

324228



324228

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en
MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFO-
NILUREAS Y SULFONILSEMICARBAZIDAS".

.....oooOOOooo.....

Por la bibliografía se conoce ya una serie de proce-
dimientos de fabricación de sulfonilureas (cfr. por ejemplo Chem.
Rev. 50, 1-44), que en principio pueden aplicarse también a la
fabricación de sulfonilsemicarbazidas.

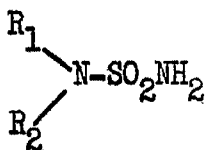
5 El presente invento tiene por objeto un procedimiento
mejorado y simplificado para la preparación de sulfonilureas y
sulfonilsemicarbazidas, el cual está caracterizado porque a las
sales alcalinas o alcalinotérreas de sulfamidas se les hace reac-
cionar en un disolvente indiferente con ésteres del ácido piro-
10 carbónico, y a continuación se calientan con cantidades equi-
valentes de un ácido carboxílico inferior o un ácido mineral, y



una amina o hidrazina. En lugar del ácido carboxílico o del ácido mineral y de la amina o hidrazina puede emplearse también la cantidad equivalente de una sal de amina o de hidrazina de un ácido carboxílico inferior o de un ácido mineral.

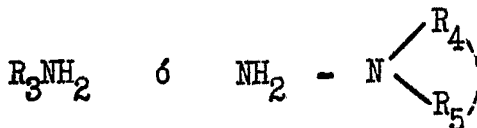
5 El procedimiento sugerido por el invento da excelentes rendimientos y es aplicable sobre una amplia base se pueden emplear:

Tanto sulfamidas alifáticas y alicíclicas como también aromáticas y heterocíclicas, las cuales pueden llevar los más distintos sustituyentes, así como sulfamidas de la fórmula general



15 en la que R_1 y R_2 significan hidrógeno o restos alquilo, o también pueden formar un anillo común - interrumpido eventualmente por un heteroátomo -, así como sulfamidas con varios grupos SO_2NH_2 en la molécula, tales como por ejemplo benzol-1,3-disulfamidas.

20 Como componentes de amina o de hidrazina interesan en el procedimiento de la presente solicitud compuestos de la fórmula general





en la que R_3 significa un resto alquilo, cicloalquilo o bicicloalquilo eventualmente sustituido, de cadena recta o ramificado, saturado o sin saturar, que también puede estar interrumpido por átomos de oxígeno o de azufre, o un resto arilo o aralquilo eventualmente sustituido, y R_4 y R_5 significan grupos alquilo y alquenoilo (que juntos también pueden formar un anillo alquileno - eventualmente sustituido - con 3 a 8 átomos de carbono - o grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo o bicicloalquilo eventualmente sustituidos, en donde R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes.

10 Para la ejecución del procedimiento sugerido por el invento se calientan a 50 hasta 100° las sales alcalinas o alcalinotérreas de sulfamidas en solución (por ejemplo en dimetilformamida) o en suspensión (por ejemplo en toluol) con cantidades aproximadamente equivalentes de un éster del ácido pirocarbónico (por ejemplo éster dietílico del ácido pirocarbónico) hasta que no se desprenda ya nada de anhídrido carbónico. En la solución o suspensión obtenida de esta manera se echa directamente la cantidad equimolar de un ácido carboxílico inferior o un ácido mineral (por ejemplo ácido acético, cloruro de hidrógeno) y la cantidad equimolar de una amina o hidrazina, o bien la correspondiente sal de amina o hidrazina del ácido carboxílico o del ácido mineral, y se calienta aproximadamente durante una hora hasta unos 90 a 130°. Después del enfriamiento las sulfonilureas o sulfonilsemicarbazidas pueden aislarse como de costumbre de la solución o suspensión.

25 Las sulfonilureas y sulfonilsemicarbazidas obtenidas por



el procedimiento sugerido por el invento se emplean como medicamentos.

El procedimiento según la idea del invento se explica seguidamente con los ejemplos que se exponen a continuación.

EJEMPLOS

5

1. N₁-(p-toluolsulfonil)-N₂-ciclohexil-urea

9,65 g de p-toluolsulfamida sódica se suspenden en 250 ml de toluol, y después de añadir 8,25 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico se calientan hasta 80° bajo remoción simultánea. Una vez que ha cesado el desprendimiento de anhídrido carbónico (al cabo de unos 45 minutos) se añaden 3 g de ácido acetico glacial (diluído con 10 ml de toluol), se agita durante unos 10 minutos y se mezcla con una solución de 5 g de ciclohexilamina en 10 ml de toluol. Finalmente, removiendo al mismo tiempo, se calienta 80 minutos a ebullición. En el tratamiento habitual para el aislamiento de sulfonilureas se obtiene la N₁-(p-toluolsulfonil)-N₂-ciclohexil-urea del punto de fusión de 172 a 173° con un rendimiento del 87,8 % del teórico.

20

De modo análogo se obtiene, empleando n-butilamina, la N₁-(p-toluolsulfonil)-N₂-(n-butil)-urea del punto de fusión de 125 - 127°, y empleando l-amino-hexametilenimina, la



4-(p-toluolsulfonil)-1,1-hexametilen-semicarbazida del punto de fusión de 164-166°.

2. N₁-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N₂-(4-metil-ciclohexil)-urea

10,45 g de 5-metoxi-benzolsulfamida sódica se hace reaccionar, análogamente al ejemplo 1, con 8,25 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico. A continuación se mezclan con una solución recién preparada de 8,6 g de acetato de trans-4-metil-ciclohexilamina en 50 ml de toluol y se calientan 1 hora a ebullición. Con el tratamiento habitual se obtiene la N₁-(4-metoxi-benzolsulfonil)-N₂-(4-metil-ciclohexil)-urea del punto de fusión de 165-166° con un rendimiento de 14,8 g (aprox. 90 % del teórico).

3. N₁-(p-cloro-benzolsulfonil)-N₂-ciclohexil-urea

10,65 g de p-clorobenzolsulfamida sódica se hacen reaccionar, análogamente al ejemplo 1, con 8,25 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico. Después de añadir una solución recién preparada de 8 g de acetato de ciclohexilamina en 50 ml de toluol, se calientan durante 80 minutos a ebullición. Con el tratamiento acostumbrado se obtiene la N₁-(p-cloro-benzolsulfonil)-N₂-ciclohexil-urea del punto de fusión de 157-158°, con un rendimiento del 83,8 % del teórico.

De modo análogo, empleando n-propilamina, se obtiene la N₁-(p-clorobenzolsulfonil)-N₂-n-propil-urea del punto de fusión de 129-130°, y empleando l-amino-hexametilenimina, la 4-(p-cloro-benzolsulfonil)-1,1-hexametilen-semicarbazida del



punto de fusión de 197-198^o,

empleando N-amino-piperidina, la

4-(p-cloro-benzolsulfonil)-1,1-pentametilen-semicarbazida del punto de fusión de 213-214^o, y

5 empleando n-butilamino y p-nitro-benzolsulfamida sódica, la

N₁-(p-nitro-benzolsulfonil)-N₂-(n-butil)-urea del punto de fusión de 160-162^o.

4. N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfonil]-N₂-(β-fenil-etil)-urea

9,75 g de p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfamida sódica
10 se hacen reaccionar, análogamente al ejemplo 1, con 4,86 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico. Después de añadir 1,8 g de ácido acético glacial en 10 ml de toluol y 3,7 g de β-feniletilamina en 10 ml de toluol se calientan durante 60 minutos a ebullición. Con el tratamiento habitual se obtiene la N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-
15 benzolsulfonil]-N₂-(β-fenil-etil)-urea del punto de fusión de 109-110^o, con un rendimiento del 90 % del teórico.

En forma análoga se obtiene a partir de p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfamida sódica, empleando ciclohexilamina, la

N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea

20 del punto de fusión de 180-181^o,

empleando trans-4-metil-ciclohexilamina, la

N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-metil-ciclohexil)-urea del punto de fusión de 176-177^o,

empleando 4-metoxi-ciclohexilamina, la



N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-metoxi-ciclohexil)-
urea

del punto de fusión de 131^o,

empleando 4-isopropoxi-ciclohexilamina, la

5 N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-isopropoxi-ciclo-
hexil)-urea del punto de fusión de 119-120^o,

y empleando n-butilamina, la N₁-[p-(γ-benzoil-propil)-benzolsul-
fonil]-N₂-n-butil-urea del punto de fusión de 136-137^o.

5. N₁-(N,N-dimetil-aminosulfonil)-N₂-ciclohexil-urea

10 14,6 g de N,N-dimetilsulfamida sódica se suspenden en
300 ml de toluol. Después de añadir 16,2 g de éster dietílico del
ácido pirocarbónico se calientan hasta 80^o bajo remoción simultá-
nea. El desprendimiento de anhídrido carbónico cesa al cabo de
unos 45 minutos. Se mezcla sucesivamente con 6 g de ácido acé-
15 tico glacial y 10 g de ciclohexilamina y se calienta 1 hora a
ebullición. Después del enfriamiento se agita con 150 ml de le-
jía de sosa ln y 50 ml de agua, se separa la capa acuosa y se
gradúa en pH 6 con ácido clorhídrico diluido. El producto de
la reacción precipitado en forma cristalina se aspira, se lava
20 con agua y se seca al vacío. Se obtiene la N₁-(N,N-dimetil-amino-
sulfonil)-N₂-ciclohexil-urea, con un rendimiento de 21,5 g (86 %
del teórico), punto de fusión 203-204^o.

En forma análoga se obtiene la

N₁-piperidinosulfonil-N₂-ciclohexil-urea del punto de fusión de



142°, y la N₁-morfolinosulfonil-N₂-ciclohexil-urea del punto de fusión de 152°.

6. N₁-[p-(β-benzoilvinilo)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea

15 15,45 g de p-(β-benzoilvinilo)-benzolsulfamida sódica se suspenden en 300 ml de toluol, y después de añadir 8,1 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico se calientan hasta 90° bajo remoción simultánea. El desprendimiento de anhídrido carbónico termina al cabo de 1 hora. Se mezclan luego sucesivamente con 3 g de ácido acético glacial y 5 g de ciclohexilamina y 10 se calienta durante 1 hora a ebullición. Con el tratamiento habitual se obtienen 17,9 g (86,8 % del teórico) de N₁-[p-(β-benzoilvinilo)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea del punto de fusión de 202°.

15 En forma análoga, empleando trans-4-metil-ciclohexilamina, se puede preparar la N₁-[p-(β-benzoilvinilo)-benzolsulfonil]-N₂-(4-metil-ciclohexil)-urea del punto de fusión de 221-222°.

7. N₁-[4-metil-benzolsulfonil]-N₂-(n-butil)-urea

20 9,6 g (50mM) de p-toluolsulfamidas sódica se suspenden en 50 ml de dimetilformamida, y a temperatura ambiente se mezclan con 9,7 g (60 mM) de éster dietílico del ácido pirocarbónico. La temperatura sube aquí hasta unos 45°C bajo un fuerte desprendimiento simultáneo de anhídrido carbónico. Se calienta hasta 50°C, se deja unos 5 minutos a esta temperatura (final del desprendi-



miento de anhídrido carbónico) y la solución clara se mezcla entonces con 50 mM de ácido clorhídrico alcohólico. Se sigue removiendo durante otros 5 minutos y se mezcla ahora a gotas con 4,4 g (60 mM) de n-butilamina. Luego se calienta 1 hora hasta 110°C, a continuación se trata al vacío a sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de 60 ml de lejía de sosa 1n y 240 ml de agua. Se gradúa con ácido clorhídrico diluido en pH 8,8 (fenoltaleína) y se aspiran pequeñas cantidades de p-toluolsulfamida. El filtrado se clarifica con carbón y se acidula hasta pH 6. Se obtiene un precipitado de N₁-[4-metil-benzolsulfonil]-N₂-(n-butil)-urea, al que se aspira, se lava con agua y, eventualmente, se recristaliza todavía a partir de metanol.

Rendimiento: 10,5 g (78 % del teórico); punto de fusión 122-124°C.

8. N₁-[4-metil-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea

9,6 g de p-toluolsulfamida sódica se suspenden en 200 ml de toluol absoluto, se mezclan con 9,7 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico, y se calientan hasta 90°C bajo remoción simultánea. Cuando ha cesado el desprendimiento de anhídrido carbónico se enfría, se mezcla con 1,8 g de cloruro de hidrógeno (disuelto en 15 ml de alcohol) y se agita durante 10 minutos. Luego se añaden 6 g de ciclohexilamina y se calienta durante 1 1/2 horas hasta 110°C. Después del enfriamiento se agita la mezcla reaccionante tres veces con 150 ml cada vez de lejía de sosa 0,5 n y la solución acuosa se gradúa primero en pH 8,8 con



ácido clorhídrico diluído. La p-toluolsulfamida eventualmente precipitada es aspirada, y del filtrado clarificado con carbón se separa la N_1 -[4-metil-benzolsulfonil]- N_2 -ciclohexil-urea hasta pH 6. El precipitado cristalino obtenido de esta manera es aspirado y lavado con agua.

Rendimiento: 12,5 g (84 % del teórico); punto de fusión 169-170°.

En forma análoga se obtiene con un rendimiento del 80 % la

N_1 -[4-metil-benzolsulfonil]- N_2 -hexametenimino-(1)-urea del punto de fusión de 170-171° C (descomposición; a partir de alcohol-dimetilformamida).

9.- N_1 -(4-cloro-benzolsulfonil)- N_2 -propil-urea

10,7 g (50 mM) de 4-clorobenzolsulfamida sódica se suspenden en 50 ml de dimetilformamida y se mezclan con 9,7 g (60 mM) de éster dietílico del ácido pirocarbónico. Se calientan hasta 50°C, cuando ha terminado el desprendimiento de anhídrido carbónico se añaden 1,8 g de cloruro de hidrógeno (disuelto en 15 ml de alcohol) y se diluyen con 200 ml de toluol absoluto. A continuación se mezclan con 3,5 g (60 mM) de propilamina y se calienta durante 1 hora hasta 110°. El tratamiento posterior se hace análogamente al ejemplo 2. Se obtienen 10,8 g (78 % del teórico) de N_1 -(4-cloro-benzolsulfonil)- N_2 -propil-urea del punto de fusión de 123-124°.

En forma análoga se obtiene:



N₁-(4-cloro-benzolsulfonil)-N₂-pentametenimino-(1)-urea del
punto de fusión de 212-213°C.

N₁-(4-cloro-benzolsulfonil)-N₂-hexametenimino-(1)-urea del
punto de fusión de 199-200°C (descomposición; a partir de al-
cohol-dimetilformamida);

5

rendimiento: 78%: del teórico.

10. N₁-[4-(β-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea

6,5 g (20 mM) de 4-(β-benzoilaminoetil)-benzolsulfa-
mida sódica se disuelven en 40 ml de dimetilformamida, se mez-
clan con 3,9 g (24 mM) de éster dietílico del ácido pirocarbó-
nico, y la mezcla reaccionante se conserva a 50°C hasta que
empieza a desprenderse anhídrido carbónico. Después de añadir
la cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno (20 mM) en un
poco de alcohol se diluye con 100 ml de toluol absoluto, se
añaden 2,4 g (24 mM) de ciclohexilamina y se calienta durante
1 hora hasta 110°C. Después de evaporar el disolvente en vacío
se disuelve el residuo en una mezcla de 300 ml de lejía de so-
sa 0,2 n y 50 ml de acetona, se gradúa con ácido clorhídrico
diluido en pH 8,8 y se aspiran pequeñas cantidades de benzolsul-
famida. El filtrado se clarifica con carbón, y por una acidi-
ficación siguiente se precipita la N₁-[4-(β-benzoilaminoetil)-
benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea. Después de la aspiración
y de lavar con agua se obtiene el compuesto ya con gran pureza;

10

15

20



en caso dado se le puede purificar mediante una nueva disolución y precipitación o por recristalización a partir de metanol. Rendimiento: 7,4 g (86 % del teórico); punto de fusión 185-187°C.

En forma análoga se obtienen:

5 N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea del punto de fusión de 172-174°C (rendimiento: 90 %).

N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-metil-ciclohexil)-urea

del punto de fusión de 179-181°C (rendimiento: 85 %).

10 N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-etil-ciclohexil)-urea

del punto de fusión 164-165°C (rendimiento: 82 %)

N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-metil-piperidil-1)-urea

15 del punto de fusión de 167-168°C (rendimiento: 84 %).

N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(3-metil-piperidil-1)-urea

del punto de fusión de 170-172°C (rendimiento: 72 %).

20 N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(2,6-dimetil-piperidil-1)-urea

del punto de fusión de 203-204°C (rendimiento: 76 %)

N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(1,2,5,6-tetrahidropiridil-1)-urea

del punto de fusión de 156-157°C.



N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-hexametil-
nimino-urea

del punto de fusión de 154-156°C (descomposición).

N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-nortropanil-
(8)-urea

5

del punto de fusión de 213-214°C (a partir de alcohol-dimetilfor-
mamida).

N₁-[4-(β-o-metoxibenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-norgrana-
tanil-(9)- urea

10

del punto de fusión de 190-191°C (descomposición; a partir de
alcohol-dimetilformamida).

11. N₁-[4-(β-3-clorobenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-
urea.

15

3,4 g (10 mM) de 4-(β-3-clorobenzoilaminoetil)-benzol-
sulfamida se disuelven en 25 ml de dimetilformamida y se mezclan
con 0,48 g (10 mM) de hidruro sódico (suspensión al 50 %). Se re-
mueve durante 10 minutos, luego se añaden 2 g (12 mM) de éster
dietílico del ácido pirocarbónico y se calienta hasta 50°C. La
reacción termina al cabo de unos 5 minutos (final del desprendi-
miento de anhídrido carbónico), después de lo cual se neutra-
liza lo justo con la cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno
20 (10 mM) en un poco de alcohol. La cantidad principal de dimetil-
formamida y el alcohol se destilan en vacío, y el residuo se di-
suelve en una mezcla de 50 ml de toluol seco y 10 ml de dimetil-



formamida. Se añaden 1,2 g (12 mM) de ciclohexilamina y se calienta durante 1 hora hasta 110°C. Después de evaporar el disolvente se disuelve el residuo en 100 ml de lejía de sosa 0,2 n y 40 ml de acetona, y se precipita la N₁-[4-(β-3-clorobenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea con ácido clorhídrico diluido; punto de fusión 188-190°C; rendimiento: 4,2 g (90 % del teórico).

En forma análoga se obtiene con un rendimiento del 86 %

la

10 N₁-[4-(β-3-clorobenzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(4-metil-ciclohexil)-urea del punto de fusión de 174-176°C.

12. N₁-[4-(β-2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-ciclohexil-urea

7,4 g (20 mM) de 4-(β-2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfamida se disuelven en 20 ml de dimetilformamida, se mezclan con 1 g (20 mM) de hidruro sódico (suspensión al 50 %) y se agitan durante 10 minutos. Se calientan hasta 40°C y se agregan 3,9 g (24 mM) de éster dietílico del ácido pirocarbónico, por lo que la temperatura sube hasta unos 50°C bajo un intenso desprendimiento simultáneo de anhídrido carbónico. La reacción termina al cabo de 5 minutos, y se mezcla con la cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno (0,75 g equivalente a 20 mM) en 7 ml de alcohol. A continuación se añaden 2,4 g (24 mM) de ciclohexilamina y 100 ml de toluol seco y se calienta durante 30 minutos hasta



100°C. Después del enfriamiento se extrae tres veces con lejía de sosa 0,2 n, se gradúa con ácido clorhídrico diluido en pH 8,8 y se aspira el material de partida eventualmente separado. Del filtrado clarificado con carbón se precipitan por acidificación (hasta pH 5,5) 8,8 g de N_1 -[4-(β -2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]- N_2 -ciclohexil-urea (89 % del teórico).

5

Punto de fusión 169-170°C (a partir de alcohol-dimetilformamida).

En forma análoga se obtiene:

10 N_1 -[4-(β -2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]- N_2 -
(4-metil-piperidil-1)-urea del punto de fusión de 180-181°C (a partir de alcohol-dimetilformamida); rendimiento: 80 % del teórico.

N_1 -[4-(β -2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]- N_2 -
(3-metil-piperidil-1)-urea

15 del punto de fusión de 182-183°C (a partir de alcohol-dimetilformamida); rendimiento: 83 % del teórico.

N_1 -[4-(β -2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]- N_2 -
(2-metil-piperidil-1)-urea del punto de fusión de 185-186°C (a partir de alcohol-dimetilformamida); rendimiento: 81 % del teórico.

20 N_1 -[4-(β -2-metoxi-5-metil-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]- N_2 -
(4-metil-ciclohexil)-urea del punto de fusión de 156-157°C (descomposición; a partir de dimetilformamida/agua/metanol); rendimiento 84 % del teórico.

N_1 -[4-(β -2-metoxi-5-metil-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]- N_2 -
(3-metil-piperidil-1)-urea del punto de fusión de 168-169°C



(descomposición, a partir de dimetilformamida/metanol/agua);
rendimiento 81 % del teórico.

N₁-[4-(β-2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-
N₂-(3-etil-piperidil-1)-urea del punto de fusión de 180-181°

5 (descomposición; a partir de dimetilformamida/metanol/agua); ren-
dimiento 89 % del teórico.

N₁-[4-(β-2-metoxi-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-(3-metil-
pirrolidil-1)-urea del punto de fusión de 161-162° (descomposi-

10 ción; a partir de dimetilformamida/metanol/agua); rendimiento
82 % del teórico.

N₁-[4-(γ-benzoilpropil)-benzolsulfonil]-N₂-(3-metil-piperidil-1)-
urea del punto de fusión de 147-148° (descomposición; a partir
de dimetilformamida/metanol/agua); rendimiento 81 % del teórico.

15 N₁-[4-(γ-benzoilpropil)-benzolsulfonil]-N₂-(4,4-dimetil-piperi-
dil-1)-urea del punto de fusión de 156-157° (a partir de meta-
nol/dimetilformamida/agua); rendimiento 67 % del teórico;

N₁-[4-(β-2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-
N₂-(4,4-dimetil-piperidil-1)-urea del punto de fusión de 170-172°
(a partir de dimetilformamida/agua); rendimiento 77 % del teórico.

20 N₁-[4-(β-2-metoxi-5-cloro-benzoilaminoetil)-benzolsulfonil]-N₂-
(4-etil-piperidil-1)-urea del punto de fusión de 158-159° (a
partir de dimetilformamida/agua); rendimiento 80 % del teórico.



N₁-(4-cloro-benzolsulfonil)-N₂-(nortropanil-8)-urea del punto de fusión de 210-212°; rendimiento aprox. 80 % del teórico.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

5 1.- Procedimiento para la preparación de sulfonilureas y sulfonilsemicarbazidas, caracterizado porque a las sales alcalinas o alcalinotérreas de sulfamidas se les hace reaccionar en un disolvente indiferente con ésteres del ácido pirocarbónico, y a continuación se calientan con cantidades equivalentes de un ácido carboxílico inferior o un ácido mineral, y de una amina o hidrazina.

10 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque en lugar del ácido carboxílico o ácido mineral y de la amina o hidrazina se emplea la cantidad equivalente de la sal de amina o de hidrazina de un ácido carboxílico inferior o de un ácido mineral.

15 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFONILUREAS Y SULFONILSEMICARBAZIDAS.

20 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 MAR. 1966

CARLOS FERNANDEZ SANDOVAL
P. P.