



277173

277173

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOLSULFONILUREA".

-----  
Memoria descriptiva

Es sabido que ciertos derivados de benzolsulfonilurea poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre y son adecuados como antidiabéticos administrables por vía oral. Particularmente la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea ha alcanzado gran im-  
5 portancia en la terapia de la diabetes debido a su buena eficacia y tolerabilidad. Para la obtención de los derivados de benzol- sulfonilurea en cuestión, se conoce una serie de procedimientos. Prescindiendo, por ejemplo, de la saponificación de correspondien-  
tes éteres de benzolsulfonilisourea o de la desulfuración de  
10 correspondientes benzolsulfoniltioureas, los procedimientos de

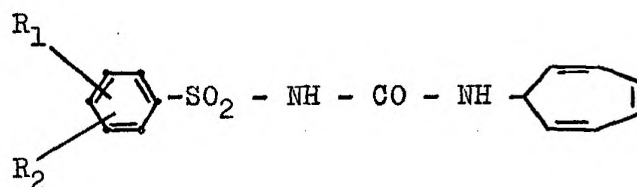




27/173

urea obtenidos, de la fórmula general

45



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado.

50

Las sales de tropilio son conocidas por la literatura. Para la obtención de sales de tropilio constituye una materia prima adecuada el cicloheptatrieno, recientemente accesible industrialmente. Para el procedimiento de la invención, se emplean especialmente halogenuros de tropilio, como bromuro de tropilio y cloruro de tropilio.

55

Para la transformación con las sales de tropilio solubles en agua se emplean, como materias primas, derivados de benzolsulfonilurea de la fórmula anteriormente indicada sin substituir en el lado de la molécula de urea apartado del grupo del sulfonilo. A su vez, los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  pueden representar un resto de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-amilo, isoamilo así como n-hexilo y los correspondientes isómeros, o también un resto de alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, amiloxi y hexoxi. Estos restos pueden ser tanto de cadena recta como de cadena ramificada. Además, los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  pueden representar también un átomo de halógeno, como flúor, cloro, bromo y yodo. Los restos pueden encontrarse en posiciones cualesquiera del núcleo del benzol, pero, ante todo en el caso de la presencia de un solo sustituyente, se prefiere la posición p y después la posición m. Si el núcleo del benzol está doblemente substituído, son de considerar restos de dihalógeno, dialquilo y dialcoxi, pero los sustituyentes de estos grupos pueden también.

60

70

277A 73



75 estar presentes mezclados, de modo que puede haber restos de benzol  
alquil-alcoxi, restos de benzol alquil-halógeno y restos de benzol  
alcoxi-halógeno. Por fin, son de considerar también los restos de  
fenilo substituidos por el grupo trifluórometílico o monoacilados;  
en este caso,  $R_3$  puede representar por ejemplo metilo, etilo, propi  
lo, isopropilo, así como fenilo o toliilo. Por tanto, son de conside  
rar por ejemplo, como materias primas según el procedimiento de la  
80 invención:

Benzolsulfonilurea, 4-metilbenzolsulfonilurea, 4-etilbenzolsul  
fonilurea, 4-n-propilbenzolsulfonilurea, 4-isopropil-benzolsulfonilu  
rea, 4-n-butylbenzolsulfonilurea, 4-isobutil-benzolsulfonilurea, 4-  
metoxibenzolsulfonilurea, 4-etoxibenzolsulfonilurea, 4-n-propoxiben  
85 zolsulfonilurea, 4-isopropoxibenzolsulfonilurea, 4-n-butoxibenzolsul  
fonilurea, 4-isobutoxibenzolsulfonilurea, 4-flúorbenzolsulfonilurea,  
4-clorobenzolsulfonilurea, 4-bromobenzolsulfonilurea, 4-yodobenzol  
sulfonilurea 4-trifluórometilbenzolsulfonilurea, acetofenonsulfonilu  
rea y benzofenonsulfonilurea.

90 En lugar de los compuestos que en el núcleo del benzol están  
substituidos en la posición 4, pueden también emplearse las corres  
pondientes benzolsulfonilureas substituidas en la posición 2, o es  
pecialmente en la posición 3. Asimismo, como se ha dicho anterior  
mente, las benzolsulfonilureas pueden contener también dos de los  
95 restos anteriormente mencionados, iguales o distintos.

La transformación es realizada en presencia de medios antiáci  
dos, como carbonatos alcalinos y bicarbonatos alcalinos. También pue  
den emplearse las benzolsulfonilureas utilizadas como materias pri  
mas en la forma de sus sales correspondientes. Como medios antiácidos  
100 son adecuadas además bases orgánicas nitrogenadas, como la piridina  
o la trietilamina. Se trabaja convenientemente en medio acuoso, pe  
ro también pueden emplearse disolventes orgánicos acuosos, por  
ejemplo mezclas de dimetilformamida y agua, acetona y agua o disol



77173

105 ventas meramente orgánicos, por ejemplo piridina. Como temperatura  
de reacción son de considerar ante todo temperaturas alrededor de  
los 20° C. Pero también se puede trabajar con enfriamiento y a tem-  
peratura moderadamente elevada. Por lo demás, las formas de ejecu-  
ción del procedimiento según la invención están explicadas más deta-  
lladamente en los ejemplos. Los derivados de N-benzol-sulfonil-N'-  
110 cicloheptatrienil-urea obtenidos en la primera fase de reacción  
son notablemente puros, pudiendo eventualmente ser purificados  
ulteriormente por recristalización en alcoholes y respectivamente  
mezclas de alcohol y agua, y otros disolventes adecuados.

115 En la segunda fase de reacción, la hidrogenación en correspon-  
dientes derivados de N-benzolsulfonil-N'-cicloheptil-urea es reali-  
zada ventajosamente en solución alcohólica, en caso de compuestos  
difícilmente solubles en presencia de dimetilformamida. Pero tam-  
bién pueden hidrogenarse directamente las sales alcalinas de la  
benzolsulfonil-ciclo-heptatrienil-urea, disueltas en agua. Como ca-  
120 talizadores pueden emplearse de manera general los que son de con-  
siderar para la hidrogenación de dobles compuestos olefínicos,  
por ejemplo el paladio o el platino.

A base del nivel de la técnica, no era de esperar el desarrollo  
fácil y claro de la reacción.

125 Además, había que contar con la posibilidad de que - debido a  
trabajarse en solución acuosa y en presencia de alcali - tuviesen  
lugar, en gran escala, reacciones secundarias, por ejemplo la forma-  
ción de éter ditropílico. Tampoco era de excluir la posibilidad de  
la entrada de un segundo resto de cicloheptatrienilo.

130 Por el contrario, por el procedimiento según la invención se  
obtienen mediante el empleo de halogenuro de tropilio los derivados  
deseados de N-benzolsulfonil-N'-cicloheptatrienil-urea en forma  
notablemente pura, cristalina y con buenos rendimientos.

Por ejemplo, mediante simple adición a gotas de una solución



277173

135 acuosa de N-(4-metil-benzolsulfonil)-ur<sup>e</sup>a s<sup>o</sup>dica a una soluci<sup>o</sup>n  
acuosa de bromuro de tropilio, a temperatura ambiente, se consigue  
con excelente rendimiento N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-ciclohepta  
trienil-urea y de este tambi<sup>e</sup>n, con reacci<sup>o</sup>n f<sup>a</sup>cil, mediante una  
hidrogenaci<sup>o</sup>n catalitica f<sup>a</sup>cil de ejecutar, La N-(4-metil-benzolsul  
140 fonil)-N'-cicloheptil-urea con rendimiento casi cuantitativo; el  
producto se separa inmediatamente en forma cristalina.

El procedimiento seg<sup>u</sup>n la invenci<sup>o</sup>n conduce, por tanto, a la  
obtenci<sup>o</sup>n de correspondientes N-benzolsulfonil-N'-cicloheptil-ureas  
de buena eficacia conocida reductora del az<sup>u</sup>car en sangre. Por ejem  
145 plo, la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea, al propio  
tiempo que una buena tolerabilidad, posee una excelente eficacia  
reductora de az<sup>u</sup>car en sangre, superior todav<sup>i</sup>a a la de la conocida  
N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-n-butyl-urea. El procedimiento seg<sup>u</sup>n  
la invenci<sup>o</sup>n permite tambi<sup>e</sup>n obtener, de manera sencilla y t<sup>e</sup>cnica  
150 mente avanzada, aquellos derivados de N-benzolsulfonil-N'-cicloep  
til-urea que contienen substituyentes sensibles a la hidrogenaci<sup>o</sup>n  
catalitica. Se evita la desfavorable obtenci<sup>o</sup>n de la cicloheptilami  
na, necesaria como materia prima seg<sup>u</sup>n los procedimientos conocidos  
y t<sup>e</sup>cnicamente difcilmente accesibles. El procedimiento permite  
155 obtener por un procedimiento directo los derivados deseados de  
benzolsulfonilurea partiendo de materias primas sencillas y t<sup>e</sup>cnica  
mente faciles de obtener.

Los productos del procedimiento tienen que servir prevalente  
mente para la obtenci<sup>o</sup>n de preparados administrables por via oral,  
160 provistos de efecto reductor de az<sup>u</sup>car en sangre, para el tratamien  
to de la Diabetes mellitus, y pueden ser aplicados como tales o en  
la forma de sus sales, y respectivamente en presencia de materias  
que conducen a una formaci<sup>o</sup>n de sales. Para la formaci<sup>o</sup>n de sales  
pueden emplearse por ejemplo: medios alcalinos, como por ejemplo hi  
165 dr<sup>o</sup>xidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-t<sup>e</sup>rreos.

277173



Ejemplo 1

N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

- 170 a<sub>1</sub>) Se añade a una solución de 4,28 g de p-toluolsulfonilurea en 20 ml de dimetilformamida una solución filtrada de 3,42 g de bromuro de tropilio en 4 ml de agua. Removiendo, se añaden a gotas a esta mezcla de soluciones 2,86 g de carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10 H<sub>2</sub>O) en 2 ml de agua. Se obtiene un precipitado cristalino que, después de remover ulteriormente durante 1/2 hora y diluir con 40 ml de agua, se filtra por aspiración, se lava con agua y se recristaliza en metanol. El rendimiento en N-(4-metil-  
175 benzol-sulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea es de 3,4 g (66% de la teoría), encontrándose el punto de descomposición a 139-141°.
- 180 a<sub>2</sub>) Se absorben 12 g de p-toluolsulfonilurea en 56 ml de dimetilformamida y se adicionan con una solución de 6,44 g de cloruro de tropilio en 10,2 ml de agua. A la solución se le añaden a gotas, removiendo, 7,3 g de carbonato de sodio absorbido en 5,1 ml de agua, reaccionando de manera neutral la solución una vez concluida la transformación. Se obtiene un precipitado cristalino de  
185 N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea, que se filtra por aspiración, se seca sobre arcilla y se recristaliza en metanol. El rendimiento del producto en bruto es de 15,8 g (91% de la teoría), encontrándose el punto de descomposición de la substancia pura a 139-141°.
- 190 a<sub>3</sub>) A una solución de 3,76 g de bromuro de tropilio en 220 cm<sup>3</sup> de agua se le añade a gotas una solución de 4,28 g de p-toluolsulfonil-urea en 200 ml de agua y 10 ml de lejía de sosa cáustica 2n. Se obtiene un precipitado cristalino que, después de remover durante 30 minutos, se filtra por aspiración, se lava y se  
195 seca sobre arcilla. El rendimiento en N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea seca es de 4,8 g. Para la ulterior purificación, se recristaliza en metanol la sustancia según el Ejemplo la<sub>1</sub>).



200 a<sub>4</sub>) Se disuelven 4,28 g de p-toluolsulfonilurea en 30 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y 3,76 g de bromuro de propilio en 200 cm<sup>3</sup> de agua. A la solución de bromuro de propilio se le añaden 10 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa cáustica 2n. Se observa un ligero enturbiamiento. Se juntan, removiendo, ambas soluciones. El precipitado que se produce de N-(4-metil-benzol-sulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea es filtrado por aspiración y absorbido, para la ulterior purificación, 205 en amoniaco al 1% aproximadamente. Se filtra y se adiciona el producto de filtración con ácido clorhídrico diluído. De acuerdo con el Ejemplo la<sub>1</sub>), se recristaliza en metanol la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-ciclohepta-trienil-urea, obtenida con un rendimiento de 3,8 g.

210 b) Hidrogenación

Se disuelven 1,85 g de N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea en 200 ml de metanol absoluto y 30 ml de dimetilformamida. Después de añadirse negro de paladio, se agita con hidrógeno a temperatura ambiente y a presión normal en un aparato sacudidor. Después de 10 minutos, la solución de la reacción ha absorbido 455 ml de hidrógeno (el consumo de hidrógeno previsto es de 440 ml aproximadamente). Se separa por filtración el catalizador, se concentra en el vacío a 30-35<sup>o</sup> y se precipita la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea obtenida mediante cuidadosa adición de agua, en la solución concentrada. Se filtra por aspiración y se seca el compuesto. El punto de fusión se encuentra a 154-156<sup>o</sup>; rendimiento: 1,55 g (84% de la teoría). Después de la recristalización en metanol, el punto de fusión se encuentra a 155-157<sup>o</sup>.

225 Ejemplo 2

N-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

a) A una solución de 3,76 g de bromuro de propilio en 200 ml de agua, se le añade a gotas una solución de 4,6 g de 4-metoxi-ben



277173

- 230 zol-sulfonilurea y en 200 ml de agua y 10 ml de solución de sosa cáustica 2n. El precipitado que se separa durante la adición a gotas es filtrado por aspiración después de una remoción de 30 minutos y secado sobre arcilla. El rendimiento es de 5,9 g. La N-(4-metoxibenzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea obtenida funde, después de recristalización en etanol, a 144-145° C (descomposición).
- 235 b) Se disuelven en 300 ml de metanol 3,2 g del producto en bruto obtenido según lo prescrito bajo a) y, previa adición de negro de paladio, se agitan a temperatura ambiente y presión normal con hidrógeno, en el aparato sacudidor. Una vez concluida la absorción de hidrógeno, se filtra y se concentra el producto de filtración hasta 1/4
- 240 del volumen. Mediante una prudente adición de agua, se obtienen cristales de N-(4-metoxibenzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea, con un rendimiento de 2,4 g (74% de la teoría). El compuesto, previa recristalización en etanol, funde a 160-162° C.

### Ejemplo 3

#### 245 N-(3,4-dimetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

- a) A una solución de 3,76 g de bromuro de tropilio en 200 ml de agua se le añade a gotas, removiendo, una solución de 4,5 g de 3,4-dimetilbenzol-sulfonil-urea en 200 ml de agua y 10 ml de solución de sosa cáustica 2n. Se filtra por aspiración el precipitado cristalino obtenido, se lava con agua y se seca sobre arcilla. Se obtienen 5,3
- 250 g (83% de la teoría) de N-(3,4-dimetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea. Previa recristalización en etanol, el compuesto funde a 135-137° C (descomposición).
- b) Se disuelve en 200 ml de metanol 3,18 g del producto en bruto obtenido según lo prescrito bajo a) y, previa adición de catalizador de paladio, se hidrogenan en el aparato sacudidor, a presión normal y a temperatura ambiente, con hidrógeno. Una vez concluida la absorción de hidrógeno, se filtra, se concentra el producto de filtración hasta 1/4 del volumen y se adiciona prudentemente con agua. Los cristales
- 260 obtenidos de N-(3,4-dimetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea



funden, previa recristalización en etanol, a 166-168° C. El rendimiento en producto en bruto, de punto de fusión 165-167° C, es de 2,7 g (83% de la teoría).

Ejemplo 4

265 N-benzolsulfonil-N'-cicloheptil-urea

a) Se disuelven en 200 ml de agua y 10 ml de lejía de sosa cáustica 2n 4 g de benzolsulfonilurea. Se añade la solución obtenida, removiendo y a gotas, a una solución de 3,7 g de bromuro de tropilio en 200 ml de agua. Se filtra por aspiración el precipitado obtenido y se  
270 seca sobre arcilla. Se obtienen 3,8 g de N-benzolsulfonil-N'-cicloheptatrienil-urea que, previa recristalización en etanol, funde a 139-140° C con descomposición.

b) Se disuelven en 200 ml de metanol 2,78 g del producto en bruto obtenido según lo prescrito bajo a). Se hidrogena como se ha descrito  
275 anteriormente, se concentra en el vacío una vez concluida la absorción de hidrógeno y se adicionan prudentemente con agua. Se obtienen 2,5 g de N-benzolsulfonil-N'-cicloheptil-urea, de punto de fusión 172-174° C (88% de la teoría). Previa recristalización en etanol, el punto de fusión se encuentra a 174-175° C.

280 Ejemplo 5

N-(4-cloro-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

a) 4,7 g de N-(4-cloro-benzolsulfonil)-urea son disueltos en 200 cm<sup>3</sup> de agua y 10 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa cáustica 2n. Se deja gotear esta solución, removiendo y a temperatura ambiente, en una solución de  
285 3,76 g de bromuro de tropilio en 200 cm<sup>3</sup> de agua. Ya al poco tiempo empiezan a separarse cristales. Se filtra por aspiración se lava con agua y se seca sobre arcilla. El rendimiento en N-(4-cloro-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea en bruto es de 5,6 g (86% de la teoría). Para purificar el producto, se absorbe en amoníaco acuoso al 1%, se filtra con empleo de carbón y se acidifica con ácido clorhídrico el producto de filtración. La N-(4-clorobenzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea pura obtenida funde con  
290

217173



ennegrecimiento y descomposición a 159-160º C.

- 295 b) Se disuelven en 150 cm<sup>3</sup> de metanol 2 g de la N-(4-cloro-benzolsulfo  
nil)-N'-cicloheptatrienil-urea, con adición de 30 cm<sup>3</sup> de dimetilfor  
mamida. Previa adición de negro de paladio, se agita a temperatura  
ambiente y a presión normal con hidrógeno, en un dispositivo sacu  
didor. Se absorben así 390 cm<sup>3</sup> de hidrógeno (cálculo: 420 cm<sup>3</sup>). Se  
separa por filtración el catalizador, se concentra cuidadosamente  
300 en el vacío y se adiciona con agua, a gotas, la solución concentra  
da. Se obtiene un producto cristalizado de N-(4-cloro-benzolsulfo  
nil)-N'-cicloheptilurea, que se filtra por aspiración y se seca. El  
rendimiento es de 1,4 g; punto de fusión 163-165º C. Previa recris  
talización en etanol, el compuesto funde a 166-168º C.

Ejemplo 6

305 N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

- 310 a) Se disuelven 24,2 g de 4-acetil-benzolsulfonil-urea en 400 ml de  
agua y 50 ml de solución de sosa cáustica 2-n. Removiendo, se hace  
gotear a temperatura ambiente esta solución, lentamente, en una so  
lución de 18,8 g de bromuro de tropilio en 200 ml de agua. Después  
de una remoción de 30 minutos, se filtra por aspiración el precipi  
tado cristalino separado y se disuelve en amoníaco acuoso al 1%. Se  
filtra con empleo de carbón. Se acidifica con cuidado el producto de  
filtración con ácido de acético diluído, obteniéndose con rendimien  
to casi cuantitativo un precipitado cristalino de N-(4-acetil-benzol  
315 sulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea. Previa recristalización en eta  
nol, la sustancia funde a 151-152º con descomposición.
- b) Se disuelven en 150 ml de metanol y 150 ml de dimetilformamida 16,5  
g de N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea. Previa  
adición de negro de paladio, se agita la mezcla de reacción a tempe  
320 ratura ambiente, con hidrógeno, en un dispositivo sacudidor. Una vez  
que la sustancia a absorbido la cantidad de hidrógeno calculada, se  
separa por filtración el catalizador, se concentra en el vacío y se

277173



325

adiciona cuidadosamente con agua la solución concentrada. Se obtiene con rendimiento aproximadamente cuantitativo un producto cristalizado de N-(4-acetil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea que, previa recristalización en etanol, funde a 176-178°.

Ejemplo 7

a) N-(benzofenona-4-sulfonil)-N'-cicloheptil-urea

330

Se disuelven en 400 ml de agua y 50 ml de solución de sosa cáustica 2n 30,4 g de benzofenona-4-sulfonil-urea. Removiendo, se añade a temperatura ambiente esta solución a una solución de 18,8 g de bromuro de tropilio en 200 ml de agua. Ya durante la adición a gotas, la N-(benzofenona-4-sulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea que se forma se separa por cristalización. La sustancia obtenida con muy buen rendimiento es recristalizada en etanol previa solución en amoníaco al 1% y nueva precipitación con ácido clorhídrico. El punto de fusión se encuentra a 155-156° C (con descomposición).

335

b) Análogamente a lo prescrito en el Ejemplo 1b, se somete a hidrogenación catalítica la N-(benzofenona-4-sulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea.

340

Se obtiene con rendimiento casi cuantitativo la N-(benzofenona-4-sulfonil)-N'-cicloheptil-urea, que, previa recristalización en etanol, funde a 189-191° C.

Ejemplo 8

345

a) N-(4-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea

350

Se disuelven en 115 cm<sup>3</sup> de agua 26,1 g de 4-trifluorometil-benzolsulfonil-urea con 4,6 g de hidróxido de sodio y se diluyen con otros 900 cm<sup>3</sup> de agua. Se añade a ello, a gotas, una solución de 18 g de bromuro de tropilio en 700 cm<sup>3</sup> de agua. Durante la adición a gotas, se vela por que el medio sea siempre ligeramente básico (pH 8); eventualmente, se añade más solución de sosa cáustica. Se sigue removiendo durante una hora y se acidifica luego la mezcla de reacción con ácido acético, se filtra por aspiración y se recris



355

taliza en alcohol. La N-(4-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea funde a 158-159<sup>o</sup> C (con descomposición).

b) N-(4-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea.

360

Se disuelven 16,4 g de N-(4-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea en 400 cm<sup>3</sup> de metanol absoluto y 60 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Previa adición de negro de paladio, se agita la solución de reacción a temperatura ambiente con hidrógeno en un dispositivo sacudidor. Después de una hora, la absorción de hidrógeno ha concluído. Se separa por filtración el catalizador, se concentra y se hace precipitar por adición de agua la N-(4-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea. Punto de fusión 154<sup>o</sup> C (previa recristalización en alcohol).

365

Ejemplo 9

a) N-(3-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea

370

Se disuelven 23,5 g de 3-trifluorometil-benzolsulfonil-urea mediante 4,15 g de hidróxido de sodio y 100 cm<sup>3</sup> de agua; se diluye la solución hasta un volumen total de 900 cm<sup>3</sup>. A ella se añade a gotas, removiendo, una solución de 16,4 g de bromuro de tropilio en 500 cm<sup>3</sup> de agua, manteniéndose constantemente la mezcla de reacción sobre un pH de aproximadamente 8. Se sigue removiendo durante una hora, se acidifica la mezcla de reacción con ácido acético diluído, se filtra por aspiración el precipitado y se recristaliza en alcohol / agua. Se obtiene N-(3-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea de punto de fusión 93<sup>o</sup> C.

375

b) N-(3-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

380

Se hidrogenan con paladio 10 g de N-(3-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptatrienil-urea en 200 cm<sup>3</sup> de metanol, con adición de 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Una vez concluída la absorción de hidrógeno se prepara de la manera corriente. Se obtiene N-(3-trifluorometil-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea, de

277173

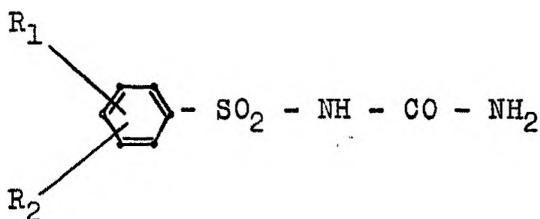


385 punto de fusión 106° C (previa recristalización en alcohol/agua).

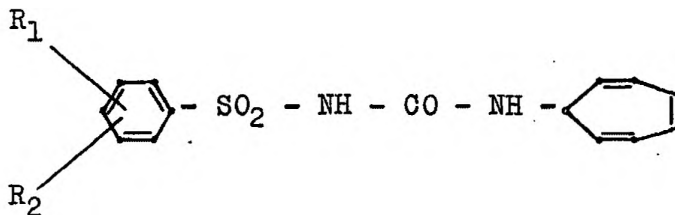
Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Alemania el 12 de Mayo de 1961, 27 de Junio de 1961 y 10 de Marzo de 1962, de las patentes números F 33 910 IVb/12o, F 34 280 IVb/12o y F 36 246 IVb/12o respectivamente, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de derivados de benzolsulfonilurea, caracterizado por hacerse reaccionar con sales de tropilio solubles en agua benzolsulfonilureas de la fórmula



donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno, halógeno o grupos alquilo y respectivamente alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>1</sub> - de representar R<sub>2</sub> hidrógeno - puede también indicar el grupo trifluorometilo o un resto acilo R<sub>3</sub> - CO -, donde R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto de fenilo o un resto de toliilo, e hidrogenarse en el núcleo de cicloheptatrienilo los derivados obtenidos de N-benzolsulfonil-N'-cicloheptatrienilurea de la fórmula general



donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado.

277173



2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOLSULFO  
NILUREA.

Esta Memoria consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 9 de Mayo de 1962

*[Handwritten signature]*