

Case E 4-2458<sup>+</sup>

345068

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-ARIL-  
SULFONILUREAS N<sup>o</sup>-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza  
J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =



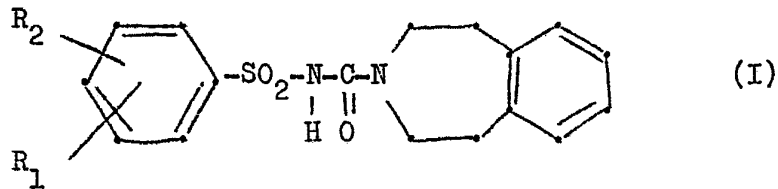
345068

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonilureas N'-substituidas.

Los compuestos de la fórmula general I

5.



10. donde

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcancilo o el grupo amino,

15. R<sub>2</sub> significa hidrógeno o bien

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan el grupo trimetilénico o el grupo tetrametilénico,

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas,

20. no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, los nuevos compuestos, así como sus sales aceptables farma-



345068

céuticamente, tienen valiosas propiedades farmacológicas. Sorprendentemente, manifiestan por administración peroral o parenteral acción hipoglicémica, que los caracteriza como aptos para el tratamiento de la diabetes.

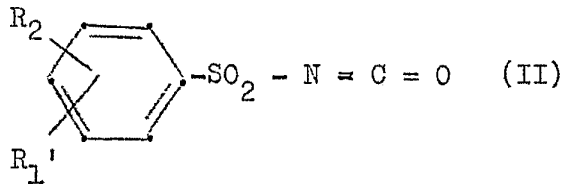
5. En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  puede asumir la posición orto, meta o para y tener por ejemplo, los significado siguientes:
- como grupo alquílico inferior, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario, pentílico, isopentílico o 2,2-dimetil-propílico;
  - como grupo alcoxílico inferior, el grupo metoxílico, etoxílico, propoxílico, isopropoxílico, butoxílico, isobutoxílico, butoxílico secundario, butoxílico terciario, pentoxílico, isopentoxílico y asimismo 2,2-dimetil-propoxílico;
  - como grupo alquiltio inferior, el grupo metiltio, etiltiol, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, butiltio secundario, butiltio terciario, pentiltio, isopentiltio y asimismo 2,2-dimetil-propiltio;
  - y como grupo alcanófilico inferior, el grupo acético, propiónico, 2-metil-propiónico, butirílico, 2-metil-butirílico y asimismo 3-metil-butirílico.



345068

Para la preparación según este invento de los compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar un derivado de isocianato de la fórmula general

5.



donde

10.  $R_1'$  significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo amino, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcanilo o un radical que por hidrólisis, reducción o disociación reductiva puede ser transformado en un grupo amino,

15.  $R_2$  significa hidrógeno o bien

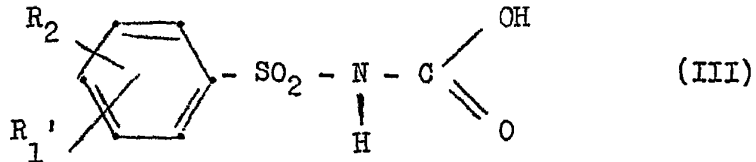
$R_1'R_2$  significan el grupo trimetilénico o tetrametilénico,

20. o un derivado funcional reactivo de un ácido carbámico de la fórmula general III



= 5 =

345068



5. donde
- $R_1'$ ,  $R_2$  o  $R_1R_2$  tienen el significado que se les ha atribuido en las fórmulas I y II,
- con 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepina (véase P. Ruggli y col., *Helv. Chim. Acta* 18, 1388 -1935-) o con un derivado alcalinometálico de este compuesto, si se quiere en presencia de un agente de condensación y de preferencia en un disolvente inerte, se hidroliza o se reduce el producto de reacción obtenido, si es preciso, para convertir el grupo  $R_1'$  en el grupo amino libre, y si se quiere se transforma el producto de reacción obtenido, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.
- 10.
- 15.

- En calidad de derivados funcionales reactivos de los ácidos carbámicos de la fórmula general III entran en cuenta, por ejemplo, sus haluros, en particular los cloruros, y sus ésteres alquílicos inferiores, en particular el éster metílico o etílico; y además los ésteres fenílicos. Asimismo son aptas las amidas, las nitroamidas, las alquilamidas inferiores, las dialquilamidas, las difonilamidas (en particular las N-metilamidas y las N,N-dimetilamidas); y además las N-acilamidas (co-
- 20.
- 25.



345068

mo, por ejemplo, las benzoilamidas) y los derivados 2-oxo de polimetilenimidas, como por ejemplo los derivados 2-oxo de las pirrolidinidas, las piperididas, las hexametilenimidas o las octametilenimidas.

5. Como ejemplos de tales derivados funcionales de ácidos carbámicos de la fórmula general III cabe señalar:
- el cloruro de ácido N-fenilsulfonil-carbámico;
  - el éster metílico de ácido N-fenilsulfonil-carbámico,
  - 10. el éster etílico de ácido N-fenilsulfonil-carbámico,
  - el éster fenílico de ácido N-fenilsulfonil-carbámico,
  - 15. la N-fenilsulfonil-urea,
  - la N-nitro-N'-fenilsulfonil-urea,
  - la N-metil-N'-metilsulfonil-urea,
  - la N,N-dimetil-N'-fenilsulfonil-urea,
  - la N,N-difenil-N'-fenilsulfonil-urea,
  - 20. la N-benzoil-N'-fenilsulfonil-urea,
  - la N-fenilsulfonil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxamida,
  - la N-fenilsulfonil-2-oxo-piperidin-1-carboxamida,
  - la N-fenilsulfonil-2-oxo-hexahidro-1H-azepin-1-carboxamida y
  - 25. la N-fenilsulfonil-2-oxo-octahidro-1H-azonin-1-carboxamida,

= 7 =

345068



14 SEP. 1957

o los derivados de tales compuestos cuyo radical  $R_1'$  o  $R_1'R_2$  en el núcleo bencénico coincide con los grupos enumerados explícitamente a continuación de la fórmula I para el radical  $R_1$  o  $R_1R_2$ .

5. La reacción se efectúa, por ejemplo, en frío o mediante calentamiento en un disolvente orgánico inerte. Disolventes orgánicos inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos (como el benceno, el tolueno o el xileno), los líquidos etéreos (como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano), los hidrocarburos clorados (como el cloruro de metileno) y las cetonas inferiores (como la acetona o la metiletilcetona).

10. La reacción de un isocianato, un éster de ácido carbámico o una urea puede realizarse también en ausencia de disolventes o diluentes. Tampoco necesita por lo general ningún agente de condensación; pero si se quiere puede emplearse como tal, por ejemplo, un alcoholato alcalino. Como otros agentes de condensación, pueden hallar empleo en la reacción de un isocianato las bases orgánicas terciarias; pero los isocianatos pueden utilizarse también en forma de un producto de adición con una base orgánica terciaria:

15. El haluro de ácido carbámico se hace reaccionar según este invento con la 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina preferentemente en presencia de un agente acep-
- 20.
- 25.

345068

24 SEP



- tor de ácido. Como tal se emplean bases o sales inorgánicas, como por ejemplo un hidróxido, un acetato, un hidrocarbonato, un carbonato o un fosfato alcalinos, como el hidróxido sódico, el acetato sódico, el hidrovarbonato sódico, el carbonato sódico y el fosfato sódico a los correspondientes compuestos potásicos. Pueden utilizarse también el óxido cálcico, el carbonato cálcico, el fosfato cálcico y el carbonato magnésico. En lugar de bases o sales inorgánicas con aptas también las bases orgánicas, como por ejemplo la piridina, la trimetil- o trietil-amina, la N,N-diisopropilamina, la trietilamina o la colidina. Estas, añadidas en exceso, pueden utilizarse también como disolventes. En lugar de la 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina puede utilizarse, para la reacción de este invento con un cloruro de ácido carbámico, un derivado alcalino metálico de dicha base, como por ejemplo un derivado sódico, potásico o lítico.

- La conversión de un grupo  $R_1'$  del producto de la reacción en el grupo amino libre, que transforma el producto de la reacción de un compuesto de la fórmula general I, se efectúa, según la naturaleza del grupo  $R_1'$ , por hidrólisis, reducción o disociación reductiva.

- Radicales  $R_1'$  convertibles por hidrólisis en el grupo amino libre son, por ejemplo, los radicales



= 9 =

345068

5. acilamínicos, como el grupo acetamínico, o los radicales alcoxí- o fenoxi-carbonilamínicos, como el grupo etoxicarbonilamínico o fenoxicarbonilamínico. Otros ejemplos son los radicales metilenamínicos substituidos, como el grupo bencilidenamínico o el grupo p-dimetilaminobencilidena-  
mínico. La hidrólisis para liberar el grupo amínico puede realizarse, por ejemplo, en medio ácido (como, por ejemplo, mediante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluído) o, en el caso de que  $R_1'$  signifique un radical alcoxí- o fenoxi-carbonilamínico, también en condiciones alcalinas suaves (por ejemplo, mediante lejía 1-n a 2-n de sosa cáustica, a la temperatura ambiente.

10. Un ejemplo de un radical  $R_1'$  convertible por reducción en el grupo amínico es el grupo nitro, y ejemplos de los radicales que por disociación reductiva pasan al grupo amínico son los grupos fenilazoicos o p-dimetilaminofenilazoicos. La reducción de estos radicales puede efectuarse en general de manera catalítica (por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de níquel de Raney, carbón paladiado o carbón platinado, en un disolvente inerte, como  
15. por ejemplo el etanol). Además de éstos entran también en cuenta otros procedimientos usuales de reducción; por ejemplo, la reducción de grupos nitro o la disociación reductiva de grupos azoicos con ayuda de hierro en ácido  
20. acético o ácido clorhídrico.  
25.

= 10 =  
345068



- Las nuevas materias activas, o las sales farmacéuticamente aceptables de ellas, se administran preferentemente por vía peroral. Para la formación de sales pueden emplearse bases inorgánicas u orgánicas, como por ejemplo hidróxidos alcalinos
5. o alcalinotérreos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino térreos, trietanolamina, colina, N<sup>1</sup>-dimetil-biguanida o N<sup>1</sup>-(bêta-feniletíl)-biguanida. Las dosis diarias oscilan entre 50 y 1000 mg para los pacientes adultos. Las formas de dosificación unitaria apropiada, como grageas, pastillas, etc., contienen preferentemente
  10. de 25 a 500 mg de una materia activa según este invento, y más precisamente 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas en forma de polvo, como la lactosa, la sacarosa, la sorbita, la manita, almidones como el almidón de patata,
  15. el almidón de maiz o la amilopectina, el polvo de laminaria o el polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como el estearato de magnesio o de calcio, o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos
  20. últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio; o con un esmalte disuelto en disolventes orgánicos de fácil volatibilidad o mezclas de dichos disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por
  25. ejemplo para caracterizar distintas dosis de materia activa.

Las recetas que siguen tienen por fin explicar más de-

= 11 =



345068

talladamente la preparación de pastillas y grageas.

5. a) Se mezclan 1000 g de N-(p-tolilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución acuosa de 8,0 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se mezcla con 600, g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato de magnesio y 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la mezcla en 10 000 pastillas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que si se quiere pueden proveerse de entallas de fraccionamiento para afinar más la dosificación.
10. b) A partir de 1000 g de N-(p-cloro-fenil-sulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, 379 g de lactosa y la solución acuosa de 6,0 g de gelatina, se prepara un granulado que, después de secarlo, se mezcla con 10,0 g de dióxido de silicio coloidal, 40,0 g de talco, 60 g de almidón de patata y 5,0 g de estearato de magnesio y se comprime en 10 000 núcleos de gragea. A continuación se recubren éstos con un jarabe concentrado a base de 533,5 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma laca, 75,0 g de goma arábiga, 250 g de talco, 20 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se secan.
15. Las grageas resultantes pesan 240 mg de cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.
- 20.



345068

- Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora; pero no constituyen en absoluto la única modalidad de realización. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 5.

EJEMPLO 1

- Se añaden 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (véase P. Ruggli y col., Helv. Cim. Acta 18 1388 -1935-) en 50 cc de acetona absoluta a 20 g de isocianato de p-tolilsulfonilo en 150 cc de acetona. El producto bruto cristaliza de la solución reaccional. Se diluye la solución con 200 cc de agua, se separan los cristales por succión y se los recoge en amoníaco 2-n. Se filtra para separar un poco de residuo insoluble y se instila la solución límpida, enfriando con hielo y agitando, en ácido clorhídrico 2-n. La N-(p-tolilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida bruta se precipita de la solución. Se la separa por succión, se la lava con agua y se la seca en vacío a 60°, después de lo cual funde a 158,5-160°. A partir de un poco de metanol, la substancia cristaliza con metanol de cristalización y se descompone a 101°.
- 10.
- 15.
- 20.



345068

EJEMPLO 2

- A 18,3 g de isocianato de fenilsulfo-  
nilo en 100 cc de tolueno absoluto se añaden 14,7 g de  
1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina. Cuando ha remitido  
5. la reacción exotérmica que se produce, se separan por  
succión los cristales precipitados, y se los lava con éter  
de petróleo. Luego se disuelven los cristales en frío en  
150 cc de acetona y se filtra la solución para separar  
un poco de residuo. Se concentra el filtrado hasta la  
10. mitad del volumen y se le diluye con agua hasta que se  
inicia enturbiamiento. Se separa por succión el producto  
final precipitado, cristalino, se le lava con agua y se le  
seca en vacío a 60°. La N-fenilsulfonil-1,2,4,5-tetrahidro-  
3H-3-benzazepin-3-carboxamida resultante funde a 176-179°.

15. EJEMPLO 3

De manera análoga a la del Ejemplo 2,  
se obtienen, partiendo de 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-  
3H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:

- a) con 22 g de isocianato de p-cloro-fenilsulfo-  
20. nilo, la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetra-  
hidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de  
fusión 166,5-168°;



345068

- b) con 20,1 g de isocianato de p-fluoro-fenilsulfonilo, la N-(p-fluoro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 101-103°; y
5. c) con 28,4 g de isocianato de p-nitro-fenilsulfonilo, la N-(p-nitro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 203-208°, que se hidrogena en 300 cc de metanol y 4 g de carbón platinado, a la temperatura ambiente
10. y con presión normal, para convertirla en la N-(p-aminofenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida.

EJEMPLO 4

- Se calientan en ebullición 24,3 g de
15. éster etílico de ácido N-(p-tolilsulfonil)-carbámico con 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina en 400 cc de dioxano absoluto, durante 3 1/2 horas. A continuación se concentra la solución en vacío y se recristaliza el residuo en éster etílico de ácido acético. La N-
20. (p-tolilsulfonil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida resultante funde a 158,5-160° y es idéntica, por el punto de fusión y el punto de fusión mixto, al compuesto obtenido según el Ejemplo 1.



345068

EJEMPLO 5

De manera análoga a la del Ejemplo 4, se obtienen, a partir de 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:

5. a) con 25,9 g de éster etílico de ácido N-(p-metoxifenilsulfonyl)-carbámico, la N-(p-metoxifenilsulfonyl)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 150-152°; y
- b) con 27,3 g de éster etílico de ácido N-(p-etoxifenilsulfonyl)-carbámico, la N-(p-etoxifenilsulfonyl)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 171-172°.

EJEMPLO 6

15. Se hierven en reflujo 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina con 21,5 g de sulfanililurea en 1000 cc de dioxano, lo que hace que se desptende amoníaco. Al cabo de una hora se concentra la mezcla reaccional y se la trata en amoníaco 2-n y la solución, filtrada, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n mientras se la enfría con hielo y se la agita. Se separa por succión la N-(p-amino-fenilsulfonyl)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida pura, se la lava con agua y se la seca en vacío a 60°. Funde a 182-183°.



04 SEP 1967

345068

EJEMPLO 7

- Con agitación enérgica, se hierven durante una hora 23 g (p-metoxi-fenilsulfonil)-urea con 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina en 1000 cc de dioxano absoluto, lo que hace que se desprenda amoníaco; Después de concentrar en vacío la mezcla reaccional, se recristaliza el residuo en éster etílico de ácido acético. La N-(p-metoxi-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida resultante funde a 150-152° y es idéntica, por el punto de fusión y el punto de fusión mixto, al compuesto obtenido según el Ejemplo 5, a).

EJEMPLO 8

- De manera análoga a la del Ejemplo 7 se obtienen, a partir de 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:
- a) con 24,4 g de (p-etoxi-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-etoxi-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina, de punto de fusión 171-172°, que por el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica al compuesto obtenido según el Ejemplo 5, b);



345068

- b) con 24,2 g de (p-acetil-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-acetil-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida;
5. c) con 21,8 g de (p-fluoro-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-fluoro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, que por el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica al compuesto obtenido según el Ejemplo 3, b);
10. d) con 23,7 g de (m-cloro-fenilsulfonil)-urea, la N-(m-cloro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-carboxamida, de punto de fusión 134-137°;
- e) con 24,6 g de (p-metiltio-fenilsulfonil)-urea, la N-(p-metiltio-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida;
15. f) con 24 g de (indan-5-ilsulfonil)-urea, la N-(indan-5-ilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida; y
- g) con 21,4 g de (o-tolilsulfonil)-urea, la N-(o-tolilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, de punto de fusión 169-171°.
- 20.

EJEMPLO 9

Con agitación enérgica, se hierven en reflujo durante una hora 15,3 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina con 25,6 g de 1-acetil-3-(p-tolilsulfonil)-



345068

- urea en 1000 cc de dioxano absoluto. A continuación se concentra la mezcla reaccional, se la trata con agua, se separa por succión el producto bruto cristalino y se lava éste con agua. Cristalizando el producto bruto en éster etílico acético, se obtiene N-(p-tolilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida pura, que por el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica al compuesto obtenido según el Ejemplo 1.
- 5.

EJEMPLO 10

10. De manera análoga a la del Ejemplo 9 se obtienen, a partir de 14,7 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina, los productos finales siguientes:
- a) con 28,2 g de N-(p-tolilsulfonil)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxamida (de punto de fusión 145-147°)
15. o con 29,6 g de N-(p-tolilsulfonil)-2-oxo-piperidin-1-carboxamida (de punto de fusión 106-107°), la N-(p-tolilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, que por el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica al
20. compuesto obtenido según el Ejemplo 1;
- b) con 31,7 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxo-piperidin-1-carboxamida (punto de fusión, 138-140°)
- o con 35,9 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxo-



= 19 =  
**345068**

5. octahidro-1H-azonin-1-carboxamida, la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, que por el punto de fusión y el punto de fusión mixto es idéntica al compuesto obtenido según el Ejemplo 3, a); y
- c) con 31,7 g de N-(p-cloro-fenilsulfonil)-2-oxohexahidro-1H-azepin-1-carboxamida (de punto de fusión 120-121,5°), la N-(p-cloro-fenilsulfonil)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxamida, que es idéntica al compuesto obtenido según el
10. Ejemplo 10, b).

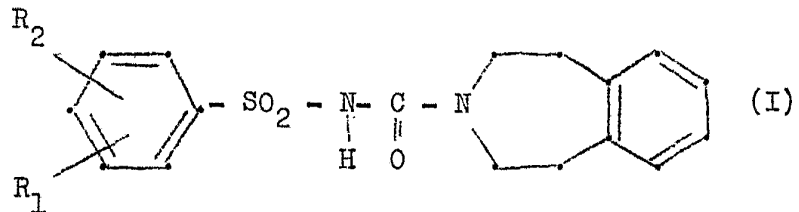


# 345068

## NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13.357/66 del 15.9.66.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas  
5. N-arilsulfonilureas N'-substituidas, de la fórmula general I



10. en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcancilo o el grupo amino,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o

15. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan el grupo trimetilónico o tetrametilónico,

y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracte-

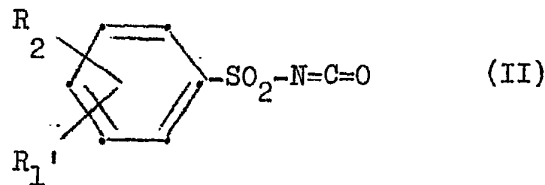


= 21 =

345068

rizado por hacerse reaccionar un derivado de isocianato de ...  
la fórmula general II

5.



donde  $R_1'$  significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, el grupo amino, un grupo inferior de alquilo, alcoxilo, alquiltio o alcanilo o un radical que por hidrólisis, reducción o disociación reductiva puede ser convertido en un grupo amino,

10.

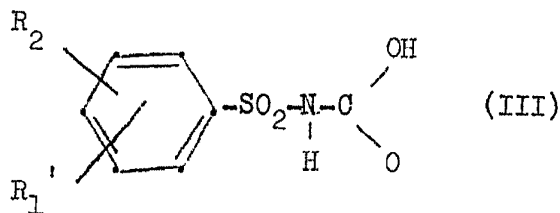
$R_2$  significa hidrógeno o

15.

$R_1'R_2$  significan el grupo trimetilénico o tetrametilénico,

o un derivado funcional reaccionable de un ácido carbamínico de la fórmula general III

20.



14 SEP. 1967

= 22 =

donde

**345068**

$R_1'$ ,  $R_2$  o  $R_1'R_2$  tienen el significado expuesto en las fórmulas I o II,

con la 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepina o con un derivado alcalinometálico de este compuesto, si se quiere en presen-

- 5. cia de un agente de condensación y, preferentemente, en un disolvente inerte; hidrolizarse o reducirse el producto de reacción obtenido, si es preciso, para transformar el grupo  $R_1'$  en el grupo amino libre; y, si se quiere, transformarse el producto de reacción obtenido, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.

10.


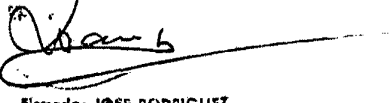
2. Procedimiento para la preparación de nuevas N-arilsulfonilureas N'-substituídas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 14 de septiembre de 1967

p.a.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ