

287137



287137

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brünig, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDROXIBENZOLSULFONILUREAS".

- - - - -

Memoria descriptiva

Es sabido que algunas sulfonilureas, como la N-(4-amino-benzolsulfonil)-N'-butil-urea y la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N'-butil-urea, ejercen una acción favorable en determinadas lesiones hepáticas. Sin embargo, como también es sabido, estos compuestos conducen a un gran descenso del nivel de azúcar en sangre; además, la N-(4-amino-benzolsulfonil)-N'-butil-urea revela un efecto bacteriostático indeseable bajo este aspecto. Por consiguiente, estos compuestos presentan considerables inconvenientes para una terapia hepática general.

10

Se ha comprobado que las hidroxibenzolsulfonil-ureas de la

287137



40 También pueden hacerse reaccionar con aminas de la fórmula  
45  $R_1-NH_2$  ésteres de ácidos hidroxibenzolsulfonilcarbámicos que -  
comprenden en el componente estérico un grupo alquílico de bajo  
peso molecular o un resto de fenilo, o también correspondientes  
ésteres de ácidos hidroxibenzolsulfonil-mono-tiocarbámicos o, -  
inversamente, pueden hacerse reaccionar ésteres de ácidos car-  
bámicos de la fórmula  $R^1-NH-COOR^2$ , representando  $R^2$  un grupo alquí-  
lico de bajo peso molecular o un resto de fenilo, o ésteres co-  
rrespondientemente sustituidos de ácidos monotiocarbámicos con  
hidroxibenzolsulfonamidas.

50 También los halogenuros de ácidos carbámicos de la fórmula  
55  $R^1-NH-COCl$  pueden ser empleados para la transformación con ami-  
das de ácidos hidroxibenzolsulfónicos.

Además, pueden obtenerse los compuestos deseados, haciendo  
reaccionar aminas de la fórmula  $R_1-NH_2$  -eventualmente en forma  
de sus sales- con hidroxibenzolsulfonilureas que, en el lado de  
la molécula de urea apartado del grupo sulfonílico son exentos  
de sustituyentes o contienen uno o dos sustituyentes constituí-  
dos por otros grupos alquílicos o restos de arilo. En lugar de  
benzolsulfonilureas con los sustituyentes indicados, pueden em-  
plearse también correspondientes N-(hidroxi-benzolsulfonil)-N'-  
60 acil-ureas, y respectivamente bis-(hidroxi-benzolsulfonil)-ureas.  
Por ejemplo, se pueden tratar bis-(hidroxi-benzolsulfonil)-ureas  
o N-(hidroxi-benzolsulfonil)-N'-acil-ureas con aminas de la fór-  
mula  $R^1-NH_2$  y calentar las sales obtenidas a temperaturas supe-  
riores a 100° C.

65 Además, es posible partir de ureas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH_2$   
o ureas aciladas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH-acilo$ , donde acilo re-  
presenta un resto de ácido alifático, preferiblemente de bajo pe-  
so molecular, o aromático o el grupo  $NO_2$ , o de difenilureas de la

287137



40 También pueden hacerse reaccionar con aminas de la fórmula  
45  $R_1-NH_2$  ésteres de ácidos hidroxibenzolsulfonilcarbámicos que -  
comprenden en el componente estérico un grupo alquílico de bajo  
peso molecular o un resto de fenilo, o también correspondientes  
ésteres de ácidos hidroxibenzolsulfonil-mono-tiocarbámicos o, -  
inversamente, pueden hacerse reaccionar ésteres de ácidos car-  
bámicos de la fórmula  $R^1-NH-COOR^2$ , representando  $R^2$  un grupo alquí-  
lico de bajo peso molecular o un resto de fenilo, o ésteres co-  
rrespondientemente sustituidos de ácidos monotiocarbámicos con  
hidroxibenzolsulfonamidas.

50 También los halogenuros de ácidos carbámicos de la fórmula  
55  $R^1-NH-COCl$  pueden ser empleados para la transformación con ami-  
das de ácidos hidroxibenzolsulfónicos.

Además, pueden obtenerse los compuestos deseados, haciendo  
reaccionar aminas de la fórmula  $R_1-NH_2$  -eventualmente en forma  
de sus sales- con hidroxibenzolsulfonilureas que, en el lado de  
la molécula de urea apartado del grupo sulfonílico son exentos  
de sustituyentes o contienen uno o dos sustituyentes constituí-  
dos por otros grupos alquílicos o restos de arilo. En lugar de  
benzolsulfonilureas con los sustituyentes indicados, pueden em-  
plearse también correspondientes N-(hidroxi-benzolsulfonil)-N'-  
60 acil-ureas, y respectivamente bis-(hidroxi-benzolsulfonil)-ureas.  
Por ejemplo, se pueden tratar bis-(hidroxi-benzolsulfonil)-ureas  
o N-(hidroxi-benzolsulfonil)-N'-acil-ureas con aminas de la fór-  
mula  $R^1-NH_2$  y calentar las sales obtenidas a temperaturas supe-  
riores a 100° C.

65 Además, es posible partir de ureas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH_2$   
o ureas aciladas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH-acilo$ , donde acilo re-  
presenta un resto de ácido alifático, preferiblemente de bajo pe-  
so molecular, o aromático o el grupo  $NO_2$ , o de difenilureas de la



287137

70 fórmula  $R^1-NH-CO-N(-C_6H_5)_2$ , pudiendo tener sustituyentes los res-  
tos de fenilo o estar unidos directamente o también a través de  
un puente, o de dicitioalquilureas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH-R^1$ ,  
y transformar éstas con hidroxibenzolsulfonamidas.

75 Además, derivados basificados de urea, como éteres de isourea  
o sales de ácidos parabánicos conteniendo como sustituyente  
un radical  $R_1$ , pueden hacerse reaccionar con aminas terciarias  
y halogenuros de ácidos hidroxibenzol-sulfónicos y transformar  
por hidrólisis los éteres de hidroxibenzolsulfonilisourea y res-  
pectivamente los ácidos hidroxibenzolsulfonilparabánicos obteni-  
dos en las hidroxibenzolsulfonilureas deseadas.

80 Por fin, es también posible producir las correspondientes hi-  
droxibenzolsulfoniltioureas y cambiar por un átomo de oxígeno, en  
estos compuestos, el átomo de azufre del grupo tioureico de mane-  
ra corriente, por ejemplo con ayuda de óxidos o de sales de me-  
tales pesados, o mediante empleo de medios de oxidación, como  
85 peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio y ácido nitroso.

En los procedimientos, pueden emplearse los cloruros de áci-  
dos o-, m- y p-hidroxibenzolsulfónicos utilizados como materias  
primas, y respectivamente las correspondientes amidas, ésteres de  
ácido carbámico, ureas, éteres de isourea, ácidos parabánicos y  
90 tioureas tanto en forma libre como en la forma de compuestos en  
los cuales el grupo hidroxilo está protegido por un resto disocia-  
ble ulteriormente. Como grupos protectores son de considerar, pre-  
feriblemente, los restos de acilo, como acetilo, propionilo, ben-  
zoilo, restos de alcóxicarbonilo, como restos de metoxi-carbonilo,  
95 de etoxi-carbonilo, de benciloxi-carbonilo, así como el grupo ben-  
cílico. Siempre que el grupo protector no sea disociado ya duran-  
te la reacción, puede ser eliminado de las N-(aciloxi-benzolsul-  
fonil)- y respectivamente N-(benciloxi-benzolsulfonil)-N'-cicloal

287137



quil-ureas que se han formado, o sus derivados, por hidrólisis con álcalis o ácidos, o por procedimiento hidrogenolítico.

El empleo de grupos protectores permite, como ulteriores procedimientos para la obtención de hidroxibenzolsulfonilureas, la transformación de hidroxibenzolsulfonilisocianatos acilados y respectivamente halogenuros de ácidos hidroxibenzol-sulfonil-carbámicos, con aminas de la fórmula  $R^1NH_2$ , o también derivados de tales compuestos, como compuestos formilados. De los productos obtenidos se disocia ulteriormente, por hidrólisis, el grupo protector y el grupo eventualmente incorporado con las aminas.

Como aminas, son de considerar entre otras para las transformaciones: ciclopentilamina, ciclohexilamina, cicloheptilamina, ciclooctilamina, 2-, 3- y 4-metilciclohexilamina,  $\triangle^2$ -ciclopentilamina,  $\triangle^2$ -ciclohexenilamina. En lugar de las aminas mencionadas, pueden emplearse también los ésteres de ácido carbámico, halogenuros de ácido carbámico, ureas, ésteres de isourea y ácidos parabánicos obtenibles de las mismas, para la reacción con adecuadas hidroxibenzolsulfonamidas.

Las formas de ejecución del procedimiento según la invención pueden variar dentro de amplios límites en lo que concierne a las condiciones de reacción, adaptándose a las condiciones de cada caso. Por ejemplo, las transformaciones pueden ejecutarse con empleo de disolventes a temperatura ambiente, o a temperatura más elevada.

Las benzolsulfonilureas que pueden obtenerse por el procedimiento de la invención constituyen, por sus propiedades farmacológicas, valiosos medicamentos. Los nuevos compuestos se distinguen particularmente por su acción de protección necrotrópica del hígado. Por ejemplo, la N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexilurea, empleada en ratas en dosis de 50 mg/100g, impide en un 65%,

287137



en el ensayo preventivo, el efecto necrótico del alcohol alítico.

130 Con una dosis de 25 mg/100 g, se obtiene un efecto necrotrópico del preparado del 45%. Los valores han sido determinados por comparación con la lesión hepática de animales de control de la misma especie, no tratados con N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea. El método adoptado para la medición de las lesiones hepáticas y del efecto de las sustancias necrotrópicas ha sido descrito por W. Eger [véase *Arzneimittelforschung* 7, 601 (1957)].

135 Los productos del procedimiento son particularmente adecuados como sustancias protectoras del hígado, ya que o no causan descenso alguno del nivel de azúcar en sangre, o sólo causan un descenso prácticamente insignificante, y tampoco poseen efecto quimioterápico alguno en el sentido de una sulfonamida. Por ejemplo, la administración por vía oral de 400 mg/kg de N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea no produce en el conejo descenso alguno del nivel de azúcar en sangre.

140 Los productos del procedimiento deben ser empleados preferiblemente para la obtención de preparados protectores del hígado destinados a ser administrados por vía oral o parenteral, y pueden ser aplicados como tales o en forma de sales. Para la formación de sales pueden considerarse, por ejemplo: medios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, y además bases orgánicas fisiológicamente tolerables.

145 Como formas de preparación médica son de considerar tabletas, cápsulas, grageas, soluciones y suspensiones que contengan los productos del procedimiento o sus sales, además de los vehículos y sustancias auxiliares indiferentes corrientes, como por ejemplo azúcar de leche, almidón, gelatina, estearato de magnesio, aceites vegetales, talco, tragacanto, agua y otros más.

150

155



287137

Ejemplo 1

N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

160 Se disuelven 34,6 g. de 4-hidroxi-benzolsulfonamida en 800 ml de acetona y, previa adición de 83 g de carbonato de potasio molido, se calientan durante 1 hora hasta ebullición. Se añaden ahora 25 g de ciclohexilisocianato; se hace hervir durante otras 15 horas la mezcla de reacción. Después de destilar en vacío la acetona, se disuelve en agua el residuo que queda, se clarifica la solución con carbón y se acidifica con ácido clorhídrico diluido el producto de filtración. Se filtra por aspiración el precipitado que se ha separado y se recrystaliza en metanol acuoso. Se obtiene así la N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea en forma de cristales blancos de punto de fusión 192-194° C (rendimiento 37 - 40g).

Ejemplo 2

N-(3-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

175 Se disuelven en 350 ml de acetona 21,9 g de N-(3-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-tiourea, de punto de fusión 177-179° C, (obtenidos por transformación de 3-hidroxi-benzolsulfonamida con isosulfocianato de ciclohexilo en presencia de potasa cáustica pulverizada y dimetilformamida, así como de acetona como disolvente) y se adicionan a una temperatura de 0 a +5° C y sucesivamente con una solución de 4,83 g de nitrito de sodio en 25 ml de agua y 44 ml de ácido acético 5n, removiendo. Se sigue removiendo la mezcla de reacción durante 2 horas a 10-20° C, se destila una gran parte de la acetona a presión disminuida, se filtra el azufre que se ha formado en la reacción y se adiciona con agua el producto de la filtración. Se filtra por aspiración el precipitado semisólido que se ha separado y se recrystaliza en metanol diluido. El rendimiento en N-(3-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-



287137

xil-urea es de 16,3 g y el punto de fusión se encuentra a 159-161° C.

190 Análogamente, partiendo de la N-(4-hidroxi-benzol-sulfonil)-  
N'-(4'-metil-ciclohexil)-tiourea, de punto de fusión 187-189,5° C,  
por tratamiento con nitrito de sodio y ácido acético diluido, se  
obtiene la N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-  
urea, en forma de hemihidrato, de punto de fusión 102-104° C (pre  
195 via recristalización en metanol diluido).

De la misma manera, partiendo de la N-(4-hidroxi-benzolsulfo  
nil)-N'-ciclohexil-tiourea, de punto de fusión 167-168° C, se ob  
tiene la N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea, de punto  
de fusión 193-195° C.

200 Ejemplo 3

N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

Se mezclan con 10 g de ciclohexilamina 14,4 g de metiléster  
de ácido N-(4-carbometoxi-oxi-benzolsulfonil)-carbámico, de punto  
de fusión 126-130° C, (obtenidos por transformación de 4-hidroxi-  
205 benzolsulfonamida con una cantidad 2,5 veces molar de metiléster  
de ácido clorofórmico en presencia de carbonato de potasio molido  
y de acetona) y se calientan durante 35 minutos a 130° C. Se di  
suelve en acetato de etilo el producto de reacción y se agita va  
rias veces la solución con amoníaco diluido (1:25). Se clarifican  
210 con carbón las soluciones alcalinas reunidas y se acidifica con  
ácido clorhídrico diluido el producto de filtración. Se filtra  
por aspiración el precipitado que se ha separado y se recristali  
za en metanol diluido con adición de carbón. Se obtiene la N-(4-  
hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea, de punto de fusión  
215 192-194° C. El compuesto es idéntico al producto obtenido por el  
método del isocianato (véase Ejemplo 1) y respectivamente median  
te desulfuración de la correspondiente sulfoniltiourea (véase



287137

Ejemplo 2).

Ejemplo 4

220 N'-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

Se mezclan con 5 g de ciclohexilamina 11,6 g de metiléster de ácido N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-carbámico, de punto de fusión 160-162° C, (obtenidos por transformación de 4-hidroxi-benzolsulfonamida con metiléster de ácido clorofórmico en presencia de carbonato de potasio molido y acetona y por tratamiento del sulfoniluretano obtenido en un primer momento con solución de sosa cáustica diluida en caliente) y se calientan durante 45 minutos a 140-145° C. Se trata con amoníaco diluido la masa de fusión resultante, se separa por filtración de las partes insolubles y se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido. La N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea así obtenida funde previa recristalización en metanol a 192-194° C y es idéntica a los productos obtenidos por otros métodos.

Ejemplo 5

235 N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea

Se hacen hervir en 400 ml de toluol y 80 ml de éter monometílico de glicol, durante 2 1/2 horas, con reflujo, 21,6 g de N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-urea, de punto de fusión 186-187° C (obtenidos por ebullición de 4-hidroxi-benzolsulfonamida con cianato de potasio en etanol acuoso), con adición de 6 g de ácido acético glacial con 12,4 g de 4-metil-ciclohexilamina. Se agita el producto de la reacción con solución de sosa cáustica al 1%; se clarifican con carbón las soluciones acuosas reunidas y se acidifican con ácido clorhídrico diluido. Se disuelve el producto que se ha separado con amoníaco al 1%, se vuelve a clarificar la solución con carbón y se acidifica el producto de filtración. Se filtra por aspiración el precipitado que se ha separado y se recris-

287137



taliza en metanol diluido. Se obtiene la N-(4-hidroxi-benzolsul-  
fonil)-N'-(4'-metil-ciclohexil)-urea, en forma de hemihidrato,  
250 de punto de fusión 102-104° C. (rendimiento: 12 g).

Análogamente, partiendo de la N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-  
urea y de la ciclopentilamina, se obtiene la N-(4-hidroxi-benzol  
sulfonil)-N'-ciclopentil-urea, de punto de fusión 185-187° C (pre  
via recristalización en acetato de etilo).

255 Análogamente, partiendo de cicloheptilamina, se obtiene la N-  
(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea, que, previa recrís-  
talización en acetato de etilo, funde a 176-178° C.

Empleando ciclooctilamina, se obtiene por el mismo método la  
N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclooctil-urea, que, previa re-  
260 cristalización en etanol diluido, se obtiene en forma de monchi-  
drato y tiene su punto de fusión 122-124° C.

#### Ejemplo 6

#### N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

Se vierten en 30 ml de acetona 10,8 g de 4-acetoxi-benzolsul  
265 fonamida y una solución de 2 g de hidróxido de sodio en 4 ml de  
agua. A la solución se le añaden a gotas, enfriando con hielo y  
removiendo, 6,5 g de ciclohexilisocianato, se sigue removiendo has-  
ta que haya desaparecido el olor a isocianato, se evapora en máxi-  
ma parte la acetona y se adiciona el residuo con agua y ácido. Se  
270 calienta el producto, (que, previa recristalización, tiene su pun  
to de fusión a 172-174° C) con 100 ml de solución de sosa cáusti-  
ca 2n durante 1/2 hora sobre baño de vapor, se clarifica la solu-  
ción con carbón, se acidifica, se filtra por aspiración y se re-  
cristaliza en etanol/agua. La N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ci  
275 clohexil-urea funde, después de secar a 100° C, a 192-194° C.

#### Ejemplo 7

287137



N-(3-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-cicloheptil-urea

280 Se mezclan 23 g de metiléster de ácido 3-hidroxi-benzolsulfo  
nil-carbámico con 14 g de cicloheptilamina y se calientan en baño  
de aceite durante 1 hora a 130° C. Se forma una masa clara de fu-  
sión de la cual se desprende metanol. Se deja enfriar, se trata el  
producto con amoníaco al 1% aproximadamente, se filtra y se acidi-  
fica. Se separa la substancia que ha precipitado y se recristali-  
za en agua con adición de poco etanol. La N-(3-hidroxi-benzolsul-  
285 fonil)-N'-cicloheptil-urea obtenida funde a 108-110° C.

Ejemplo 8

N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

290 Se mezclan bien con 9,9 g de ciclohexilamina 27,3 g de 4-ace-  
toxi-benzolsulfonil-metiluretano (obtenidos partiendo de 4-hidro-  
xi-benzolsulfonil-metiluretano y acetanhidrido en piridina) y se  
calientan en baño durante 1 hora a 130°. Se forma una masa de fu-  
sión clara de la que se desprende metanol. Se deja enfriar, se ab-  
sorbe el producto de reacción en 100 ml de solución de sosa cáus-  
tica 2n y se calienta durante 1/2 hora en baño de vapor. Se clari-  
295 fica la solución con carbón y se acidifica previo enfriamiento.  
Se filtra por aspiración el producto precipitado y se recristali-  
za en etanol/agua. Punto de fusión de la N-(4-hidroxi-benzolsulfo-  
nil)-N'-ciclohexil-urea 192-194°.

Ejemplo 9

300 N-(4-hidroxi-benzolsulfonil)-N'-ciclohexil-urea

Se calientan durante 4 horas, removiendo, a 100°, 17,3 g de  
4-hidroxi-benzolsulfonamida con 27,6 g de carbonato de potasio  
pulverizado y 250 ml de dimetilformamida. Luego se añaden 55,8 g  
de N,N-difenil-N'-ciclohexil-urea y se calienta removiendo otras  
305 4 horas a 100°. Se vierte la mezcla de reacción, previo enfriamien-  
to, en 3 litros de agua, se adiciona la solución con un poco de so

287137



310

lución de sosa cáustica diluida y se enfría con hielo. Se filtra, se acidifica el producto de filtración con ácido clorhídrico diluido y se disuelve y precipita el precipitado, filtrado por aspiración, en amoníaco diluido. Se recristaliza la N-(4-hidroxibenzolsulfonyl)-N'-ciclohexil-urea en metanol, fundiendo previo secado a 192-194°.

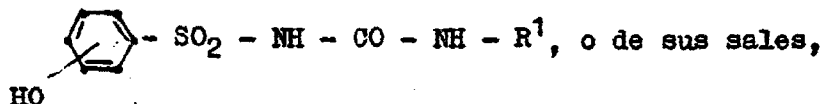
315

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 21 de Abril de 1.962, bajo el número F 36 621 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

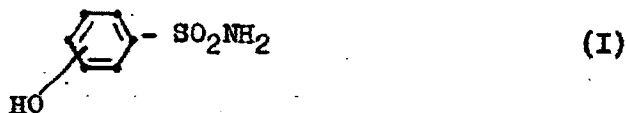
1). Procedimiento para la obtención de hidroxibenzolsulfonyl-ureas de la fórmula

320



325

donde R<sup>1</sup> representa un resto de cicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos de carbono, que pueden contener eventualmente dobles enlaces o tener como sustituyentes otros grupos alquílicos, caracterizado por transformarse hidroxibenzolsulfonamidas de la fórmula



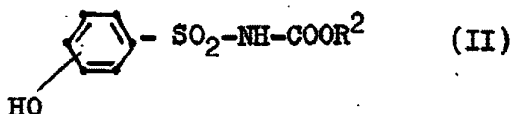
330

convenientemente en la forma de sus sales, con isocianatos de la fórmula R<sup>1</sup>-NCO y respectivamente con compuestos que forman tales isocianatos en el transcurso de la reacción o que reaccionan como tales isocianatos; o transformarse ésteres de ácido hidroxibenzol sulfonilcarbámico de la fórmula

287137

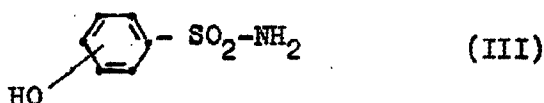


335



340

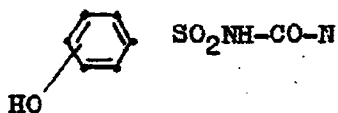
donde  $R^2$  representa un grupo alquílico de bajo peso molecular o un resto de fenilo, o correspondientes ésteres de ácido hidroxibenzolsulfonil-monotiocarbámico con aminos de la fórmula  $R^1\text{NH}_2$ ; o transformarse hidroxibenzolsulfonamidas de la fórmula



345

con ésteres de ácido carbámico de la fórmula  $R^1\text{-NH-COOR}^2$ , donde  $R^2$  representa un grupo alquílico de bajo peso molecular o un resto de fenilo, o con correspondientes ésteres de ácido monotiocarbámico; o transformarse hidroxibenzolsulfonamidas de la fórmula I con halogenuros de ácido carbámico de la fórmula  $R^1\text{-NH-CO-Hal}$ ; o transformarse hidroxibenzolsulfonilureas de la fórmula

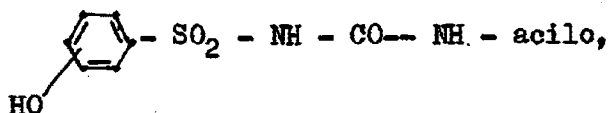
350



355

que no tienen substituyentes del lado apartado del grupo sulfonílico de la molécula de urea, o con uno o dos substituyentes constituidos por grupos alquílicos o restos de arilo, con aminos de la fórmula  $R^1\text{-NH}_2$ , eventualmente en la forma de sus sales; o transformarse hidroxibenzolsulfonilureas aciladas del lado apartado del grupo sulfonílico de la molécula de urea, de la fórmula

360



donde acilo representa un resto de ácido, preferiblemente de bajo peso molecular, alifático o aromático, o correspondientes bis-

287137



365 (hidroxi-benzolsulfonil)-ureas con aminas de la fórmula  $R^1-NH_2$ ;  
o transformarse hidroxibenzolsulfonamidas de la fórmula I con  
ureas de la fórmula  $R^1-NH-CO-NH_2$ , que, del lado de la molécula  
apartado del resto  $R^1$ , pueden tener como substituyentes el resto  
 $R^1$  o uno o dos restos de fenilo que pueden también tener substi-  
tuyentes o estar unidos directamente o a través de un puente, o  
370 que pueden tener como substituyente un resto de acilo, preferi-  
blemente de bajo peso moleoular, alifático o aromático, o el gru-  
po nítrico; o hacerse reaccionar halogenuros de ácido hidroxiben-  
zolsulfónico con correspondientes éteres isotioureicos con substi-  
tuyente en  $R^1$ , o derivados de ácido parabénico, e hidrolizarse  
375 los productos obtenidos; u obtenerse hidroxibenzolsulfoniltioureas  
con los substituyentes correspondientes y substituyendo con oxíge-  
no en estos compuestos, de manera corriente, el átomo de azufre  
del grupo tioureico; o ejecutarse las reacciones mencionadas an-  
teriormente con derivados de ácido hidroxibenzolsulfónico en los  
380 cuales el grupo hidroxi está protegido por un resto de acilo o  
por el grupo bencilico, y eliminarse el grupo protector, siempre  
que el mismo no haya sido disociado ya durante la reacción; o trans-  
formarse aciloxi- o benciloxi-benzolsulfonilisocianatos con aminas  
de la fórmula  $R^1-NH_2$  o derivados de estas amidas y disociando ul-  
385 teriormente los grupos protectores; o transformarse halogenuros  
de ácido aciloxi- o benciloxi-benzolsulfonilcarbámico con aminas  
de la fórmula  $R^1-NH_2$  y disociarse el grupo protector; y trans-  
formarse eventualmente los compuestos obtenidos, con ayuda de ba-  
ses, en las sales correspondientes.

390 2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDROXIBENZOLSULFONILUREAS.

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

Madrid, a 17 de Abril de 1963

*haw*