

182720

Pc- 6635.-

Case 11.- File 1259.



182720 MAR. 1948

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Ohio Street and St. Joseph Avenue, Evansville, Indiana, Estados Unidos de América, por

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-SULFANIDAMIDOPIRAZINA Y DE SUS DERIVADOS".

=====



1 82720

Esta invención se refiere a la preparación de com-
puestos heterocíclicos tales como la 2-sulfanilamidopi-
razina, la droga útil de sulfa y de sus derivados mediante
la condensación de la sulfanilamida con un miembro del
5 grupo de los compuestos de pirazina que contienen un
halógeno reactivo de sustitución unido a un átomo de
carbono del núcleo de ese miembro en la presencia de una
base conveniente y el eslabonamiento resultante de un
átomo de carbono del núcleo heterocíclico con el nitró-
10 geno de la sulfanilamida.

Mediante este procedimiento se prepara la 2-sulfa-
nilamidopirazina en una operación mientras que por los
dos procedimientos antiguos la preparación requiere dos
o tres operaciones. Uno de estos procedimientos anti-
15 guos, tenia como operación inicial el hacer reaccionar
la 2-cloropirazina con la acetilsulfanilamida y de ese
modo obtener en escasa producción la 2-(N⁴-acetilsulfa-
nilamido) pirazina. Para obtener la droga útil de sulfa,
de la primera operación de este procedimiento, es nece-
20 sario efectuar una segunda operación, esto es, la desace-
tilación de la 2-(N⁴-acetilsulfanilamido) pirazina. Por
el peticionario se ha encontrado que la producción total
de 2-sulfanilamidopirazina utilizando este procedimiento
es de un 16.5% aproximadamente.

25 El otro procedimiento antiguo mencionado anterior-



1 82 72 0

mente para preparar 2-sulfanilamidopirazina abarca las tres operaciones siguientes: 1) La conversión de la 2-cloropirazina en 2-aminopirazina; 2) La reacción de la 2-aminopirazina con cloruro de acetilsulfonilo para proporcionar la misma 2-(N⁴-acetilsulfanilamido) pirazina; y 3) La desacetilación de la 2-(N⁴-acetilsulfanilamido) pirazina convirtiéndola en 2-sulfanilamidopirazina. Utilizando este procedimiento la producción total de 2-sulfanilamidopirazina que el petionario ha encontrado es del 40% aproximadamente.

Usando el procedimiento preferido que es objeto de esta invención, se ha hallado que una 2-halogenada pirazina puede ser convertida directamente en una operación en 2-sulfanilamidopirazina con un rendimiento que de un modo significado es mayor que el mejor rendimiento obtenible usando cualquiera de los dos procedimientos antiguos. Las operaciones del nuevo procedimiento consisten en hacer reaccionar una mezcla de una base conveniente y de sulfanilamida con una 2-halogenada pirazina calentando hasta una temperatura que de un modo preferible sea algo superior al punto de fusión de la sulfanilamida, dejar enfriar el compuesto resultante hasta solidificarse, disolver el compuesto solidificado formando una solución acuosa, neutralizar esta solución con un ácido conveniente, y enfriar la solución neutrali-



1 82720

zada resultante antes de recoger los cristales formados cuando la solución es neutralizada. Estos cristales que consisten principalmente de 2-sulfanilamidopirazina pueden ser recogidos y desecados y pueden ser sometidos luego a un proceso de purificación que produzca un producto puro. En el curso de la reacción se desprende ácido clorhídrico y en consecuencia se provee una base conveniente para neutralizar este ácido dejado en libertad. Se ha hallado que para este objeto es satisfactorio el carbonato potásico si bien pueden usarse también otras bases convenientes tales como el carbonato de sodio.

En ciertos casos se ha hallado conveniente el uso de un catalizador metálico si bien esto no es esencial en el proceso. La reacción entre la 2-halogenada pirazina y la sulfanilamida tendrá lugar sin que esté presente un catalizador, pero el rendimiento de 2-sulfanilamidopirazina aparentemente es un poco menor, y parece que la reacción avanza de un modo más lento. Por otra parte, el producto crudo obtenido sin el uso de un catalizador parece ser de mayor pureza, y es también purificado de un modo más fácil, que el producto crudo obtenido en la presencia de un catalizador.

La temperatura preferida para este proceso es un poco superior al punto de fusión de la sulfanilamida y se ha hallado por lo tanto que normalmente está entre



7 MAR. 1948

1 82 72 0

los límites de 165 a 175°C. Sin duda la reacción tendrá
lugar dentro de una escala mucho más amplia de tempera-
turas, pero parece que la misma avanza de un modo más
ventajoso a temperaturas entre los límites señalados
80 anteriormente.

Por un examen de los ejemplos específicos expuestos
más adelante se observará que el rendimiento de 2-sul-
fanilamidopirazina es debido a las cantidades relativas,
en peso, de los distintos reactivos empleados. Parece
85 ser que existe una relación óptima entre los pesos de
la 2-cloropirazina, de la sulfanilamida y del carbonato
potásico cuando tales pesos están substancialmente en la
proporción molar de aproximadamente uno, uno y medio, y
uno y medio respectivamente.

90 Aunque por el peticionario no se ha determinado
el significado exacto bajo un punto de vista físico-
químico de la proporción molar, es evidente que este
aspecto de la invención es muy significativo. El desen-
volvimiento del proceso en una operación para la pro-
95 ducción de un compuesto heterocíclico tal como la
2-sulfanilamidopirazina es un gran adelanto, pero cuan-
do el proceso en una operación es capaz también de pro-
ducir un rendimiento que de un modo significado es
mayor que el rendimiento de cualquiera de los dos pro-
100 cedimientos anteriormente conocidos que utilizaban dos

- 3 MAR. 1948



82720

o tres operaciones, el valor del procedimiento es todavía mayor. La importancia de mantener una relación óptima entre los pesos de los distintos reactivos está claramente indicada por los ejemplos dados más adelante. En el primer ejemplo, en el cual todos los tres reactivos son usados en una proporción molar de uno por uno, el rendimiento total es menor que el obtenible mediante el procedimiento antiguo de tres operaciones descrito anteriormente. Por otra parte, en el segundo ejemplo, utilizando la que parece ser aproximadamente la proporción molar óptima, el rendimiento total es mayor que el mejor rendimiento obtenible con los antiguos procedimientos. El tercer ejemplo indica que el rendimiento total no es acrecentado de un modo significativo cambiando la proporción molar de los reactivos de uno, uno y medio y uno y medio, por la proporción molar de uno, dos y dos, de 2-cloropirazina, sulfanilamida y carbonato potásico respectivamente. El cuarto ejemplo es dado para demostrar el efecto de conducir la reacción en la ausencia de un catalizador. El quinto ejemplo ilustra el uso del carbonato de sodio en lugar del carbonato potásico, y el sexto ejemplo presenta la preparación de un derivado de la 2-sulfanilamidopirazina, esto es, la 2-sulfanilamido-5-aminopirazina. En adición a los ejemplos dados más adelante, la



182720

130 tabla siguiente es una compilación de datos que ilustran el efecto de las variaciones en el peso de la 2-cloropirazina, de la sulfanilamida, y del carbonato potásico sobre la producción de la 2-sulfanilamidopirazina cruda y pura:

Efecto de la Preparación Molar de los Reactivos sobre la producción de 2-sulfanilamidopirazina

| | Preparación molar de los reactivos 2-Cloropirazina; Sulfanilamida; y Carbonato potásico | Producción de 2-Sulfanilamidopirazina cruda | Producción de 2-Sulfanilamidopirazina pura |
|-----|---|---|--|
| 135 | A 1:1:1 | 58.4% | 31.2% |
| | B 1:1-1/4:1-1/4 o 0.8:1:1 | 65.1% | 41.1% |
| 140 | C 1:1-1/2:1-1/2 o 0.66:1:1 | 70.8% | 45.6% |
| | D 1:1-3/4:1-3/4 o 0.57:1:1 | 67.7% | 44.1% |
| | E 1:2:2 o 0.5:1:1 | 74.4% | 46.9% |
| 145 | F 1:2-1/2:2-1/2 o 0.4:1:1 | 78.9% | 47.5% |
| | G 1:3/4:3/4 | 47.1% | 24.5% |

150 La producción está basada en el reactivo, 2-cloropirazina.



1 82 720

Si bien los ejemplos tienen que ver solamente con el uso de la 2-cloropirazina y de la 2-bromo-5-aminopirazina, pudiera usarse cualquier pirazina halogenada. La sustitución por tales equivalentes químicos quedaría dentro del alcance de nuestra invención, y tales compuestos podrían entrar en sustitución en los ejemplos dados más adelante meramente seleccionando los pesos de tales sustancias de modo de mantener la misma proporción molar indicada. En adición, se ha hallado que el carbonato potásico puede ser sustituido por el carbonato de sodio, en los ejemplos dados, si se observan las mismas precauciones. Sin embargo, cuando el carbonato potásico sea sustituido por el carbonato de sodio, la producción de 2-sulfanilamidopirazina pura es considerablemente menor. Sin duda pudieran también usarse otras bases convenientes tales como el hidróxido de sodio y otras análogas.

Por lo tanto los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento que es objeto de esta invención pero ésta no queda limitada en manera alguna a los detalles de tales ejemplos dados aquí.

Ejemplo 1

Se mezclaron 17.2 gramos (0.1 mol) de sulfanilamida, 13.8 gramos (0.1 mol) de carbonato potásico anhidro y 1 gramo de polvo de cobre y la mezcla se colocó dentro



1 82 72

de un frasco provisto con un agitador mecánico y un condensador de reflujo. Se agregaron 11.5 gramos (0.1 mol) de 2-cloropirazina y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 170-175°C. durante cuatro horas aproximadamente, agitándose la mezcla en reacción durante todo el tiempo que duró la reacción. Se dejó enfriar luego el líquido espeso resultante de color pardo, con lo cual el mismo se solidificó. Esta materia sólida fué disuelta en 180 centímetros cúbicos de agua y la solución resultante fué tratada con carbón decolorante y filtrada. El líquido filtrado de color pardo oscuro fué neutralizado mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriamiento, se recogió y desecó la materia sólida. La misma pesó 14.6 gramos y tenía la forma de un polvo de color pardo; siendo el punto de fusión de 250-252°C. Esta producción de 2-sulfanilamidopirazina cruda subió a 58.4% de la producción teóricamente posible.

Para purificar el producto, se disolvió el mismo en una mezcla de 25 centímetros cúbicos de hidróxido de amonio concentrado, 150 centímetros cúbicos de agua y 150 centímetros cúbicos de etanol. Se trató la solución resultante con 10 gramos de carbón decolorante y se filtró. Se neutralizó el líquido filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Después de dejarlo enfriar se recogió y



1 32 720

se desecó la materia sólida; la misma pesó 10.3 gramos y estaba en la forma de cristales de color de canela. Se sometieron también estos cristales al proceso de purificación acabado de describir y proporcionaron 7.8
205 gramos de cristales de color crema; siendo el punto de fusión 252-254°C. No hubo baja del punto de fusión al fundir este producto mezclado con una muestra auténtica de 2-sulfanilamidopirazina. En la diazotización el mismo dió la prueba de color de la 2-sulfanilamidopirazina
210 con el dihidrocloruro de N-(1-naftanil) etileno diamina. La producción de 2-sulfanilamidopirazina pura fúe de 31.2%.

Ejemplo 2

Se mezclaron 25.8 gramos (0.15 mol) de sulfanilamida,
215 20.7 gramos (0.15 mol) de carbonato potásico anhidro y 1.0 gramos de polvo de cobre y se colocó la mezcla en un frasco provisto con un agitador mecánico y un condensador. Se agregaron 11.5 gramos (0.10 mol) de 2-cloropirazina y la mezcla fué calentada en un baño
220 de aceite a 168-175°C. durante cuatro horas aproximadamente, agitándose la mezcla en reacción durante todo el tiempo de la reacción. Se dejó enfriar entonces el líquido espeso resultante de color pardo, con lo cual se solidificó. Se disolvió esta materia sólida en 180
225 centímetros cúbicos de agua y se filtro la solución para



1 82 720

eliminar el cobre. Se agregaron al líquido filtrado 180 centímetros cúbicos de etanol y después suficiente ácido clorhídrico concentrado (18 centímetros cúbicos) para neutralizarlo. Después de dejarlo enfriar se recogió
230 y se desecó la materia sólida. La misma pesó 17.7 gramos y estaba en la forma de cristales de color pardo; siendo el punto de fusión 249-252°C. Esta producción de 2-sulfanilamidopirazina cruda subió a 70.8% de la producción teóricamente posible.

235 Para purificar el producto se disolvió el mismo en una mezcla de 30 centímetros cúbicos de hidróxido de amonio concentrado y 180 centímetros cúbicos de agua. Se trató la solución resultante con 12 gramos de carbón decolorante y se filtró. Se agregaron al líquido
240 filtrado 180 centímetros cúbicos de etanol y luego suficiente ácido clorhídrico concentrado para neutralizarlo. Después de dejar enfriar se recogió y desecó la materia sólida; la misma pesó 13 gramos y estaba en la forma de cristales de color canela claro. Se sometieron
245 estos al mismo proceder de purificación excepto que esta vez se usaron 5 gramos de carbón decolorante. Se obtuvieron 11.4 gramos de cristales de color crema; siendo el punto de fusión 252-253°C. No hubo baja del punto de fusión al fundir una mezcla de este producto con
250 una muestra auténtica de 2-sulfanilamidopirazina. La



1948

1 82 720

producción de 2-sulfanilamidopirazina pura fué de 45.6%.

Ejemplo 3

Se mezclaron 17.2 gramos (0.1 mol) de sulfanilamida,
13.8 gramos (0.1 mol) de carbonato potásico anhidro y
255 0.5 gramos de polvo de cobre y se colocó la mezcla den-
tro de un frasco provisto con un agitador mecánico y un
condensador de reflujo. Se agregaron 5.75 gramos (0.05
mol) de 2-cloropirazina y se calentó la mezcla en un ba-
ño de aceite a 170-175°C. durante cuatro horas aproxima-
260 damente, agitándose la mezcla en reacción durante todo
el tiempo de la reacción. Se dejó luego enfriar el lí-
quido espeso resultante de color pardo, con lo cual se
solidificó. Se disolvió esta materia sólida en 150 cen-
tímetros cúbicos de agua y la solución resultante fué
265 filtrada para eliminar el cobre. Se agregaron al líqui-
do filtrado 150 centímetros cúbicos de etanol y después
suficiente ácido clorhídrico concentrado para neutrali-
zarlo. Después de dejar enfriar se recogió y desecó la
materia sólida. La misma pesó 9.3 gramos y estaba en
270 la forma de cristales de color pardo; siendo el punto
de fusión de 242-247°C. La producción de 2-sulfanila-
midopirazina cruda subió a 74.4% de la producción teóri-
camente posible.

Para purificar el producto se disolvió el mismo en
275 una mezcla de 15 centímetros cúbicos de hidróxido de



1 82 720

amonio concentrado y 100 centímetros cúbicos de agua. Se trató la solución resultante con 6 gramos de carbón decolorante y se filtró. Se agregaron al líquido filtrado 100 centímetros cúbicos de etanol y luego suficiente ácido clorhídrico concentrado para neutralizarlo. Después de dejar enfriar se recogió y desecó la materia sólida. La misma pesó 6.73 gramos y estaba en la forma de cristales de color canela claro; siendo el punto de fusión 253-255°C. Se sometieron también éstos al mismo proceder de purificación excepto que esta vez se usaron 2.5 gramos de carbón decolorante. Se obtuvieron 5.86 gramos de cristales de color crema; siendo el punto de fusión 254-256°C. No hubo baja del punto de fusión al fundir una mezcla de este producto con una muestra auténtica de 2-sulfanilamidopirazina. La producción de 2-sulfanilamidopirazina pura fué de 46.9%.

Ejemplo 4

Se mezclaron 12.9 gramos (0.075 mol) de sulfanilamida y 10.35 gramos (0.075 mol) de carbonato potásico anhidro y se colocó la mezcla en un frasco provisto con un agitador mecánico y un condensador de reflujo. Se agregaron 5.75 gramos (0.05 mol) de 2-cloropirazina y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 170-175°C. durante cuatro horas aproximadamente, agitándose la mezcla en reacción durante todo el tiempo de la reac-



182720

ción. Se dejó entonces enfriar el líquido espeso re-
sultante de color pardo, con lo cual el mismo se soli-
dificó. Se disolvió esta materia sólida en 150 centí-
metros cúbicos de agua. A la solución de color pardo
305 claro se agregaron 150 centímetros cúbicos de etanol y
se neutralizó luego esta solución mediante la adición
de ácido clorhídrico concentrado. Después de dejar
enfriar se recogió y desecó la materia sólida. La mis-
ma pesó 6.43 gramos y estaba en la forma de cristales
310 de color pardo claro; siendo el punto de fusión 251-253°C.
La producción de 2-sulfanilamidopirazina cruda subió a
53.6% de la producción teóricamente posible.

Para purificar el producto se disolvió el mismo en
una mezcla de 10 centímetros cúbicos de hidróxido de amo-
nio concentrado y 100 centímetros cúbicos de agua. Se
315 trató la solución de color pardo con 5 gramos de carbón
decolorante y se filtró. Se agregaron al líquido fil-
trado de color ligeramente amarillo 100 centímetros cú-
bicos de etanol y luego suficiente ácido clorhídrico con-
320 centrado para neutralizarlo. Después de dejar enfriar
se recogió y desecó la materia sólida. La misma pesó
4.88 gramos y estaba en la forma de cristales casi inco-
loros; siendo el punto de fusión 253-254°C. No hubo ba-
ja del punto de fusión al fundir la mezcla de este pro-
325 ducto con una muestra auténtica de 2-sulfanilamidopira-



1 82 720

zina. La producción de 2-sulfanilamidopirazina pura fué de 39%.

Ejemplo 5

330 Se mezclaron 12.9 gramos (0.075 mol) de sulfanilamida, 7.95 gramos (0.075 mol) de carbonato de sodio anhidro y 0.5 gramos de polvo de cobre y se colocó la mezcla dentro de un frasco provisto con un agitador mecánico y un condensador de reflujo. Se agregaron 5.75 gramos (0.05 mol) de 2-cloropirazina y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 170-175°C. durante cuatro horas aproximadamente, agitándose la mezcla en reacción durante todo el tiempo de la reacción. Se dejó enfriar luego el líquido espeso resultante de color pardo, con lo cual el mismo se solidificó. Se disolvió esta materia

340 sólida en 150 centímetros cúbicos de agua y se filtró la solución resultante para eliminar el cobre. Se agregaron al líquido filtrado 150 centímetros cúbicos de etanol y luego suficiente ácido clorhídrico concentrado para neutralizarlo. Después de dejar enfriar se recogió y

345 desecó la materia sólida. La misma pesó 5.76 gramos y estaba en la forma de una materia sólida de color pardo oscuro; siendo el punto de fusión 245-246°C. La producción de 2-sulfanilamidopirazina cruda ascendió a 46.1% de la producción teóricamente posible.

350 Para purificar el producto se disolvió el mismo en



1 82 720

una mezcla de 15 centímetros cúbicos de hidróxido de amonio concentrado y 100 centímetros cúbicos de agua. Se trató la solución resultante con 5 gramos de carbón decolorante y se filtró. Se agregaron al líquido fil-

355 trado 100 centímetros cúbicos de etanol y luego suficiente ácido clorhídrico concentrado para neutralizarlo. Después de dejar enfriar se recogió y desecó la materia sólida. La misma pesó 3.54 gramos y estaba en la forma de cristales de color canela claro; siendo el punto de

360 fusión 253-255°C. Estos fueron sometidos también al mismo proceder de purificación excepto que esta vez se usaron 1.3 gramos de carbón decolorante. Se obtuvieron 3.13 gramos de cristales de color crema; siendo el punto de fusión 255-257°C. No hubo descenso del punto de fu-

365 sión al fundir la mezcla de este producto con una muestra auténtica de 2-sulfanilamidopirazina. La producción de 2-sulfanilamidopirazina fué de un 25%.

Ejemplo 6

Se mezclaron 12.9 gramos (0.075 mol) de sulfanilamida,

370 10.35 gramos (0.075 mol) de carbonato potásico anhidro, 8.7 gramos (0.05 mol) de 2-amino-5-bromopirazina y 0.5 gramos de polvo de cobre y se colocó la mezcla en un frasco provisto con un agitador mecánico. Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 165-170°C. durante cin-

375 cuenta minutos, agitándose la mezcla en reacción duran-



1948

182720

te todo el tiempo de la reacción. La materia sólida resultante de color pardo oscuro fué disuelta en 300 centímetros cúbicos de agua y se filtró la solución para eliminar el cobre. El líquido filtrado de color pardo
380 oscuro fué neutralizado mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado con lo cual se separó una materia sólida gris que llenó toda la solución. Después de dejar enfriar se recogió y desecó la materia sólida. La
385 misma pesó 12.70 gramos y estaba en la forma de una materia sólida gris en terrones; siendo el punto de fusión 255-256°C. Esta producción de 2-sulfanilamidopirazina cruda subió a 95.9% de la producción teóricamente posible.

Para purificar el producto se disolvió el mismo en
390 una mezcla de 750 centímetros cúbicos de agua y 700 centímetros cúbicos de etanol mediante ebullición y se trató la solución resultante de color pardo con carbón decolorante y se filtró en caliente. A medida que el líquido filtrado de color amarillo claro se enfriaba, la solución se llenó de agujas sedosas. Después de un enfriamiento completo se recogieron y desecaron las mismas. Se
395 obtuvieron 8.91 gramos de agujas casi incoloras, largas y sedosas; siendo el punto de fusión 269-270°C. No hubo descenso del punto de fusión al fundir la mezcla de este
400 producto con una muestra auténtica de 2-sulfanilamido-



182720

5-aminopirazina. La producción de 2-sulfanilamido-5-aminopirazina pura fué de 67.3%.



1 82720

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparar compuestos de la
405 clase consistente de la 2-sulfanilamido-pirazina y sus
derivados, caracterizado por la operación de condensar
en la presencia de una base conveniente la sulfanilami-
da con un miembro del grupo consistente de los compues-
410 tos de pirazina que contienen un halógeno reactivo de
sustitución unido a un átomo de carbono del núcleo de
ese miembro.

2. Un procedimiento de preparar compuestos, según
se ha señalado en la reivindicación 1, caracterizado por
escoger como miembro del grupo de los compuestos de pi-
415 razina, pirazina halogenada para la condensación con la
sulfanilamida.

3. Un procedimiento de preparar compuestos según
se ha señalado en la reivindicación 1 o 2, caracteriza-
do por la operación de efectuar la condensación de la
420 sulfanilamida con un miembro del grupo consistente de
2-cloropirazina, 2-bromopirazina, y 2-bromo-5-aminopira-
zina.

4. Un procedimiento de preparar compuestos, según
se ha señalado en la reivindicación 1, caracterizado por
425 utilizar como base conveniente para efectuar la conden-
sación, el carbonato potásico o el carbonato de sodio.

5. Un procedimiento de preparar compuestos, según



1 82720

430 se ha señalado en la reivindicación 1, caracterizado por llevar a cabo la condensación en la presencia de un catalizador.

6. Un procedimiento de preparar compuestos, según se ha señalado en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que es escogido el cobre como catalizador.

435 7. Un procedimiento de preparar compuestos, según se ha señalado en la reivindicación 1, caracterizado por la selección de la proporción molar de los pesos de la sulfanilamida y de la base conveniente como uno por uno, mientras que la proporción del peso molar del compuesto de pirazina con respecto al peso molar de cada uno de
440 los dos primeros reactivos no es más de uno por uno.

8. Un procedimiento de preparar compuestos, según se ha señalado en la reivindicación 7, caracterizado por escoger la proporción de los pesos molares de los reactivos, compuesto de pirazina, sulfanilamida y base de modo que
445 sean uno por uno y medio por uno y medio, respectivamente.

9. Un procedimiento de preparar compuestos, según se ha señalado en la reivindicación 1, caracterizado por efectuar la condensación mediante calentamiento de los reactivos a una temperatura un poco por arriba del punto de fusión de la sulfanilamida, enfriar el compuesto resultante
450 hasta solidificarse, disolver el compuesto solidificado en solución acuosa, y neutralizar la solución con un ácido conveniente, por cuyo medio se forman cristales.



1 82720

10. Un procedimiento para la preparación de 2-sulfanilamida-500 midopirazina y de sus derivados.

El y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

505

Madrid,

- 3 MAR. 1948

P. A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder