

Anexo al 7

Fr 4846 B



1967

330971

PATENTE DE INVENCION

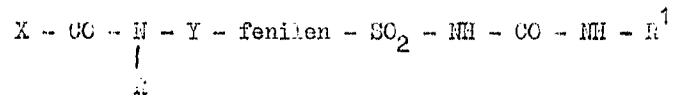
a favor de:

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

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOLSULFONILUREAS".

Memoria descriptiva

El objeto de la presente invención está constituido por benzolsulfonilureas de la fórmula



5 que, en sustancia o en la forma de sus sales, poseen propiedades reductoras del azúcar en sangre y se distinguen por una intensa y duradera reducción del nivel del azúcar en sangre.

En la fórmula anterior, representan:

R hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior,

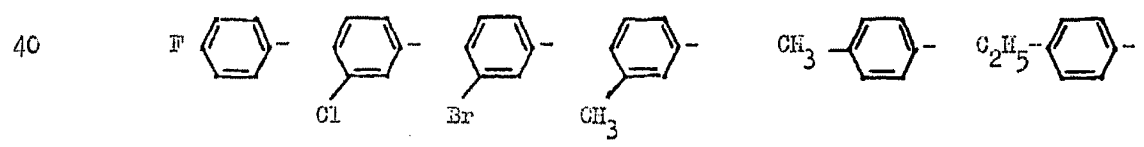


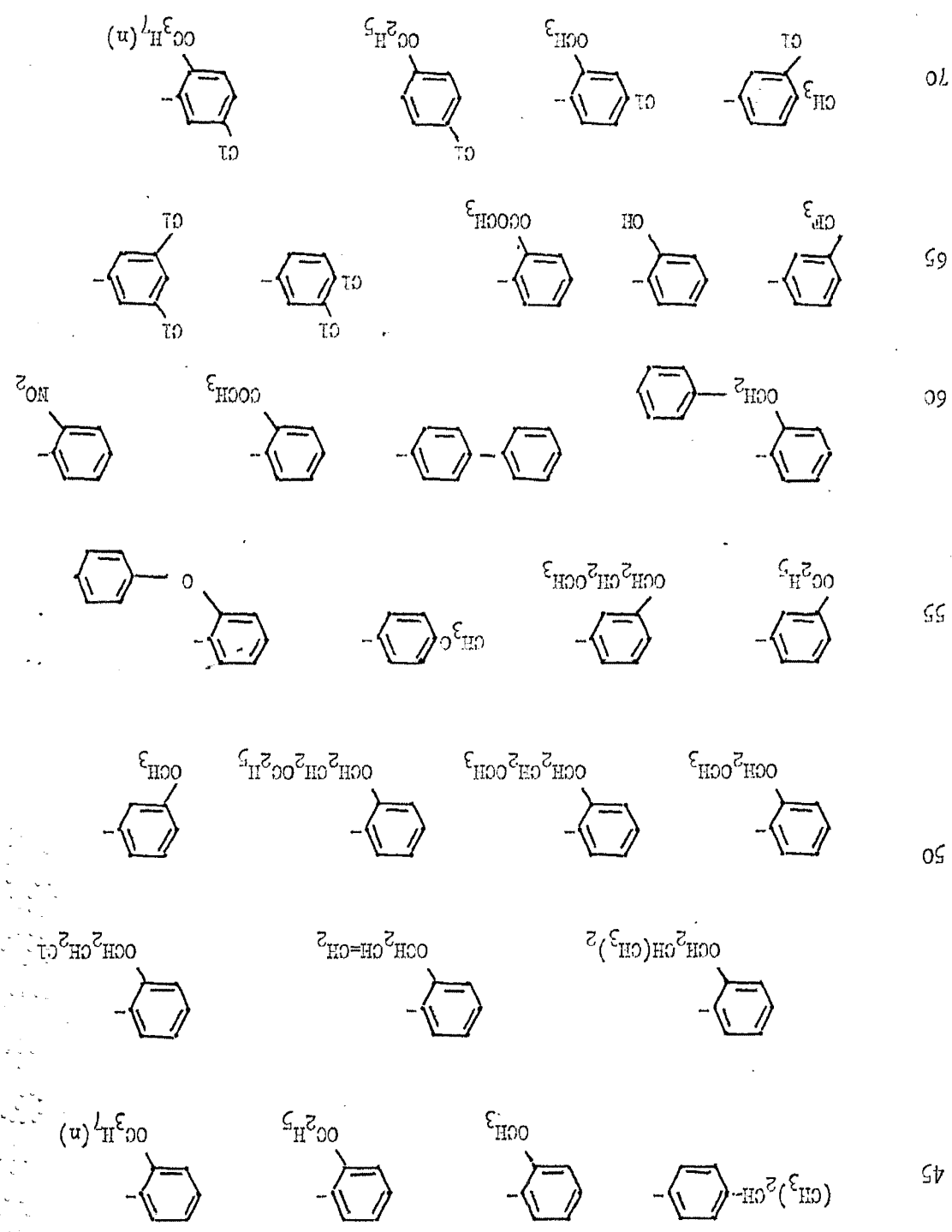
- 10 H¹ nortriciclilo o adamantilo,
- X a) un resto de fenilo que lleva en puntos cualesquiera los sustituyentes Z y Z', pudiendo Z y Z' ser iguales o distintos,
- 15 Z hidrógeno; halógeno; alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquenoxi, halógenoalcoxi, alcoxi-alcoxi, fenilalcoxi o fenilalquilo inferior; cicloalcoxi; fenilo; fenoxi; acilo inferior; benzofio; trifluorometilo; hidroxilo; aciloxi inferior; -CN; -NO₂
- Z' hidrógeno; halógeno; alquilo, alcoxi, alcoxi-alcoxi, halógenoalcoxi o aciloxi inferior; hidroxilo
- b) un resto de naftilo, que puede eventualmente estar sustituido de manera simple o doble por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo
- 20 c) un resto de tetrahidronaftilo o de indanilo
- d) un resto de tiofenilo, que puede estar sustituido eventualmente, de manera simple o doble, por alquilo inferior, fenilalquilo, alcoxi, alcoxi-alcoxi, alquenoxi, fenilalcoxi o halógenoalcoxi; arilo o halógeno
- 25 e) un resto de tetrametileno o de trimetilentenilo
- Y una cadena de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono.

30 En las definiciones anteriores y en las siguientes, "alquilo inferior" se refiere siempre a un alquilo con 1 a 4 átomos de C en cadena recta o ramificada. "Acilo inferior" significa un resto de acilo (resto de ácido orgánico) con hasta 4 átomos de C, preferiblemente un resto de alcanilo de cadena recta o ramificada de correspondiente longitud.

35 De acuerdo con las anteriores definiciones, R puede representar por ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo, beta-feniletilo. Se prefieren los compuestos en los cuales R representa hidrógeno.

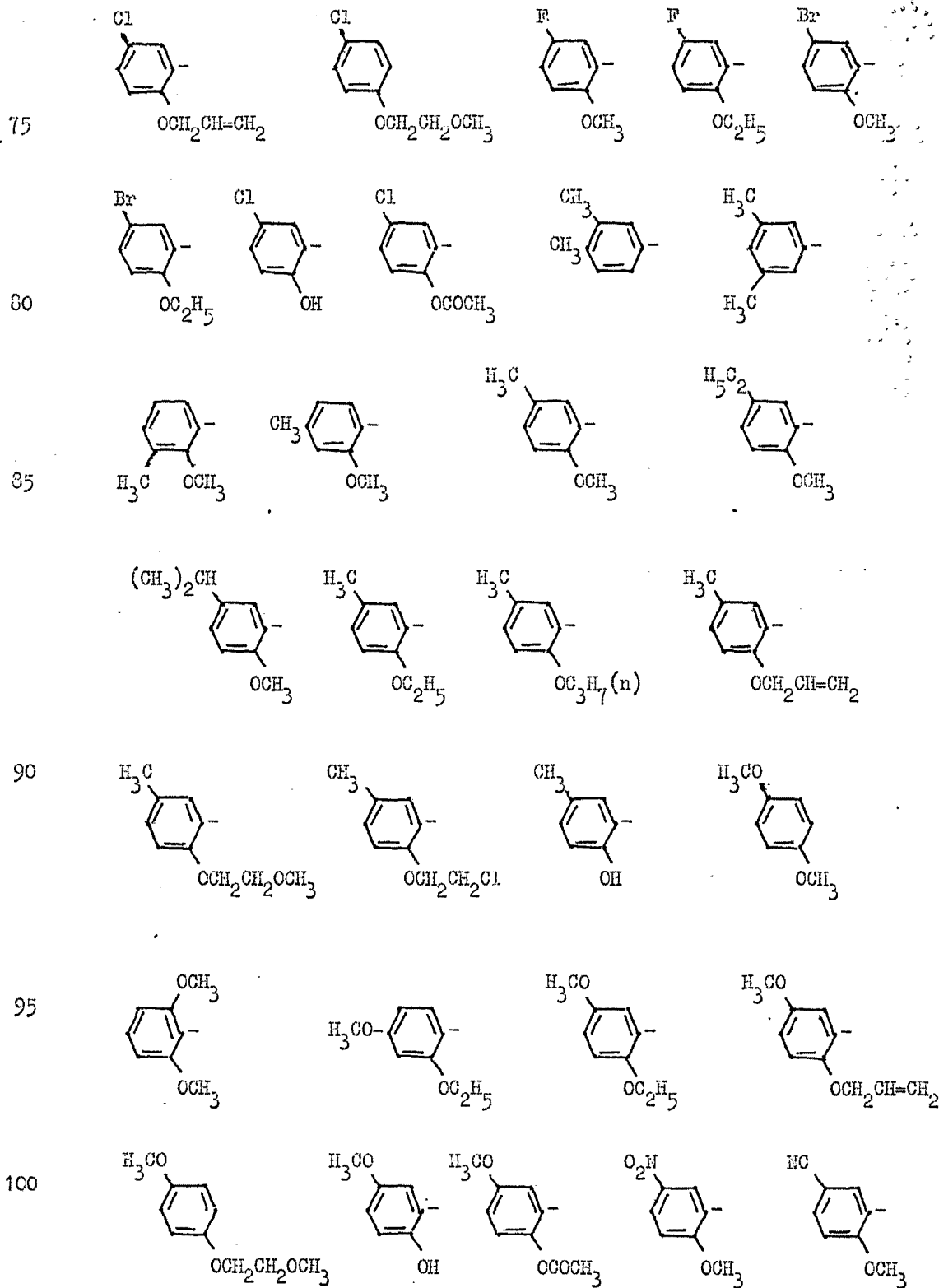
Los sistemas de anillo que son de considerar como elemento X en la fórmula anterior son, por ejemplo, los siguientes:

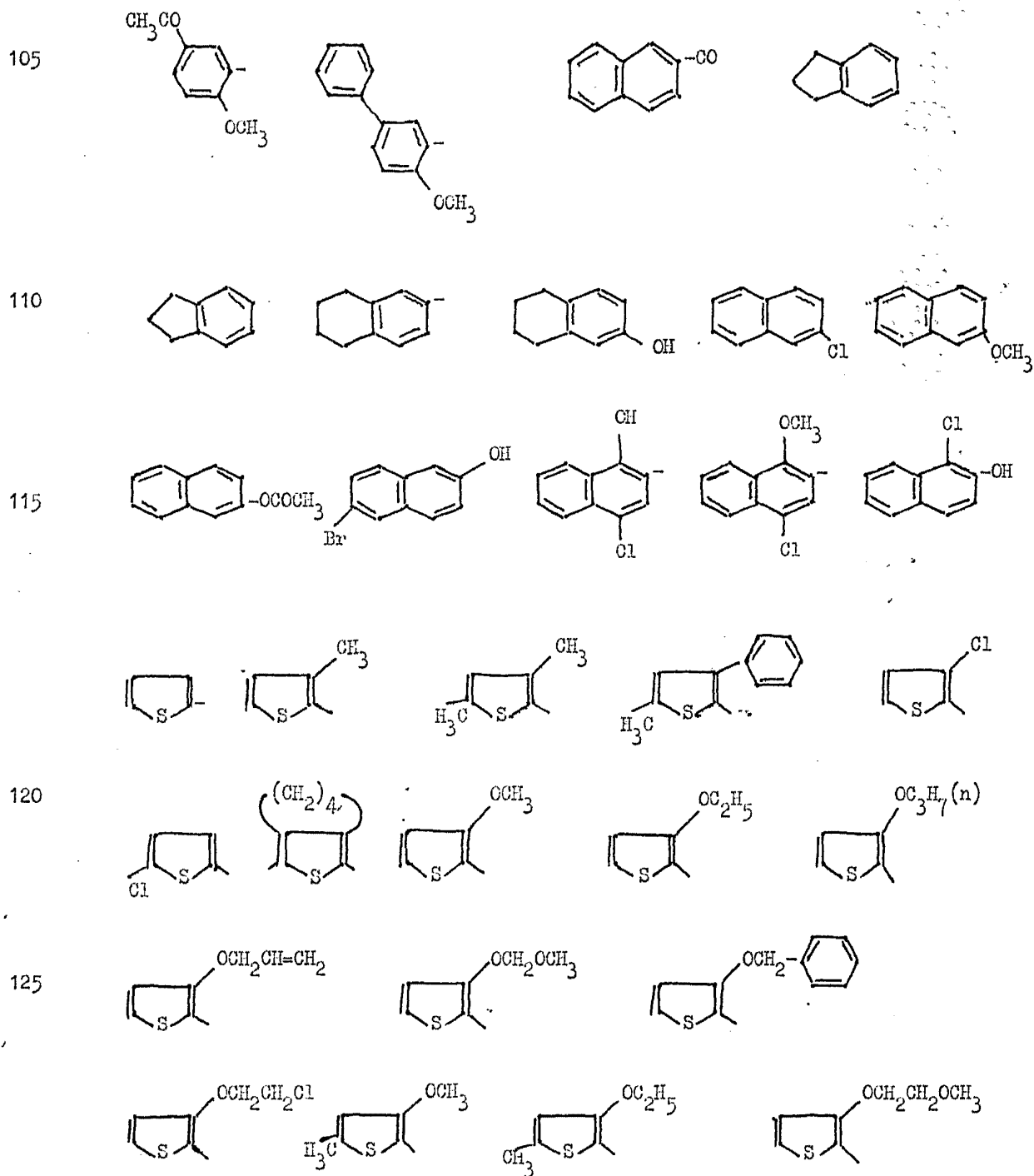






AN. 1967



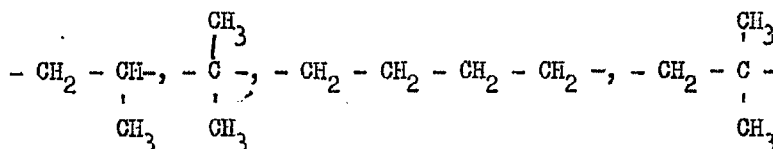
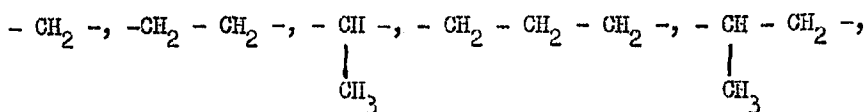


130

Como ejemplos del elemento de puente Y se mencionarán



JUN. 1967



135

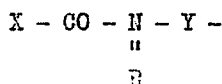
El resto de fenileno indicado con -fenileno se encuentra preferiblemente sin sustituir, pero también puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior. Puede llevar las partes restantes de la molécula en posición recíproca o, m o p, prefiriéndose la posición p.

140

El objeto de la invención está constituido, además, por un procedimiento para la obtención de estas benzolsulfonilureas, caracterizado por el hecho de:

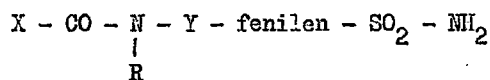
- a) transformarse benzolsulfonilisocianatos, ésteres de ácido benzolsulfonilcarbámico, ésteres de ácido benzolsulfoniltiocarbámico, halogenuros de ácido benzolsulfonilcarbámico o benzolsulfonilureas, todos sustituidos con el grupo

145



- con aminas sustituidas por R¹, o eventualmente con sus sales,
b) transformarse benzolsulfonilamidas de la fórmula

150



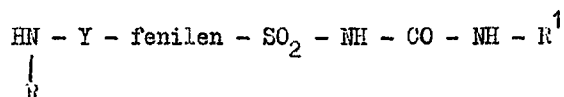
o eventualmente sus sales, con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiocarbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas, todos sustituidos por R₁,

155

- c) hidrolizarse ésteres de benzolsulfonilisourca, ésteres de benzolsulfonilisotio urea o ácidos benzolsulfonilparabánicos,
d) sustituirse en benzolsulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas el átomo de azufre con un átomo de oxígeno



e) introducirse en benzolsulfonilureas de la fórmula



160

el resto X - CO - por acilación

y tratarse eventualmente los productos de reacción con medios alcalinos para la formación de sales.

165

Según la naturaleza del miembro X, será inadecuado uno u otro de los procedimientos mencionados para la obtención de los compuestos individuales que caen bajo la fórmula general, o hará cuando menos necesaria la adopción de medidas para la protección de grupos activos. Tales casos, que son relativamente raros, pueden ser conocidos fácilmente por el técnico y no presenta dificultad alguna emplear con éxito, en tales casos, otro de los procedimientos de síntesis indicados.

170

En lugar de los benzolsulfonil-isocianatos, pueden emplearse también productos de transformación de benzolsulfonilisocianatos con amidas ácidas, como caprolactama o butirolactama, y además con aminas débilmente básicas, como los carbazoles.

175

Los ésteres de ácido benzolsulfonil-carbámico y respectivamente ésteres de ácido benzolsulfonil-tiocarbámico pueden contener en el componente alcohólico un resto de alquilo de bajo peso molecular o un resto de fenilo. Lo mismo vale para los ésteres de ácido carbámico y respectivamente los ésteres de ácido monotiocarbámico correspondientes sustituidos por R₁. En todos los casos, se entiende por un resto de alquilo de bajo peso molecular y respectivamente inferior, en el sentido de la invención, un resto de alquilo con no más de 4 átomos de carbono.

180

Como halogenuros de ácido carbámico son adecuados, en primer lugar, los cloruros.

185

Las benzolsulfonilureas para considerar como materias primas del procedimiento pueden estar sin sustituir del lado de la molécula de urea apartado del grupo sulfonilo, o estar sustituidos de manera simple o doble por restos de alquilo preferiblemente inferiores o restos de arilo. En lugar de tales benzolsulfonil-ureas así sustituidas pueden emplearse también corres-



190 pondientes N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas (acilo = acilo alifático inferior, como acetilo, propionilo o butirilo, pero también benzilo) y también bis-(benzolsulfonil)-ureas. Pueden tratarse por ejemplo con aminas R^1NH_2 tales bis-(benzolsulfonil)-ureas o N-benzolsulfonil-N'-acil-ureas y calentarse las sales obtenidas a elevadas temperaturas, especialmente a temperaturas superiores a 100°C.

195 Además, es posible partir de ureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH_2$ o ureas aciladas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-acilo$, representando acilo un resto de ácido alifático, preferiblemente de bajo peso molecular o un resto de ácido aromático o el grupo NO_2 , y respectivamente de fenilureas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-C_6H_5$ o de difenilureas de la fórmula $R^1-NH-CO-N(C_6H_5)_2$, pudiendo estar sustituidos los restos de fenilo o también unidos entre sí mediante un miembro de puente como $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ o $-S-$ o de ureas N,N'-disustituidas de la fórmula $R^1-NH-CO-NH-R^1$, y transformarlas con benzolsulfonamidas X-CO-NH-Y-sustituidas.

200 La sustitución del átomo de azufre con un átomo de oxígeno en las benzolsulfonil-tioureas correspondientemente sustituidas puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de óxidos o de sales de metales pesados, o también mediante el empleo de medios de oxidación, como peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio o ácido nitroso. También los éteres de benzolsulfonilisotiurea pueden así ser desulfurados.

205 Las tioureas pueden también ser desulfuradas por tratamiento con fosgeno o con pentacloruro de fósforo. Las amidinas y respectivamente las carbodiimidas de ácido clorofórmico pueden ser transformadas en las benzolsulfonilureas mediante medidas adecuadas, como saponificación o adición de agua.

210 Las formas de ejecución del procedimiento de la invención pueden generalmente ser variadas dentro de amplios límites en lo que concierne a las condiciones de reacción, y adaptadas a las circunstancias de cada caso.

215 Las transformaciones pueden ejecutarse, por ejemplo, empleando disolventes a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

220 El efecto reductor del azúcar en sangre de los derivados descritos de benzolsulfonilureas pudo ser comprobado administrándolos, por ejemplo en forma de la sal sódica y en dosis de 10 mg/kg, a conejos alimentados normalmente y determinando el valor del azúcar en sangre durante un prolongado



JUN. 1967

225 período de tiempo por el conocido método de Hagedorn-Jensen o con un autoan-

230 Así, por ejemplo, se determinó que 10 mg/kg de N-[4-(beta-benzamido-
etil)-benzolsulfonil]-N'-nortricicilil-urea y respectivamente N-[4-(beta-4-
clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortricicilil-urea, y respectivamente
235 N-[4-(beta-3-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortricicilil-urea ad-
ministrada en la forma de sus sales sódicas provocaban a las 3 horas una
reducción del azúcar en sangre del 30, y respectivamente 54% y 43, y que,
por tanto, son superiores a conocidos compuestos reductores del azúcar en
240 sangre, como por ejemplo la N-[4-metilbenzolsulfonil]-N'-butil-urea; que
en dosis inferiores a 25 mg/kg no provoca ya en el conejo reducción alguna
del nivel del azúcar en sangre. En cuanto a la toxicidad de los compuestos,
se obtienen valores del orden de magnitud de benzolsulfonil-ureas como la
N-[4-metil-benzolsulfonil]-N' n-butil-urea y de la N-[4-metil-benzolsulfonil]-
N'-ciclohexil-urea, cuya DL₅₀ p.o. es de 2,5 y respectivamente 4,8 g/kg.

240 La eficacia reductora del azúcar en sangre de otros dos compuestos que
forman parte del objeto de la invención resulta de la tabla siguiente:

Compuesto	Dosis mg/kg	Reducción del azúcar en sangre en el conejo					
		después de					
		1	3	6	24	48	72 horas
I	10	36	48	42	36	18	0
245 II	10	33	31	29	25	19	0
	1	33	32	37	25	0	

I: N-[4-(beta-2-metoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-nortricicilil-urea
250 II: N-[4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-
cilil-urea

250 La dosis-límite inferior con la cual pudo todavía comprobarse en el co-
nejo una reducción del nivel del azúcar en sangre es, para I, de 0,2 mg/kg,
y para II de 0,1 mg/kg.

255 Para eliminar la influencia de fenómenos de adsorción o de otros efectos
secundarios del conducto gastrointestinal, los compuestos de la serie de
adamantano fueron administrados disueltos en forma de sales potásicas y por
vía endovenosa. En las mismas circunstancias, se investigó la N-sulfanilil-



N^o-n-butil-urea (BZ 55) conocida como producto del comercio.

Se obtuvo así para el preparado

260 N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N^o-(1-adamantil)-urea un efecto relativo BZ 55 de 200 y para el preparado

N-[4-(beta-o-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N^o-(1-adamantil)-urea un efecto relativo BZ 55 de 400-800.

265 Por efecto relativo BZ 55 es de entender el efecto reductor de azúcar en sangre de una sustancia en comparación de la N-sulfanilil-N^o-n-butil-urea (BZ 55), utilizándose como unidad la reducción de azúcar en sangre que se verifica todavía después de la administración por vía endovenosa de 200 mg de N-sulfanilil-N^o-n-butil-urea por kilo.

270 Los productos del procedimiento poseen, por tanto, una eficacia reductora del azúcar en sangre muy intensa y una tolerabilidad extraordinariamente buena.

275 Las benzolsulfonilureas descritas tienen que servir preferiblemente para la obtención de preparados administrables por vía oral, de acción reductora de azúcar en sangre para el tratamiento de la Diabetes mellitus y pueden ser aplicadas en sustancia o en la forma de sus sales y respectivamente en presencia de sustancias que conduzcan a una formación de sales. Para la formación de sales pueden emplearse por ejemplo:

Kedios alcalinos, como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

280 Como preparados médicos son de considerar preferiblemente unas tabletas que, además de los productos del procedimiento, contienen las sustancias auxiliares y los excipientes corrientes, como talco, almidón, azúcar de leche, tragacanto o estearato de magnesio.

285 Se le da convenientemente una forma adecuadamente dosificada a un preparado que contiene como materia activa las benzolsulfonilureas descritas, por ejemplo forma de tableta o de polvo con o sin las adiciones mencionadas. Es de elegir como dosis aquella que se adapta a la eficacia de la benzolsulfonilurea empleada y al efecto deseado. La dosificación es convenientemente, por unidad, de aproximadamente 0,5 a 100 mg., y preferiblemente de 2 a 10 mg., pero pueden emplearse también unidades de dosificación considerablemente superiores o inferiores que, antes de la aplicación,

290



tengan que ser eventualmente divididas o multiplicadas.

Ejemplo 1

N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea.

295 Se disuelven en 500 ml de dioxano 13,1 g de N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-metil-uretano. Se añaden 6 g de nortrici-lilamina y se calienta durante 1 hora, con reflujo, hasta la ebullición. Después de concentrar en vacío, se absorbe el residuo obtenido en amoníaco al 1% aprox. Se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Se filtra por aspiración el precipitado cristalino de N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N' nortrici-lil-urea obtenido, se seca y se recrystaliza en metanol. (Punto de fusión 195-197°C.).

305 Análogamente, partiendo de N-[4-(beta-3-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-metiluretano y de nortrici-lilamina, se obtiene la N-[4-(beta-3-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea, de punto de fusión 195-197°C. (en metanol),

de N-[4-(beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-metil-uretano, la N-[4-(beta-4-clorobenzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea, de punto de fusión 197-199°C. en metanol,

310 de N-[4-(beta-2-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-metiluretano, la N-[4-(beta-2-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea, de punto de fusión 185-187°C. (en etanol),

de N-[4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-metiluretano, la N-[4-(beta-2-metoxi-5-cloro-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea, de punto de fusión 177-179°C.

315 de N-[4-(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil-etil-uretano], la N-[4-(beta-benzamido-propil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea (punto de fusión 197°C. en etanol/agua),

320 de N-[4-(beta-tetrahidronaftalina-(2)-amido-etil)-benzolsulfonil-etil-uretano, la

N-[4-(beta-tetrahidronaftalina-(2)-amido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-lil-urea (punto de fusión 174°C. en etanol. (agua).

Ejemplo 2

N-[4-benzamidometil-benzolsulfonil]-N' (nortrici-lil)-urea

325 Se calientan durante 1 hora a 130°C. en baño de aceite 3,5 g de 4-(ben



330 zamidometil)-benzolsulfonil-uretano con 1,1 g de nortriciclilamina. Se forma una masa clara de fusión con desarrollo de metanol. Se deja enfriar, se trata el producto de reacción con amoníaco al 1%, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se recrystaliza en agua-etanol, la N- $\sqrt{4}$ -benzamidometil-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea, que se funde a 187-189°C.

Ejemplo 3

335 N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea

Se disuelven 15,2 g de 4-(beta benzamidoetil)-benzolsulfonamida en 100 ml de acetona y 25 ml de solución de sosa cáustica 2 n. Agitando y enfriando, se añaden a gotas 6,5 g de nortriciclil-isocianato y se agita ulteriormente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora en vacío la acetona, se trata el residuo con amoníaco al 1%, se filtra la solución y se acidifica. La N- $\sqrt{4}$ -(beta benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea se funde a 195-197°C. previa recrystalización en metanol.

340 De manera análoga, se obtienen de las correspondientes sulfonamidas la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(3-fluorobenzamido)-etil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea, de punto de fusión 202-203°C. (en metanol), la

345 N- $\sqrt{4}$ -(beta-(3-trifluorometil-benzamido)-etil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea, de punto de fusión 194-196°C. (en metanol), y la

N- $\sqrt{4}$ -(beta-(3-metoxitiofeno-2-carbonamido)-etil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea, de punto de fusión 196-197°C. (en metanol/dimetilformamida).

Ejemplo 4

350 N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea

Se calientan hasta la ebullición durante 5 horas con refrigerador de reflujo 8,65 g de N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-urea (punto de fusión 220-222°C.) en una mezcla de 300 ml de toluol y 30 ml de glicol monometílico con 1,65 g de ácido acético glacial y 3,1 g de nortriciclilamina. Se concentra en vacío y se frota el residuo con alcohol. Se filtra por aspiración el producto de reacción y se disuelve y precipita en amoníaco al 1%. Previa recrystalización en metanol, la N- $\sqrt{4}$ -(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(nortriciclil)-urea se funde a 195-197°C.



Ejemplo 5

360 N-[4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(nortricicilil)-urea

Se calientan durante 4 horas a 140°C. 23,6 g de 4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonamida sódica en 200 ml de dimetilformamida con 13 g de éster etílico de ácido de nortricicilil-carbámico. A continuación, se concentra la solución, se trata el residuo con agua y ácido clorhídrico, se filtra por aspiración el producto de la reacción y se recristaliza en metanol. La N-[4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(nortricicilil)-urea se funde a 195-197°C.

Ejemplo 6

370 N-[4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(1-adamantil)-urea

Se calientan lentamente durante 3 horas a 120°C. 9,7 g de 4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil-metiluretano en 50 cm³ de toluol absoluto con 4 g de 1-aminoadamantano, destilándose simultáneamente el alcohol que se forma. Previo enfriamiento, cristaliza la N-[4-(beta-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(1-adamantil)-urea, que se filtra por aspiración y se lava con éter. Para su purificación, se absorbe la sustancia en solución de sosa, se trata con carbón animal y, previa filtración, se vuelve a precipitar con ácido clorhídrico; punto de fusión 244°C.

380 Análogamente, partiendo de 4-(beta-o-metoxi-benzamido-etil)-benzolsulfonil-metil-uretano (punto de fusión 168°C.), se obtiene la N-[4-(beta-o-metoxi-benzamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(1-adamantil)-urea, de punto de fusión 144°C. (purificada a través de la sal de amonio), y partiendo de 4-(beta-m-toluilamidoetil)-benzolsulfonil-metiluretano (punto de fusión 100-191°C.), la

385 N-[4-(beta-m-toluilamidoetil)-benzolsulfonil]-N'-(1-adamantil)-urea, de punto de fusión 185-187°C. (purificada a través de la sal de sodio).

Ejemplo 7

N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-(nortricicilil)-urea

a) N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-imino-ditiocarbonato potásico.

Se disuelven

390 152 g de 4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonamida en 700 ml de dimetilformamida. Se añaden

56 g de KOH, disueltos en 200 ml de agua y se agita durante algunos minutos. A continuación, agitando ulteriormente, se añaden a gotas



395 30 g de sulfuro de carbono. Después de seguir agitando durante 2 1/2 horas la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtra por aspiración lo poco que ha quedado sin disolver y se adiciona el filtrado con aprox. 4 l de etanol. Se obtiene un cristalizado de color amarillo claro de

400 N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-imino-ditiocarbonato potásico, que se filtra por aspiración, se lava con etanol y se seca. La sustancia es soluble en agua.

b) Éter metílico de N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-
ciclil-isourea.

405 Se disuelven en 300 ml de metanol 20,8 g de la sal potásica obtenida según el Ejemplo 7a. Se añaden 5,5 g de nortriciclamina y se calienta agitando a cerca de 65°C. Previa adición de 21,6 g de óxido de mercurio, se sigue agitando durante 4 1/2 horas a la temperatura de ebullición del metanol (reflujo). Se filtra por aspiración el Hg S que se ha formado y se concentra. Queda como residuo una resina tenaz de

410 éter metílico de N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-
ciclil-isourea.

c) N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-nortrici-
ciclil-urea.

415 Se disuelve en dimetilformamida una muestra del éter de isourea obtenida según 7b. Previa adición de un exceso de NaOH 2n se calienta agitando durante 2 horas a cerca de 90°C. Se diluye con agua y se acidifica. El precipitado de N-[4-(beta-benzamido-etil)-benzolsulfonil]-N'-
nortrici-
ciclil-urea se funde, previa cristalización en metanol, a 195-197°C.

420 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 10 de Septiembre de 1.965 bajo el número P 47 142 IVb/120, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

425 1). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula

$$\text{X}^1 \text{CO} - \underset{\text{R}}{\text{N}} - \text{Y} - \text{fonilon} - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{R}^1$$

en la que representa:

- R hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior,
- R¹ nortrici-
ciclilo o adamantilo,



- 430 X (a) un resto de fenilo que lleva en puntos cualesquiera los sustituyentes Z y Z' siguientes, pudiendo ser Z y Z' iguales o distintos:
 Z hidrógeno; halógeno; alquilo inferior, alquenoilo, alcoxi, alquenoxi, halógenoalcoxi, alcoxialcoxi, fenalcoxi o fenilalquilo; cicloalcoxi; fenilo; fenoxi, acilo inferior; benzofilo; trifluorometilo; hidroxilo; aciloxi inferior; -CN; -NO₂,
 Z' hidrógeno; halógeno; alquilo inferior, alcoxi, alcoxialcoxi; halógenoalcoxi o aciloxi; hidroxilo,
- 440 (b) un resto de naftilo que puede eventualmente estar sustituido de manera sencilla o doble por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo,
- (c) un resto de tetrahidronaftilo o de indanilo,
- (d) un resto de tiofenilo, que eventualmente puede estar sustituido de manera sencilla o doble por alquilo inferior, fenilalquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alquenoxi, fenilalcoxi o halógenoalcoxi; arilo o halógeno,
- 445 (e) un resto de tetrametileno o de trimetilentenilo,
 Y una cadena de hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono o sus sales.
- 450 2). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula



455 donde X, Y y R¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1).
 3). Procedimiento para la obtención de benzolsulfonilureas de la fórmula indicada en la reivindicación 1), caracterizado por el hecho de:

- 460 a) transformarse con aminas sustituidas en R' benzolsulfonilisocianatos, ésteres de ácido benzolsulfonilcarbámico, ésteres de ácido benzolsulfoniltiocarbámico, halogenuros o ureas de ácido benzolsulfonilcarbámico sustituidos por el grupo



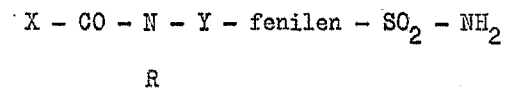
R

o eventualmente sus sales,



b) transformarse benzolsulfonamidas en la fórmula

465



o eventualmente sus sales, con isocianatos sustituidos en R¹, ésteres de ácido carbámico, ésteres de ácido tiocarbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas,

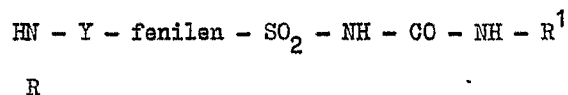
470

c) hidrolizarse ésteres de benzolsulfonil-isourea, ésteres de benzolsulfonilisotiourea o ácidos benzolsulfonil-parabánicos correspondientemente sustituidos.

d) sustituirse con un átomo de oxígeno el átomo de azufre en benzolsulfonil-tioureas convenientemente sustituidas,

475

e) introducirse por acilación el resto X - CO - en benzolsulfonilureas de la fórmula



480

y tratarse eventualmente por medios alcalinos los productos de reacción para la formación de sales.

4). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENZOLSULFONILUREAS".

Esta Memoria consta de 16 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 7 de Septiembre de 1.966