



f.e. 5-6-75

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

**414984**

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

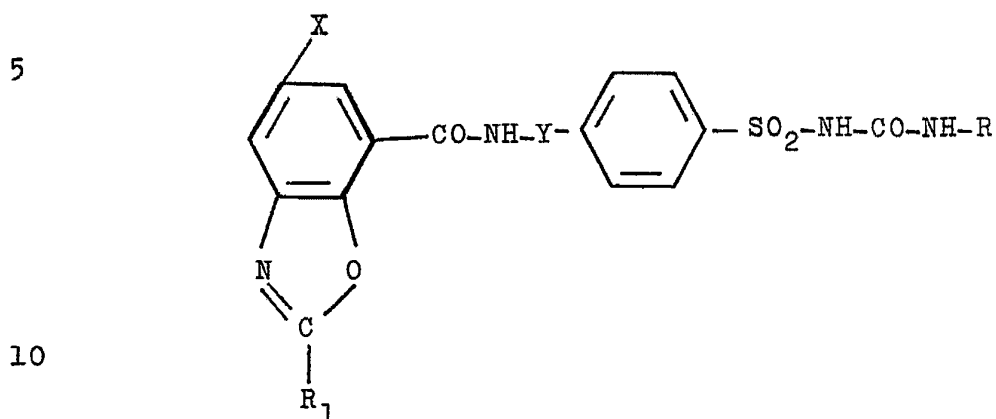
establecida en Frankfurt/Main, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFO-  
NILUREAS" (Clase Internacional C07d)

414984



Objeto del invento son sulfonilureas de  
la fórmula



que como tal sustancia o en forma de sus sales poseen  
propiedades de disminución del azúcar en la sangre y se  
15 caracterizan por una disminución intensa y duradera del  
nivel de azúcar en la sangre.

En la fórmula :  $R_1$  significa hidrógeno,  
metilo, etilo o fenilo;

X significa hidrógeno, cloro, bromo, o metilo;

20 Y significa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$  o preferiblemen  
te  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

R significa alcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloal  
coholo, alcoholcicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, ciclo  
alquenilo, alcoholcicloalquenilo en cada caso con 5 a 9 áto  
25 mos de carbono, ciclohexenilmetilo, clorociclohexilo, biciclo

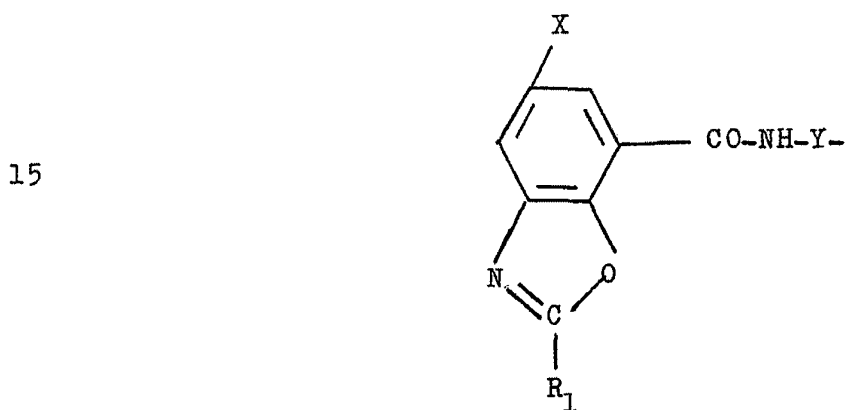
414984



heptenilmetilo, bicicloheptilmetilo, bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nortricyclilo, adamantilo y fenilalco-  
hilo con 1 a 2 átomos de carbono en el alcoholo.

Objeto del invento son además modos de  
5 procedimiento para la preparación de estas sulfonilureas. Estos están caracterizados porque:

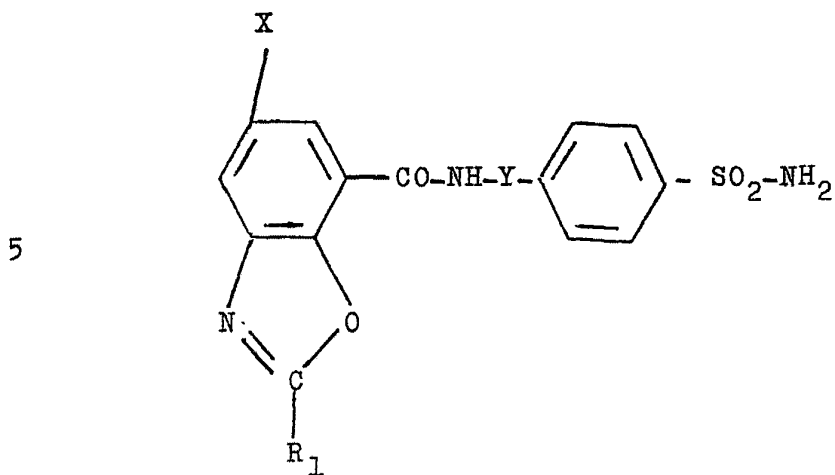
a) se hacen reaccionar bencenosulfonil-ésteres de ácido carbámico, -tiolésteres de ácido carbámico, -ureas, -semicarbazidas o -semicarbazonas sustituidas en posición 4 con el grupo  
10



con una amina  $R-NH_2$  o con una sal de la misma, o se hacen reaccionar sulfonamidas de la fórmula

414984

21 MAY 1973



10

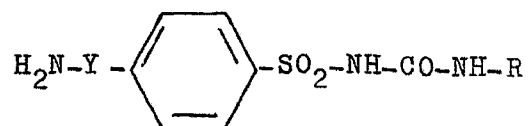
o sus sales con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, tiolésteres de ácido carbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas sustituidas con R; o

15 b) en bencenosulfonil-tioureas adecuadamente sustituidas se reemplaza el átomo de azufre por un átomo de oxígeno;

c) con bencenosulfonil-carbodiimidias adecuadamente sustituidas se hace reaccionar agua por adición,

d) en bencenosulfonilureas de la fórmula

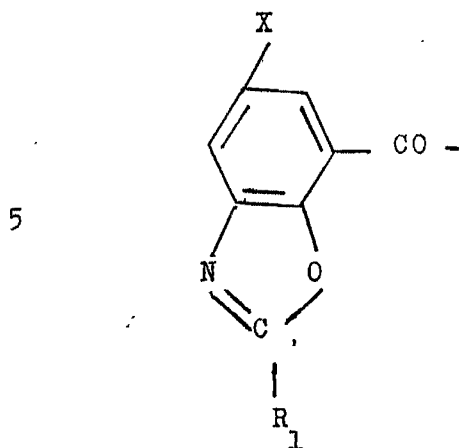
20



25

se introduce por acilación el radical

414984



y los productos de reacción se tratan eventualmente con agentes alcalinos para la formación de sales.

Los citados bencenosulfonil-ésteres de ácido carbámico o -tiolésteres de ácido carbámico pueden tener en el componente alcohólico un radical alcohilo o un radical arilo o incluso un radical heterocíclico. Dado que este radical es separado durante la reacción, su constitución química no tiene ninguna influencia sobre el carácter del producto final y por lo tanto puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Lo mismo ocurre con los ésteres de ácido carbámico sustituidos con R en el átomo de N o los correspondientes tiolésteres de ácido carbámico.

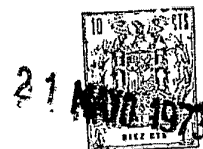
15

20

Como halogenuros de ácido carbámico son apropiados en primer términos los cloruros.

25

414984

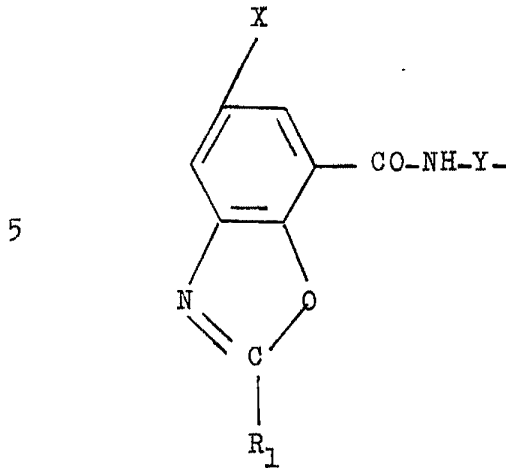


Las bencenosulfonilureas que entran en consideración como sustancias de partida del procedimiento pueden estar sustituidas en el lado de la molécula de urea opuesto al grupo sulfonilo. Dado que estos sustituyentes son separados durante la reacción con aminas, su carácter puede ser hecho variar dentro de amplios límites. Además de bencenosulfonilureas sustituidas por radicales alcohólicos, arílicos, acílicos o heterocíclicos, pueden utilizarse también bencenosulfonilcarbamoilimidazoles y compuestos similares o bis-bencenosulfonilureas, que en uno de los átomos de nitrógeno pueden llevar además otro sustituyente, por ejemplo el grupo metilo. Por ejemplo, pueden tratarse tales bis-(bencenosulfonil)-ureas o también tales N-bencenosulfonil-N'-acil-ureas con aminas sustituidas con R, y calentarse las sales obtenidas a temperaturas elevadas, especialmente a temperaturas por encima de 100°C.

Además de ello es posible partir de ureas sustituidas con R, o de las ureas sustituidas con R que en el átomo de nitrógeno libre están sustituidas además una vez o especialmente dos veces, y luego hacer reaccionar a éstas con bencenosulfonamidas sustituidas en posición 4 con

25

28.4.73



Como tales sustancias de partida entran en consideración, por ejemplo, N-ciclohexilurea, las correspondientes N'-acetil-, N'-nitro, N'-ciclohexil-, N',N'-difenil- (pudiendo los dos radicales fenilo estar también sustituidos así como estar unidos entre sí directamente o también a través de un miembro de puente tal como  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  ó  $-\text{S}-$ ), N'-metil- N'-fenil-N',N'-diciclohexilureas así como ciclohexil-carbamoil-imidazoles, -pirazoles o -triazoles, así como también aquellos de los compuestos citados que en lugar del ciclohexilo llevan otro sustituyente que se encuentra dentro del margen de la definición de R.

15

20

La operación de reemplazar el átomo de azufre en la agrupación de urea de bencenosulfoniltioureas adecuadamente sustituidas por un átomo de oxígeno

25

414984

21



puede llevarse a cabo de modo conocido, por ejemplo con ayuda de óxidos o sales de metales pesados o también utilizando agentes oxidantes, tales como peróxido de hidrógeno, ácido nitroso o permanganatos.

5 Las bencenosulfonilcarbodiimidias pueden ser transformadas en sulfonilureas, reaccionando agua por adición, convenientemente en un disolvente miscible con agua. que por su parte no reacciona con carbodiimidias, por ejemplo en dioxano, dimetilformamida o tetrahidrofurano. Las sulfonilcarbodiimidias pueden obtenerse de las  
10 más diferentes maneras, por ejemplo con ayuda de dicitclohexilcarbodiimida en solución en dioxano, a partir de las correspondientes sulfoniltioureas.

Las formas de realización del procedimiento según el invento pueden ser hechas variar ampliamente  
15 en general en lo que se refiere a las condiciones de reacción y pueden ser acomodadas a las correspondientes circunstancias. Por ejemplo, las reacciones se pueden llevar a cabo en ausencia o en presencia de disolventes, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.  
20

Dependiendo del carácter de las sustancias de partida, uno u otro de los modos de procedimiento descritos puede proporcionar en casos aislados una benceno sulfonilurea individual deseada sólo con pequeños rendimientos o puede no ser apropiado para la síntesis de la  
25

29.4.73



5 misma. En tales casos, que aparecen de modo relativamente raro, no plantea al técnico en la materia ninguna dificultad el sintetizar el producto deseado por otro de los modos de procedimiento que se han descrito.

10 El efecto de disminución del azúcar en la sangre de las bencenosulfonilureas descritas puede ser comprobado alimentándolas en estado suspendido en engrudo de almidón, en dosis de 10 mg/kg, a conejos alimentados de modo normal, y determinando el índice de azúcar en la sangre de acuerdo con el conocido método de Hagedorn - Jensen o mediante un autoanalizador durante un espacio de tiempo más largo.

15

Tabla.

Disminución del azúcar en la sangre en el conejo en % después de administración de 10 mg/kg de N-[4-(β-(5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido)-etil)-bencenosulfonil]-N'-4-metil-ciclohexil-urea p.o. después de .... horas.

20

3	6	24	48	72	96
30	35	38		12	0

29.4.73

414984



Las bencenosulfonilureas descritas deben servir preferiblemente para la producción de preparados susceptibles de ser administrados por vía oral con actividad de disminución del azúcar en la sangre para efectuar el tratamiento de la Diabetes mellitus, y pueden ser administradas como tales o en forma de sus sales o bien en presencia de sustancias que conduzcan a una formación de sales. Para la formación de sales se pueden utilizar, por ejemplo, agentes alcalinos tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

En calidad de preparados medicinales entran en consideración de modo preferible tabletas, las cuales además de los productos del procedimiento contienen las sustancias excipientes y auxiliares usuales tales como talco, almidón, lactosa, tragacanto o estearato de magnesio.

Un preparado que contiene las bencenosulfonilureas descritas en calidad de sustancia activa, por ejemplo una tableta o un polvo, con o sin aditivos, es llevado convenientemente a una forma dosificada apropiadamente. Como dosis se ha de escoger en tal caso una que esté ajustada a la actividad de la bencenosulfonilurea utilizada y al efecto deseado. Convenientemente la dosificación por cada unidad es de aproximadamente 0,5 a 100 mg,

29.4.73



preferiblemente de 2 a 10 mg, pero también pueden utilizarse unidades de dosificación superiores o inferiores a estos valores, que eventualmente antes de la aplicación han de ser divididas o multiplicadas.

5 Los siguientes Ejemplos muestran algunas de las numerosas variantes de procedimiento que pueden utilizarse para la síntesis de las sulfonilureas de acuerdo con el invento. Sin embargo, no deben constituir ninguna limitación del objeto del invento.

10

Ejemplo 1.

N- $\overline{4}$ -( $\beta$ - $\leftarrow$ 5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido) $\overline{7}$ -etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-urea.

15

7,86 g de 4-( $\beta$ - $\leftarrow$ 5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido) $\overline{7}$ -etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 233- 234°C), 5,52 g de carbonato de potasio y 150 ml. de acetona son puestos en ebullición bajo agitación y reflujo durante 6 horas. A continuación se añaden gota a gota 2,5 g de ciclohexilisocianato y se agita ulteriormente durante 8 horas a la temperatura de ebullición. Después de reposar durante la noche se filtra con succión y se trata el producto cristalizado obtenido con ácido clorhídrico diluido. Se obtiene un producto bruto de N- $\overline{4}$ -( $\beta$ - $\leftarrow$ 5-cloro-2-metil-benzoxazol-

20

25

29.4.73

414984

21



-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-  
 urea, que se filtra con succión y se purifica disol-  
 viendo en solución diluida de NaHCO<sub>3</sub>, filtrando la so-  
 lución y precipitando de nuevo con ácido clorhídrico  
 5 diluido. El producto cristalizado obtenido de  
 N-4-(β-5 cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-  
 -etil)-bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-urea es filtrado  
 con succión, lavado con acetona y secado. P. de f.  
 195 a 197°C.

10 A partir de 4-(β-5-cloro-2-metil-ben-  
 zoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonamida, del  
 modo arriba descrito, utilizando:

a) 4-metil-ciclohexilisocianato (trans)  
 se obtiene la N-4-(β-5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-  
 15 -carboxamido>-etil)-bencenosulfonil7-N'-4-metilciclo  
 hexilurea (trans), p. de f. 174 a 176°C (en metanol).

b) (n)-butilisocianato se obtiene la  
 N-4-(β-5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-  
 -etil)-bencenosulfonil7-N'-(n)-butilurea, p. de f.  
 20 108°C.

c) 3-ciclohexenilisocianato se obtiene  
 la N-4-(β-5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>  
 -etil)-bencenosulfonil7-N'-Δ3-ciclohexenil-urea,  
 p. de f. 197 a 199°C (en metanol).

25 d) cicloheptilisocianato se obtiene la

29.4.73



N-[4-(β-<5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]7-N'-cicloheptil-urea, p. de f.  
169 a 171°C (en metanol).

5 e) ciclopentilisocianato se obtiene la  
N-[4-(β-<5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]7-N'-ciclopentil-urea, p. de f.  
200 a 202°C (en metanol).

10 f) 2,5-endoetilenciclohexilisocianato  
se obtiene la N-[4-(β-<5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-  
-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(2,5-endoetil  
enciclohexil)-urea, p. de f. 160 a 162°C.

15 g) β-feniletilisocianato se obtiene la  
N-[4-(β-<5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]7-N'-β-fenil-etil-urea, p. de  
f. 132 a 134°C.

h) propilisocianato se obtiene la N-  
-[4-(β-<5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)bencenosulfonil]7-N'-propilurea de p. de f.  
186 a 188°C (en metanol)

20 i) 4-etil-ciclohexilisocianato se ob-  
tiene la N-[4-(β-<5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carbo  
xamido>-etil)-bencenosulfonil]7-N'-(4-etil-ciclohexil)  
-urea de p. de f. 191 a 193°C (en metanol).

25 k) 4-clorociclohexilisocianato se ob-  
tiene la N-[4-(β-<5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carbo

29.4.73

414984

21



xamido > -etil)-bencenosulfonil-7-N'-(4-clorociclohexil)-  
-urea de p. de f. 167 a 169°C (en metanol)

5 La 4-(β- < 5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-  
-carboxamido > -etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 233  
a 234°C) citada en los ejemplos arriba especificados  
puede obtenerse por ejemplo mediante reacción de  
4-(β-amino-etil)bencenosulfonamida y ácido 5-cloro-2-  
-metil-benzoxazol-7-carboxílico (p. de f. 287 a 288°C)  
10 haciendo reaccionar a éste en forma de anhídrido mixto,  
de manera de por sí conocida, con la amina.

h) A partir de 4-(β- < 2,5-dimetil-benzo  
xazol-7-carboxamido > -etil)-bencenosulfonamida (p. de  
f. 236 a 238°C) se obtiene de la manera descrita, uti-  
lizando ciclohexilisocianato, la N- < 4-(β- < 2,5-dimetil-  
15 -benzoxazol-7-carboxamido > -etil)-bencenosulfonil-7-N'-  
-ciclohexil-urea (p. de f. 221 a 223°C (en isopropanol/  
dioxano)).

La sulfonamida citada puede obtenerse ha-  
ciendo reaccionar por ejemplo ácido 2,5-dimetil-benzoxa  
20 zol-7-carboxílico (p. de f. 253 a 256°C) en forma de  
anhídrido mixto, de manera de por sí conocida, con β-  
-aminoetil-bencenosulfonamida.

A partir de 4-(β- < 2-metil-benzoxazol-7-  
-carboxamido > -etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 200 a  
25 202°C), utilizando

29.4.73



i) ciclohexilisocianato se obtiene la N-[4-( $\beta$ -<2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)ben-  
cenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea, p. de f. 188 a 190°C.

5 j) 4-metilciclohexil-isocianato (trans) se obtiene la N-[4-( $\beta$ -<2-metil-benzoxazol-7-carboxa-  
mido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-4-metil-ciclohexil-  
-urea (trans) p. de f. 205 a 207°C.

10 La 4-( $\beta$ -<2-metil-benzoxazol-7-carboxami-  
do>-etil)-benceno-sulfonamida (p. de f. 200 a 202°C.)  
puede obtenerse, entre otras maneras, haciendo reaccio-  
nar ácido 2-metil-benzoxazol-7-carboxílico (p. de f.  
245°C) en forma de un anhídrido mixto con 4-( $\beta$ -aminoetil)  
-bencenosulfonamida.

15

Ejemplo 2.

N-[4-( $\beta$ -<2-etil-5-cloro-benzoxazol-7-carboxamido>-etil-  
-bencenosulfonil]-N'-ciclohexil-urea.

20

De modo análogo al Ejemplo 1, utilizando  
4-( $\beta$ -<2-etil-5-cloro-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)  
bencenosulfonamida (p. de f. 214 hasta 216°C) y ciclo-  
hexilisocianato se obtiene la N-[4-( $\beta$ -<2-etil-5-cloro-  
-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil]-N'-  
-ciclohexil-urea de p. de f. 190 a 192°C (en metanol).

25

La sulfonamida utilizada se obtiene, en-

414984

21



5 tre otras maneras a partir de 4-( $\beta$ -aminoetil)-benceno sulfonamida y ácido 2-etil-5-cloro-benzoxazol-7-carboxílico (p. de f. 235 a 238°C), haciendo reaccionar a éste en forma de anhídrido mixto, de manera de por sí conocida, con la amina.

De manera análoga, a partir de 4-( $\beta$ -<2-etil-5-cloro-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonamida y 4-metilciclohexilisocianato (trans) se obtiene la N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -<2-etil-5-cloro-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-4-metil-ciclohexil-urea (trans), p. de f. 176,5 a 178,5°C (en acetato de etilo).

10

Ejemplo 3.

15 N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -<5-cloro-2-fenil-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-4-metil-ciclohexil-urea.

Análogamente al Ejemplo 1, utilizando 4-( $\beta$ -<5-cloro-2-fenil-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonamida (p. de f. 314 a 316°C) y 4-metil-ciclohexil-isocianato (trans) se obtiene la N- $\overline{4}$ -( $\beta$ -<5-cloro-2-fenil-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-4-metil-ciclohexil-urea (trans), p. de f. 242.a 244°C.

20

La sulfonamida utilizada se obtiene del modo descrito a partir de 4-( $\beta$ -aminoetil)-bence

25

29.4.73

nosulfonamida y ácido 5-cloro-2-fenil-benzoxazol-  
-carboxílico (p. de f. 300 a 302°C).

Ejemplo 4.

5 N-4-(~~β~~-<2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-  
-bencenosulfonil7-N'-ciclohexilmetil-urea.

---

3,6 g de 4-(~~β~~ -< 2-metil-benzoxazol-  
-7-carboxamido> -etil)-bencenosulfonamida (p. de f.  
10 200 a 202°C) y 2,76 g de carbonato de potasio son puestas  
en ebullición con 100 ml de acetona, y añadiendo  
subsiguientemente gota a gota ciclohexil-metil-isotio  
cianato y continuando la puesta en ebullición durante  
8 horas son transformados en la sal potásica de la  
15 N-4-(~~β~~ -< 2-metil-benzoxazol-7-carboxamido> -etil)-  
bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-metil-tiourea. La  
N-4-(~~β~~ -< 2-metil-benzoxazol-7-carboxamido> -etil)-  
bencenosulfonil7-N'-ciclohexil-metil-tiourea obtenida  
mezclando con ácido clorhídrico diluido, después de fil-  
20 trar con succión la sal potásica, funde, después de la  
recristalización en metanol a 178 hasta 180°C.

2,3 g de la tiourea así obtenida son  
suspendidos en 250 ml de acetona. Se enfría a 10°C  
y se mezcla gota a gota con una solución de 0,4 g de  
25 NaNO<sub>2</sub> en 10 ml de agua. La solución obtenida es mezclada

29.4.73

414984 21



con 12 ml de ácido acético 5 N. Después de agitar durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo, se filtra. El producto filtrado es concentrado hasta 1/3 de su volumen y es mezclado con agua. El precipitado separado es disuelto y precipitado de nuevo disolviendo en solución de bicarbonato de sodio, filtrando y acidificando, para efectuar la purificación.

5 La N- $\overline{4}$ -( $\beta$  - < 2-metil-benzoxazol-7-carboxamido > -etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-ciclohexil-  
10 -metil-urea obtenida funde, después de la recristalización en metanol, a 160 hasta 162°C.

De manera análoga, a partir de la N- $\overline{4}$ -( $\beta$  - < 2-metil-benzoxazol-7-carboxamido > -etil)-  
15 -bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilen-ciclohexil-metil-tiourea (p. de f. 186 a 188°C en metanol), se obtiene la N- $\overline{4}$ -( $\beta$  - < 2-metil-benzoxazol-7-carboxamido > -etil)-  
20 -bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-(2,5-endometilén-ciclohexil)-metil-urea de p. de f. 188 a 190°C en metanol.

20 Ejemplo 5.

N- $\overline{4}$ -( $\beta$  - < 5-cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido > -etil)-bencenosulfonil- $\overline{7}$ -N'-4-metil-ciclohexil-urea  
(trans)

25 5,3 g de N- $\overline{4}$ -( $\beta$  - < 5-cloro-2-metil-

29.4.73

414984



-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-bencenosulfonil]-metil-  
 uretano (preparado a partir de la correspondiente sulfo-  
 namida con cloroformiato de metilo, p. de f. 136 a 138°C),  
 15 150 ml de dioxano y 1,4 g de 4-metil-ciclohexilamina  
 (trans) son calentados a ebullición bajo reflujo duran-  
 te una hora. Se concentra en vacío y el residuo obteni-  
 do se recoge en bicarbonato de sodio acuoso muy diluido  
 y se filtra. Por precipitación con ácido clorhídrico se  
 obtiene a partir del producto filtrado la N-[4-(β- <5-  
 10 -cloro-2-metil-benzoxazol-7-carboxamido>-etil)-benceno-  
 sulfonil]-N'-4-metil-ciclohexil-urea (trans) bruta. La  
 sustancia funde a 174 hasta 176°C después de la recrís-  
 talización en metanol.

De manera análoga, se obtienen:

15 N-[4-(β- <5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido> -  
 -etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclooctilurea de p. de f.  
 125 a 127°C (en metanol).  
 N-[4-(β- <5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido> -  
 -etil)-bencenosulfonil]-N'-(4-isopropilciclohexil)-urea  
 20 de p. de f. 200 a 202°C (en metanol/dioxano).  
 N-[4-(β- <5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido> -  
 -etil)-bencenosulfonil]-N'-ciclohexilmetilurea de p. de  
 f. 207 a 209°C (en metanol/dioxano).  
 25 N-[4-(β- <5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido> -  
 -etil)-bencenosulfonil]-N'-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-

414984



-urea de p. de f. 162 a 164°C (en metanol).

N- $\beta$ -[4-( $\beta$ -<5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]-N'-(biciclo[2.2.1]hept-2-il-me-  
-til)-urea de p. de f. 196 a 198°C (en metanol).

5 N- $\beta$ -[4-( $\beta$ -<5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]-N'-(3-etilciclopentil)-urea de  
p. de f. 141 a 143°C (en metanol).

N- $\beta$ -[4-( $\beta$ -<5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]-N'-(ciclohex-3-enilmetil)-urea  
10 de p. de f. 194 a 196°C (en metanol/dioxano).

N- $\beta$ -[4-( $\beta$ -<5-cloro-2-metilbenzoxazol-7-carboxamido>-  
-etil)-bencenosulfonil]-N'-nortricyclilurea de p. de f.  
164 a 166°C (en metanol(dioxano)).

La presente solicitud, que corresponde a  
15 la presentada en la República Federal Alemana, el día  
26 de Mayo de 1.972, bajo el número P 22 25 544.3, se  
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-  
tatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

29-6-73

- 20 -

414984



5

REIVINDICACIONES

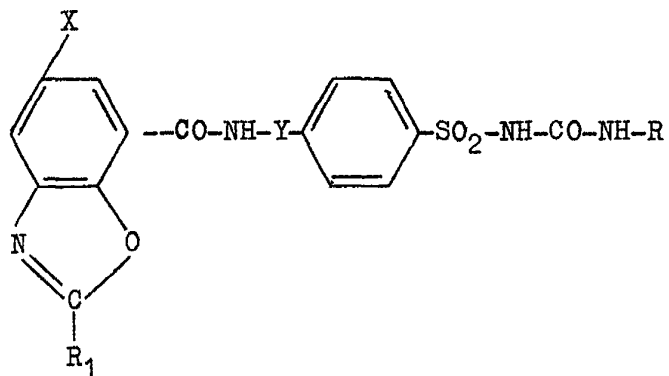
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de sulfonilureas de la fórmula

20



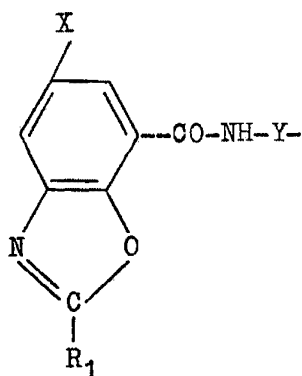
29-6-73

414984



en la cual  $R_1$  significa hidrógeno, metilo, etilo o fe-  
 nilo; X significa hidrógeno, cloro, bromo o metilo; Y  
 significa  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  o preferible-  
 mente  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; R significa alcoholo con 3 a 6 átomos  
 5 de carbono, cicloalcoholo, alcoholcicloalcoholo, ciclo-  
 alcoholalcoholo, cicloalquenilo, alcoholcicloalquenilo  
 en cada caso con 5 a 9 átomos de carbono, ciclohexenil-  
 metilo, clorociclohexilo, bicicloheptenilmetilo, bici-  
 cloheptilmetilo, bicicloheptenilo, bicicloheptilo, nor  
 10 triciclilo, adamantilo y fenilalcoholo con 1 a 2 áto-  
 mos de carbono en el alcoholo, y sus sales, caracteri-  
 zado porque a) se hacen reaccionar bencenosulfonil-és-  
 teres de ácido carbámico, -tiolésteres de ácido carbá-  
 mico, -ureas, -semicarbazidas o -semicarbazonas susti-  
 15 tuídas en posición 4 con el grupo

20



25

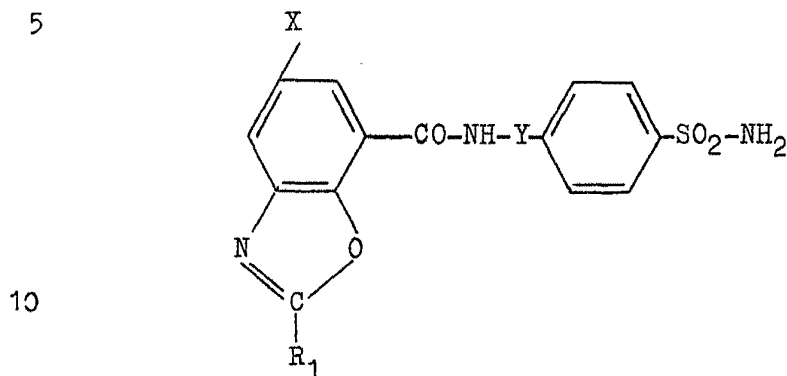
29-6-73

- 22 -

414984

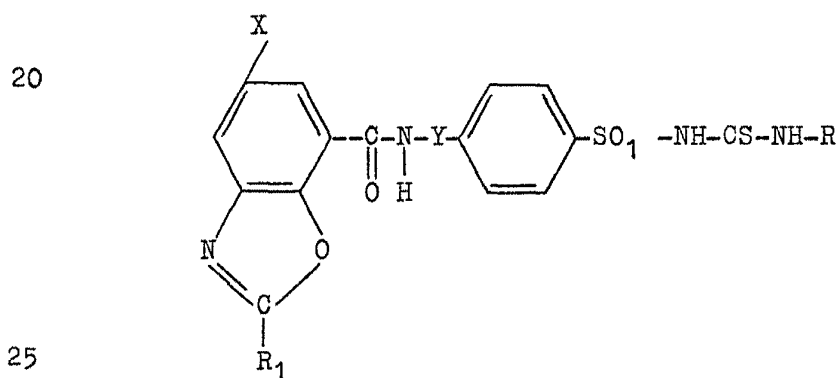


con una amina R-NH<sub>2</sub> o con una de sus sales, o se hacen reaccionar sulfonamidas de la fórmula



o sus sales con isocianatos, ésteres de ácido carbámico, tiolésteres de ácido carbámico, halogenuros de ácido carbámico o ureas sustituidas con R; o b) en bencenosulfoniltiureas adecuadamente sustituidas

15



29-6-73

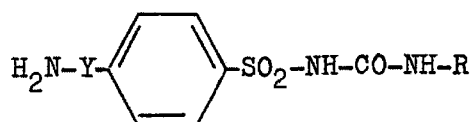
- 23 -

414984



se reemplaza el átomo de azufre por un átomo de oxígeno;  
c) se hace reaccionar por adición agua con bencenosulfo-  
nil-carbodiimidias adecuadamente sustituidas; d) en bence-  
nosulfonilureas de la fórmula

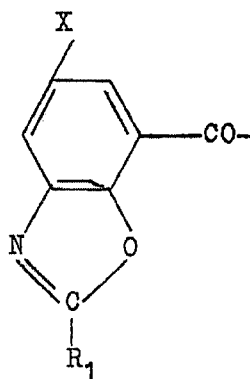
5



10

se introduce por acilación el radical

15



20

y los productos de reacción se tratan eventualmente con  
agentes alcalinos para la formación de sales.

25

414984



1975

2ª.- Procedimiento para la preparación de sulfonilureas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

5

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

Madrid, - 7 MAR. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder.

26-2-75  
VGD.