



PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de : S. J. RING, A.G. sociedad alemana, domiciliada en
Berlín, Muellerstrasse 170/172. -----

por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LAS
SULFAMIDAS". -----

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a derivados valiosos de las
sulfamidas y a un método para fabricarlos.

Han resultado ser agentes terapéuticos particularmente
valiosos los compuestos del tipo de las sulfamidas como se
5 describen, por ejemplo, en las patentes alemanas Nº 608.537,
610.320, 638.701, Patentes francesas Nos. 812.053, 820.546,
Patentes inglesas Nos. 482.576 y 462.765, Patentes suizas
Nos. 192.699 y 192.700, Patentes de los EE. UU. Nos.
2.111.768 y 2.111.913 y otras; compárense tambien las pu-
10 blicaciones de Fournau, Tréfouel, Nitti y Bovet, Comptes



Rendus Soc. Biol. 1936, Vol. 122, Páginas 258-259;
 Tréfouel, Nitti y Bovet, Annales de l'Institut Pasteur,
 Vol. 58, Páginas 30-47 (1937); Buttle, Gray y Stephenson,
 Lancet del 6.6.36, páginas 1286-1290; Mayer, Oechslin,

5 Comptes Rendus, Vol. 205, páginas 181-182 (1937);
 Goissedet, , Despois y Mayer, Comptes Rendus Soc. Biol.
 1936, Vol 121, Páginas 1082-1084 y otras. Todos estos com-
 puestos contienen un grupo sulfamido $-SO_2NH_2$ enlazando a un
 residuo aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico.

10 Compuestos muy activos de esta clase de sustancias contie-
 nen en posición p- para el grupo sulfamido un grupo amino o
 uno convertible en éste. De entre los compuestos mas conoci-
 dos de este tipo, mencionaremos la amida del ácido p-sulfa-
 nílico $NH_2.C_6H_4.SO_2NH_2$ y los colorantes derivados de la mis-
 15 ma del tipo del 4-sulfoamido-2'.4'-diaminoazobenceno

$(NH_2)_2C_6H_3.N=N.C_6H_4SO_2NH_2$. En compuestos de este género
 tambien los grupos aminogenos enlazados nuclealmente pueden
 reemplazarse con substituyentes adecuados, por ejemplo, con
 residuos de acilo, o bien con residuos carboxi-alcoilos, con
 20 residuos de carbohidrato, con radicales del bencilo y análogos
 Una serie completa de compuestos del tipo reseñado es difícil-
 mente soluble o insoluble en agua, de modo, que su adminis-
 tración presenta dificultades.

De acuerdo con la presente invención se producen deriva-
 25 dos particularmente valiosos en compuestos de esta especie,
 si en ellos se sustituye un átomo de hidrógeno en el grupo
 sulfamido por un residuo de acilo. Los compuestos así obte-
 nidos de acuerdo con la invención, corresponden a la siguien-
 te fórmula:



en la cual R indica un residuo aromático, heterocíclico o
 aromático-heterocíclico conteniendo como mínimo, un grupo



amino fijado en el núcleo o en un grupo convertible en tal, mientras que X indica un residuo de acilo.

De acuerdo con la invención, mediante la introducción de semejante residuo de acilo en el grupo sulfamido, el átomo de hidrógeno, presente todavía en el mismo, se hace reemplazable por metal. Por el reemplazo de este átomo de hidrógeno sustituyéndolo con un metal alcalino, es posible convertir compuestos de la clase de sustancias arriba mencionadas, que, de lo contrario serían insolubles, en compuestos fácilmente solubles en agua con reacción neutra. Merced a ello, se hace posible el empleo de todos los compuestos, conforme a la invención, no solo como tales, sino también en la forma de sus sales acuo-solubles en soluciones acuosas y su administración, v.g. para inyecciones intravenosas o subcutáneas, lo que garantiza un efecto más rápido. Además existe el hecho, de que la actividad terapéutica de dichas sustancias, no se reduce por la reacción especificada, sino que en muchos casos resulta aun aumentada.

Aunque alguno de los compuestos ya conocidos del tipo sulfamido, son capaces de formar sales solubles en agua, por ejemplo, el hidrocioruro de la p-aminobenceno-sulfamida hidrociorida, las sales obtenidas de acuerdo con la presente invención, se distinguen de las conocidas, por el hecho de que éstas, no se disuelven con reacción neutra, luego no son aplicables para inyecciones.

En la preparación de los compuestos a tenor de la presente invención, se procede del modo ya conocido por los expertos. Esencialmente, pueden distinguirse dos grupos principales de métodos productivos, a saber:

- 1) Aquellos en que se forma previamente el residuo $R.SO_2NH-$ y luego se introduce el grupo acilo.
- 2) Aquellos en que se forma previamente el residuo $-NH.X$ y se introduce luego el residuo $R.SO_2-$.



Al grupo previamente mencionado corresponde el método mas sencillo, o sea los métodos de acilación ya conocidos, v.g., por medio de los ácidos anhídridos, cloruros de acilo, acetonas y similares. Si el residuo R de la fórmula arriba mencionada, contiene además, un grupo amino, la acilación deberá naturalmente efectuarse de tal modo que conjuntamente con la acilación del grupo amino, tenga lugar la acilación del grupo sulfamido, es decir, que en general se empleará un exceso de agente de acilación. Si es necesario, del grupo amino enlazado nuclearamente, se podrá separar nuevamente el grupo acilo, por hidrolisis parcial.

Es indudable, que se puede recurrir tambien a métodos de acilación, en los que desde el comienzo, tiene lugar únicamente, la acilación del grupo sulfamido, quedando invariable el grupo amino fijado al núcleo, de modo que, por ejemplo, se permite al agente acilante reaccionar sobre el compuesto de plata de la sulfamida. Este grupo de procedimientos, comprende tambien todos los procesos en los cuales se emplean como materia inicial, sulfamidas aciladas, en cuyos procesos, el grupo amino fijado en el núcleo, se produce antes de la obtención del grupo sulfamido acilado. Comprende por lo tanto esencialmente, procedimientos de dos fases, en los cuales, de hecho, las sulfamidas que contienen un grupo convertible al grupo amido, se acilan primero y luego se produce el grupo amido, fijado nuclearamente; como ejemplo, mencionaremos la acilación de la p-nitro-benceno-sulfamida con la reducción subsiguiente del grupo nitro al grupo de amino. En lugar del grupo nitro, podrá estar presente, cualquier otro de los grupos convertidos al grupo amino, por ejemplo, los grupos nitroso, azo, azoxi, hidrazo y similares, que por reducción se convierten al grupo amino, el halógeno que por tratamiento con amoniaco, convenientemente en presencia de catalizadores da el grupo amino, los grupos acilaminos y azo-metinos, que pueden hidrolizarse al aminógeno, o bien una amina ácida, así como un grupo hidrácido convertible al grupo amino por las reacciones degradantes de Hoffmann, Curtius o similares, y otros.



A este grupo de procedimientos de elaboración, pertenece también, el proceso, en el cual, el grupo amino fijado nuclearmente antes de la acilación, es convertido en un grupo acilamino, más fácilmente reducible al grupo amido, de lo que sucede con el grupo de la sulfamida acilada; tales grupos son por ejemplo, el carbometoxi, el carbobenciloxi y otros grupos como se mencionan, por ejemplo, en la patente alemana nº 556.798. Estos pueden, por tratamiento reductivo o por hidrólisis separarse fácilmente de nuevo sin que por ello quede influenciado el grupo de la sulfamida acilada. También el método de la bencilación del grupo amino podrá emplearse con ventaja para este tipo de reacción.

La obtención de grupos amino unidos al núcleo por separación de los substituyentes o por transformación de otros grupos transformables en dichos grupos (grupos nitro, azo, halogen y análogos) es solamente indispensable cuando se considere necesaria sobre la base de las respectivas investigaciones, por ejemplo, investigaciones efectuadas sobre animales. Es así por ejemplo necesaria con las halogensulfonacilamidas tales como la p-cloro ó p-bromosulfonacetamida, por que tal como se ha establecido por ensayos, estas combinaciones, son por sí mismas inactivas y con ellas solamente se obtienen combinaciones activas transformándolas en las correspondientes p-amino-sulfonacilamidas.

Al referido grupo de procedimientos de elaboración pertenecen por último también, los métodos a tenor de los cuales los compuestos de amino-sulfamida inicialmente aromáticos, heterocíclicos o aromáticos-heterocíclicos se acilan al grupo de la sulfamida, diazotando luego el grupo amino combinado al núcleo, libre o liberado de nuevo, y el compuesto diazoico obtenido se copula de la manera ya conocida, correspondiente por ejemplo a las normas de las patentes alemanas Nos. 607.537, 610.320 y otras, con bases aromáticas, heterocíclicas o aromático-heterocíclicas susceptibles de copulación. Se obtienen por esta vía, compuestos azóicos acilados en el grupo de la sulfamida, que por una parte contienen un grupo amino nuclear enlazado y por otra parte un grupo de sulfamida acilada, que consti-



tuyen igualmente valiosos agentes terapéuticos. Desde luego, que para la producción de semejantes compuestos azoicos podrá recurrirse asimismo a otros métodos de elaboración conocidos por sí, como se mencionan en las patentes arriba especificadas. Así por ejemplo, un compuesto nitro aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico conteniendo un átomo de nitrógeno básico de enlace nuclear, podrá condensarse de la manera consabida al compuesto azóico. Es igualmente posible reducir compuestos azoxi, apropiados, a los compuestos azoicos o deshidrogenar los correspondientemente constituidos compuestos hidrazoicos para convertirlos en azoicos.

Al segundo grupo de procedimientos elaborativos, pertenecen todos los métodos mediante los cuales los ácidos sulfónicos o sus derivados, que contengan un grupo amino de enlace nuclear o un grupo convertible al mismo, en primer lugar sus halogenuros, en particular los sulfo-cloruros, se hacen reaccionar de forma acostumbrada con las correspondientes amidas ácidas en la presencia o ausencia de agentes condensadores y o catalizadores así como, de ser necesario, del grupo amino de enlace nuclear producido. En lugar de las amidas ácidas, es igualmente factible, emplear, aunque con menor conveniencia, sus compuestos metálicos, por ejemplo los de plata o sus análogos. Es también posible, dar lugar a que sales adecuadas de los ácidos sulfónicos como son las sales alcalinas o de tierras alcalinas, reaccionen con la amida ácida, en cuyo caso la elaboración se realiza en presencia de agentes capaces de formar intermediariamente a partir de sulfonatos-anhidridos o cloruros que entonces entran en reacción con la amida ácida. Tales agentes, son por ejemplo, el cloruro de sulfurilo o los cloruros de los mismos ácidos sulfónicos empleados.

A este grupo de procedimientos fabriles, pertenece también, la interacción de ácidos sulfínicos o de sus sales que contengan un halógeno fijado al nitrógeno.



Naturalmente, existen otros métodos conocidos para preparar los compuestos a tenor de esta invención, como se describen, por ejemplo en las patentes mencionadas precedentemente o en las citas bibliográficas. La característica esencial de esta invención consiste, sin embargo, en la producción de compuestos de la fórmula general $R.SO_2.NH.X$.

Como materiales iniciales particularmente convenientes para las reacciones, a tenor de la presente invención, se han revelado las siguientes sustancias:

- 10 p-aminobenceno-sulfamida
- p-bencilaminobenceno-sulfamida
- p-aminobenceno-sulfamido-benceno-m y
- p-sulfamidas

así como sus derivados acilamínicos o sulfocloruros, los colorantes azóicos del tipo 4-sulfamido-2'.4'-diamino-1.1'azobenceno, los glucósidos de la p-aminobenceno-sulfamida y otros que se citan en las patentes y descripciones aducidas precedentemente y en las solicitudes de patentes alemanas Sch.110 188 IVa / 12 p. cursada el 15 de Junio de 1936 y Sch. 112 970 IVa/12 q. presenta -
20 da el 1 de Junio de 1937.

Por la interacción, o sea, doble descomposición de los compuestos de acuerdo con la invención, acilados en el grupo sulfamido, con óxidos metálicos, hidróxidos o carbonatos y sus análogos, se obtienen los compuestos metálicos correspondientes. En esta forma, es fácil preparar los compuestos alcalinos tratando los nuevos, con la cantidad calculada de solución de hidróxido alcalino o carbonato de sodio hasta reacción neutra y si es necesario, separando la sal alcalina o precipitándola mediante la adición de solventes orgánicos miscibles con agua. Desde luego,
30 las sales pueden aislarse de sus soluciones, evaporando sencillamente éstas últimas, hasta sequedad.



No obstante, es posible producir otros compuestos metálicos, cual los de tierras alcalinas, oro, cobre, mercurio, plata, aluminio, magnesio y compuestos similares que son asimismo de gran importancia práctica. Para la obtención de estas sales, es especialmente conveniente el conocido método de la doble reacción, con arreglo al cual, por ejemplo, las tierras con sales alcalino-metálicas de las sulfamidas aciladas, se hacen reaccionar con sulfatos solubles de metales pesados. De este modo, el sulfato insoluble de tierras alcalinas se precipita, mientras que la sal soluble de metal pesado de la sulfamida acilada permanece en solución y se aísla de la misma. También bases orgánicas, v.g. las alcoilo-aminas, las alcanol-aminas, tales como son las etanol-aminas, la piridina, la anilina, la 1-fenilo-2.3-dimetilo-4-dimetilamino-5-pirazolona, la quinina y otras, se prestan para la formación de sales.

Tanto los compuestos de sulfamida acilada de la fórmula $R \cdot SO_2 \cdot NH \cdot X$ como sus derivados metálicos y otros, van destinados a encontrar aplicación, no solamente como agentes terapéuticos, sino también en concepto de productos intermediarios para la preparación de sustancias farmacéuticas y técnicamente valiosas, por ejemplo, para la fabricación de agentes protectivos de las plantas y similares.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla sin embargo a los mismos.

25 Ejemplo 1.-

4-aminobenceno-sulfacetil-amida.

17.2 gramos de 4-aminobenceno-sulfamida se calientan hasta ebullición con 75 centímetros cúbicos de anhídrido acético durante 1 hora y luego se provoca la separación del producto diacetilo por inmersión en agua helada. Después de la recristalización a partir de alcohol, la 4-acetilaminobenceno-sulfacetil-amida forma prismas incoloros con punto de fusión a 253° C. y con descomposición. El producto es fácilmente soluble en álcalis



y forma sales neutras. La acetilación puede operarse también con cloruro de acetilo. En lugar de la 4-aminobenceno-sulfamida puede emplearse la 4-acetil-aminobenceno-sulfamida. La acción del cloruro de ácido 4-acetil-aminobenceno-sulfamida sobre la acetamida 5 origina el mismo producto.

Calentando el compuesto diacetilo con una solución de hidróxido de sodio se produce una saponificación parcial de los grupos acetilos. 25.6 gramos de compuestos diacetilo se calientan hasta ebullición durante algunas horas con 100 centímetros cúbicos 10 de lejía de sosa 2 N. El precipitado producido por acidificación de la lejía o solución con ácido acético se filtra y se le trata con solución diluida de carbonato de sodio. La 4-aminobenceno-sulfacetil-amida pasa en solución, mientras que la 4-acetilamino-benceno-sulfamida, formada simultáneamente, permanece indisuelta. 15 Se la filtra con succión y el filtrado se acidifica de nuevo con ácido acético. La 4-aminobenceno-sulfacetamida se separa y se la recrystaliza del agua. Forma cristales romboides, incoloros, lustrosos, con punto de fusión a 181° C. Es fácilmente soluble en alcohol y acetona, con menos facilidad en agua, e insoluble en 20 benceno y cloroformo.

Ejemplo 2.-

4-propionilaminobenceno-sulfo-propionil-amida.

17,2 gramos de 4-aminobenceno-sulfamida se calientan hasta ebullición durante una hora, con 20 centímetros cúbicos de anhídrido del ácido propiónico. La elaboración conforme al ejemplo 1 proporciona la dipropionil-aminobenceno-sulfamida. Recrystalizada del alcohol forma aguijas microscópicas incoloras, cuyo punto de fusión es a 232° C. El producto es soluble en una solución de carbonato de sodio pudiendo saponificarse parcialmente 30 por calentamiento con solución de hidróxido de sodio según el ejemplo 1, dando la 4-aminobenceno-sulfo-propionilamida del punto de fusión 130-131° C.



Ejemplo 3.-

4-acetilaminobenceno-sulfbenzoiloamida.

21,4 gramos de 4-acetilaminobenceno-sulfamida se disuelven con 200 centímetros cúbicos de solución de hidróxido de sodio N y se agitan con 28.2 gramos de cloruro de benzoilo hasta que se separe el derivado benzoílico. El último se filtra con succión y para su purificación se le introduce en una solución de carbonato de sodio diluida. Se le filtra y precipita con ácido acético. El precipitado se recristaliza a partir de alcohol diluido. La 4-acetilamino-benceno-sulfbenzoiloamida forma agujas que al ser calentadas se descomponen a 245-246° C. Calentando con una solución de hidróxido de sodio, de acuerdo con el ejemplo 1, se produce una saponificación parcial. La 4-aminobenceno-sulfbenzoiloamida obtenida tiene su punto de fusión a 179-186° C.

15 Ejemplo 4.-

4-bencilaminobenceno-sulfacetamida.

26.2 gramos de 4-bencilaminobenceno-sulfamida se calientan durante algunas horas con 250 cm. cúbicos de anhídrido acético. La elaboración conforme al ejemplo 1 proporciona la 4-bencilamino-benceno-sulfoacetilamida. Se la purifica por recristalización a partir del alcohol formando agujas microscópicas con punto de fusión a 143-144° C.

Ejemplo 5.-

3-nitrobenceno-sulfacetamida.

25 20,2 gramos de 3-nitrobenceno-sulfamida se calientan durante una hora hasta ebullición con 100 cm. cúbicos de anhídrido acético. Por el tratamiento según el ejemplo 1 da la 3-nitrobenceno-sulfacetamida. Para la purificación se la recoge en solución diluida de carbonato de sodio y la solución filtrada se precipita en estado sólido con ácido acético. El producto se separa en débiles laminillas de color ligeramente pardo y de un lustre pa-



recido al de la madreperla con punto de fusión a 191° C. El compuesto nitro puede convertirse por reducción de la manera consabida en el compuesto amino del punto de fusión a 153° C.

Ejemplo 6.-

5 4.4'-acetilaminobenceno-sulfamidobenceno-sulfacetilamida.
32,7 gramos de 4.4'-aminobenceno-sulfamidobenceno-sulfamida se calientan hasta ebullición con 200 cm. cúbicos de anhídrido acético. Realizada la disolución se hierve el conjunto durante otra hora y luego se provoca la separación del compuesto diacetilo, vertiendo la solución en agua helada. El precipitado se purifica disolviéndole en solución de carbonato de sodio y por precipitación del filtrado con ácido acético. Recristalizado del alcohol diluido, el producto forma agujas incoloras que funden a 178° C. Por saponificación parcial con solución de hidróxido de sodio normal, se obtiene el correspondiente producto amino, del punto de fusión a 187° C.

Ejemplo 7.-

20 4-acetilaminobenceno-sulfamida-3'-bencenosulfacetilamida.
32,7 gramos de 4-aminobenceno-sulfamido-3'-bencenosulfamida del punto de fusión 156° C. (producida por la acción del cloruro del ácido 4-acetilaminobenceno-sulfónico sobre la 3-aminobencenosulfamida y subsiguiente saponificación del grupo acetilo del producto de la condensación) se calientan con 200 cm. de anhídrido acético durante una hora, hasta ebullición y luego se aísla el producto diacetilo, según descrito en el ejemplo 6. Después de la recristalización a partir del alcohol diluido el producto funde a 145-146° C. Por saponificación parcial se obtiene el correspondiente amino.

Ejemplo 8.-

30 4-acetilsulfamidobenceno-2'. 4'-diamino-1.1'-azobenceno.
21, 4 gramos de 4-aminobenceno-sulfacetamida se diazotan en solución de ácido clorhídrico con 6.9 gramos de nitrato de



sodio y la solución fría del cloruro de diazonio se trata con una disolución de ácido clorhídrico de 11- gramos de m-fenileno-diamino. El producto de la copulación se separa inmediatamente como precipitado rojo obscuro. Se le filtra con succión. Se le recoje en solución de carbonato de sodio, se le filtra y acidifica en caliente con ácido acético. El colorante se separa en forma de laminillas de un rojo azulado con lustre metálico. Al calentarlo se produce la descomposición a 180º C.

El mismo producto se obtiene cuando el 4-sulfamido-2,4'-diamino-1,1'-azobenceno es acilado y parcialmente saponificado. El colorante es fácilmente soluble en solución de carbonato de sodio diluída.

Ejemplo 9.-

4-aminobenceno-sulfacetilamida.

172 gramos de amida del ácido sulfanílico se disuelven en 2.000 cm. cúbicos de una solución normal de hidróxido de sodio y a esta se añaden a 0º C, bajo agitación y enfriamiento, 340 gramos de ester del ácido bencil-clorocarbónico. Al cabo de algunas horas la aminobenceno-sulfamida del ester bencílico del ácido 4-N carbónico precipitada es separada, lavada, con ácido clorhídrico diluído y cristalizada del alcohol metílico. Punto de fusión a 192-192.5º C. Rendimiento aproximado 250 gramos.

Haciendo hervir durante una hora este producto, con cantidad 5 veces mayor de anhídrido acético y vertiendo esta disolución en agua, se precipita el derivado acetilo. Se filtra por succión, se recoge en solución diluída de carbonato de sodio, se separa por filtración, de cualquier materia inicial no transformada, y se precipita de nuevo en el filtrado, por ácido clorhídrico. La aminobenceno-sulfacetilamida del ester bencílico del ácido 4-N-carbónico, se funde, despues de su recristalización partiendo del alcohol metílico, a 167-168º C. Se alcanza un rendimiento de 200 gramos.



Para separar el grupo carbo-benciloxi, se disuelven, en tres litros de alcohol, 200 Gramos de aminobenceno-sulfacetilamida del ester bencílico del ácido 4-N-carbónico, y con adición de 5 gramos de negro de paladio, se mezclan agitando con hidrógeno, mientras se absorbe éste. Para este objeto, se emplean 7.6 litros de hidrógeno. La solución se separa del catalizador por filtración, se concentra y el residuo se recrystaliza en el agua. El rendimiento alcanza a 106 gramos de 4-aminobenceno-sulfacetilamida, cuyo punto de fusión es de 181º C. El mismo resultado se obtiene cuando la hidrogenación se efectúa en una solución alcalina acuosa en lugar de operarse en solución alcohólica.

La separación del residuo de ácido bencil-carbónico puede efectuarse también, por tratamiento durante varias horas, con una cantidad molar tres veces mayor de solución de hidróxido de sodio normal a 60º C.

Ejemplo 10.-

40 gramos de ester etílico del ácido carbanílico (Hentschel, Berichte Vol. 18, página 978), se introducen a 0º C en 160 gramos de ácido clorosulfónico. La mezcla se calienta durante una hora a 55-60º C y luego se introduce en agua helada. El cloruro del ácido carbo-toxi-sulfanílico precipitado, con el fin de purificarlo, se disuelve en alcohol metílico frío y se le precipita de nuevo por la adición de agua. Su punto de fusión se encuentra a 104-105º C.

Por introducción de amoníaco en la solución etérea de cloruro del ácido carbetoxi-sulfanílico, se produce, con buen rendimiento, la amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico, de punto de fusión a 238º C.

244 gramos de 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfamida, 1.25 litros de ácido acético glacial y 80 gramos de cloruro de acetilo se calientan hasta ebullición durante dos horas. El producto acetilado se introduce en agua, se filtra con succión y se reprecipita. Funde a 244º C, después de su recrystalización



partiendo de la acetona diluida.

Para eliminar el grupo carbetoxi, la 4-carbetoxi-amino-benceno-sulfacetilamida, se disuelven siete veces su cantidad de solución de hidróxido de sodio 2 N, y la disolución se calienta durante 10 minutos a 80° C. Por acidificación con ácido acético la 4-aminobenceno-sulfacetil-amida queda precipitada y se la purifica por recristalización en agua. Punto de fusión: 181° C. Los rendimientos de acuerdo con este procedimiento, corresponden a los dados en el ejemplo 9.

10 En lugar de la 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfamida, podrá también emplearse como materia inicial, el compuesto carbometoxi; éste se obtiene de la siguiente manera:

82.3 gramos de sal sódica del ácido carbometoxi-sulfanílico (Nölting. Berichte 21, 3155), se muelen con 70 gramos de pentacloruro fosfórico. La masa sólida, se introduce en agua helada y las porciones que no se disuelven, se filtran por succión y se las depura del ácido. La amida se obtiene por introducción de amoníaco en la solución etérea del sulfocloruro (punto de fusión, 117-118° C.). La amida del ácido carbometoxi-sulfanílico
15 funde a 226-227° C.

Ejemplo 11.-

4-aminobenceno-sulfacetamida-glucósido.

21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfacetamida se calientan a ebullición con 17.1 gramos de glucosa y 200 cms. cúbicos de alcohol etílico absoluto, hasta que se haya producido una solución clara. A partir de la solución después de un largo reposo, se cristaliza el compuesto glucósico en agujas incoloras. Los cristales se separan y recristalizan partiendo de alcohol etílico absoluto. El punto de fusión se encuentra a 191° C. El
25 compuesto es fácilmente soluble en agua y con bastante dificultad en alcohol etílico. Las sales alcalinas son fácilmente so-



lubles en agua con reacción neutra.

Ejemplo 12.-

4.4'-disulfacetamida-difenil-urea.

En solución de 21,4 gramos de 4 aminobenceno-sulfacetamida
5 en 200 cm. cúbicos de solución de hidróxido de sodio 2 N, se
introduce a 50° C. una fuerte corriente de fosgeno. Terminada
la reacción, se filtra por succión el precipitado y a los fi-
nes de su purificación, se le precipita a partir de una solu-
ción alcalina en caliente con ácido acético. El producto for-
10 ma agujas microscópicas incoloras que se descomponen a 255° C.
El rendimiento es abundante. El producto es muy difícilmente
soluble en disolventes orgánicos. La solubilidad en agua de
sus sales alcalinas es considerable.

Ejemplo 13.-

15 4-aminobenceno-sulfo-nicotilamida.

24.4 gramos de anida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico,
se disuelven en 250 cm. cúbicos de piridina y se añade gota a
gota con agitación y refrigeración 14.2 gramos cloruro de áci-
do nicotínico. La solución clara se introduce en agua helada
20 y se la trata con ácido clorhídrico hasta obtener una reacción
ácida de color rojo Congo. El precipitado se aísla y recrista-
liza del alcohol diluído. El producto forma agujas con punto
de fusión a 241° C.

Para la saponificación del grupo carbetoxi, se dejan re-
25 posar durante 24 horas, 30 gramos de 4-carbetoxi-benceno-
sulfo-nicotilamida, en 210 cms. cúbicos de solución de hidró-
xido de sodio 2 N. Se acidifica luego la solución con ácido
acético, se filtra el precipitado por succión, se le lava con
agua y recristaliza partiendo de alcohol diluído. La 4-amino-
30 benceno-sulfo-nicotilamida forma agujas incoloras y funde a
246° C.



Ejemplo 14

4-aminobenceno-sulfobutírol-amida.

24.5 gramos de amida del ácido 4 carbetoxi-sulfanílico y 150 cms. cúbicos de anhídrido de ácido butírico, se agitan en agua, previo calentamiento durante una hora. De esta manera el producto acilado se precipita en forma de un aceite. Por recristalización del aceite solidificado a partir de alcohol diluido, la 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfo-butiril-amida es obtenida en forma de agujas, cuyo punto de fusión es de 217-218°.

La saponificación, se realiza según descripción precedente con lejía de sosa 2 N. La 4-aminobenceno-sulfobutiril-amida obtenida de este modo proporciona al ser recristalizada a partir del alcohol, un producto con punto de fusión a 125°.

Ejemplo 15

4-aminobenceno-sulfocrotonil-amida.

24.5 gramos de amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico se calientan durante dos horas a 145° C. con 125 gramos de ácido crotonico y 11 gramos de cloruro del mismo. Después de enfriada, se vierte y remueve la mezcla en 2 litros de agua. La porción no disuelta se separa, recogiéndola en una solución de carbonato de sodio y se precipia después de ser filtrada con ácido acético. El derivado crotonílico redisolto del alcohol funde a 224° C.

La saponificación dá la 4-aminobenceno-sulfocronotil-amida, que por recristalización a partir del agua, funde a 174° C.

Ejemplo 16

4-acetilaminobenceno-sulfo-p-nitrobenzoil-amida.

21.4 gramos de 4-acetilamidobenceno-sulfamida se disuel-



ven en 200 cms. cúbicos de disolución de hidróxido de sodio N, y se remueven con 18.6 gramos de cloruro de 4-nitrobenzoilo, durante varias horas. La solución filtrada se acidifica, el precipitado se disuelve en una solución de carbonato de sodio, se vuelve a filtrar y el filtrado se precipita por medio de ácido. Por recristalización a partir del alcohol se obtiene la 4-acetilaminobenceno-sulfo-p-nitrobenzoil-amida con punto de fusión a 256° C.

Ejemplo 17

10 4-bencilaminobenceno-sulfo-acetil-amida.

21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetil-amida, obtenida por ejemplo conforme al ejemplo 1 y teniendo un punto de fusión de 181° C., se calientan con 12.6 gramos de cloruro de bencilo, 24 gramos de carbonato de calcio y 500 cms cúbicos de agua durante varias horas y removiendo hasta llegar a la ebullición. Luego de añadir 6 gramos de carbonato de sodio, se vuelve a calentar la mezcla hasta ebullición, se la filtra estando caliente y el filtrado se precipita con ácido clorhídrico. El precipitado consiste en 4-bencilamino-benceno-sulfacetamida que por recristalización a partir del alcohol se funde a 143-144° C. El rendimiento asciende a 15 gramos.

Ejemplo 18

4-acetilsulfamidofenil-azo-1'(ácido disulfónico de naftol-6.8(-))

25 21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetilamida obtenida por ejemplo, a tenor del ejemplo 1, se diazotan y en una solución de carbonato de sodio, se copulan con una solución de 35 gramos de sal sódica del ácido 2-naftol 6.8- disulfónico.



Con objeto de aislar el producto de la reacción, la solución es ligeramente acidulada y se separa el colorante salándolo por la adición de cloruro de sodio. La sal disódica obtenida de esta manera, se recristaliza a partir del alcohol diluido y forma agujas prismáticas de color bermellón rojizo que se descomponen calentando a 333° C.

Ejemplo 19

4-aminobenceno-sulfopropionil-amida.

24.5 gramos de 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfo-amida se calientan con 155 cms. cúbicos de anhídrido de ácido propiónico, durante 1 hora hasta que hiervan. Al verter la masa en agua helada se precipita un aceite que se solidifica prontamente. Después de recristalización se obtiene la 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfopropionil-amida en forma de agujas, teniendo su punto de fusión a 208° C. El rendimiento asciende a 24 gramos.

La saponificación del residuo de carbetoxi se realiza de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10, es decir, por calentamiento con una disolución de sodio 2 N. La 4-aminobenceno-sulfopropionil-amida obtenida como resultado por acidificación con ácido acético, se solidifica al poco tiempo y forma cristales que después de la recristalización a partir del alcohol diluido, funden a 130-131° C.



Ejemplo 20

4-aminobenceno-sulfo-fenacetil-amida.

24.4 gramos de amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico se calientan con 16 gramos de cloruro de fenacetilo durante varias horas a 160-170 ° C.

La mezcla que produce la reacción obtenida, es refrigerada y luego se la disuelve en una solución de carbonato sódico. Después de efectuada la filtración, se la acidula con ácido clorhídrico. La amida fenacetílica del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico precipitada de esta suerte, se recristaliza a partir del alcohol, la cual funde a 209 ° C.

La saponificación de este compuesto se efectúa tratándolo con una solución de hidróxido de sodio 2 N. la 4-aminobenceno-sulfo-fenacetil-amida resultante, tiene su punto de fusión a 182 ° C., después de su recristalización, que se efectúa partiendo de alcohol diluído.

Ejemplo 21

Amida del ácido 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfoamino-acético.

24.4 gramos de amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico y 50 gramos de anhídrido del ácido cloro-acético se calientan durante una hora a 120-125° C. La mezcla resultante se tritura entonces con agua, la parte no disuelta es sacada por filtración, y se la recristaliza a partir de alcohol diluído. Funde a 229° C. La amida del ácido 4-carbetoxi-aminobenceno-sulfo-cloro acético da, por



tratamiento con solución amoniaca concentrada a la temperatura normal del laboratorio, la amida del ácido 4-carboxi-aminobenceno-sulfamino-acético, que recristalizada del agua, funde a 223° C.

5

Ejemplo 22

Amida del ácido 4-aminobenceno-sulfosalicílico.

24. 4 gramos de amida del ácido 4-carboxi-sulfanílico y 15,7 gramos de cloruro de ácido salicílico se calientan durante varias horas a 170-180° C. La mezcla resultante se disuelve en una solución de carbonato de sodio diluido. La disolución se filtra y se precipita con ácido clorhídrico. Por recristalización del ácido acético helado se obtiene el producto reaccional en estado puro y del punto de fusión a 242° C. La saponificación con solución de hidróxido de sodio 2 N, proporciona la amida del ácido 4-amino-benceno-sulfosalicílico que recristalizado del agua funde a 200-201° C.

10

15

Ejemplo 23

4-aminobenceno-sulfofuróil-amida.

48.8 gramos de amida del ácido 4-carboxi-sulfanílico se disuelven en 250 cms. cúbicos de piridina y se mezclan con refrigeración y agitación, lenta y gradualmente, con 26.5 gramos de cloruro de ácido piromúico. Después de reposo por algún tiempo, se vierte la solución en agua helada, se filtra y el producto de la condensación se precipita acidulando con ácido clorhídrico. El producto purificado por precipitación funde a 259° C. mientras se descompone. El rendimiento es casi cuantitativo. Tratando

20

25



este producto con solución de hidróxido de sodio 2 N se elimina el grupo carboxi y se obtiene por acidificación la 4-aminobenceno-sulfonamida. Forma una masa cristalina que recristalizada del agua funde a 188-189° C.

5

Ejemplo 24

Amida del ácido 4-aminobenceno-sulfo-hidrocáulico.

24.4 gramos de amida del ácido 4-carboxi-sulfanílico, se calientan lentamente con 29.6 gramos de cloruro del ácido hidrocáulico (Wagner-Jauregg und Voigt, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, tomo 71, página 1975) a 148° C. El producto resultante es vertido dentro de agua y puesto en solución con una cantidad de carbonato de sodio suficiente para disolver el producto. Después de filtrado se añade ácido clorhídrico y el precipitado se recristaliza del alcohol diluido en presencia de carbón vegetal. El producto forma cristales globulares incoloros con punto de fusión a 131° C.

10

15

Ejemplo 25

Diamida del ácido

20

4.4'-diaminodifenil-disulfoadipínico.

48.8 gramos de amida del ácido 4-carboxi-sulfanílico se calientan con 18.3 gramos de bicloruro del ácido adipínico durante varias horas a 150° C. La masa sólida, se rompe en pedazos y se disuelve con una solución de carbonato de sodio. Después de acidulación de la solución filtrada, el precipitado se recristaliza a partir de una gran cantidad de alcohol diluido. El producto funde a 229° C. descomponiéndose. La eliminación del grupo carboxi se realiza del modo acostumbrado, mediante solución de hidróxido de sodio 2 N. Así se obtiene la diamida del ácido

25

30



4.4'-diamino-difenil-disulfo-adipínico, que después de re-
cristalización a partir de alcohol diluido funde a 212º C.

Ejemplo 26

Diamida del ácido 4.4'-diamino-difenil-disulfo-múxico.

5 48.8 gramos de amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico
se mezclan con 24.7 gramos de cloruro de ácido múxico y la
mezcla se calienta durante una hora a 190º C. La mezcla ob-
tenida, una vez pulverizada, se disuelve en una solución di-
luída de carbonato de sodio, se filtra, y lo filtrado se
10 acidula por medio de ácido clorhídrico, se separa por filtra-
ción el precipitado succionándole y se recristaliza a par-
tir de alcohol, diluido. El compuesto dicarbetoxi funde a
201º C. Por tratamiento del mismo con solución de hidró-
xido de sodio 2 N quedan eliminados los dos grupos de car-
15 betoxi y se obtiene la diamida del ácido 4.4'-diamino-
difenilo-disulfo-múxico teniendo el punto de fusión a 233º C.

Ejemplo 27

4-aminobenceno-sulfocarbetoxi-amida.

20 24.4 gramos de amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico
se disuelven en 250 cms. cúbicos de piridina. A esta solu-
ción se añade gota a gota, mientras se va mezclando, 11
gramos de ester etílico del ácido cloro-carbónico. La so-
lución se calienta durante varias horas a 60-70º C., luego
se la diluye con una cantidad de agua 5 veces mayor y se la
25 acidula con ácido clorhídrico. El precipitado así adqui-
rido se disuelve en una solución diluída en carbonato de
sodio para descartar todo material inicial no reaccionado,
se filtra la solución y se precipita la 4-carbetoxi-amino-
benceno-sulfo-carbetoxi-amida del filtrado, por medio de



ácido clorhídrico. Recristalizando a partir de alcohol se consiguen agujillas, de punto de fusión a 162° C.

Tratando este producto con una solución de hidróxido de sodio 2 N, se elimina del grupo amido nuclear, el grupo carbetoxi. La 4-aminobenceno-sulfocarbetoxi-amida así obtenida, funde a 133° C., después de su recristalización del alcohol. Forma sales de alcali que se disuelven rápidamente en agua.

En lugar de hacer reaccionar amida del ácido 4-carbetoxi-sulfanílico con una molécula de ester de ácido cloro carbónico, se puede proceder de modo que, una molécula de amida de ácido sulfanílico reaccione con dos moléculas de ester de ácido clorocarbónico, obteniéndose la misma amida del ácido dicarbetoxi-sulfanílico.

15

Ejemplo 28

4-carbetoxi-aminobenceno-sulfo-carbetoxi-amida.

26.4 gramos de cloruro de ácido 4-carbetoxi-sulfanílico se calientan con 100 gramos de uretana a 140-150° C., hasta que una muestra resulte fácil y completamente soluble en solución diluída de carbonato de sodio. La mezcla obtenida se disuelve entonces en solución muy diluída de carbonato de sodio, se filtra y el filtrado se acidula con ácido acético. El precipitado se recristaliza a partir de alcohol y coincide con el producto obtenido conforme al ejemplo anterior.

25

Ejemplo 29

Sales de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida.

a) Sal de sodio:

21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida, se disuelven en 100 cms. cúbicos de solución de hidróxido de sodio nor-



mal y la sal sódica se precipita con alcohol después de concentrar la solución. Después de la recristalización a partir del alcohol diluido, la sal funde a 257° C.

b) Sal de bario:

5 21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida se disuelven en una solución acuosa de 15.8 gramos de hidróxido de bario, la solución es evaporada hasta sequedad y el residuo recristalizado a partir del alcohol diluido. Punto de fusión: 185° C., (con descomposición).

10 c) Sal de cobre:

La solución acuosa de 5 gramos de la sal de bario de la 4-aminobenceno-sulfo-acetamida se mezcla con 2.2 gramos de sulfato de cobre. La solución filtrada se evapora hasta sequedad. Se obtiene un polvo verdoso.

15 d) Sal de amonio:

Se disuelve en una solución amoniacaal acuosa, 4-aminobenceno-sulfo-acetamida hasta reacción neutra y se evapora hasta sequedad. Se obtiene un polvo cristalino que al ser cristalizado a partir de alcohol, funde a 156° C. Con des-

20 composición.

e) Sal de piridina:

Se disuelve en piridina, con calentamiento, 4-aminobenceno-sulfo-acetamida. La sal de piridina precipitada en la refrigeración se recristaliza del alcohol. Tiene un punto de

25 fusión de 120° C.

f) Sal de dietanolamina:

21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamina se introducen en solución por medio de 10,5 gramos de dietanolamina en 100 cm. cúbicos de agua. El residuo obtenido, al evaporar la

30 solución hasta sequedad, se recristaliza a partir de alcohol diluido. Punto de fusión de la sal: 150° C (no exactamente).



g) Sal de calcio:

21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida se disuelven en 100 cms. cúbicos de agua mientras se calienta. A esta solución se añaden 5.0 gramos de carbonato de calcio. Después de hervir durante poco tiempo, se le filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo es recristalizado a partir de alcohol diluido.

h) Sal de plata:

La solución acuosa de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida se mezcla con una solución de nitrato de plata. La sal de plata se precipita, se la separa filtrándola por succión y se la lava con agua, alcohol y éter. El producto funde a 216° C.

i) Sal de mercurio:

A partir de una solución acuosa de la sal sódica de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida, la sal de mercurio de este compuesto de sulfamida, es obtenida por precipitación, mediante una solución de acetato de mercurio. Tiene su punto de fusión a 251° C. (con descomposición).

k) Sal de quinina:

31.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida y 32.4 gramos de quinina se disuelven en 200 cms. cúbicos de alcohol. Después de separar, por destilación, el alcohol, queda la sal de quinina. Es soluble en agua y funde aproximadamente a 73° C.

l) Sal de morfina:

21.4 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida y 30.3 gramos de morfina se disuelven bajo calentamiento en 200 cms. cúbicos de alcohol. La sal es precipitada añadiendo éter y tiene un punto de fusión de 160° C., (no exactamente).



Ejemplo 30

Sal cálcica de 4-aminobenceno-sulfo-propionil-amida.

22.8 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-propionil-amida se disuelven, mientras se calienta, en 150 cms. cúbicos de agua, 5 A esta solución se añaden 5.0 gramos de Carbonato de Calcio. Después de calentar hasta ebullición se filtra la solución y el filtrado se ^{evapora} ~~evapora~~ hasta sequedad. El residuo se cristaliza en alcohol diluido y tiene su punto de fusión a 283° C. (con descomposición).

10

Ejemplo 31

Sal magnésica de 4-aminobenceno-sulfofuroil-amida.

26.6 gramos de 4-aminobenceno-sulfofuroil-amida se disuelven, mientras se calienta en 200 cms. cúbicos de agua. La solución se calienta a ebullición con 4.2 gramos de carbonato de magnesio. La solución filtrada se concentra por 15 evaporación y se recristaliza a partir del alcohol diluido.

Ejemplo 32

Sal sódica de 4-aminobenceno-sulfonicotoil-amida.

27.7 gramos de aminobenceno-sulfonicotoil-amida se disuelven en 100 cms. cúbicos de solución normal de hidróxido de sodio 20 La solución se avapora hasta sequedad. El residuo recristalizado a partir de alcohol diluido proporciona un residuo que al ser calentado, empieza a descomponerse a 270° C, al tiempo que se opera una coloración.

25

Ejemplo 33

Sal magnésica de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida-glucósida.

37.6 gramos de 4-aminobenceno-sulfo-acetamida-glucosida se disuelven en 150 cms. cúbicos de agua hirviendo con 4.2 gramos de carbonato de magnesio. Después de evaporar hasta se- 30 queda la solución filtrada, se recristaliza el residuo



a partir de alcohol diluido y proporciona una sal que funde a unos 165-167° C.

Ejemplo 34

Sal sódica de 4.4'-aminobenceno-sulfo-amidobenceno-sulfo-acetamida.

36.9 gramos de 4.4'-aminobenceno-sulfo-amidobenceno-sulfo-acetamida se disuelven en 100 cms. cúbicos de agua y 100 idem de solución normal de hidróxido de sodio. De esta solución concentrada la sal de sodio se precipita por el alcohol en forma cristalina.

Ejemplo 35

Sal cálcica de 4-bencilaminobenceno-sulfo-acetamida.

30.4 gramos de 4-bencilaminobenceno-sulfo-acetamida se calientan con 200 cms. cúbicos de agua y 5 gramos de Carbonato de Calcio durante varias horas hasta ebullición.

El filtrado se concentra por evaporación y el residuo en forma de jarabe se trituraná con alcohol absoluto, separándose la sal cálcica en forma cristalina, teniendo su punto de fusión a 268° C. (mientras vá descomponiéndose).

Ejemplo 36

Sal sódica de 4-acetil-sulfamido-2'.4'-diamido-1.1'-azobenceno.

33.3 gramos de 4-acetil-sulfamido-2'.4'-diamido-1.1'-azobenceno se disuelven en 200 cm. cúbicos de agua y 100cm. cúbicos de una solución de hidróxido de sodio N durante su calentamiento. Por adición de alcohol y éter la sal de sodio cristaliza de la solución, en agujillas pardas anaranjadas con punto de fusión a 207° C. (con descomposición).



Ejemplo 37

2-aminopiridina-5-sulfo-acetamida.

10 gramos de 2-aminopiridina-5-sulfonamida, obtenidos de la 2-cloropiridina-5-sulfonamida, por reacción con una sal acuosa de amoníaco a 150° C. en vasija cerrada y a presión, se calientan con 100 cms. cúbicos de anhídrido de ácido acético durante una hora a ebullición; después de enfriamiento, la solución se vierte en aprox. un litro de agua, mientras se la vá revolviendo, el precipitado así obtenido es filtrado por succión y recristalizado en agua mientras se va añadiendo carbó animal. La 2-acetilaminopiridina-5-sulfonacetamida (con punto de fusión a 278-79° C), es soluble en una solución de Carbonato de Sodio e insoluble en los ácidos. Puede ser transformada por saponificación parcial en 2-aminopiridina-5-sulfonacetamida.

Del mismo modo puede obtenerse la 2-anilidopiridina-5-sulfonacetamida, por acetilación de 2-anilidopiridina-5-sulfonamida, de punto de fusión a 178° C, obtenida hirviendo con anilina la 2-cloropiridina-5-sulfonamida.

Ejemplo 38

4-acetilsulfamidobenceno-1.1'-azo-2'.6'-diaminopiridina.

5 gramos de 4-aminobenceno sulfo-acetamida son diazotizados en la forma usual en una solución de ácido clorhídrico con 1.6 gramos de nitrito de sodio. A la solución diazo se añade una disolución de ácido clorhídrico con 2.6 gramos de 2.6-diaminopiridina. Después de añadir acetato de sodio a esta solución, se forma como producto de la reacción, un voluminoso precipitado de color naranja-rojiza, el cual se filtra



por succión, se le lava con agua y se recristaliza en alcohol. Los compuestos de azo, forman cristalizaciones en agujas naranja-rojizas con punto de fusión 191-192 ° C., y son solubles en una solución de Carbonato de sodio.

5 En lugar de los compuestos de piridina, pueden emplearse asimismo, otros compuestos heterocíclicos, tales como los de las series quinolina, pirrol, indol, pirazol y semejantes.

En lugar de los agentes de acilación empleados en estos ejemplos, no es preciso indicar que pueden tambien emplearse
10 otros, v.g. los anhídridos o halogenuros de ácidos alifáticos superiores, tales como el ácido palmítico, hidnocárpico, fenil-cinconínico, piridino-carboxílico y otros.

Es cierto que se han acilado con anterioridad aminógenos de sulfamidas substituídas en el núcleo (véase la descripción
15 francesa 820.546). Sin embargo, según se demuestra en el cuerpo de la descripción, en este caso, se empleó siempre la molécula de agente acilante por la molécula de sulfamida. De esta manera, se acila únicamente el grupo aminógeno nuclear fijo. En cambio, de acuerdo con el procedimiento, a tenor de la
20 presente invención, se emplea un exceso de agente acilante, de modo que se acilan a la vez, el grupo amino fijo nuclear y el grupo sulfamido; uno de estos grupos de acilo y de hecho, el que entró en el grupo aminógeno fijo nuclear, puede luego eliminarse fácilmente, de suerte que se reforma el grupo ami-
25 nógeno libre.



N O T A
= = = =

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de sulfamidas, correspondiente a la fórmula general $R \cdot SO_2 \cdot NHX$, en la que R es un radical aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico con un grupo amino por lo menos unido al núcleo, o bien un grupo transformable en dicho grupo, y X es un radical acílico, caracterizado, por que las combinaciones de fórmula $R \cdot SO_2 \cdot NH_2$ en la que R. es un radical aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico, que contiene un grupo amino unido al núcleo o un grupo transformable en este grupo, tal como un grupo nitro, un grupo carboalcoxyamino o un grupo azo, en posición p-, especialmente una p-amino-benzolsulfamida o una combinación de la clase citada, transformable en dicha combinación, son transformadas, por tratamiento con sustancias acilantes, que permiten la introducción de un radical acílico, en los derivados acilados del grupo de las sulfamidas que tienen por fórmula $R \cdot SO_2 \cdot NHX$, en la que R, tiene la misma significación que antes y X es un radical acílico, después de lo cual, en caso de necesidad, se obtiene en la forma de por sí conocida, el grupo amino, unido al núcleo; o caracterizada también, por que las amidas ácidas cuyos radicales acílicos corresponden a las sustancias acilantes anteriormente nombradas, se hacen reaccionar con halogenuros de sulfácidos aromáticos, heterocíclicos o aromático-heterocíclicos que contienen un grupo amino unido al núcleo, o un grupo transformable en dicho grupo, de la clase mencionada anteriormente, en posición p-, después de



lo cual, en caso de necesidad, se obtiene de la manera de por sí conocida el grupo amino en las combinaciones aciladas con grupo sulfamido de fórmula $R.SO_2.NHX$, en la que R y X tienen el mismo significado que anteriormente, y en ciertos 5 casos, la combinación de fórmula $R.SO_2.NHX$ acilada en su grupo sulfamido se transformada en sus sales.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, según reivindicación 1, caracterizado por que se emplean como agentes de acilación, aquellos, como el anhídri- 10 do acético o cloruro de acetilo.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que la acilación se efectúa con un exceso de agente acilante, y cualquier grupo aminógeno fijo nuclear presente, acilado 15 simultáneamente, es reformado por hidrólisis, después de la acilación.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, según reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado, por que como sulfamida, se emplea la p-aminobenceno-sulfamida.

20 5.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, según reivindicación 1, caracterizado porque las sulfamidas de la fórmula $R.SO_2.NH_2$, en la cual R indica un residuo aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico conteniendo como mínimo un grupo nitro fijo, se acilan y 25 luego se reducen.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en el tratamiento primero de dicha reivindicación, las sulfamidas de la fórmula $R.SO_2.NH_2$, en la cual R indica un radical aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico, 30 conteniendo a lo menos un grupo aminógeno de enlace nuclear,



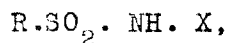
son convertidas en compuestos substituidos en el grupo aminógeno por el residuo carbo-alcoxi o carbo-aralcoxi, siendo después aciladas en el grupo sulfamido con un radical acilo diferente del grupo carbo-alcoxi, eliminándose luego, por tratamiento reductivo o hidrolisis, el grupo carbo-alcoxi o carbo-aralcoxi que mas fácilmente se presta a la eliminación.

7.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque en productos conteniendo un grupo aminógeno libre de enlace nuclear, dicho grupo, previa acilación del sulfamídico, es diazotado, y el compuesto diazoico así obtenido se copula con una base aromática, heterocíclica o aromático-heterocíclica susceptible de copulación.

8.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, caracterizado por que compuestos azóicos de la fórmula $R.SO_2.NH.X$, en la que R indica un residuo aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico conteniendo un grupo azóico, mientras que X es un radical de acilo, se someten a la eliminación reductiva.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que en el primer tratamiento de la misma, se aplican, en concepto de agentes acilantes, derivados de ácido fórmico capaces de acilación, como son los esterres del ácido clorocarbónico.

10.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, caracterizado porque, compuestos sulfamidos de la fórmula



en la cual R y X tienen el mismo significado que en las reivindicaciones precedentes, se transforman en sus sales con metales o bases orgánicas.



11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se utiliza como materia inicial, p-aminobenceno-sulfo-acetamida o sus derivados substituídos en el grupo amino núcleo nuclear, tales como los compuestos de bencil-amino, glucósidos y análogos.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado porque las materias iniciales se hacen reaccionar con hidróxidos o carbonatos de álcalis o metales de tierra alcalina.

10 13.- Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas, substancialmente de acuerdo con los ejemplos descritos en la presente Memoria Descriptiva.

14.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LAS SULFAMIDAS.

15 Consta la presente Memoria Descriptiva de 33 hojas, mecanografiadas, numeradas y escritas por una sola cara.

Madrid, 10 Octubre 1940.

SCHERING A.G.

P.A.

Manuel de Rafael
1940



1561
MAY 1939 1802
ENTRADA

18-4-39
Ilmo. Señor:

146.561

D. Manuel Bolibar Pinós, Ingeniero Industrial, Agente Oficial de la Propiedad Industrial, domiciliado en San Sebastián calle Trueba n.º 1 (Apartado 222), en nombre y representación de la razón social:

S C H E R I N G , A.G.,
residente en Berlín, y con referencia al expediente de solicitud de PATENTE DE INVENCION, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LAS SULFAMIDAS", efectuada en la Delegación de San Sebastián con fecha 2 de Febrero de 1939, a V.I. atentamente expone:

Que habiendo observado que en la redacción de la memoria descriptiva que acompañaba a la solicitud, se habían deslizado algunos errores materiales, debido principalmente a falta de precisión en la traducción del documento original, se ha procedido a la oportuna rectificación de dichos errores, sin alterar con ello, las características esenciales de la patente, y a este fin, según las facultades que concede el artículo 28 de la vigente Ley de Propiedad Industrial, se acompañan a la presente instancia, unas nuevas copias de las páginas números 4 y 25, en triple ejemplar y debidamente reintegradas, a fin de que estas páginas substituyan a las de igual numeración de la memoria originalmente presentada, y consten dichas rectificaciones en el expediente, expidiéndose el título de acuerdo con el nuevo texto rectificado.

Se acompañan también, doce pesetas, en papel de pagos al Estado, según dispone el artículo 340 de la vigente Ley.

Por todo lo cual, a V.I. atentamente

S U P L I C A : se sirva disponer que la presente instancia y documentos que la acompañan, sean incluidos en el expediente de solicitud de patente de invención a favor de S c h e r i n g , A.G. por: "Procedimiento para la obtención de derivados de las sulfamidas", efectuada en 2 de Febrero de 1939, y se expida el Certificado-Título, con la substitución de las nuevas páginas rectificadas.

Dios guarde a v:I. muchos años.

SAN SEBASTIAN, 18 de Abril de 1939 - A.V.

ILMO. SR. JEFE DEL REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL.