos deseados de esta inven-  
ción, como se ha dicho antes, se realiza con facilidad. Por  
ejemplo, se diluye primero la solución reaccionante con agua  
en una cantidad tal que sea por lo menos 10 veces el volumen  
de la mezcla de reacción citada, y la solución acuosa resultan-  
25 te o capa (que se separa primero) se ajusta después a un PH ma-  
yor de 8,0 por adición de cualquier base adecuada, por ejemplo,  
un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alca-  
linoterreo. Se emplea preferiblemente hidróxido sódico a causa  
de su disponibilidad y bajo coste relativos, y generalmente  
30 se utiliza una solución de hidróxido sódico acuosa al 10 %.



Después de ajustar el pH, se extrae la solución acuosa básica con un disolvente orgánico inmiscible con agua, por ejemplo un alquil éter de bajo peso molecular, un hidrocarburo halogenado de bajo peso molecular, para separar la diarilamina correspondiente que resulta como subproducto; o bien, puede eliminarse el subproducto amina secundaria de la solución acuosa básica por filtración, si se trata de un material sólido. Las sulfonilureas deseadas, por tener una naturaleza un tanto ácida, permanecen en la solución acuosa básica de donde pueden precipitarse convenientemente por adición de cualquier ácido corriente, tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial. La purificación del producto se efectúa luego fácilmente bien sea por recristalización de un disolvente orgánico no polar tal como benceno, tolueno, xileno y análogos, o por re-precipitación de dicho producto a partir de una solución acuosa de carbonato sódico al 5 % con un ácido mineral diluido; por ejemplo, ácido clorhídrico diluido. Este último procedimiento será el método preferido, puesto que puede llevarse a cabo a la temperatura ordinaria, evitando así cualquier descomposición del producto que podría tener lugar posiblemente a temperaturas más elevadas.

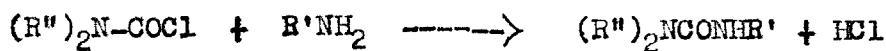
Los materiales de partida necesarios para el proceso de esta invención son compuestos que, o bien se conocen ya en la técnica hasta ahora utilizada, o bien se encuentran disponibles en el comercio, o se preparan con facilidad por los procedimientos corrientes descritos en la bibliografía química. Por ejemplo, las arilsulfonamidas se obtienen fácilmente por amonólisis de los correspondientes cloruros de sulfonilo. Estos últimos compuestos se preparan bien sea directamente tratando los compuestos arilo originales sustituidos con ácido clorosulfónico, o

245075



bien se preparan partiendo de las correspondientes sales sódicas de ácido arilsulfónico, muchas de las cuales se encuentran en el comercio. Hay que advertir que las sales de metal alcalino de las sulfonamidas arriba mencionadas pueden prepararse muy fácilmente por un procedimiento sencillo; por ejemplo, tratando la sulfonamida en un disolvente de alcoholanhidro que tenga por lo menos una cantidad equivalente del alcoxido de metal alcalino deseado, a la temperatura ambiente, durante varias horas, se consiguen rendimientos casi cuantitativos del material de partida que se busca. Las sales de metal monoalcalinas de las sulfonamidas producidas de este modo, se aislan despues convenientemente de la solución reaccionante, precipitando con un anti-disolvente adecuado, es decir, cualquier disolvente orgánico relativamente no polar, tal como éter dietílico, clorofor-  
mo, etc. De una manera análoga pueden prepararse las correspondientes sales de metal alcalinotérreo.

El otro material de partida importante en el proceso de esta invención, es decir, urea N,N-diaril-N'-monosustituida, puede prepararse fácilmente por la siguiente reacción que se ilustrará más adelante, de acuerdo con el procedimiento descrito por Reudel en el Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, vol. 33, pag. 64 (1.914):



Los dos compuestos reaccionantes indicados en la ecuación anterior se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse fácilmente por los expertos en esta técnica, partiendo de materiales fácilmente asequibles, según los procedimientos clásicos de química orgánica, por ejemplo tal como se encuentran descritos en Houben-Wely en "Die Methoden der organischen Chemie",

245075



4ª edición, vol 8, pág. 117 (1952).

Esta invención se ilustra además por los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitativos de su alcance.

#### Ejemplo I

5

Se calienta sobre un baño de vapor durante 16 horas una solución de 1,07 gramos (0,005 moles) de la sal monosódica de p-clorobenceno sulfonamida y 2,54 gramos (0,01 moles) de N,N-difenil-N'-n-propilurea en 10 ml. de dimetilformamida anhidra. La solución reaccionante, de color ámbar, se enfría luego y se diluye con 200 ml. de agua, y la solución acuosa resultante se alcaliniza fuertemente con hidróxido sódico al 10 %. Se realiza después la extracción de esta solución alcalina con éter dietílico para eliminar el subproducto difenilamina; se filtra luego la capa acuosa resultante y el filtrado se vierte poco a poco sobre una solución enfriada de ácido clorhídrico en exceso. El producto precipitado así obtenido se recoge después por filtración, se lava bien con agua fría y después se seca al aire. Se obtiene 1,2 gramos (33 %) de un material cristalino incoloro que funde a 126-129° C. La purificación posterior de este material, bien sea por recristalización de benceno o reprecipitando de una solución de carbonato sódico acuosa al 5 % con ácido acético glacial, da N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-n-propilurea pura, punto de fusión 129-129,3° C.; No se ha podido observar depresión apreciable en el punto de fusión al mezclar con una muestra auténtica de este material (punto de fusión mixto 127,5-129° C.).

20

25

Análisis: Calc. para  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ : C, 43,40; H, 4,74; N, 10,12

Encontrado C, 43,19; H, 4,70; N, 10,32.



1956

Ejemplo II

245075

X Sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo I, excep-  
to que se emplean las otras ureas N,N-difenil-N'-sustituidas  
en lugar de N,N-difenil-N'-n-propilurea. Así, por ejemplo, cuan-  
do se hace reaccionar p-clorobencenosulfonamida con N,N-difenil-  
N'-metilurea de acuerdo con el procedimiento anteriormente des-  
crito, el producto resultante es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-  
metilurea, punto de fusión 192,7 - 193,5° C.

Análisis: Calc. para  $C_8H_9ClN_2O_3S$ : C, 38,64; H, 3,65

Encontrado: C, 39,31; H 3,70.

Si se hace reaccionar del mismo modo descrito la sal mo-  
nosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-etilurea,  
el producto obtenido es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-etilurea,  
punto de fusión 147,5 - 148° C.

Análisis: Calc. para  $C_9H_{11}ClN_2O_3S$ : C, 41,14; H, 4,22;

Encontrado: C, 39,99; H, 4,15.

Si se hace reaccionar la sal monosódica de p-clorobence-  
nosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-butilurea de la manera descri-  
ta antes, el producto que se obtiene es N-(p-clorobencenosulfo-  
nil)-N'-n-butilurea, punto de fusión 104,2 - 104,8° C.

Análisis: Calc. para  $C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$ : C, 47,28; H, 5,62

Encontrado: C, 47,47; H, 5,79.

Haciendo reaccionar del mismo modo descrito la sal mono-  
sódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-terc.-butil-  
urea, el producto obtenido es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-terc.-  
butilurea, punto de fusión 101,5 - 102° C.

245075



Análisis: Calc. para  $C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$ : C, 47,28; H, 5,62

Encontrado: C; 47,68; H 5,81.

5 Si se hace reaccionar del modo arriba indicado la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-amilurea, el producto obtenido es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-n-amilurea, punto de fusión 115,8 - 116,4° C.

Análisis: Calc. para  $C_{12}H_{17}ClN_2O_3S$ : C, 48,97; H, 6,01

Encontrado: C, 50,00; H, 6,19.

10

Haciendo reaccionar la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-ciclohexilurea del modo antes dicho, el producto obtenido es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-ciclohexilurea, punto de fusión 161 - 161,5° C.

15

Análisis: Calc. para  $C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$ : C, 49,28; H, 5,41; N, 8,84

Encontrado: C, 49,14; H, 5,55; N, 8,76.

20 Cuando se hace reaccionar la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-fenilurea del modo antes dicho, se obtiene como producto la N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-fenilurea; punto de fusión 179,5 - 180,4° C.

Análisis: Calc. para  $C_{13}H_{11}ClN_2O_3S$ : C, 40,24; H, 3,57;

Encontrado: C, 50,47; H, 3,67.

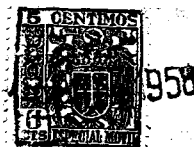
25

Análogamente, si se utiliza N,N-difenil-N'-p-clorofenilurea, en lugar de N,N-difenil-N'-fenilurea, el producto obtenido es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-p-clorofenilurea, punto de fusión 182,5 - 183,2° C.

Análisis: Calculado para  $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$ : C, 45,23; H, 2,92

30

Encontrado: C, 45,26; H, 2,90.



Del mismo modo, haciendo reaccionar la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-p-tolilurea, resulta N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-p-tolilurea, punto de fusión 176 - 177° C.

5

Análisis: Calc. para  $C_{14}H_{13}ClN_2O_3S$ : C, 51,77; H, 4,03; N, 8,63  
Encontrado: C, 51,39; H, 4,04; N, 8,83.

Finalmente, la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-p-anisilurea se hacen reaccionar de la misma manera dando un rendimiento de 98 % de N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-p-anisilurea, punto de fusión 172 - 173° C.

10

Análisis: Calc. para  $C_{14}H_{13}ClN_2O_4S$ : C, 49,34; H, 3,84; N, 8,22  
Encontrado: C, 49,41; H, 3,98; N, 8,38.

15

#### Ejemplo III

Se ha seguido aquí el procedimiento descrito en el Ejemplo I a excepción de que el material de partida empleado era p-fluorobenceno sulfonamida. Así, pues, cuando este compuesto se hace reaccionar con N,N-difenil-N'-n-propilurea, el producto obtenido es N-(p-fluorobencenosulfonil)-N'-n-propilurea, punto de fusión 133- 134° C. De un modo análogo, se hacen reaccionar p-fluorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-butilurea dando N-(p-fluorobencenosulfonil)-N'-n-butilurea, punto de fusión 102,5 - 103,3° C.

20

25

Análisis: Calc. para  $C_{11}H_{15}FN_2O_3S$ : C, 48,16; H, 5,51.  
Encontrado C, 48,36; N, 5,62.

#### Ejemplo IV

30

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo anterior



245075

a excepción de que el material de partida empleado es la sal monosódica de p-toluenosulfonamida. Así, pues, cuando se hace reaccionar este compuesto con N,N-difenil-N'-n-propilurea por el procedimiento anteriormente indicado, se obtiene un rendimiento de 92 % de N-(p-toluenosulfonil)-N'-n-propilurea, punto de fusión 152 - 153° C.

Análisis: Calc. para  $C_{11}H_{16}N_2O_3S$ : C, 51,54; H, 6,29; N, 10,93  
Encontrado: C, 51,54; H, 6,00; N, 10,92.

Haciendo reaccionar del modo descrito arriba la sal monosódica de p-toluenosulfonamida y N,N-difenil-N'-terc.-butilurea, se obtiene un rendimiento de 79 % de N-(p-toluenosulfonil)-N'-terc.-butilurea; punto de fusión 164 - 165° C.

Análisis: Calc. para  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ : C, 53,51; H, 6,71; N, 10,36.  
Encontrado: C, 52,88; H, 6,77; N, 10,66.

Haciendo reaccionar la sal monosódica de p-toluenosulfonamida y N,N-difenil-N'-ciclohexilurea del modo antes citado, se obtiene un rendimiento de 94 % de N-(p-toluenosulfonil)-N'-ciclohexilurea, punto de fusión 174 - 174,7° C.

Análisis: Calc. para  $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ : C, 36,73; H, 6,80; N, 9,45  
Encontrado: C, 56,63; H, 6,70; N, 9,55.

#### Ejemplo V

Haciendo reaccionar la sal monosódica de bencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-alilurea de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo I, se obtiene el producto N-bencenosulfonil-N'-alilurea. De la misma manera, la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-2-amilenourea se hacen

245075



reaccionar obteniéndose N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-2-amibe-  
nourea; la sal monosódica de p-bromobencenosulfonamida y N,N-  
difetil-N'-2-octilenourea se hacen reaccionar dando N-(p-bromo-  
bencenosulfonil)-N'-2-octilenourea; la sal monosódica de p-tolue-  
5 nosulfonamida y N,N-difetil-N'-ciclopropilurea reaccionan dan-  
do N-(p-toluenosulfonil)-N'-ciclopropilurea; la sal monosódica  
de p-metoxibencenosulfonamida y N,N-difetil-N'-ciclopropilmel-  
urea reaccionan dando N-(p-metoxibencenosulfonil)-N'-ciclopro-  
pilmetilurea); la sal monosódica de p-acetilamino-bencenosulfo-  
10 namida y N,N-difetil-N'-ciclopentiletilurea reaccionan dando  
N-(p-acetilaminobencenosulfonil)-N'-ciclopentiletilurea; y la  
sal monosódica de p-toluenosulfonamida y N,N-difetil-N'-ciclo-  
hexilpropilurea reaccionan dando N-(p-toluenosulfonil)-N'-ciclo-  
hexilpropilurea.

15

#### Ejemplo VI

Cuando se hace reaccionar la sal monosódica de p-cloroben-  
cenosulfonamida y N,N-difetil-N'-n-heptilurea de acuerdo con  
el procedimiento descrito en el Ejemplo I, resulta el produc-  
20 to N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-n-heptilurea. Del mismo modo,  
la sal monosódica de bencenosulfonamida y N,N-difetil-N'-p-clo-  
rofenilurea reaccionan dando N-(bencenosulfonil)-N'-p-clorofe-  
nilurea; la sal monosódica de p-bromobencenosulfonamida y N,N-  
difetil-N'-n-decilurea reaccionan dando N-(p-bromobencenosulfo-  
25 nil)-N'-n-decilurea; la sal monosódica de p-toluenosulfonamida  
y N,N-difetil-N'-p-bromofenilurea reaccionan dando N-(p-tolueno-  
sulfonil)-N'-p-bromofenilurea; la sal monosódica de p-nitroben-  
cenosulfonamida y N,N-difetil-N'-n-hexilurea reaccionan dando  
N-(p-nitrobencenosulfonil)-N'-n-hexilurea, y la sal monosódica  
30 de p-metoxibenceno-sulfonamida y N,N-difetil-N'-n-octilurea reac-

24507519N15



cionan proporcionando N-(p-metoxibencenosulfonil)-N'-n-octilurea. En todo caso, los rendimientos obtenidos son prácticamente los mismos que se han señalado en el Ejemplo I.

#### Ejemplo VII

5

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo I, a excepción de que se utilizan las otras ureas N,N-diaril-N'-sustituidas, en lugar de la correspondiente urea N,N-difenil-N'-sustituida. Por ejemplo, si se hace reaccionar N,N-di(p-clorofenil)-N'-n-propilurea con la sal monosódica de p-clorobenceno sulfonamida, el producto obtenido es el mismo que se ha descrito en el Ejemplo I, es decir, N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-n-propilurea. Del mismo modo, se hacen reaccionar N,N-di(p-tolil)-N'-n-propilurea, N,N-di(p-anisil)-N'-n-propilurea, N,N-di( $\alpha$ -naftil)-N'-n-propilurea y N,N-di( $\beta$ -naftil)-N'-n-propilurea, con la sal monosódica de p-clorobencenosulfonamida formando el mismo producto. En todo caso, los rendimientos obtenidos son prácticamente igualmente a los referidos en el Ejemplo I.

10

15

#### Ejemplo VIII

20

Haciendo reaccionar la sal monosódica de 2,4-dimetilbencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-propilurea de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo I, el producto obtenido es N-(2,4-dimetilbencenosulfonil)-N'-n-propilurea, punto de fusión 190 - 190,5° C.

25

Análisis: Calc. para  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ : C, 53,31; H, 6,71; N, 10,36

Encontrado: C, 53,18; H, 6,85; N, 10,62.

Del mismo modo, se hace reaccionar la sal monosódica de 2,5-dimetilbencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-butilurea, ob-

30



teniéndose N-(2,5-dimetilbencenosulfonil)-N'-n-butilurea, punto de fusión 190,2 - 191° C.

Análisis: Calc. para  $C_{13}H_{20}N_2O_3S$ : C, 54,90; H, 7,09; N, 9,85.

Encontrado: C, 55,50; H, 7,13; N, 10,04.

5

Análogamente, la sal monosódica de 3,4-diclorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-propilurea se hacen reaccionar dando N-(3,4-diclorobencenosulfonil)-N'-n-propilurea, punto de fusión 145,5 - 146° C.

10

Análisis: Calc. para  $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ : C, 38,59; H, 3,89; N, 9,00

Encontrado: C, 38,58; H, 3,90; N, 9,07.

15

Finalmente, si se hace reaccionar del modo antes dicho la sal monosódica de 3-cloro-p-toluenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-butilurea, el producto que se obtiene es N-(3-cloro-p-toluenosulfonil) N'-n-butilurea, punto de fusión 147 - 148° C.

Análisis: Calc. para  $C_{12}H_{17}ClN_2O_3S$ : C, 47,28; H, 5,62; N, 9,19.

Encontrado: C, 47,53; H, 5,62; N, 9,17.

20

#### Ejemplo IX

25

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que se emplea la sal monopotásica de p-clorobencenosulfonamida en lugar de la correspondiente sal monosódica. Así pues, si se hace reaccionar la sal monopotásica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-propilurea según este procedimiento, el producto que se obtiene es N-(p-clorobencenosulfonil)-N'-n-propilurea. Del mismo modo, se hace reaccionar la sal monolítica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-propilurea dando el producto idéntico. En todos los casos, los rendi-

30

245075 19



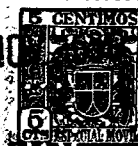
mientos de producto obtenidos son prácticamente del mismo orden de magnitud que los señalados en el Ejemplo I.

Además, se he hecho reaccionar la sal cálcica de p-clorobencenosulfonamida y N,N-difenil-N'-n-propilurea de acuerdo con el procedimiento anterior, y el producto resultante ha sido N-(p-clorobencenosulfonyl)-N'-n-propilurea. Del mismo modo, la sal de estroncio de p-clorobencenosulfonamida y la sal de bario de p-clorobencenosulfonamida se han hecho reaccionar con N,N-difenil-N'-n-propilurea. El producto obtenido es en este caso N-(p-clorobencenosulfonyl)-N'-n-propilurea. Igualmente, los rendimientos de producto obtenido en cada caso fueron aproximadamente los mismos que los indicados en el Ejemplo I.

#### Ejemplo X

Se han seguido los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, a excepción de que la reacción se realizó en otros disolventes orgánicos polares inertes, tales como dietilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilsulfoxido, dietilsulfoxido, di-isopropilsulfoxido, di-n-propil-sulfoxido, dimetilsulfona, dietilsulfona, di-isopropilsulfona y di-n-propilsulfona. En todo caso, los rendimientos obtenidos fueron del mismo orden de magnitud que los indicados en los ejemplos anteriores.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 28 de Enero de 1.953 con el número 711.570, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



245075

## N O T A

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 siguientes:

10 1º.- Un procedimiento para la producción de sulfonilureas que comprende poner en contacto una sal de metal monocalcino o alcalinotérreo de una sulfonamida que tiene la fórmula general  $RSO_2NH_2$  (donde R es fenilo, p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, p-acetilaminofenilo, p-tolilo, p-anisilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-diclorofenilo o 3-cloro-o-tolilo) en un disolvente orgánico polar inerte cons-  
15 tituido por un derivado N,N-di-alquil sustituido, de peso molecular bajo, de una carboxamida de hidrocarburo alifático de peso molecular bajo, un dialquilsulfóxido de peso molecular bajo, o una dialquilsulfona de peso molecular bajo, con una urea trisustituida que tiene la fórmula general  $(R'')_2NCONHR'$  (donde R'  
20 es fenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-tolilo, p-anisilo, un grupo alquilo de peso molecular bajo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquileo de peso molecular bajo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, o un grupo cicloal-  
25 quilalquilo que tiene de cuatro a nueve átomos de carbono, y R'' es fenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, p-tolilo, p-anisilo, alfa-naftilo y beta-naftilo), realizandose dicho proceso a una temperatura comprendida entre los límites de aproximadamente 20º C. y aproximadamente 150º C., durante  
30 un periodo de 0,5 a 18 horas, aproximadamente.

245075 19 NOV 1950



2º.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación molar de sal de sulfonamida a urea ~~es~~ sustituida es de aproximadamente 1 : 1 a aproximadamente 1 : 3.

5 3º.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente orgánico polar inerte es dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfoxido.

4º.-- Un procedimiento para la producción de sulfonilureas.

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

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

Madrid, 19 NOV. 1950

P. A.