

337140

PATENTE DE INVENCION

Case 2345. 37/KU/MK.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados
heterocíclicos de la sulfonilurea"

==.==.==.==.==.==.==.

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==.

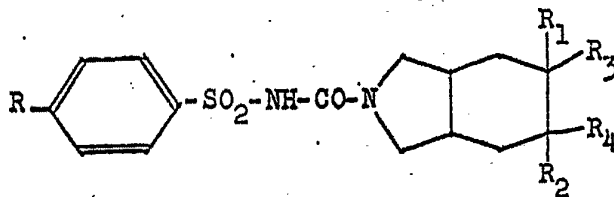
La presente invención se relaciona con nuevos derivados de urea sulfonílica y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de urea sulfonílica de fórmula I,

5.



337 140



I

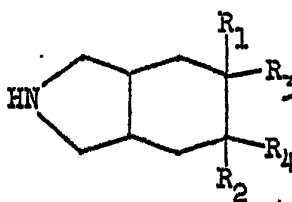
en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical
 alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquil-
 sulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
 un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de
 5 carbono, el radical nitro, amino o acetilamino,
 cada una de

R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o juntas significan un
 segundo enlace, y cada una de

R_3 y R_4 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo
 10 que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales de metal alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio.

La presente invención proporciona además un procedimiento
 para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales de metal
 alcalino, de metal de tierra alcalina y de amonio, caracterizado porque
 15 se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

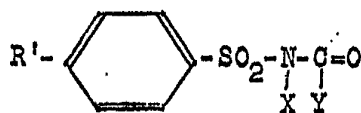


II

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados,
 con un compuesto de fórmula III,



337 140



III

en la que R' tiene el mismo significado como R excepto que no puede significar un radical amino, y

o

X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno,

5

o

X significa un átomo de hidrógeno, e

Y significa un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10 y, cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en la que R significa un radical nitro o acetilamino, y se desea un compuesto I en el que R significa un radical amino, se efectúa la reducción o la hidrólisis respectivamente, y, cuando se requiere una sal de metal alcalino, de metal de tierra alcalina o de amonio, se efectúa la salificación.

15 Los compuestos de fórmula II usados como materiales iniciales son el octahidro-isoindol o el 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol y sus derivados substituidos en la posición 5 o en las posiciones 5 y 6 por substituyentes alquilo.

20 Cuando X e Y en la fórmula III significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, los materiales iniciales son isocianato bencenosulfonílico o sus productos de substitución.

337 140

- 4 -

22



2345

Cuando Y en la fórmula III significa un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, los materiales iniciales de fórmula III son los ésteres alquílicos inferiores, preferentemente el éster metílico y etílico, del ácido bencenosulfonil-carbámico correspondientemente substituído.

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse como sigue dependiendo de los materiales iniciales usados:

Se disuelve un isocianato bencenosulfonílico (fórmula III), por ejemplo isocianato 4-toluenosulfonílico, en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto o tolueno, y se añade esta solución a la temperatura ambiente en el transcurso de unos cuantos minutos a un compuesto de fórmula II disuelto en más del mismo disolvente, después de lo cual el producto de la reacción generalmente comienza a precipitarse. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 a 3 horas, el producto de la reacción precipita completamente en forma cristalina y es aislado y purificado en forma de por sí conocida.

Cuando se usan como materiales iniciales de fórmula III los ésteres del ácido bencenosulfonil-carbámico, por ejemplo éster etílico del ácido 4-clorobenceno- o 4-toluenosulfonil-carbámico, se efectúa el procedimiento fundiendo el éster y un compuesto de fórmula II a 140-180°C y manteniendo el material fundido a esta temperatura a presión reducida durante aproximadamente media hora a 2 horas. El producto final se aísla disolviendo el producto de la reacción en un disolvente adecuado mientras se calienta, después de lo cual cristaliza el compuesto en forma analíticamente pura.

337 140

- 5 -

22



2345

La reacción del compuesto II con el éster del ácido carbámico de fórmula III también puede efectuarse en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto, tolueno, xileno, formamida dimetílica o acetonitrilo. Se calienta la solución hasta ebullición al
5 reflujo durante 5 a 24 horas. Después de enfriar, se sacude la solución con un ácido mineral diluido con el fin de disociar un compuesto de adición del compuesto I con la amina de fórmula II que puede formarse, después de lo cual se aísla y purifica el producto final deseado en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización.

10 Los compuestos de fórmula I, en la que R significa el radical amino, no pueden obtenerse en la forma arriba descrita, pero pueden obtenerse de los compuestos acetilamino o nitro correspondientes producidos por el método arriba indicado, disociando el radical acetilo hidrolíticamente, preferentemente con un álcali acuoso, o reduciendo el
15 radical nitro, por ejemplo catalíticamente con paladio sobre carbón en formamida dimetílica, para proporcionar el compuesto I correspondiente en el que cada una de R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno, o con sulfuros de álcali en agua, para proporcionar el compuesto I correspondiente, en el que R_1 y R_2 juntamente significan un segundo
20 enlace.

Los compuestos de fórmula II, en la que una de R_3 y R_4 significa un radical alquilo inferior, el otro símbolo significando hidrógeno, o cada una de R_3 y R_4 significa un radical alquilo inferior, son nuevos, y juntamente con el procedimiento para su producción
25 también forman parte de la presente invención. Pueden obtenerse



337140

añadiendo un butadieno substituído en la posición 2 o en las
posiciones 2 y 3 por un radical alquilo inferior, a anhídrido del
ácido maleico en un disolvente inerte, por ejemplo benceno o éter
dietílico, a 0-50°C. Luego se convierte el producto de adición re-
5 sultante en la imida correspondiente mediante calentamiento con
amoníaco y seguidamente se reduce la imida al derivado 2,3,3a,4,7,7a-
hexahidro-1H-isoindólico substituído en la posición 5 o en las
posiciones 5 y 6 por un radical alquilo inferior, con hidruro de
litio-aluminio en tetrahidrofurano o éter dietílico. Los derivados de
10 octahidro-1H-isoindol pueden obtenerse del hexahidro-1H-isoindol
correspondiente mediante hidrogenación catalítica. La hidrogenación
puede, por ejemplo, efectuarse en etanol, a la temperatura ambiente en
presencia de óxido de platino, preferentemente bajo presión.

Los isocianatos bencenosulfonílicos y los ésteres del
15 ácido bencenosulfonil-carbámico usados como materiales iniciales de
fórmula III, en cuanto no han sido descritos hasta ahora, pueden
obtenerse de las bencenosulfonamidas conocidas, correspondientemente
substituídas.

Los isocianatos bencenosulfonílicos usados como materiales
20 iniciales pueden producirse calentando la sulfonamida correspondien-
te hasta aproximadamente 150-200°C con fosgeno en un disolvente
orgánico adecuado, por ejemplo nitrobenceno, di- o triclorobenceno,
preferentemente 1,2,4-triclorobenceno, separando el disolvente de la
mezcla de la reacción enfriada mediante destilación, y aislando y
25 purificando el isocianato sulfonílico deseado en forma de por sí
conocida, por ejemplo mediante cristalización.

337 140

- 7 -

2



2345

Los ésteres del ácido sulfonil-carbámico, por ejemplo el éster metílico o etílico, se obtienen tratando una benceno-sulfonamida con un éster del ácido clorofórmico en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetona, en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, a 40-70°C durante 5 a 18 horas. Seguidamente se disuelve en agua el compuesto que precipita de la mezcla de la reacción enfriada y se acidifica la solución acuosa con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, después de lo cual precipita el éster del ácido bencenosulfonil-carbámico deseado y es aislado mediante filtración y seguidamente purificado, por ejemplo mediante cristalización.

Los compuestos del invento tienen propiedades farmacodinámicas valiosas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas, perros) exhiben un pronunciado efecto de reducción del azúcar de la sangre de larga duración, el que ocurre aún cuando se aplican en dosis bajas. Además, cuando se aplican en dosis bajas, los compuestos tienen la propiedad de reducir el contenido de los ácidos grasos libres en la sangre. Estos efectos son particularmente pronunciados en el caso de la carboxamida N-(4-toluenosulfonil)-2-octahidro-isoindólica. Los compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación con su efectividad. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus y desórdenes en el metabolismo lípido, en cuyo caso se aplican preferentemente oralmente en una dosificación diaria de 50 a 500 mg.



337 140

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales que son inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de preparaciones medicinales adecuadas: tabletas, 5 grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Aparte de adyuvantes, por ejemplo pirrolidona polivinílica, celulosa metilica, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, las preparaciones pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10 La expresión "en forma de pos sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

<u>Ejemplo de una preparación galénica:</u>		<u>Tabletas:</u>
	Carboxamida de N-(4-toluenosulfonil)-2-octahidro-isoindol	0.100 g
15	estearato magnésico	0.0010 g
	pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	talco	0.0050 g
	almidón de maíz	0.010 g
	lactosa	0.038 g
20	aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
	glicol polietilénico 6000	0.0015 g
		<hr/>
	para una tableta de	0.160 g

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

337 140⁹ -



2345

EJEMPLO 1: Carboxamida de N-(4-toluenosulfonil)-2-octahidro-isoindol.

Se funden 12.3 g de éster etílico del ácido 4-tolueno-
sulfonil-carbámico y 6.3 g de octahidro-isoindol y se calientan hasta
160° durante 2 horas. Durante la segunda hora se reduce la presión a
5 15 mm de Hg con el fin de separar el etanol resultante. Después de
enfriar se pulveriza el material fundido solidificado y se recristaliza
de tetracloruro de carbono. El compuesto indicado en el título tiene un
P.F. de 143-144°.

Sal sódica: Se disuelven 30 g de carboxamida de N-(4-toluenosulfonil)-

10 2-octahidro-isoindol en 200 cc de etanol mientras se calienta ligera-
mente y se añade una solución de 4.1 g de hidróxido sódico en 50 cc de
metanol, con lo cual cristaliza la sal sódica de carboxamida de
N-(4-toluenosulfonil)-2-octahidro-isoindol. Los cristales blancos se
separan por filtración, se lavan con una mezcla de etanol/éter y se
15 secan en un vacío a 70°.

EJEMPLO 2: Carboxamida de N-(4-clorobenzenosulfonil)-
2-octahidro-isoindol.

Se funden 13.5 g de éster etílico del ácido 4-clorobenzeno-
sulfonil-carbámico y 6.3 g de octahidro-isoindol y se calientan hasta
20 160° durante 2 horas. Durante la segunda hora se reduce la presión a
15 mm de Hg con el fin de separar el etanol resultante. Después de
enfriar, se pulveriza el material fundido solidificado y se re-
cristaliza de isopropanol. El compuesto indicado en el título tiene
un P.F. de 160-162°.

337 140

EJEMPLO 3: Carboxamida de N-(4-metiltiobencenosulfonyl)-
2-octahidro-isoindol.

Se funden 13.8 g de éster etílico del ácido 4-metiltio-
bencenosulfonyl-carbámico y 6.3 g de octahidro-isoindol y se calientan
5 hasta 160° durante 2 horas. Durante la segunda hora se reduce la
presión a 15 mm de Hg con el fin de separar el etanol resultante.
Después de enfriar se pulveriza el material fundido que se solidifica
en forma vitrea y se recristaliza de isopropanol. El compuesto indicado
en el título tiene un P.F. de 156-157°.

10 EJEMPLO 4: Carboxamida de N-(4-nitrobencenosulfonyl)-
2-octahidro-isoindol.

Este compuesto se obtiene de 27.4 g de éster etílico del
ácido 4-nitrobencenosulfonyl-carbámico y 12.5 g de octahidro-isoindol
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 152-153° (de
15 isopropanol).

EJEMPLO 5: Carboxamida de N-(4-metoxibencenosulfonyl)-
2-octahidro-isoindol.

Este compuesto se obtiene de 13.0 g de éster etílico del
ácido 4-metoxibencenosulfonyl-carbámico y 6.3 g de octahidro-isoindol
20 en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 150° (de
tetracloruro de carbono).

337140-11-



2345

EJEMPLO 6: Carboxamida de N-(4-acetilbencenosulfonil)-
2-octahidro-isoindol.

Se calientan hasta ebullición al reflujo durante 18 horas
12.5 g de octahidro-isoindol y 13.5 g de éster etílico del ácido
5 4-acetilbencenosulfonil-carbámico en 100 cc de tolueno. Después de
enfriar, se sacude la solución con 20 cc de ácido clorhídrico 1 N y
luego se lava 2 veces, cada vez con 50 cc de agua. Se seca la fase de
tolueno sobre sulfato sódico, se concentra mediante evaporación en un
vacío y se recrystaliza el residuo de tolueno/éter de petróleo. El
10 compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 159-160°.

EJEMPLO 7: Carboxamida de N-(4-aminobencenosulfonil)-
2-octahidro-isoindol.

Se disuelven 15.0 g de carboxamida de N-(4-nitrobenceno-
sulfonil)-2-octahidro-isoindol en 50 cc de formamida dimetánica y se
15 hidrogena con 1.0 g de catalizador de paladio/carbón (10 %) a
5 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de separar el cata-
lizador por filtración, se concentra en un vacío y se recrystaliza el
residuo de formamida dimetánica y tolueno. El compuesto indicado en el
título tiene un P.F. de 191-192°.

20 EJEMPLO 8: Carboxamida de N-(4-toluenosulfonil)-2-octahidro-isoindol.

Se disuelven 7.0 g de isocianato 4-toluenosulfónico en
20 cc de tolueno y se añade por gotas mientras se agita una solución de
4.5 g de octahidro-isoindol en 5 cc de tolueno. Cuando la solución que

337 140

- 12 -



2345

se calienta por la reacción hasta aproximadamente 60° se enfría, cristaliza el producto de la reacción. Este se separa por filtración y se lava con tolueno y éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 143-144°.

5 EJEMPLO 9: N-(4-toluenosulfonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-carboxamida.

Se funden 16.0 g de 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol y 24.3 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-carbámico y se calientan hasta 160-170° durante 2 horas. Durante la segunda hora se reduce la presión a 15 mm de Hg con el fin de separar el etanol resultante. Después de enfriar se pulveriza el material fundido solidificado y se recristaliza de cloruro metilénico/éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 150-151°.

15 EJEMPLO 10: N-(4-toluenosulfonil)-5,6-dimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-carboxamida.

Se funden 24.3 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-carbámico y 15.1 g de 5,6-dimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol a 150° durante 2 horas. Después de enfriar, se trata el material fundido solidificado con una solución de amoníaco, se separa el material insoluble por filtración y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluído. Se separa la precipitación por filtración y se recristaliza de isopropanol/éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 152-153°.

337 140-13 -



2345

El 5,6-dimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol usado como material inicial se produce como sigue:

Se añaden en pequeñas porciones mientras se agita y se enfría 181 g de 4,5-dimetil- Δ^4 -tetrahydro-ftalimida a una suspensión
5 de 67 g de hidruro de litio-aluminio en 3 litros de éter absoluto. Se calienta la mezcla al reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio mediante la cuidadosa
adición de 150 cc de agua. Se filtra, se seca la solución de éter sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación en un
10 vacío. Se fracciona el residuo en un vacío. El compuesto deseado destila a 100-103° y 12 mm de Hg.

EJEMPLO 11: Carboxamida de N-(4-metilsulfonilbencenosulfonil)-2-octahidro-isoindol.

Se funden 12.5 g de octahidro-isoindol y 30.7 g de éster
15 etílico del ácido 4-metilsulfonilbencenosulfonilcarbámico y se calientan hasta 150° durante 2 horas. Después de enfriar, se re-cristaliza el material fundido solidificado de isopropanol. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 185-186°.

El éster etílico del ácido 4-metilsulfonilbenceno-
20 sulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como sigue:

Se añaden por gotas en el transcurso de 10 minutos 60.7 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 101 g de sulfonamida 4-metilsulfonilbencénica y 153 g de carbonato

337 140

- 14 -

22 FEB. 1967

2345

potásico en 525 cc de acetona absoluta y se calienta la mezcla hasta
ebullición al reflujo mientras se agita durante 16 horas. Se separa el
material precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por
filtración. Se disuelve el residuo seco en 2000 cc de agua, se
5 acidifica fuertemente la solución alcalina mediante la cuidadosa
adición de ácido clorhídrico concentrado, se separa el material
cristalino precipitado por filtración, se lava con agua y se seca.
Después de recristalizar de etanol el éster etílico del ácido
4-metilsulfonilbencenosulfonil-carbámico tiene un P.F. de 124-126°.

10 EJEMPLO 12: Carboxamida de N-(4-acetilaminobencenosulfonil)-
2-octahidro-isoindol.

Este compuesto se obtiene de 12.5 g de octahidro-isoindol
y 28.6 g de éster etílico del ácido 4-acetamino-bencenosulfonil-
carbámico en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 11.

15 P.F. 213-215° (de etanol/éter de petróleo).

EJEMPLO 13: Carboxamida de N-bencenosulfonil-2-octahidro-isoindol.

Se funden 6.25 g de octahidro-isoindol y 11.5 g de éster
etílico del ácido bencenosulfonil-carbámico y se calientan hasta 150°
durante 2 horas. Después de enfriar, se pulveriza la masa vitrea y se
20 recristaliza de isopropanol. El compuesto indicado en el título tiene
un P.F. de 147-148°.

337 140

- 15 -

22 FEB. 1951



2345

EJEMPLO 14: N-(4-toluenosulfonil)-5-metil-2,3,3a,4,7,7a-
hexahidro-1H-isoindol-2-carboxamida.

Se funden 13.7 g de 5-metil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-
isoindol y 24.3 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-
5 carbámico y se calientan hasta 150° durante 2 horas. Después de
enfriar, se recristaliza la masa solidificada de acetato etílico/
éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un
P.F. de 108-109°.

El 5-metil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol usado como
10 material inicial se obtiene como sigue:

Se añaden en pequeñas porciones mientras se agita y se
enfria 238 g de 4-metil- Δ^4 -tetrahidro-ftalimida a una suspensión de
100 g de hidruro de litio-aluminio en 3 litros de éter absoluto. Se
calienta la mezcla al reflujo durante 12 horas. Después de enfriar se
15 descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio mediante la cuidadosa
adición de 150 cc de agua. Se filtra, se seca la solución de éter sobre
sulfato sódico y se concentra mediante evaporación en un vacío. Se
fracciona el residuo en un vacío. El compuesto deseado destila a
90-92° y 12 mm de Hg.

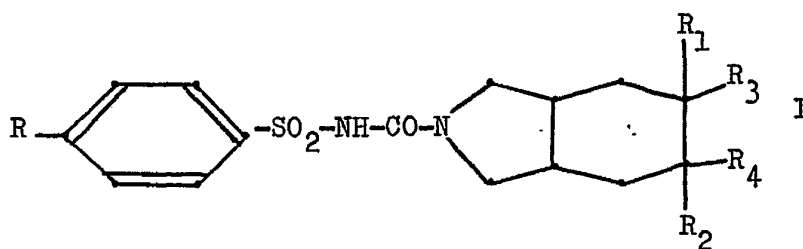
22 FEB. 1966

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con los números 2.700/66 de 24 de Febrero de 1966, 11.340/66 de 5 de Agosto de 1966, 13.936/66 de 27 de Septiembre de 1966, y 15.816/66 de 1 de Noviembre de 1966, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS HETEROCICLICOS DE LA SULFONILUREA", caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

20. 1.- Procedimiento para preparar derivados heterocíclicos de la sulfonilurea de fórmula I.

25.



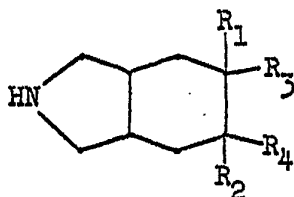


en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical
alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquil-
sulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o
un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de
5 cada una de
carbono, el radical nitro, amino o acetilamino,

R_1 y R_2 significa un átomo de hidrógeno o juntamente signifi-
can un segundo enlace, y cada una de

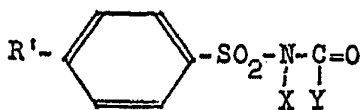
10 R_3 y R_4 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo
que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula III,



III

15 en la que R' tiene el mismo significado como R excepto que no
puede significar un radical amino, y

o

X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el
átomo de carbono y el átomo de nitrógeno,

337 140 - 18 -

22 FEB



o

X significa un átomo de hidrógeno, e

Y significa un radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5. y cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en la que R significa un radical nitro o acetilamino, y se desea un compuesto I en el que R significa un radical amino, se efectúa la reducción o la hidrólisis respectivamente.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un éster del ácido bence nosulfonil-carbámico, se efectúa la reacción fundiendo los componentes de la reacción a 140-180°C.
15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un éster del ácido bence nosulfonil-carbámico, la reacción se efectúa mediante calentamiento al reflujo en un disolvente orgánico anhi dro.
20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un isocianato bencenosulfonílico, la reacción se efectúa en un disolvente orgáni co anhidro a la temperatura ambiente.
25. 5.- "Procedimiento para preparar derivados hete rocíclicos de la sulfonilurea", tal y como queda substan cialmente descrito en la presente Memoria.

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

22 FEB. 1961

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MÓDET
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz