



PATENTE DE INVENCION
=====

Le A 11 140-Sp

Memoria Descriptiva 360650

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de
arilsulfonil-semicarbazidas"

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

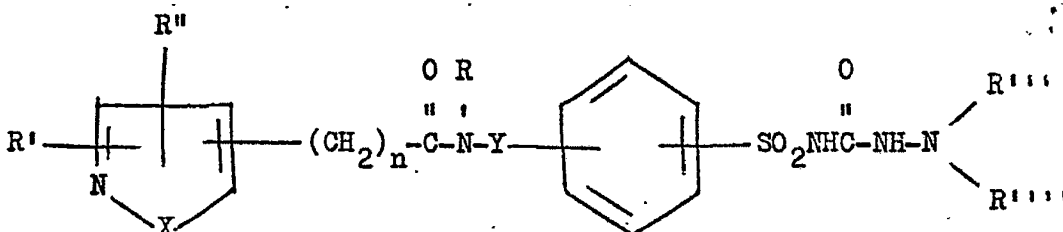
Ya se conoce que los derivados de aril-
sulfonilureas tienen un efecto hipoglucemiante. Par-
ticularmente la N-(4-metil-benzosulfonil)-N'-butilúrea
(Tolbutamid) adquirió como medicamento una gran impor-
tancia gracias a sus propiedades hipoglucemiantes en

5.



combinación con su buena compatibilidad.

Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la producción de sulfonil-semicarbazidas conteniendo grupos acilamino heterocíclicos, de fórmula:



en la que R representa hidrógeno o un radical alquilo, R' y R'' hidrógeno, átomos de halógeno, radicales alquilo, radicales arilo, aralquilo o cicloalquilo eventualmente sustituidos por halógeno, grupos alquilo, alcoxi o trifluormetilo, R'''' y R''''', conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran enlazados,

10.

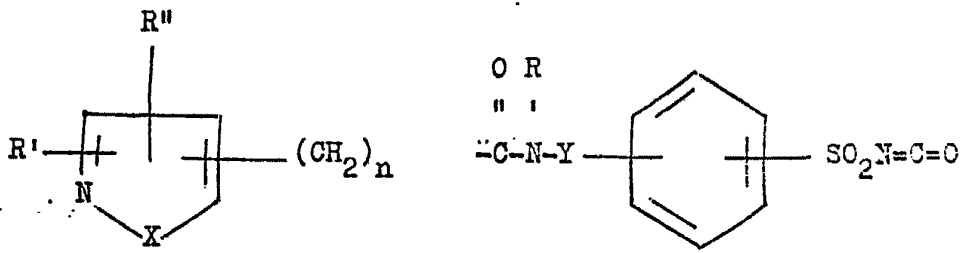
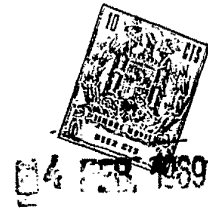
representan restos mono o policíclicos saturados o insaturados conteniendo uno o varios heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y grupos -SO o -SO₂,

15.

eventualmente sustituidos por grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo u oxo, X significa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno sustituido por un radical arilo o aralquilo que a su vez está eventualmente sustituido por halógeno o un grupo alquilo, alcoxi o trifluormetilo, Y es un enlace directo o un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono y n es un número de 0 a 4, pudiendo los sustituyentes en el núcleo bencénico estar situados uno con

20.

los otros.



pudiendo A representar, por ejemplo halógeno, un grupo azido, alcoxi, ariloxi, alquiltercapto, arilmercapto, un grupo amino eventualmente sustituido, un grupo amino cíclico o acilamino.

5. Como ácidos carboxílicos en que se basa el radical acilo heterocíclico en los productos finales del procedimiento reivindicado, entran en consideración, por ejemplo:
10. ácido isoxazol-(5)-carboxílico, ácido 3-metilisoxazol-(5)-carboxílico,
- ácido 5-metilisoxazol-(3)-carboxílico, ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-(4)-carboxílico, ácido 3,5-dimetil-isoxazol-(4)-carboxílico, ácido isoxazol-(3)-carboxílico, ácido isoxazol-(4)-carboxílico,
15. ácido 3-metilisoxazol-(4)-carboxílico, ácido 3-metilisoxazol-(4)-carboxílico, ácido 5-metilisoxazol-(4)-carboxílico, ácido 4,5-dimetil-isoxazol-(3)-carboxílico, ácido 5-hexil-isoxazol-(3)-carboxílico,
20. ácido 5-octil-isoxazol-(3)-carboxílico, ácido 5-fenil-isoxazol-(3)-carboxílico, ácido 5-ter-butyl-3-fenil-isoxazol-(4)-carboxílico, ácido 3,5-difenil-isoxazol-(4)-carboxílico,



- ácido 3-etil-5-metilisoxazol-(4)-carboxílico,
ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-(4)-carboxílico,
ácido 3-fenilisoxazol-(4)-carboxílico,
ácido 5-fenilisoxazol-(4)-carboxílico,
5. ácido 4-cloro-3-metilisoxazol-(5)-carboxílico,
ácido 3-fenilisoxazol-(5)-carboxílico,
ácido 4-fenilisoxazol-(5)-carboxílico,
ácido 3,4-tetrametilenisoxazol-(5)-carboxílico,
ácido 4,5-tetrametilenisoxazol-(3)-carboxílico,
10. ácido β -isoxazolil-(5)-propiónico,
ácido 3,5-dimetil-isoxazolil-(4)-acético;
ácido isotiazol-(3)-carboxílico,
ácido 4-fenil-isotiazol-(3)-carboxílico,
ácido 5-fenil-isotiazol-(3)-carboxílico,
15. ácido isotiazol-(4)-carboxílico,
ácido 3-metil-isotiazol-(4)-carboxílico,
ácido 3,5-dimetil-isotiazol-(4)-carboxílico,
ácido 3-metil-5-bencil-isotiazol-(4)-carboxílico,
ácido 3-metil-5-etil-isotiazol-(4)-carboxílico,
20. ácido 3-metil-5-propil-isotiazol-(4)-carboxílico,
ácido 3-etil-5-fenil-isotiazol-(4)-carboxílico,
ácido isotiazol-(5)-carboxílico,
ácido 3-metil-isotiazol-(5)-carboxílico,
ácido 4-metil-isotiazol-(5)-carboxílico,
25. ácido pirazol-(3)-carboxílico, ácido pirazol-(4)-carboxílico,
ácido 1-metilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 4-metilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 3-metilpirazol-(4)-carboxílico,
30. ácido 3-metilpirazol-(5)-carboxílico,



5. ácido 1-fenilpirazol-(3)-carboxílico,
ácido 1-fenilpirazol-(4)-carboxílico,
ácido 1-fenilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 4-fenilpirazol-(3)-carboxílico,
ácido 3-fenilpirazol-(4)-carboxílico,
ácido 3-fenilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 3-metil-1-fenilpirazol-(4)-carboxílico,
ácido 5-metil-1-fenilpirazol-(4)-carboxílico,
ácido 5-metil-1-fenilpirazol-(3)-carboxílico,
10. ácido 3-metil-1-fenilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 1-metil-5-fenilpirazol-(3)-carboxílico,
ácido 4-metil-3-fenilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 3-metil-5-fenilpirazol-(4)-carboxílico,
ácido 1,4-dimetilpirazol-(3)-carboxílico,
15. ácido 1,4-dimetilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 1,5-dimetilpirazol-(3)-carboxílico,
ácido 1,3-dimetilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 1,4-dimetilpirazol-(5)-carboxílico,
ácido 3,5-dimetilpirazol-(4)-carboxílico,
20. ácido 4,5-dimetilpirazol-(3)-carboxílico,

Para la introducción de la parte de sulfonamida en los productos finales del procedimiento según la invención, son apropiadas, por ejemplo:

- 3-aminobencenosulfonamida, 4-aminobencenosulfonamida,
25. 4-aminometilbencenosulfonamida, 4-(α -aminoetil)-bencenosulfonamida, 4-(β -aminoetil)-bencenosulfonamida,
4-(α -aminopropil)-bencenosulfonamida, 4-(β -aminopropil)-bencenosulfonamida, 4-(γ -aminopropilsulfonamida),
4-(α -amino- α,α -dimetilmetil)-bencenosulfonamida,
30. 4-metilaminobencenosulfonamida y compuestos similares.



en forma de sus bases o como sales con ácidos.

Como hidrazinas en que se basa el grupo $-NH-NR''R''''$ en los productos del procedimiento, entran en consideración, por ejemplo:

5. 1-amino-pirrolidina, 1-amino-piperidina, N-amino-morfolina, 1-amino-hexametilenimina, 1-amino-4-metil-piperidina-(4), N-aminotiamorfolina, S.S. dióxido de N-aminotiamorfolina, S.S.-dióxido de N-amino-3-metil-tiamorfolina,
10. 3-amino-3-azabicyclo [3,2,0]-heptano,
3-amino-3-azabicyclo [3,2,1]-octano,
6-amino-6-azabicyclo [3,2,1]-octano,
3-amino-3-azabicyclo [3,2,2]-nonano,
3-amino-3-azabicyclo [3,3,1]-nonano,
15. 2-amino-2-azabicyclo [2,2,2]-octano,
N-amino-nortropan, N-amino-granatanina y sus productos de sustitución por alquilo, N-amino-canfidina, N-amino-4,7-endociclo-propilen- Δ^5 -hexahidroisoindol, N-amino-4,7-endociclo-butenilen- Δ^5 -hexahidroisoindol, N-amino-4,7-endociclobutilen-octahidroisoindol.
- 20.

Según la metodología, las hidrazinas entran en consideración como tales o en forma de sus derivados, tales como cloruros, ésteres o azidas de ácidos de carbazidas.

25. La reacción según el invento se lleva a cabo sin o en disolventes o diluyentes apropiados, en lo que, según la capacidad de reaccionar de los componentes, la reacción procede en forma exotérmica o bien su desarrollo ha de ser forzado o promovido por aplicación de temperaturas elevadas. Los productos fi-
- 30.



nales, además, pueden ser transformados en sales terapéuticamente aplicables.

- Los productos del procedimiento que contienen uno o varios átomos de carbono ópticamente activos, pueden ser obtenidos no solamente en forma de sus racematos, sino también en sus formas ópticamente activas, de tal manera que ya sea para su preparación desde el principio se emplea un correspondiente amino-compuesto bicíclico ópticamente activo o sea se someten etapas intermedias o productos finales racémicos a un desdoblamiento de racematos.
- Ejemplo 1 -
5. a) 92,8 g (0,3 moles) de 4- $\left\{ \beta \right\}$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-metilisoxazolil-(5)-carbonamido $\left[\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -etil $\left. \right\}$ -bencenosulfonamida
10. (preparada de cloruro de ácido 3-metilisoxazol-(5)-carboxílico y de hidroccloruro de 4- $\left(\beta \right)$ -aminoetil)-bencenosulfonamida en piridina, P.f. = 219-220°C, son calentados en 1,5 litros de metiletilcetona con 82,8 g (0,6 moles) de carbonato potásico pulverizado durante
15. 40 minutos bajo agitación y con reflujo. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se agregan gota a gota 47,3 g (0,5 moles) de éster metílico de ácido clorofórmico, se agita durante 15 minutos a
20. la temperatura ambiente y durante 4 horas con reflujo, se recoge entonces por succión y se lava con metiletilcetona. Se disuelve el residuo en agua, se clarifica
25. la solución con carbón activo y se acidula el filtrado con ácido clorhídrico. El precipitado que se ha separado, es recogido por succión, lavado con agua y secado. Se obtienen 85,6 g (77% de la teoría) de N- $\left\{ \left\{ \beta \right\} \right\}$ -
- 30.



1939

β -[3-metil-isoxazolil-(5)-carbonamido]-etil}-benceno-sulfonil}}-metil-uretano, en forma de un polvo incoloro finamente cristalino del P.f. = 184°C.

- 5. b) 7,3 g (0,02 moles) de este compuesto se disuelven en 150 ml de metanol; se agregan 2,5 g (0,022 moles) de N-amino-hexametilenimina y se elimina el metanol por destilación que hacia el final se lleva a cabo bajo presión reducida; finalmente se calienta el residuo durante 30 minutos a 110-120°C., solidificándose el mismo a una masa sólida que se recristaliza en etanol. Se obtienen 6,2 g (69% de la teoría) de 4-{{4-{{ β -[3-metil-isoxazolil-(5)-carbonamido]-etil}-bencenosulfonil}}}-1,1-hexametilensemicarbazida en cristales incoloros del P.f. = 194°C.
- 10.

15. Ejemplo 2 -

- a) En forma análoga al Ejemplo 1a, a partir de 4-{{ β -[5-metil-isoxazolil-3-carbonamido]-etil}-bencenosulfamida (preparada de cloruro de ácido 5-metil-isoxazol-(3)-carboxílico y de hidrocloreuro de 4-((β -aminoetil)-bencenosulfonamida en piridina, P.f. = 213-214°C y de éster metílico de ácido clorofórmico, se obtiene con un rendimiento al 69% el N {{-4-{{ β -[5-metil-isoxazolil-(3)-carbonamido]-etil}-bencenosulfonil}}}-metil-uretano en cristales incoloros del P.f. = 173°C.
- 20. b) A partir del sulfoniluretano que acaba de describirse, y de N-amino-hexametilenimina, en forma análoga al Ejemplo 1b, se obtiene con un rendimiento al 70% la 4-{{4-{{ β -[5-metil-isoxazolil-(3)-carbonamido]-etil}-bencenosulfonil}}}-1,1-hexametilen-semicarbazida en cristales incoloros del P.f. = 189°C.
- 25.
- 30.



Ejemplo 3 -

5. En forma análoga al Ejemplo 1b, a partir del sulfoniluretano preparado según el Ejemplo 1a, y de N-amino-isoquinuclidina, se obtiene la 4- $\left\{4-\left\{\beta-\left[3\text{-metilisoxazolil-(5)-carbonamido}\right]\text{-etil}\right\}\text{-benceno-sulfonil}\right\}\text{-1,1-}\left[1',4'\text{-etano}\right]\text{-pentameten-semicarbazida}$ en cristales incoloros del P.f. = 197°C.

Ejemplo 4 -

10. En forma análoga al Ejemplo 1b, a partir del sulfoniluretano preparado según el Ejemplo 2a, y de N-aminoisoquinuclidina, se obtiene la 4- $\left\{4-\left\{\beta-\left[5\text{-metilisoxazolil-(3)-carbonamido}\right]\text{-etil}\right\}\text{-benceno-sulfonil}\right\}\text{-1,1-}\left[1',4'\text{-etano}\right]\text{-pentameten-semicarbazida}$ en cristales incoloros del P.f. = 190°C.

15. Además, con N-aminopiperidina, se obtiene la 4- $\left\{4-\left\{\beta-\left[5\text{-metilisoxazolil-(3)-carbonamido}\right]\text{-etil}\right\}\text{-benceno-sulfonil}\right\}\text{-1,1-pentameten-semicarbazida}$, P.f. = 185°C; y con N-aminomorfolina, se obtiene la 4- $\left\{4-\left\{\beta-\left[5\text{-metilisoxazolil-(3)-carbonamido}\right]\text{-etil}\right\}\text{-bencenosulfonil}\right\}\text{-1,1-(oxidietilen)-semicarbazida}$, P.f. = 174°C; y

20. con dióxido de 3-metil-4-aminotiomorfolina-1, se obtiene la 4- $\left\{4-\left\{\beta-\left[5\text{-metilisoxazolil-(3)-carbonamido}\right]\text{-etil}\right\}\text{-bencenosulfonil}\right\}\text{-1,1-(2'-metilsulfonil-dietilen)-semicarbazida}$, P.f. = 180°C.

25.

Ejemplo 5 -

30. 4- $\left[3\text{-metilisoxazolil-(5)-carboxamido}\right]\text{-bencenosulfonamida}$, P.f. = 249°C (preparada de cloruro de ácido 3-metilisoxazol-(5)-carboxílico y de hidrocloreuro de 4-aminobenceno-sulfonamida en piridina), es



- transformada en forma análoga al Ejemplo la, con éster metílico de ácido clorofórmico en el correspondiente sulfoniluretano, P.f. = 244°C. A partir de este compuesto, en forma análoga al Ejemplo lb, con N-amino-
5. hexametenimina, se obtiene la 4-{4-[3-metiliso-
zazolil-(5)-carboxamido]-bencenosulfonil}-1,1-hexameten-
semicarbazida, en forma de un polvo incoloro finamente
cristalino, P.f. = 227°C, y
10. con N-amino-morfolina, se obtiene la 4-{4-[3-metiliso-
zazolil-(3)-carboxamido]-bencenosulfonil}-1,1-(oxidie-
tilen)-semicarbazida, P.f. = 243°C.

Ejemplo 6 -

- 4-[5-metiliso-
zazolil-3-carbonamidometil]-
bencenosulfonamida, P.f. = 210°C (preparada de cloruro
de ácido 5-metiliso-
zazol-(3)-carboxílico y de hidro-
15. cloruro de 4-aminometil-bencenosulfonamida en piridina),
es transformada en forma análoga al Ejemplo la, con
éster metílico de ácido clorofórmico en el correspon-
diente sulfoniluretano, P.f. = 172°C. De este compues-
20. to, en forma análoga al Ejemplo lb, se obtiene con
N-aminohexametenimina la 4-{4-[5-metiliso-
zazolil-
(3)-carbonamidometil]-bencenosulfonil}-1,1-hexameten-
semicarbazida, P.f. = 180°C, en forma de polvo incoloro
finamente cristalino; y
25. con N-aminomorfolina, se obtiene la 4-{4-[5-metiliso-
zazolil-(3)-carboxamidometil]-bencenosulfonil}-1,1-
(oxidietilen)-semicarbazida, P.f. = 225°C.

Ejemplo 7 -

- 4-{[5-metiliso-
zazolil-(3)-carbonamido]-
etil}-bencenosulfonamida, P.f. = 169-171°C, (prepara-
- 30.



- da de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-(3)-carboxílico y de 4-(α -aminoetil)-bencenosulfonamida en piridina), es transformada, en forma análoga al Ejemplo 1a, con éster metílico de ácido clorofórmico en el correspondiente sulfonilmetiluretano, P.f. = 74°C. De este compuesto, en forma análoga al Ejemplo 1b, con N-aminohexametilénimina se obtiene la 4-{4-{ α -[5-metilisoxazolil-(3)-carbonamido]-etil}-bencenosulfonil}-1,1-hexametilén-semicarbazida, P.f. = 181°C, en forma de polvo incoloro finamente cristalino.
- 5.
- 10.

Ejemplo 8 -

- En forma análoga al Ejemplo 2a, a partir de 4-{ α -[5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido]-propil}-bencenosulfonamida (preparada de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico y de 4-(α -aminopropil)-bencenosulfonamida en piridina, P.f. = 165°C) y de éster metílico de ácido cloróformico, se obtiene el N-[4-{ α -[5-metilisoxazolil-(3)-carbonamido]-propil}-bencenosulfonil]-metiluretano, P.f. = 146-148°C, y de este compuesto, en forma análoga al Ejemplo 2b, con N-aminohexametilénimina se obtiene la 4-[4-{ α -[4-metilisoxazolil-(3)-carboxamido]-propil}-bencenosulfonil]-1,1-hexametilén-semicarbazida, P.f. = 161°C.
- 15.
- 20.

Ejemplo 9 -

- En forma análoga al Ejemplo 2a, a partir de 4-{ β -[4,5-tetrametilénisoxazolil-(3)-carbonamido]-etil}-bencenosulfamida (preparada de cloruro de ácido 4,5-tetrametilénisoxazol-3-carboxílico y de hidrocloreto de 4-(β -aminoetil)-bencenosulfonamida en piridina, P.f. = 175°C) y de éster metílico de ácido
- 25.
- 30.



- 5, clorofórmico, se obtiene el 4- [4- { β - [4,5-tetrametilenisoxazolil-(3)-carboximido] -etil } -bencenosulfonil] -uretano, P.f. = 172°C, y de este compuesto, en forma análoga al Ejemplo 2b, con N-aminohexametilenimina se obtiene la 4- [4- { β - [4,5-tetrametilenisoxazolil-(3)-carboxamido] -etil } -bencenosulfonil] -1,1-hexametilen-semicarbazida, P.f. = 180°C.

Ejemplo 10 -

10. En forma análoga al Ejemplo 2a, a partir de 4- { β - [1,5-dimetilpirazolil-(3)-carboxamido] -etil } -bencenosulfamida (preparada de cloruro de ácido 1,4-dimetilpirazol-3-carboxílico y de hidrocloreuro de 4- (β -aminoetil)-bencenosulfamida en piridina, P.f. = 225°C) y éster metílico de ácido clorofórmico, se obtiene el N- [4- { β - [1,5-dimetilpirazolil-(3)-carboxamido] -etil } -bencenosulfonil] -metiluretano, P.f. = 211°C.
15. y de este compuesto, en forma análoga al Ejemplo 2b, con hexametilenimina se obtiene la 4- [4- { β - [1,5-dimetilpirazolil-(3)-carboxamido] -etil } -bencenosulfonil] -1,1-hexametilen-semicarbazida, P.f. = 186-188°C.
- 20.

Ejemplo 11 -

25. En forma análoga al Ejemplo 2a, a partir de 4- { β - [3-metilisotiazolil-(5)-carboxamido] -etil } -bencenosulfonamida (preparada de cloruro de ácido metilisotiazol-(5)-carboxílico y de hidrocloreuro de 4- (β -aminoetil)-bencenosulfonamida en piridina, P.f. = 190°C) y de éster metílico de ácido clorofórmico se obtiene el N- [4- { β - [3-metilisotiazolil-(5)-carboxamido] -etil } -bencenosulfonil] -metiluretano, P.f. = 161°C,
30. y de este compuesto, en forma análoga al Ejemplo 2b,



4 FEB 1969

con N-aminohexametilenimina se obtiene la 4-[4-(β-5-metilisotiazolil-(5)-carboxamido-7-etil)-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida, P.f. = 171°C.

Ejemplo 12 -

5.

En forma análoga al Ejemplo 2a, a partir de 3-(β-5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido-7-etil)-bencenosulfonamida (preparada de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico y de hidrocioruro de 3-(β-aminoetil)-bencenosulfonamida en piridina,

10.

P.f. = 115°C) y éster metílico de ácido cloroformico, se obtiene el N-[3-(α-5-metilisoxazolil-3-carboxamido-7-etil)-bencenosulfonil]-metiluretano. P.f. = 143°C y de este compuesto, en forma análoga al Ejemplo 2b,

15.

con N-amino-hexametilenimina, se obtiene la 4-[3-(β-5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido-7-etil)-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida. P.f. = 183°C.

20.

Efecto hipoglucemiante de la 4-[4-(β-5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido-7-etil)-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida en comparación 4-(4-tolilsulfonil)-1,1-hexametilen-semicarbazida (Tolazamide) en ratas intactas alimentadas al iniciarse el ensayo:

POOR
QUALITY



Azúcar en la sangre en % del valor de partida

Horas después de la administración	4-[4-{β-[5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido]-etil}-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida				Tolazamide
	dosis mg/kg				
	0,01	0,1	1	10	
1,5	86	57	97	57	
3,0	92	76	100	86	

5. La toxicidad de la sustancia 4-[4-{β-[5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido]-etil}-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida está, en ratas, encima de 10 g/kg del peso del cuerpo, administrados por vía bucal. Para fines terapéuticos, por ejemplo esta sustancia activa es administrada por vía bucal en pastillas o cápsulas, por ejemplo en una dosis de 1 a 10 mg por persona.

Pastillas

10. La sustancia activa reducida a un polvo fino es mezclada muy homogéneamente con los aditivos necesarios y es prensada en pastillas, de modo que cada pastilla contiene las siguientes sustancias:

15. 1 mg de 4-[4-{β-[5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido]-etil}-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida

10 mg de aerosil compositum



20 mg de fécula de maíz
 1 mg de estearato de magnesio
 68 mg de lactosa

Cápsulas de gelatina dura

5. La sustancia activa reducida a un polvo fino es mezclada con los aditivos necesarios y es envasada en cápsulas, de modo que cada cápsula contiene las siguientes sustancias:

10. 1 mg de 4-[4-{β-[5-metilisoxazolil-(3)-carboxamido]-etil}-bencenosulfonil]-1,1-hexametilen-semicarbazida

79 mg de lactosa
 10 mg de fécula de maíz.

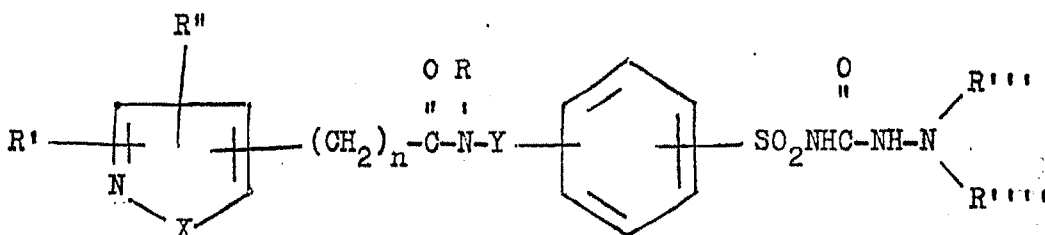
N O T A

15. 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 Alemania nº P 16 70 952.7 de 25 de noviembre de 1967 acogiéndose, 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 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ARILSULFONIL-SEMICARBAZIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

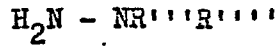
30. 1ª - Procedimiento para la preparación



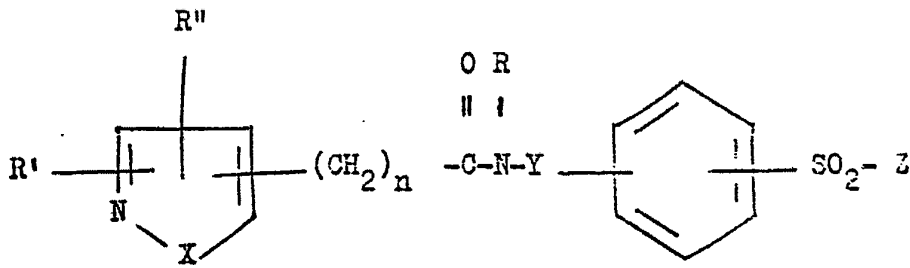
de derivados de arilsulfonil-semicarbazidas, que contienen grupos acilamino heterocíclicos, de fórmula general:



5. en la que R representa hidrógeno o un radical alquilo, R' y R'' hidrógeno, átomos de halógeno, radicales alquilo, radicales arilo, aralquilo o cicloalquilo eventualmente sustituidos por halógeno, grupos alquilo, alcoxi o trifluormetilo, R''' y R'''' conjuntamente con el átomo de nitrógeno por ellos encerrado, restos
10. mono o policíclicos saturados o insaturados conteniendo uno o varios heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y grupos -SO ó -SO₂ eventualmente sustituidos por grupos alquilo, alcoxi, hidroxí u oxo, X un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo
15. de nitrógeno sustituido por un radical arilo o aralquilo que a su vez está eventualmente sustituido por halógeno o un grupo alquilo, alcoxi o trifluormetilo, Y un enlace directo o un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono y n un número
20. de 0 a 4, pudiendo los sustituyentes en el núcleo benzenico estar situados uno con relación a otro en la posición orto o meta, pero preferiblemente en la posición para, caracterizado porque hidrazinas de fórmula general:



en la que R'''' y R''''' se definen como anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos conteniendo grupos acilamino de fórmula general



5. en la que R, R', R'', X, Y y n se definen como anteriormente y Z representa un grupo seleccionado del grupo consistente en $-NH-\overset{O}{\parallel}C-A$ y $-N=C=O$, donde A representa un resto que, en el desarrollo de la reacción, reaccionando con el átomo de hidrógeno enlazado al nitrógeno de la hidrazina
- 10.

$H_2N-NR''''-R'''''$, sale bajo disociación de un compuesto HA, significando A con preferencia un átomo de halógeno, un grupo azido, alcoxi, ariloxi, alquilmercapto, arilmercapto, un grupo amino eventualmente sustituido, un grupo amino ciclico o acilamino.

15.

2ª - Procedimiento para la preparación de derivados de arilsulfonil-semicarbazidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



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

Madrid,

24 FEB 1960

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

GOMEZ ACEBO Y MOJER
S. n. Firmados F. Hernández Ruiz

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long vertical stroke extending downwards.