

AÑO 1959

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

2247747466

PATENTE DE INVENCIÓN **247446**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en RAINWAY (New Jersey)
calle de East Lincoln Avenue núm. 126

por:

« Procedimiento para preparar compuestos de disulfamilarilina ».

Nº 12747

Agente Sr. BOLIBAR,

JE.

247446



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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para preparar compuestos de disulfamilanilina".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de compuestos de disulfamilanilina, de la estructura general representada por la Fórmula I de la hoja de fórmulas anexa a esta memoria, en la cual R¹ es un

247446

56 FEB



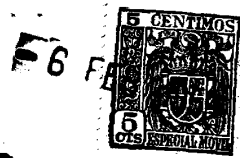
halógeno, como cloro, bromo o flúor, un radical levial-
quilo, preferible con 1 a 5 átomos de carbono, un radical
levialcoxilo, también preferible con 1 a 5 átomos de car-
bono en la porción alquílica del radical, o un grupo ni-
5 tro o amino; y R^2 es hidrógeno o un radical alquilo ligero.

El procedimiento del invento se puede representar
por la serie de reacciones indicadas en la Fórmula 2 de la
hoja de fórmulas.

En este esquema de reacción, X representa un haló-
10 geno, un radical levialquilo, un radical levialcoxilo o un
grupo nitro; Hal designa un halógeno, en particular cloro
o bromo; y R^1 , R^2 tienen el significado antedichâ. El ra-
dical variable Hal ocupa una posición orto o para respec-
to al grupo nitro.

15 El método original ilustrado para preparar los com-
puestos de disulfamilanilina comprende la conversión de un
halonitrobenceno I, por tratamiento con disulfuro sódico,
en el disulfuro de di-(nitrofenilo) II. El disulfuro así
obtenido se oxida con cloro para obtener un cloruro de ni-
20 trobencensulfonilo III, el cual, tratado con amoniaco o con
una monolevialquilamina, se convierte en la correspondiente
sulfamida V. La nitrobencensulfamida se reduce luego, para
convertir el grupo nitro en grupo amino, y el compuesto de
anilina VI correspondiente se trata con ácido clorosulfóni-
25 co, y después con amoniaco o con una monolevialquilamina,
para obtener el compuesto buscado en 2,4-disulfamilanilina
VII.

El compuesto de disulfamilanilina VII puede obtener-
se también del cloruro de nitrobencensulfonilo III, tratan-
30 do primero el compuesto de cloruro de sulfonile con ácido



247446

5 clorosulfónico, en presencia de un haluro de metal alcali-
no, y luego con amoniaco o con una monolevialquilamina, pa-
ra formar el disulfamilnitrobenceno IV, y reduciendo luego
el grupo nitro a grupo amino, para obtener el compuesto de
disulfamilanilina VII.

10 El método original de este invento es de particu-
lar utilidad, porque permite obtener compuestos de disul-
familanilina asimétricamente substituídos, y especialmente
preparar compuestos de disulfamilanilina donde la substitu-
ción se produce en el átomo de nitrógeno del radical sul-
familo, en la posición 2.

15 El método original de este invento se lleva a cabo
preparando una solución de disulfuro sódico, que se mez-
cla luego con una solución del halonitrobenceno I escogido,
Los cuerpos reaccionantes se pueden disolver en un medio
acuoso o en alcohol, y se emplean a razón de dos equiva-
lentes del halonitrobenceno por un equivalente al menos
de disulfuro sódico, aunque se puede emplear más disulfu-
ro sódico, si se quiere. Al efectuar esta operación, con-
viene añadir gota a gota una de las soluciones, por ejem-
plo, la de disulfuro, a la otra solución, por que la reac-
ción es vigorosa y exotermica. Terminada la adición, la
mezcla se calienta entre unos 50 a 100°C, con preferencia
en baño de vapor, para obtener disulfuro de dinitrofenilo
20 II; el Na_2S_2 se puede reemplazar por K_2S_2 .

25 El disulfuro II se oxida luego por tratamiento
con cloro, en un medio que se acidifica con ácido acético
o con ácido clorhídrico concentrado, o con mezclas de
ácido clorhídrico y ácido nítrico o ácido acético concen-
30 trados, mientras se caliente a una temperatura de 25-70°C
aproximadamente. El cloro se introduce con ventaja bur-



bujando despacio en la mezcla de reacción, y así se forma el correspondiente sulfuro de nitrobencensulfónilo III.

5 El cloruro de 2-nitrobencensulfonilo III se amida por reacción con no menos de dos equivalentes molares de amoniaco o de una monolevialquilamina. La mezcla de reacción se enfría con preferencia en un baño de hielo, durante un periodo inicial de unos 30-60 minutos, y luego se calienta entre 50 y 100°C para formar la correspondiente nitrobencensulfamida V. Para amidar puede emplearse amoniaco
10 prácticamente en cualquier forma, como amoniaco acuoso o alcohólico, amoniaco líquido, o bien se disuelve el cloruro de sulfonilo III en un disolvente orgánico y se introduce amoniaco gaseoso en burbujas en la solución, para formar el sulfamilderivado V.

15 El grupo nitro de la nitrobencensulfamida V se reduce a grupo amino por catálisis, empleando, por ejemplo, un catalizador de platino, o paladio sobre carbón vegetal, o bien puede reducirse químicamente, por ejemplo, con hierro en un medio ácido o alcalino, empleando hierro en polvo y ácido clorhídrico, o sulfato ferroso e hidróxido amónico; también es posible la reducción química con hidrosulfuro
20 sódico o sus análogos, y así se forma el compuesto de sulfamilanilina VI buscado.

25 La sulfamilanilina VI se clorosulfona mediante reacción con no menos de dos equivalentes de ácido clorosulfónico, mejor calentado a unos 50-100°C, y el cloruro de sulfonilo así formado se amida luego con amoniaco o una monolevialquilamina, empleando los reactivos, las proporciones y los métodos antes descritos para la amidación del
30 compuesto III a compuesto V, y así se forma el compuesto de

247446



disulfamilanilina VII.

El cloruro de nitrobencensulfonilo III se puede convertir también en el compuesto de disulfamilanilina VII clorosulfonando primero el compuesto III con ácido clorosulfónico en presencia de un haluro de metal alcali-
5 no, y formando luego el compuesto de disulfamilnitrobence-
no IV, mediante amidación con amoniaco o una monolevial-
quilamina, y reduciendo después el grupo nitro a grupo
amino. La clorosulfonación del compuesto III se puede rea-
10 lizar en presencia de cualquiera de los haluros de metal
alcalino, como cloruro de sodio, de potasio o de litio, y
sus análogos. Para todos los fines prácticos se puede
emplear cloruro sódico, por ser fácil de adquirir y barato,
y porque en su presencia la reacción se desarrolla sin
15 incidentes. Como la reacción de sulfonación con estos
ingredientes es muy enérgica, es preferible añadir el clo-
ruro de nitrobencensulfonilo III al ácido clorosulfónico
en porciones, agitando y enfriando. Después de añadido
todo el compuesto III, se agrega en porciones el haluro
20 de metal alcalino, para que se desprenda haluro de hidró-
geno a un ritmo moderado. Después, la mezcla se calienta
entre unos 100 a 200°C, con preferencia en baño de aceite.
La amidación del cloruro de disulfonilo así obtenido, y
la reducción del grupo nitro del compuesto IV, se efectúan
25 como antes se ha descrito para reacciones similares, salvo
que al final se emplean cuatro equivalentes del amidante,

Los compuestos de disulfamilanilina preparados por el método original de este invento son agentes farma-
coterápicos útiles, principalmente por sus propiedades
30 diuréticas, natriuréticas y/o saluréticas. Los compuestos

247446

FEB 6



de disulfamilanilina son además útiles como intermediarios para preparar compuestos sulfamilsustituidos de 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiazina, dotados asimismo de propiedades diuréticas, natriuréticas y/o saluréticas. Los compuestos de disulfamilanilina, así como los compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiazina, son eficaces por vía bucal en forma de tabletas, cápsulas o similares, y también en inyección, disueltos en un medio alcalino diluido o en polietilenglicol. Las propiedades farmacoterápicas de los compuestos preparados por el método original de este invento los hacen particularmente útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca hemodinámica y de otras anomalías que producen un estado edematoso en el cuerpo, o desequilibrio en la concentración de electrolitos, por ejemplo, aquellas en que hay retención anormal de sodio.

La aplicación del método original de este invento a la preparación de compuestos de disulfamilanilina se ilustra por medio de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1º - 5,Cloro-2,4-disulfamilanilina.

Fase A.

A una solución de 360 g. (1,5 mol) de sulfuro sódico cristalino en 1500 ml. de etanol al 90% se añaden 48 g. (1,5 átomos) de azufre finamente molido, y la mezcla se calienta en baño de vapor hasta que se disuelve el azufre. La solución de disulfuro sódico así obtenida se añade luego a gotas a otra de 384 g. (2,0 mol) de 2,5-dicloronitrobenzeno en 650 ml. de etanol al 95%, en un período de dos horas. La mezcla se calienta luego en baño de vapor durante tres horas, y, después de enfriar en un baño de hielo, el precipitado cristalino se recoge filtrando por succión

56 FEB



5 se transporta a un vaso y se agita vigorosamente con 500 ml. de agua, para eliminar el cloruro sódico. El precipitado que se forma se recoge en el filtro y se lava con 100 ml. de alcohol; desecado a 55°C da disulfuro de di-(4-cloro-2-nitrofenilo).

Fase B.

10 Se insufla una corriente de cloro en una mezcla de 245 g. (0,65 mol) del disulfuro de di-(4-cloro-2-nitrofenilo) así obtenido, 1 litro de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml. de ácido nítrico concentrado, a razón de unas 2 burbujas por segundo. La temperatura se mantiene a 70°C calentando intermitentemente en baño de vapor durante dos horas. El cloruro de 5-cloronitrobencen-2-sulfonilo se separa del líquido que sobrenada, por decantación, 15 se lava con dos porciones de 300 ml. de agua caliente, y se deja solidificar; el producto se recoge luego en el filtro. El cloruro de 5-cloronitrobencen-2-sulfonilo, así obtenido se añade en porciones a 500 ml. de hidróxido amónico al 28%, y se enfría en baño de hielo durante treinta 20 minutos. La mezcla se calienta luego dos horas en baño de vapor, se enfría, y el producto se recoge en el filtro. La recristalización en alcohol acusso da 5-cloro-2-sulfamilnitrobenceno.

Fase C.

25 Una suspensión de 28,4 g. (0,12 mol) del 5-cloro-2-sulfamilnitrobenceno así obtenido en una mezcla de 50 ml. de metanol y 95 ml. de agua que contiene 4 g. de cloruro cúprico, se calienta en baño de vapor a 70°C. Se agregan seis porciones de 5 g. de hierro en polvo, seguidas 30 de otra de 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado, en un

56 FEB



lapso de $3\frac{1}{2}$ horas. La temperatura se mantiene entre 70 y 80°C. Después de la última adición de hierro en polvo y la de ácido clorhídrico concentrado, se calienta la mezcla entre 80 y 85°C, durante dos horas, se enfría a temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se enfría en un baño de hielo, y se neutraliza con hidróxido sódico acuoso, para obtener 5-cloro-2-sulfamilanilina.

Fase D.

Una solución de 25 g. de 5-cloro-2-sulfamilanilina en 50 ml. de ácido clorosulfónico se calienta en baño de vapor durante dos horas, se enfría, y se vierte sobre hielo. El sólido que se forma se recoge, se lava con agua, y se añade en porciones a 150 ml. de hidróxido amónico concentrado. La mezcla se calienta luego en baño de vapor durante una hora, se enfría, se recoge en el filtro el precipitado que se forma, y se recristaliza en etanol acuoso, para obtener 5-cloro-2-,4-disulfamilanilina, en forma de agujas incoloras, que funden a 251-252°C.

EJEMPLO 2º - 5-Cloro-2,4-disulfamilanilina.

Reemplazando el 2,5-dicloronitrobenceno empleado en la fase A del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de 3,4-dicloronitrobenceno, y siguiendo en lo esencial las mismas técnicas descritas en el ejemplo 1º, fases A a D, se obtiene 5-cloro-2,4-disulfamilanilina, en forma de agujas incoloras, que funden a 251-252°C.

EJEMPLO 3º - 5-Etoxi-2,4-disulfamilanilina.

Fase A.

Reemplazando el 2,5-dicloronitrobenceno empleado en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de 2-cloro-5-etoxinitrobenceno, y siguiendo en lo esencial

247446

E6



las mismas técnicas descritas en el ejemplo 1º, fases A y B, se obtiene 5-etoxi-2-sulfamilnitrobenzoceno.

Fase B.

Una suspensión de 0,1 mol de 5-etoxi-2-sulfamilnitrobenzoceno así obtenido en una mezcla de 50 ml. de hidróxido sódico al 10% y 250 ml. de hidróxido amónico al 10%, se calienta en baño de vapor hasta que se disuelva el compuesto de sulfamilo. A esta solución se añade otra de 180 g. de sulfato ferroso en 600 ml. de agua, y la mezcla de reacción se calienta dos horas más en baño de vapor, y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico, para precipitar la 5-etoxi-2-sulfamilanilina.

Fase C.

Reemplazando la 5-cloro-2-sulfamilanilina empleada en la fase D del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de la 5-etoxi-2-sulfamilanilina así empleada, y siguiendo substancialmente la misma técnica descrita en la fase D del ejemplo 1º, se obtiene 5-etoxi-2,4-disulfamilanilina.

EJEMPLO 4º - 5-Propil-2-N-propilsulfamil-4-sulfamilanilina.

Fase A.

Se añade en porciones p-n-propilacetanilida (35,4 g.) durante quince minutos, a una mezcla de 35 ml. de ácido nítrico concentrado y 35 ml. de ácido acético glacial, enfriada en un baño de hielo. Después de unas horas a 0-10°C, la mezcla se vierte sobre hielo. El sólido formado se recoge en el filtro, y luego se calienta en baño de vapor, durante dos horas, con 100 ml. de ácido sulfúrico al 50%, se enfría y se vierte sobre hielo. La cristalización del

247440



sólido así formado en alcohol acuoso da 2-nitro-4-n-propilanilina.

Fase B.

La 2-nitro-4-n-propilanilina así obtenida (24,4 g.)
5 se añade a una solución de 30 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml. de agua, y la mezcla resultante se enfría a 0-5°C. Se añade lentamente a esta temperatura una solución de 7 g. de nitrito sódico en 20 ml. de agua, y la mezcla se deja reposar dos horas a 0-5°C, y se filtra
10 luego. El filtrado se añade a gotas a una mezcla hirviente de 100 ml. de agua, 6,4 g. de sulfato de cobre, 15,6 g. de bromuro sódico, y 2 g. de cobre en polvo. Se continúa calentando otros treinta minutos, y la mezcla se enfría luego y se extracta con éter. El extracto etéreo se lava
15 con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad, para obtener 2-nitro-4-propilbromobenceno.

Fase C.

A una solución de disulfuro sódico en 1500 ml. de etanol al 90%, preparada como se describe en la fase A del
20 ejemplo 1º, se añade gota a gota una solución de 2 moles del 2-nitro-4-propilbromobenceno obtenido como se ha descrito antes en etanol al 95%, durante dos horas. La mezcla se calienta a 70°C durante seis horas, y, después de enfriar en baño de hielo, el precipitado se recoge filtrando
25 por succión, se transporta a un vaso de 1 litro, y se agita vigorosamente con 500 ml. de agua, para eliminar el cloruro sódico. El precipitado que se forma se recoge en el filtro, se lava con 100 ml. de alcohol, y se deseca a 55°C, para obtener disulfuro de di-(4-propil-2-nitrofenilo).

6 FEB



247446

Fase D.

Se introduce una corriente de cloro en una mezcla del disulfuro de di-(4-propil-2-nitrofenilo) así obtenido en ácido acético, a razón de unas 2 burbujas por segundo.

5 La temperatura se mantiene a 50°C calentando intermitentemente en baño de vapor durante dos horas. El cloruro de 5-propil-nitrobencen-2-sulfonilo así formado se separa del líquido sobrenadante por decantación, se lava con dos porciones de 300 ml. de agua templada, y se deja solidificar,

10 y el producto se recoge luego en el filtro. El cloruro de 5-propilbencen-2-sulfonilo así obtenido se enfría en baño de hielo y se añade en porciones a una solución acuosa de propilamina, que también se enfría en baño de hielo. Después de añadido todo el compuesto de cloruro de sulfonilo, la

15 mezcla se calienta durante una hora a 75°C, se enfría, y el producto se recoge en el filtro. La recristalización en alcohol acuoso da 5-propil-2-N-propilsulfamilnitrobenceno.

Fase E.

20 Una suspensión de 5 g. de 5-propil-2-N-propilsulfamilnitrobenceno así obtenido y 500 mg. de un catalizador de paladio al 5% sobre carbón vegetal en 100 ml. de etanol acuoso al 50%, se sacude en atmósfera de hidrógeno hasta que se absorben 3 equivalentes molares de hidrógeno. La

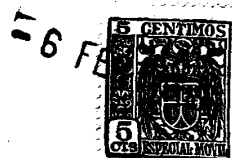
25 mezcla de reacción se calienta luego hasta el punto de ebullición, y la solución caliente se filtra y concentra hasta que cristalice 5-propil-2-N-propilsulfamilanilina.

Fase F.

La 5-propil-2-N-propilsulfamilanilina así obtenida

30 se clorosulfona y amida, siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en la fase D del ejemplo 1º, y da 5-pro-

247446



pil-2-N-propilsulfamil-4-sulfamilanilina.

EJEMPLO 52 - 5-Nitro-2,4-disulfamilanilina.

Fase A.

Reemplazando el 2,5-dicloronitrobenceno empleado
5 en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular
de 2,4-dinitrobromobenceno, y siguiendo en lo esencial
las mismas técnicas descritas en las fases A y B del ejem-
plo 1º, se obtiene 2,4-dinitrobencensulfamida.

Fase B.

10 La 2,4-dinitrobencensulfamida obtenida como queda
descrito (24,7 g., 0,1 mol) se disuelve en 500 ml. de me-
tanol a 60-75°C, por adición de 80 ml. de hidróxido sódico
acuoso al 10%. Una solución de hidrosulfuro sódico
15 (preparada con 55,2 g. de sulfuro sódico y 19,3 g. de bi-
carbonato sódico disueltos en 100 ml. de agua a 50°C) se
añade en un periodo de diez a quince minutos. La mezcla
se calienta a 70°C durante dos horas, y luego se concen-
tra en vacío hasta eliminar 300 ml. de alcohol. El re-
siduo se enfría en baño de hielo, y el sólido se recoge
20 en el filtro, se transporta a un vaso de precipitados, y
se trata con ácido clorhídrico en exceso, para obtener ni-
trosulfamilanilina. El producto precipitado se separa
por filtración, se lava con agua, y se recristaliza en
alcohol diluido.

25 Fase C.

La nitrosulfamilanilina así obtenida, o su mezcla
isómera (0,5 mol), se añade en porciones, agitando, a 200
ml. de ácido de clorosulfónico enfriado en baño de hielo.
Se añade en porciones cloruro sódico (175 g.), durante
30 una a dos horas, y la mezcla se calienta luego gradual-

247446

56 FEB



mente en baño de aceite a 150°C. Después de tres horas a 150-160°C, el frasco se enfría en un baño de hielo, y el contenido se trata con un litro de agua fría. El producto se extracta con éter, y el extracto se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el éter en baño de vapor, el residuo se añade en porciones a 100 ml. de hidróxido amónico al 28%, enfriado en baño de hielo. La mezcla se calienta en baño de vapor durante una hora, se enfría, y el producto se recoge en el filtro, se lava con agua y se deseca. La cristalización en etanol acuoso da 5-nitro-2,4-disulfamilanilina, que funde a 260-262°C.

EJEMPLO 6º - 5-Amino².4-disulfamilanilina.

Reemplazando el 5-propil-2-N-propilsulfamilnitrobenzeno empleado en la fase E del ejemplo 4º por una cantidad equimolecular de la nitrosulfamilanilina obtenida según se describe en el ejemplo 5º, fase B, y siguiendo en lo esencial la técnica expuesta en las fases E y F del ejemplo 4º se obtiene 5-amino-2,4-disulfamilanilina, con punto de fusión 245-246°C (descomposición).

EJEMPLO 7º - 5-Cloro-2.4-disulfamilanilina.

Fase A.

Reemplazando la nitrosulfamilanilina empleada en la fase C del ejemplo 5º por una cantidad equimolecular de cloruro de 5-cloronitrobenzen-2-sulfonilo, obtenido según se describe en la fase B del ejemplo 1º, y siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en la fase C del ejemplo 5º, se obtiene 5-cloro-2,4-disulfamilnitrobenzeno.

Fase B.

Reemplazando el 5-cloro-2-sulfamilnitrobenzeno empleado en la fase C del ejemplo 1º por una cantidad equi-

247446⁵⁶ FEB 6



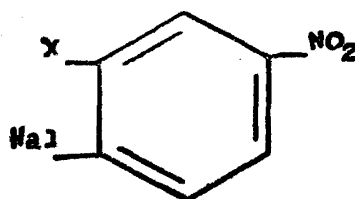
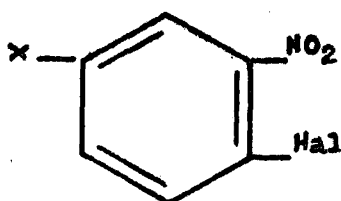
molecular del 5-cloro-2,4-disulfamilnitrobenceno así obtenido, y siguiendo esencialmente la misma técnica de la fase C del ejemplo 1º se obtiene 5-cloro-2,4-disulfamilanilina, en forma de agujas inodoras que funden a 251-252°C.

5 Aunque los ejemplos precedentes ilustran condiciones específicas para preparar compuestos de disulfamilanilina por el método original de este invento, debe entenderse que pueden introducirse modificaciones en las condiciones de reacción expuestas en los ejemplos y en los cuerpos reaccionantes, sin apartarse por ello de la finalidad del invento, según se expone en las reivindicaciones.

N O T A

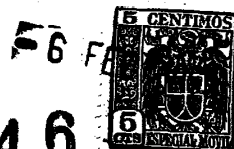
Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para preparar compuestos de disulfamilanilina, el cual comprende la reacción de una solución de un halonitrobenceno de cualquiera de las estructuras representadas por las dos fórmulas siguientes designadas como fórmulas 3 y 4 en la hoja de fórmulas,

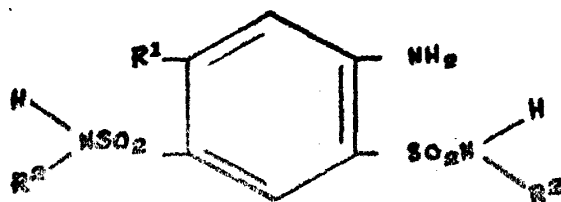


20 con un disulfuro de álcali, para obtener un disulfuro de di-(4-X-nitrofenilo) o de di-(2-X-4-nitrofenilo), el cual se oxida luego con cloro o cloruro de sulfonilo con estructura de cloruro de 5-X-nitrobencen-2-sulfonilo o de 3-X-nitrobencen-4-sulfonilo, que se amida con no menos de dos equivalentes de un compuesto elegido del grupo integrado

247446



por amoníaco y una monolevialquilamina, para formar la correspondiente sulfamida, la que se reduce mediante un procedimiento elegido entre la reducción química y la reducción catalítica, para convertir el grupo nitro en grupo amino; y la clorosulfonación subsiguiente del compuesto de anilina así obtenido, por reacción con no menos de dos equivalentes de ácido clorosulfónico, seguida de amidación por tratamiento con no menos de dos equivalentes de un compuesto elegido del grupo consistente en amoníaco y una monolevialquilamina, para formar un compuesto de disulfamilanilina ajustado a la estructura general representada por la fórmula siguiente, designada en la hoja de fórmulas como Fórmula 1,



donde, como en las anteriores fórmulas, X se elige del grupo que comprende un halógeno, un radical levialquilo, un radical levialcoxilo y un grupo nitro; Hal, del grupo integrado por átomos de cloro y bromo; R¹, del grupo consistente en halógeno, un radical levialquilo y un radical levialcoxilo, y los grupos nitro y amino; y R², del grupo que comprende hidrógeno y un radical levialquilo.

2) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se reduce químicamente, para formar el correspondiente compuesto de anilina, el grupo nitro de un compuesto sulfamílico ajustado a una de las estructuras 5-X-2-sulfamilnitrobenceno y 3-X-4-sulfamilnitrobenceno, donde X se elige del grupo integrado por un halógeno, un radical levial-

247446



quilo, un radical levialcoxilo y el grupo nitro.

5 3) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se reduce químicamente con hierro en polvo, en presencia de ácido clorhídrico, el grupo nitro de un compuesto sulfamilico elegido del grupo integrado por una de las estructuras 5-X-2-sulfamilnitrobenceno, 3-X-4-sulfamilnitrobenceno y 5-X-2,4-disulfamilnitrobenceno, donde X se elige del grupo consistente en un halógeno, un radical levialquilo, un radical levialcoxilo y el grupo nitro.

10 4) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que al menos un equivalente de disulfuro sódico se calienta a una temperatura entre 50 y 100°C con dos equivalentes del halonitrobenceno, para formar el disulfuro.

15 5) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que, en cada una de dos fases de amidación, el cloruro de sulfonilo se hace reaccionar con no menos de dos equivalentes de hidróxido amónico concentrado.

20 6) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el cloruro de sulfonilo ajustado a una de las estructuras cloruro de 5-X-nitrobencen-2-sulfonilo y cloruro de 3-X-nitrobencen-4-sulfonilo se amida con una monolevialquilamina.

25 7) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el cloruro de sulfonilo ajustado a una de las estructuras cloruro de 5-X-nitrobencen-2-sulfonilo y cloruro de 3-X-nitrobencen-4-sulfonilo se amida con dos equivalentes de una monolevialquilamina.

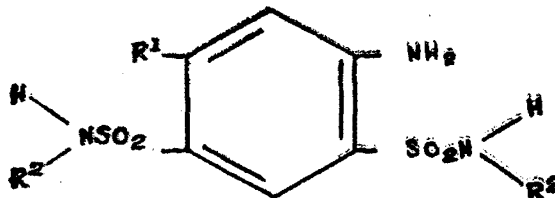
30 8) Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el cloruro de sulfonilo ajustado a una de las estructuras cloruro de 5-X-nitrobencen-2-sulfonilo y cloruro de 3-X-nitrobencen-4-sulfonilo se clorosulfona calentando con

247446

- 6 FEB



no menos de dos equivalentes de ácido clorosulfónico, y se amida luego por tratamiento con no menos de cuatro equivalentes de un compuesto elegido del grupo integrado por amoniaco y una monolevalquilamina, a fin de formar 5-X-2,4-disulfamilnitrobenzeno, cuyo grupo nitro se reduce por un procedimiento seleccionado entre reducción química y reducción catalítica, para formar un compuesto de disulfamilanilina de la estructura general representada por la fórmula siguiente designada en la hoja de fórmulas como Fórmula 1,



donde, como en las fórmulas anteriores, X se elige del grupo consistente en un halógeno, un radical levialquilo, un radical levialcoxilo y el grupo nitro; R¹, del grupo integrado por un halógeno, un radical levialquilo, un radical levialcoxilo y los grupos nitro y amino; y R², del grupo que componen hidrógeno y un grupo levialquilo.

9) Procedimiento para preparar compuestos de disulfamilanilina.

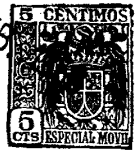
Esta memoria consta de diecisiete páginas escritas por una sola cara.

- 6 FEB. 1959

BARCELONA,

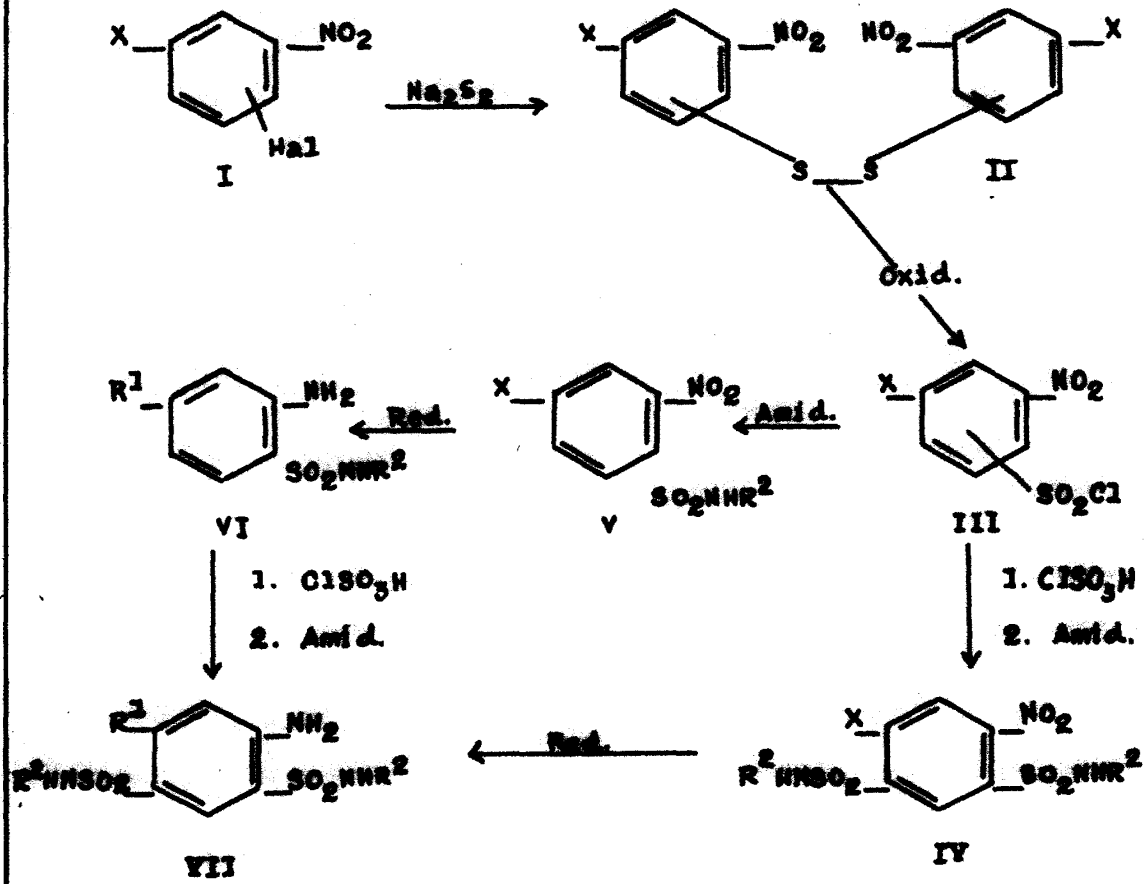
P.A.
 JOSE M. BOLIGAN
 P.F.

6 FEB 1950
6412



247446

FORMULA 2

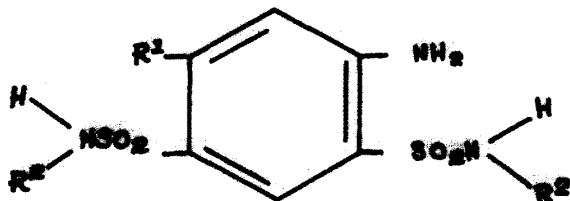


Handwritten scribbles and text, possibly including 'Z.A.' and '1950'.

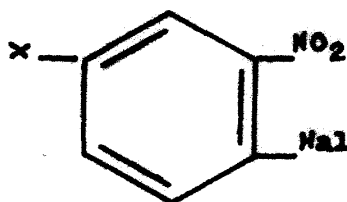


247446

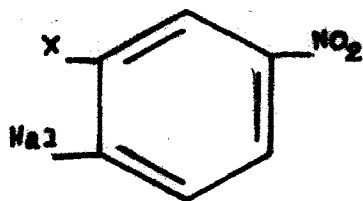
FORMULA 1



FORMULA 3



FORMULA 4



P.A.
JOSE M. BOLIVAR
P.F.
[Handwritten signature]