



22 FEB

PATENTE DE INVENCION

Case 2346/I. 37/Ku/MK.

337141

# Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica"

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

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

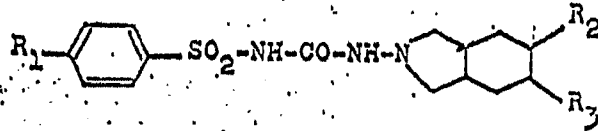
==.==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevos derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica y con procedimientos para su producción.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica de fórmula I.

**POOR  
QUALITY**

337 141



I

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical nitro, amino o acetilamino, y cada una de

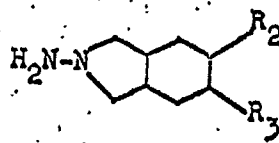
$R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o

$R_2$  y  $R_3$  juntamente significan un segundo enlace,

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

10

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

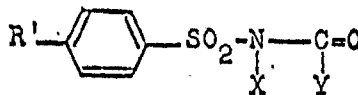


II

en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados,

15

con un compuesto de fórmula III,



III

en la que  $R'$  tiene el mismo significado como  $R_1$  excepto que no puede significar un radical amino, y



337 141

X significa un átomo de hidrógeno o

Y significa un radical alcoxi inferior o amino,

o

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

y cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en la que  $R_1$   
significa un radical nitro o acetilamino, y se desea un compuesto

I en el que  $R_1$  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.

Son materiales iniciales de fórmula III adecuados los ésteres  
alquílicos inferiores, preferentemente el éster metílico o etílico, de  
un ácido bencenosulfonil-carbámico correspondientemente substituido, o  
sus amidas (es decir ureas bencenosulfónicas).

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 bencenosulfónico y sus productos de  
substitución.

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



337 141

22

Se añade una solución de un compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno, tolueno absoluto, xileno, formamida dimetílica o acetonitrilo, a una solución de un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico de fórmula III, por ejemplo

5 éster etílico del ácido 4-clorobenceno- o 4-tolueno-sulfonil-carbámico, en más del mismo disolvente, se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante 1 a 6 horas, luego se enfría a la temperatura ambiente y se separa la fase líquida por decantación, filtración o concentración. El residuo, que contiene el producto final

10 bruto, se obtiene en forma pura mediante cristalización de un disolvente adecuado.

La reacción del compuesto II con un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico de fórmula III también puede efectuarse sin disolvente, por ejemplo mediante fusión.

15 Cuando se usa un isocianato bencenosulfonílico como material inicial de fórmula III, se disuelve éste en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto o tolueno, y se añade esta solución lentamente a la temperatura ambiente a un compuesto de fórmula II disuelto en más del mismo disolvente. Se mantiene la

20 mezcla a 20-80°C durante media hora a 3 horas con el fin de completar la reacción, y luego se sigue trabajando el producto final en forma de por sí conocida.

- 5 -  
337 141



FEB. 1967 2346/I

Cuando se usa un derivado de urea bencenosulfonílica como material inicial de fórmula III el procedimiento se efectúa calentando una mezcla del derivado de urea bencenosulfonílica, por ejemplo urea 4-tolueno- o 4-cloro-benceno-sulfonílica, y un compuesto de fórmula II o una sal del mismo, por ejemplo el clorhidrato, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato etílico o acetonitrilo, y si se usa la base libre, también benceno absoluto o 1,2-dimetoxi-etano, hasta la temperatura de ebullición del disolvente durante 5 a 24 horas, opcionalmente en una corriente de nitrógeno. Después de enfriar, se aísla y purifica el producto final en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula I, en la que  $R_1$  significa el radical amino, no pueden producirse en la forma arriba descrita, pero pueden obtenerse de los correspondientes compuestos acetilamino o nitro producidos mediante los métodos precedentes, disociando el radical acetilo hidrolíticamente, preferentemente con un álcali acuoso, o reduciendo el radical nitro, por ejemplo catalíticamente con paladio sobre carbón en formamida dimetílica.

337 141



2346/T  
FEB. 1964

Los derivados de semicarbazida sulfonílica de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. 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. Cuando se aplican en dosis bajas los compuestos además reducen el contenido de ácidos grasos libres en la sangre. Los compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación con su efectividad. La 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea es especialmente útil en este sentido. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus y desórdenes del metabolismo lípido, en cuyo caso se aplican preferentemente oralmente en una dosificación diaria de 50 a 500 mg.

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con los adyuvantes inorgánicos u orgánicos usuales que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de preparaciones medicinales adecuadas: tabletas, 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.



De las aminas heterocíclicas de fórmula II usadas como materiales iniciales el 2-amino-octahidro-isoindol es nuevo y junto con el procedimiento para su producción también forma parte de la presente invención. Puede producirse haciendo reaccionar octahidro-isoindol con

5    nitrito sódico en solución acuosa de ácido sulfúrico, aislando el compuesto N-nitroso de la mezcla de la reacción, y reduciendo a continuación el compuesto nitroso a la amina deseada de fórmula II. La reducción del radical nitroso al radical amino se efectúa preferentemente con zinc en ácido fórmico o ácido acético en un

10    alcohol inferior o agua y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal mercúrica, por ejemplo cloruro mercúrico. Sin embargo, la reducción también puede efectuarse con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tetrahydrofurano.

15            Algunos de los derivados de isocianato bencenosulfonílico, urea bencenosulfonílica y éster del ácido bencenosulfonil-carbámico de fórmula III usados como materiales iniciales son nuevos. Pueden obtenerse de las bencenosulfonamidas correspondientemente substituidas, conocidas.

20            Los isocianatos bencenosulfonílicos 4-substituidos usados como materiales iniciales pueden producirse calentando la sulfonamida correspondiente hasta aproximadamente 150-200°C con fosgeno en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo nitrobenceno, di- o triclorobenceno, preferentemente 1,2,4-triclorobenceno,

25    separando el disolvente de la mezcla de la reacción enfriada mediante destilación y aislando y purificando el isocianato sulfonílico deseado en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización.

337 141 8 -

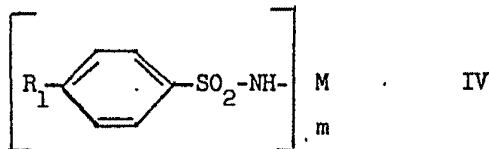


2346/I

22 FEB 1961

Las ureas bencenosulfónicas 4-substituidas pueden obtenerse como sigue: Se calienta la sulfonamida correspondiente durante 4 a 6 horas con un cianato de álcali en solución acuosa-alcohólica, seguidamente se separa la sal de metal alcalino precipitada de la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se disuelve en una pequeña cantidad de agua, se acidifica fuertemente la solución acuosa con un ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, y se aísla de la misma el derivado de urea bencenosulfónica en forma de por sí conocida.

10 Las ureas bencenosulfónicas también pueden obtenerse mediante calentamiento de la sal de sulfonamida correspondiente de fórmula IV,



en la que  $\text{R}_1$  tiene el significado arriba indicado, y  
M significa el cation de un metal alcalino o de un metal de tierra alcalina, y  
15  $m$  corresponde a la valencia de M,  
y urea en un disolvente de alto punto de ebullición, por ejemplo alcohol bencílico, hasta 120-180°C durante 2 a 10 horas. El compuesto de urea deseado precipita mediante acidificación de la  
20 solución de la reacción enfriada.

Los ésteres del ácido sulfonil-carbámico, por ejemplo el éster metílico o etílico, se obtienen tratando una bencenosulfonamida 4-substituida con éster del ácido cloroformico en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetona, en presencia de un agente de  
25 condensación alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, a

337 141-9 -



2346/I

40-70°C durante 5 a 18 horas. Seguidamente se disuelve en agua el compuesto que precipita de la mezola de la reacción enfriada y se acidifica la solución acuosa con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, con lo cual precipita el éster del ácido benzeno-  
5 sulfonil-carbámico deseado y es aislado mediante filtración y purificado a continuación, por ejemplo mediante cristalización.

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

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

337 14 1- 10 -



2346/I

23  
EJEMPLO 1: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-il)urea.

5 Se disuelven 5.5 g de 2-amino-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol y 9.7 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-carbámico en 200 cc de tolueno y se calienta hasta ebullición al reflujo durante 4 horas. El producto de la reacción cristaliza al enfriar y es separado por filtración y recristalizado de benceno. P.F. 179-181°.

10 EJEMPLO 2: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-2-il)urea.

15 Se calientan al reflujo durante 5 horas 5.5 g de 2-amino-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol y 10.5 g de éster etílico del ácido 4-clorobencenosulfonil-carbámico en 150 cc de benceno. El producto de la reacción cristaliza al enfriar y es separado por filtración y lavado con benceno y éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 174-175°.

EJEMPLO 3: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

20 Se calientan al reflujo durante 5 horas 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol y 12.1 g de éster etílico del ácido 4-toluenosulfonil-carbámico en 200 cc de benceno. Luego se concentra la solución hasta la mitad de su volumen y se enfría, con lo cual cristaliza el producto de la reacción. Este se separa por filtración y se lava con benceno y éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 161-162°.

337 141<sup>1</sup> -



2346/I

El 2-amino-octahidro-isoindol usado como material inicial se produce como sigue:

a) 2-nitroso-octahidro-isoindol.

Se disuelven 33.0 g de clorhidrato de octahidro-isoindol en 5 100 cc de agua y se añade por gotas a 0° a -5° mientras se agita una solución de 77.0 g de nitrito sódico en 200 cc de agua. Después de dos horas queda completada la adición. Se agita durante otros 30 minutos y se extrae luego 3 veces, cada vez con 100 cc de éter. Se secan los extractos combinados de éter sobre sulfato sódico y se concentra 10 mediante evaporación; se destila el líquido amarillo resultante en un vacío. El compuesto indicado en el título tiene un P.E. de 100° a 0.15 mm de Hg.

b) 2-amino-octahidro-isoindol.

Se añade por gotas mientras se enfría una solución de 15 29.0 g de 2-nitroso-octahidro-isoindol en 200 cc de éter a una suspensión de 20.0 g de hidruro de litio-aluminio en 2000 cc de éter. Después de haberse finalizado la adición, se calienta al reflujo durante 16 horas. Seguidamente se descompone el exceso de hidruro de litio-aluminio mediante la cuidadosa adición de agua. Se separa la 20 precipitación inorgánica por filtración, se seca la solución de éter sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se destila el líquido incoloro resultante en un vacío. El compuesto indicado en el título tiene un P.E. de 54° a 0.03 mm de Hg. El clorhidrato tiene un P.F. de 125-127°.

337141

- 12 -



2346/1

EJEMPLO 4: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

Este compuesto se obtiene de 13.3 g de éster etílico del ácido 4-clorobencenosulfonil-carbámico y 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3. P.F. 175-177°.

5 EJEMPLO 5: 1-(4-metilsulfinil-bencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se calientan juntamente al reflujo 14.5 g de éster etílico del ácido 4-metilsulfinil-bencenosulfonil-carbámico y 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol en 100 cc de benceno durante 5 horas.

10 Seguidamente se concentra la mezcla de la reacción mediante evaporación. Al enfriar se separa una masa semi-cristalina y grasa, la que se reocrystaliza de cloruro metilénico/éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 179-181°.

15 El éster etílico del ácido 4-metilsulfinil-bencenosulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como sigue: Se añaden por gotas en el transcurso de 3 horas 53.5 g de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 82 g de bencenosulfonamida 4-metilsulfinílica y 134.5 g de carbonato potásico en 460 cc de acetona absoluta, con lo cual la temperatura de la reacción sube a 40°.

20 Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante otras 18 horas. Se separa el material precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se disuelve el residuo en 2000 cc de agua, se acidifica fuertemente la solución alcalina con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces el compuesto que

25 precipita en forma de aceite, cada vez con 400 cc de cloroformo. Se lavan los extractos combinados de cloroformo con agua, se secan y se

337 141<sup>-13</sup>



2346/I

22

concentran, con lo cual precipita el éster etílico del ácido 4-metilsulfinil-bencenosulfonil-carbámico en forma cristalina. P.F. 146-148°.

EJEMPLO 6: Bencenosulfonil-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

5 Se calientan al reflujo 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol y 11.5 g de éster etílico del ácido bencenosulfonil-carbámico en 100 cc de benceno durante 5 horas. Seguidamente se filtra la mezcla, se concentra mediante evaporación en un vacío y se recrystaliza el residuo de isopropanol/éter de petróleo. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 148-150°.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6:

EJEMPLO 7: 1-(4-metilsulfonil-bencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

15 De 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol y 15.0 g de éster etílico del ácido 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámico. P.F. 188-190° (de benceno/éter de petróleo).

El éster etílico del ácido 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámico usado como material inicial se produce como sigue:  
20 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 bencenosulfonamida 4-metilsulfonílica y 153 g de carbonato 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  
25 precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por filtración.

337 141-14-



2346 /I

Se disuelve el residuo seco en 2000 cc de agua, se acidifica fuertemente la solución alcalina mediante la cuidadosa adición de ácido clorhídrico concentrado, se separa el producto cristalino precipitado por filtración, se lava con agua y se seca. Después de recrystalizar de etanol el éster etílico del ácido 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámico tiene un P.F. de 124-126°.

EJEMPLO 8: 1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

De 13.0 g de éster etílico del ácido 4-metoxibencenosulfonil-carbámico y 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol. P.F. 163-164° (de acetato etílico/éter de petróleo).

EJEMPLO 9: 1-(4-metiltiobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

De 13.7 g de éster etílico del ácido 4-metiltiobencenosulfonil-carbámico y 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol. P.F. 144-146° (de acetato etílico/éter de petróleo).

EJEMPLO 10: 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

Se calientan juntamente al reflujo 14.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol y 27.4 g de éster etílico del ácido 4-nitrobencenosulfonil-carbámico en 100 cc de benceno durante 5 horas. El producto de la reacción cristaliza al enfriar, es recrystalizado de cloruro metilénico/éter de petróleo y tiene un P.F. de 194-196°.

337 141<sup>5</sup>



2346/I

EJEMPLO 11: 1-(4-aminobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-11)urea.

Se disuelven 6.0 g de 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-11)urea en 100 cc de formamida dimetilica, se añade 1.0 g de paladio/carbón (10 % Pd) y se hidrogena a la temperatura ambiente y a 5 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de 4 horas cesa la absorción de hidrógeno. Se filtra y se concentra en un vacío. Se recristaliza el residuo de etanol. P.F. 190-191°.

EJEMPLO 12: 1-(4-acetaminobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-11)urea.

Se calientan juntamente hasta 100° 2.8 g de éster etílico del ácido 4-acetaminobencenosulfonil-carbámico y 1.4 g de 2-amino-octahidro-isoindol en 50 cc de formamida dimetilica durante 5 horas. Luego se concentra en un vacío y se recristaliza el residuo de etanol/éter de petróleo. P.F. 218-220°.

EJEMPLO 13: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-11)urea.

Se calientan al reflujo 11.7 g de urea 4-clorobencenosulfonilica y 7.0 g de 2-amino-octahidro-isoindol en 100 cc de acetato etílico durante 18 horas. Seguidamente se concentra en un vacío y se recristaliza el residuo de benceno/éter de petróleo. P.F. 175-177°.

EJEMPLO 14: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-11)urea.

Se disuelven 4.3 g de isocianato 4-clorobencenosulfónico en 20 cc de benceno y se añade una solución de 2.8 g de 2-amino-octahidro-isoindol en 5 cc de benceno mientras se agita. Cuando

337 141<sup>-16-</sup>



2346/I

la solución que se calienta por la reacción se enfría, cristaliza el producto de la reacción. Este se separa por filtración y se lava con benceno y éter de petróleo. P.F. 175-177°.

El compuesto siguiente puede producirse en forma  
5 análoga a la descrita en los Ejemplos 1 a 14:

EJEMPLO 15: 1-(4-acetilbencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea.

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 159-160° (de benceno).

|    |  |          |
|----|--|----------|
| 10 | <u>EJEMPLO 16: Preparación galénica:</u>                   | Tabletas |
|    | 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(octahidro-isoindol-2-il)urea | 0.100 g  |
|    | estearato magnésico  | 0.0010 g |
|    | pirrolidona polivinílica                                   | 0.0040 g |
|    | talco  | 0.0050 g |
| 15 | almidón de maíz  | 0.010 g  |
|    | lactosa  | 0.038 g  |
|    | aceite de dimetil-silicona                                 | 0.0005 g |
|    | glicol polietilénico 6000                                  | 0.0015 g |
|    |  | <hr/>    |
|    | para una tableta de  | 0.160 g  |

337 141

22 FEB



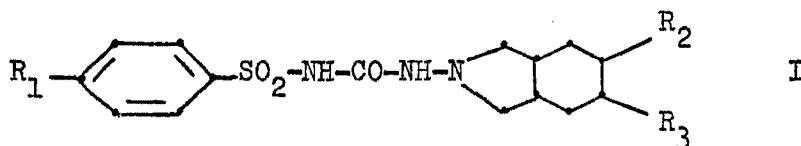
NOTA

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 solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 2.701/66 de 24 de Febrero de 10. 1966, 5.935/66 de 22 de Abril de 1966, 13.564/66 de 20 de Septiembre de 1966 y 16.524/66 de 17 de Noviembre de 1966, acogiendo se 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 In 15. vención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS HETEROCICLICOS DE SEMICARBAZIDA SULFONILICA", caracterizándose por lo siguiente:

20.

1.- Procedimiento para la producción de derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica de fórmula I,

25.



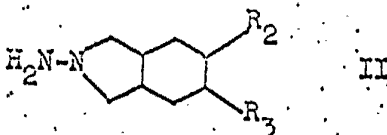
337141



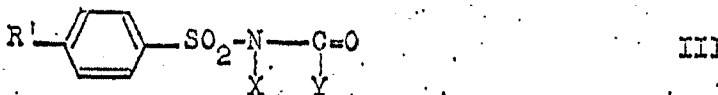
en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical acilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, el radical nitro, amino o acetilamino, y cada una de

$R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o

$R_2$  y  $R_3$  juntamente significan un segundo enlace, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



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



en la que  $R^1$  tiene el mismo significado como  $R_1$  excepto que no puede significar un radical amino, y

X significa un átomo de hidrógeno e

Y significa un radical alcoxi inferior o el radical amino,

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

337<sup>19</sup>141



y cuando se obtiene un compuesto de fórmula I en la que  $R_1$  significa un radical nitro o acetilamino, y se desea un compuesto I en el que  $R_1$  significa un radical amino, se efectúa la reducción o la hidrólisis respectivamente.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico, se efectúa la reacción mediante calentamiento en un disolvente orgánico anhidro al reflujo.

10.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es un isocianato bencenosulfonílico, se efectúa la reacción inicialmente a la temperatura ambiente y luego a  $20^{\circ}$  a  $80^{\circ}$ C.

15.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el compuesto de fórmula III usado como material inicial es una urea bencenosulfonílica, se efectúa la reacción en solución a la temperatura de ebullición del disolvente.

20.

5.- "Procedimiento para la producción de derivados heterocíclicos de semicarbazida sulfonílica", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25.

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

Madrid.

28 FEB. 1967

SANDOZ.A.G.

A. GOMEZ ACIBO Y MODELA  
Dep. Comados E. Hernández Ruiz