

339473

PATENTE DE INVENCION
CASE 2338/II 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de derivados de la bencenosulfonilurea".

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

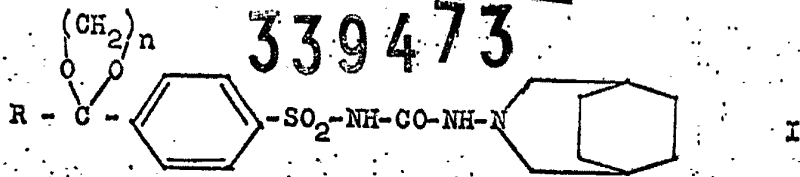
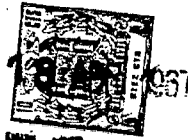
Solicitante: SANDOZ. A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

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

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos de sulfonil-semicarbazida de fórmula I.

5.



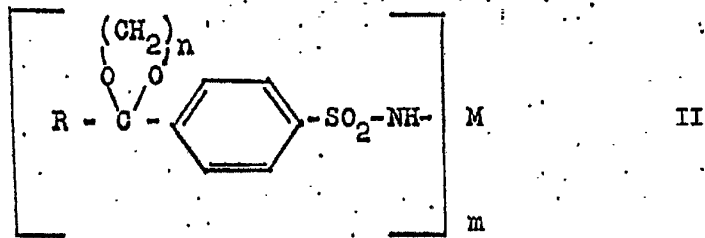
en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y

n significa el número 2 o 3,

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

5

La presente invención proporciona además el procedimiento siguiente 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 se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



en la que R y n tienen los significados arriba indicados, y

10

M significa el cation de un metal alcalino o de un metal de tierra alcalina, y

m corresponde a la valencia de M,

con un compuesto de fórmula X,



en la que R'' significa un radical $\begin{matrix} \text{Ar} \\ \diagdown \text{---} \\ \text{Ar} \end{matrix} \text{---} \text{N} \text{---}$, $\begin{matrix} \diagup \text{---} \\ \diagdown \text{---} \end{matrix} \text{---} \text{C}_{10}\text{H}_{16} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NH} \text{---}$ o $\text{---} \text{OR}'$,

15

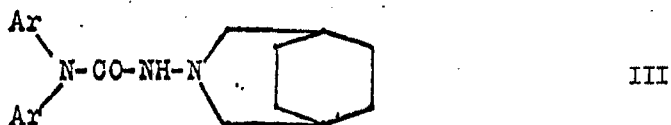
en el que los dos símbolos Ar significan radicales aromáticos idénticos o diferentes, que pueden opcionalmente estar substituidos y que pueden estar unidos por un enlace simple, un radical metileno o etileno o un



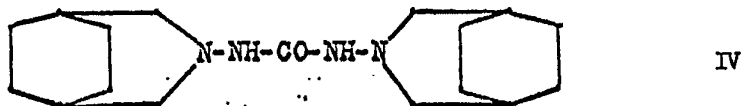
339473

átomo de oxígeno o de azufre, y R' significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, cuando se desea la base libre se libera el compuesto I resultante de su sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina, y cuando se requiere una sal de metal alcalino, de metal de tierra alcalina o de amonio, se efectúa la salificación.

Cuando R" en la fórmula X es $\begin{matrix} \text{Ar} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Ar} \end{matrix}$, los materiales iniciales son aquellos compuestos de fórmula III,



en la que los símbolos Ar tienen los significados arriba indicados; cuando R" en la fórmula X es $\text{[Bicyclic Ring System]} - \text{NH} -$, el material inicial es el compuesto de fórmula IV,



y cuando R" en la fórmula X es $-\text{OR}'$, los materiales iniciales son aquellos compuestos de fórmula V,



en la que R' tiene el significado arriba indicado.



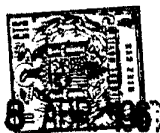
339473

De acuerdo con el procedimiento , se disuelven cantidades equimolares de una sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina, preferentemente la sal sódica, de una bencenosulfonamida substituida de fórmula II y una semicarbazida de fórmula III, por ejemplo urea

5 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3,3-difenilica, en un disolvente, por ejemplo formamida dimetilica, y se calienta hasta aproximadamente 100°C en un baño de aceite. Sin embargo, también puede usarse un exceso de la semicarbazida. La sal de metal alcalino o de tierra de metal alcalina resultante del compuesto I generalmente cristaliza al enfriar y

10 después de ser aislada puede convertirse en el compuesto I mediante acidificación. Cuando no ocurre la cristalización, puede, por ejemplo, reducirse el disolvente hasta la mitad de su volumen en un vacío y añadirse agua y algo de álcali al residuo. La amina secundaria que resulta como producto lateral puede luego ser separada mediante ex-

15 tracción con éter o un hidrocarburo clorado, por ejemplo cloroformo, y después de la acidificación (por ejemplo con ácido acético) puede obtenerse la semicarbazida sulfonilica deseada en forma pura. Si fuere



339473

necesario, puede purificarse el compuesto resultante disolviendo en amoníaco diluido y precipitando con ácido clorhídrico diluido.

5 Cuando se usa una carbodihidrazida simétrica de fórmula IV como material inicial el procedimiento se efectúa, por ejemplo, calentando cantidades equimolares de la sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina, preferentemente la sal sódica, de la sulfonamida de fórmula II correspondientemente substituida y 1,3-bis(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)urea en un matraz abierto. La temperatura de reacción preferida es entre 150° y 200°C. En la mayoría 10 de los casos el material fundido resultante se solidifica después de unos cuantos minutos con la formación de la sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina de la semicarbazida benzenosulfonílica, la que se convierte en el compuesto libre correspondiente disolviendo en agua y acidificando.

15 Sin embargo, la reacción de la sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina de la sulfonamida con la carbodihidrazida puede también efectuarse calentando una solución de los dos componentes en un disolvente adecuado de alto punto de ebullición (aproximadamente 190°C), por ejemplo acetamida dietílica, al reflujo durante 10 a 60 20 minutos. Después de enfriar, puede liberarse el compuesto deseado de la sal de metal alcalino mediante acidificación y puede aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

25 Cuando se usa un compuesto de fórmula V como material inicial, el procedimiento se efectúa, por ejemplo, calentando una solución de la sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina de la sulfonamida de fórmula II y la carbazida de fórmula V en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo formamida dimetílica,



ABR. 1961

2338/II

339473

acetamida dimetilica o dietilica, a una temperatura de 40° a 160°C durante 5 a 36 horas. El compuesto I deseado se aísla de la mezcla de la reacción en forma análoga a la arriba descrita.

5 Los derivados heterocíclicos de urea sulfonilica hasta ahora desconocidos, producidos de acuerdo con el invento, tienen 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. La urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)-3-[4-(2-metil-1,3-
10 dioxan-2-yl)bencenosulfonilica] es especialmente útil en este sentido. Además, cuando se aplican en dosis bajas, los compuestos 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. Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado en el
15 tratamiento de Diabetes mellitus y de desórdenes en el 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 orgánicos o inorgánicos
20 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 polivinilica, celulosa metilica, talco, estearato magnésico, ácido estearico y ácido sórbico, las prepara-
25 ciones pueden contener adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

- 7 -
339473

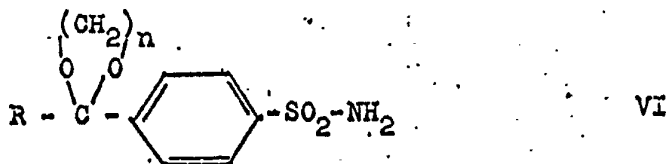


R. 1967

2338/II

	<u>Ejemplo de una preparación galénica:</u>	<u>Tabletas:</u>
	Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)benzenosulfonilica]	0.100 g
	Estearato magnésico	0.0010 g
5	Pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	Talco	0.0050 g
	Almidón de maíz	0.010 g
	Lactosa	0.038 g
	Aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
10	Glicol polietilénico 6000	0.0015 g
	para una tableta de	0.160 g

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse en forma de por sí conocida de las benzenosulfonamidas de fórmula VI,



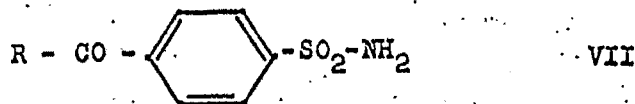
en la que R y n tienen los significados arriba indicados, las que también son nuevas, y las que junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención.

- 8 -
3394738



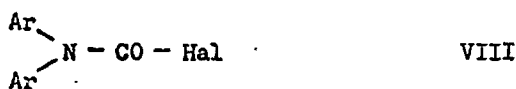
2338/II

Las bencenosulfonamidas de fórmula VI pueden obtenerse calentando una solución de una 4-acilbencenosulfonamida inferior de fórmula VII,



en la que R tiene el significado arriba indicado, por ejemplo 4-acetil- o 4-propionil-bencenosulfonamida, en glicol etilénico o 1,3-propandiol, hasta aproximadamente 65-90°C mientras se agita, con la adición de éster trimetílico o trietílico del ácido orto-fórmico y en presencia de un catalizador de reacción ácida, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, eterato de trifluoruro de boro o hidrogen-sulfato de potasio, con lo cual se separan las porciones volátiles simultáneamente mediante destilación. Después de calentar la mezcla de la reacción hasta aproximadamente 130°C mientras se agita durante otra hora a dos horas, se aísla la bencenosulfonamida deseada de la mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula III usados como materiales iniciales también son nuevos. Pueden obtenerse de los haluros carbamóilicos correspondientes de fórmula VIII,



en la que Ar tiene el significado arriba indicado, y

Hal significa un átomo de cloro o bromo,

y el compuesto de fórmula IX.



IX

339473



Por ejemplo, se calientan los dos com-
puestos en un baño de maría durante una hora en solución alcohólica
acuosa o en un disolvente orgánico, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano o
formamida dimetílica, en presencia de un agente ligador de ácidos, por
5 ejemplo carbonato o bicarbonato sódico o potásico, o un equivalente
adicional del compuesto IX, o se agita la solución a la temperatura
ambiente durante varias horas. Las semicarbazidas deseadas pueden
aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de las fórmulas IV y V también son nuevas, y
10 junto con el procedimiento para su producción también forman parte de
la presente invención. Pueden producirse haciendo reaccionar el com-
puesto de fórmula IX con un éster del ácido clorofórmico (C_1-C_4) y
haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula V con otra
molécula-gramo del compuesto IX mediante fusión de los componentes de
15 la reacción a aproximadamente $150^{\circ}C$ o mediante calentamiento en xileno
hirviendo durante 24 a 72 horas. La reacción con el éster del ácido
clorofórmico se efectúa a la temperatura ambiente en un disolvente
orgánico inerte, por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano, y en presencia de
un agente ligador de ácidos, por ejemplo una segunda molécula-gramo
20 del compuesto IX o una molécula-gramo de carbonato potásico.



339473

El 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano de fórmula IX usado como material inicial es nuevo y puede producirse haciendo reaccionar 3-azabicyclo[3,2,2]nonano con nitrito sódico en solución acuosa de ácido mineral, por ejemplo en solución acuosa de ácido sulfúrico, en 5 frío, aislando el compuesto nitroso de la mezcla de la reacción y purificándolo mediante cristalización y reduciendo a continuación el compuesto nitroso. La reducción del radical nitroso al radical amino puede efectuarse con zinc en ácido acético glacial o ácido fórmico en presencia de una cantidad catalítica de una sal de mercurio-II, por 10 ejemplo cloruro de mercurio-II, con hidruro de litio-aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano o con amalgama sódica en agua o etanol en forma de por sí conocida.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el 15 asunto.

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



339473

EJEMPLO 1: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-(4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonilica).

Se calientan hasta 100° 14.0 g de la sal sódica de 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida y 16.7 g de 1,1-difenil-3-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)urea en 100 cc de formamida dimetílica durante una hora. Seguidamente se concentra la suspensión mediante evaporación en un vacío y se cristaliza el residuo mediante la adición de etanol absoluto y éter. Se disuelve la sal sódica cristalina en 200 cc de agua caliente y se acidifica hasta un pH de 4-5 con ácido clorhídrico al 10 %, con lo cual precipita el producto de la reacción. Este se separa por filtración, se lava con agua hasta neutralidad y se seca en un evaporador rotatorio con la adición de benceno. Se recrystaliza el producto bruto de acetato etílico, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título con un P.F. de 178-180° (decomp.).

La 1,1-difenil-3-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)urea usada como material inicial se produce como sigue:

Se añade a la temperatura ambiente mientras se agita en el transcurso de 45 minutos una solución de 76.5 g de cloruro difenil-carbamóilico en 150 cc de 1,2-dimetoxi-etano a una suspensión de 62.1 g de carbonato potásico en 320 cc de 1,2-dimetoxi-etano, en la cual se han disuelto 42.0 g de hidrato de N-amino-3-azabicyclo[3,2,2]-nonano. Seguidamente se agita la suspensión durante otras 4 horas mientras se hierve al reflujo, se enfría y se filtra. Se evapora el filtrado hasta sequedad en un vacío y se divide juntamente con el



3394738 ABR. 1958

residuo del filtro entre 500 cc de agua y 500 cc de benceno. Se
 extrae la porción de agua otras 2 veces, cada vez con 250 cc de benceno.
 Se lavan las porciones de benceno con agua, se secan
 sobre sulfato sódico y se concentran en un vacío. Se recrystaliza el
 residuo primero 2 veces de acetonitrilo y luego una vez de éter de
 petróleo, después de lo cual se obtiene la 1,1-difenil-3-(3-azabicyclo-
 [3,2,2]non-3-yl)urea analíticamente pura con un P.F. de 165-168°
 (descomp.).

Los otros compuestos usados como materiales iniciales
 se producen como sigue:

- A) 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano.
- a) 3-nitroso-3-azabicyclo[3,2,2]nonano.

Se añaden lentamente a 2-5° mientras se agita y se enfría
 30 cc de ácido sulfúrico acuoso al 50 % a una suspensión de 25.0 g de
 3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 170 cc de agua, con lo cual el material
 no se disuelve completamente. Seguidamente se añade a esta
 suspensión una solución enfriada con hielo de 55.3 g de nitrito sódico
 en 80 cc de agua a 0° a +3° mientras se agita en el transcurso de dos
 a dos horas y media. Se sigue agitando durante 30 minutos mientras se
 enfría y se deja reposar la mezcla durante la noche. Se separa el
 material sólido resultante por filtración y seguidamente se disuelve en
 éter. Después de secar la solución de éter sobre sulfato sódico y de
 evaporar el disolvente, se recrystaliza el residuo de n-hexano. El
 3-nitroso-3-azabicyclo[3,2,2]nonano con un P.F. de 161-164° se
 obtiene en forma de un compuesto amarillento.

- b) 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano.

Se disuelven 18.1 g de 3-nitroso-3-azabicyclo[3,2,2]nonano
 en 200 cc de metanol, se enfría la solución a -7° y se añaden en



339473

porciones a esta solución 60 g de polvo de zinc y 105 cc de ácido acético glacial en el transcurso de 4 horas. Después de haberse finalizado la adición, se sigue agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente, se separa el material insoluble por filtración y se concentra el filtrado claro hasta una masa. Se alcaliniza el residuo con 350 cc de hidróxido sódico acuoso al 40 % y se extrae la solución viscosa 3 veces con 500 cc de éter. Se secan los extractos de éter combinados sobre sulfato sódico y se concentran hasta una masa. Se disuelve esta masa en etanol absoluto y se calienta en un baño de maría durante corto tiempo con una cantidad molar de ácido cítrico, con lo cual el citrato bruto cristaliza mientras todavía está caliente. Después de recrystalizar de metanol el citrato tiene un P.F. de 170-172° (descomp.).

La base se obtiene disolviendo el citrato en agua, alcalinizando con hidróxido sódico concentrado y extrayendo seguidamente la base resultante con éter. P.F. 75-77° de n-hexano.

B) 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida.

Se calienta hasta 90° en un baño de aceite mientras se agita durante una hora una solución de 19.9 g de 4-acetilbencenosulfonamida, 23.1 g de 1,3-propandiol, 35.6 g de éster trietílico del ácido orto-fórmico y 0.5 g de ácido p-toluenosulfónico, con lo cual se separa simultáneamente el etanol por destilación. Después de agitar a una temperatura de baño de aceite de 130° durante otra hora y media, se concentra la solución de la reacción en un vacío y se cristaliza el aceite resultante de cloruro etilénico. La 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-bencenosulfonamida tiene un P.F. de 175-177° (descomp.).



339473

EJEMPLO 2: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonilica].

Se calienta al reflujo a una temperatura de baño de 190° mientras se agita durante 45 minutos una solución de 5.7 g de la sal
5 sódica de 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida y 5.7 g de 1,3-bis(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)urea en 150 cc de acetamida dietílica. Después de enfriar se añaden 150 cc de éter a la solución de la reacción, después de lo cual el material algo graso precipita. Se separa éste y se deja reposar el filtrado en un refrigerador. Después
10 de 3 días se separa el material cristalino precipitado por filtración, se recoge en 100 cc de agua, se separa una pequeña cantidad de material no disuelto por filtración y se acidifica débilmente el filtrado claro (pH 4-5) con ácido acético glacial. Se separa el material precipitado por filtración y se recristaliza de acetato etílico después de secar,
15 con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título con un P.F. de 178-180° (descomp.).

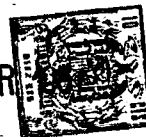
La 1,3-bis(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)urea usada como material inicial se produce como sigue:

a) Ester etílico del ácido N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)carbámico.

20 Se añaden por gotas mientras se agita en el transcurso de 30 minutos 36.0 g (31.7 cc) de éster etílico del ácido clorofórmico a una suspensión de 42.0 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano y 62.1 g de carbonato potásico en 350 cc de 1,2-dimetoxi-etano. Seguidamente se calienta la mezcla al reflujo a una temperatura de baño
25 de 110° mientras se agita durante 3 horas y media. Después de enfriar a 5° se separa el material sólido por filtración, se concentra el

339473

18 ABR



filtrado en un vacío. El residuo cristaliza al reposar. Se separa el producto bruto por filtración y se recrystaliza una vez de n-hexano. Se obtiene el compuesto analíticamente puro con un P.F. de 70-72°.

b) 1,3-bis(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)urea.

- 5 Se calienta al reflujo a una temperatura de baño de 160° mientras se agita durante 72 horas una solución de 15.9 g de éster etílico del ácido N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)carbámico y 15.6 g de hidrato de 3-amino-3-azabicyclo[3,2,2]nonano en 75 cc de xileno. Después de enfriar se evapora la solución de la reacción hasta sequedad.
- 10 Después de añadir n-hexano al residuo semi-cristalino se obtiene el producto de la reacción cristalino. Después de recrystalizar una muestra del mismo de acetonitrilo se obtiene la urea simétrica analíticamente pura, indicada en el título, con un P.F. de 200-202° (descomp.).

15 EJEMPLO 3: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfónica].

- El compuesto indicado en el título, con un P.F. de 190-192°, se obtiene de 5.4 g de la sal sódica de 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonamida y 5.7 g de 1,3-bis(3-azabicyclo-
- 20 [3,2,2]non-3-il)urea en 125 cc de acetamida dietílica, después de un tiempo de reacción de 45 minutos en un baño de 190° y después de recrystalizar el producto bruto aislado de tetracloruro de carbono, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2.



- 16 -
339473 ABR. 1951

2338/II

La 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonamida usada como material inicial se produce como sigue:

Se calienta hasta 90° en un baño de aceite mientras se agita durante una hora una solución de 100 g de amida del ácido 4-acetilbencenosulfónico, 112 g de glicol etilénico, 178.2 g de éster trietilico del ácido orto-fórmico y 2.5 g de ácido p-toluenosulfónico, con lo cual se separan las porciones volátiles simultáneamente por destilación. Después de agitar a una temperatura de baño de aceite de 130° durante otra hora y media, se concentra la solución de la reacción resultante en un vacío, y se recrystaliza el residuo en forma de masa de cloruro etilénico. La 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonamida tiene un P.F. de 126-128°.

EJEMPLO 4 : Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonilica].

Se calienta durante 36 horas mientras se agita a una temperatura de 140° una solución de 2.8 g de la sal sódica de 4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonamida en 2.1 g de éster etílico del ácido N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)carbámico en 180 cc de acetamida dietilica. Se concentra la solución de la reacción en un vacío hasta un aceite, el que se distribuye entre 100 cc de agua y 100 cc de éter. Se extra nuevamente la fase acuosa con 100 cc de éter y luego se acidifica con ácido acético glacial hasta un pH de 4. Se extrae el material precipitado con acetato etílico, y después de lavar nuevamente el extracto con agua, de secar sobre sulfato sódico y de concentrar, se obtiene el producto de la reacción bruto. Después de recrystalizar de acetato etílico se obtiene el compuesto indicado en el título con un P.F. de 178-180° (descomp.).

339473



EJEMPLO 5: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonilica].

Se obtiene el compuesto indicado en el título en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 , de 2.7 g de la sal sódica de 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonamida y 2.1 g de éster etílico del ácido N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)carbámico en 150 cc de acetamida dietílica después de un tiempo de reacción de 24 horas a una temperatura de baño de 140°. P.F. 190-192°.

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos precedentes:

EJEMPLO 6: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-n-propil-1,3-dioxolan-2-il)bencenosulfonilica].

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 155-157° (descomp.).

EJEMPLO 7: Urea 1-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)-3-[4-(2-etil-1,3-dioxan-2-il)bencenosulfonilica].

El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 152-154° (descomp.).



18 ABR.

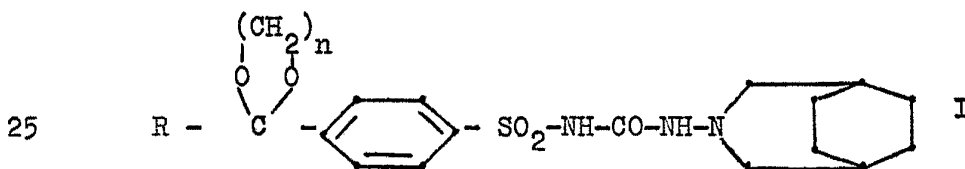
339473

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposi

- 5. ciones 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 paten
- 10. te presentadas en Suiza con los números 2.256/66 de 16 de febrero de 1966, 12.792/66 de 2 de septiem
- 15. bre de 1966, 14.379/66 de 5 de octubre de 1966, y 17.127/66 de 30 de noviembre de 1966, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con
- venios Internacionales en vigor, siendo lo que cons
- tituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRO
- DUCCION DE DERIVADOS DE LA BENCENOSULFONILUREA", caracterizándose por lo siguiente:

- 20. 1.- Procedimiento para la producción de derivados de la bencenosulfonilurea de fórmula I,



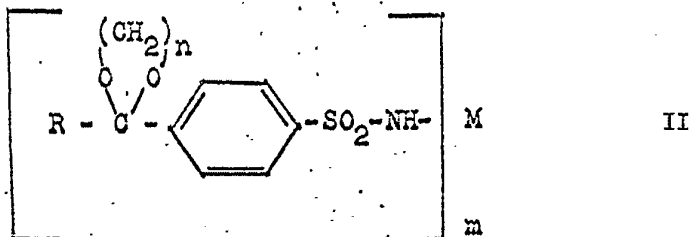


339473¹⁸

ABR. 1957

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y n significa el número 2 o 3,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



5 en la que R y n tienen los significados arriba indicados, M significa el cation de un metal alcalino o de metal de tierra alcalina, y m corresponde a la valencia de M, con un compuesto de fórmula X,



10 en la que R'' significa un radical $\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \diagdown \\ \text{N} - \\ \diagup \\ \text{Ar} \end{array}$, $\text{C}_{10}\text{H}_{16} - \text{N} - \text{NH} -$ o $-\text{OR}'$,


15 en el que los dos símbolos Ar significan radicales aromáticos idénticos o diferentes, que pueden opcionalmente estar substituidos y que pueden estar unidos por un enlace simple, un radical metileno o etileno o un átomo de oxígeno o de azufre, y R' significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cuando se desea la base libre se libera el compuesto I resultante de su sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina.


339473

18



5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos X, en los que R" significa el radical $\begin{matrix} \text{Ar} \\ \diagdown \\ \text{N-} \\ \diagup \\ \text{Ar} \end{matrix}$, se efectúa en solución mediante calentamiento hasta aproximadamente 100°C.

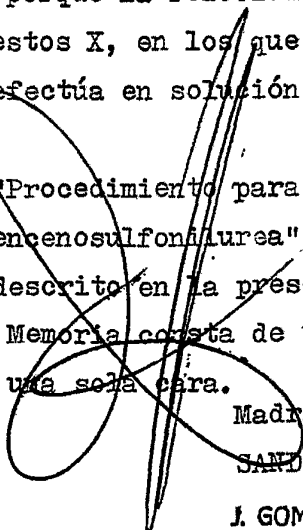
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos X, en los que R" significa el radical , se efectúa mediante calentamiento de los componentes de la reacción en un matraz abierto a 150° a 200°C.

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos X, en los que R" significa el radical , se efectúa mediante calentamiento al reflujo en un disolvente de alto punto de ebullición.

25. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado porque la reacción de los compuestos II con los compuestos X, en los que R" significa el radical -OR', se efectúa en solución a una temperatura de 40° a 160°C.

6.- "Procedimiento para la producción de derivados de la bencenosulfonáurea", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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



Madrid,
SANDOZ. A.G. 18 ABR. 1957

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