

332414

6 OCT



P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I Ó N

a favor de TALLERES BALART, S.A., entidad española, domiciliada en Sabadell (Barcelona), calle Batllell, 3, por "CÁMARA DE PREFERMENTACIÓN AUTOMÁTICA PARA PANADERÍA"

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto una cámara de prefermentación automática para panadería que, gracias a sus especiales características constructivas y de funcionamiento proporciona resultados prácticos al tamente eficientes.

5.

Concurriendo a sus buenos efectos y resultados, la cámara en cuestión se caracteriza esencialmente por el hecho de comprender un dispositivo suministrador constituido por un tambor que es accionado sincrónicamente con el oportuno dosificador de piezas de masa panifica-

10.

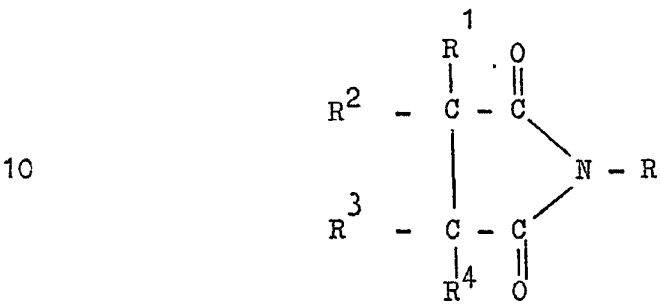
BAD ORIGINAL

190



dos de alfa-etil-alfa-metil-succinimida y compuestos re-
 lacionados que son definidos con más precisión seguidamen-
 te, son significativamente más compatibles fisiológicamen-
 te y poseen una excelente proporción de actividad anticon-
 5 vulsiva a efectos secundarios indeseables.

De acuerdo con el presente invento, se crean
 compuestos de la fórmula general



donde R representa un grupo arilo o aralifático sustitui-
 do en el anillo aromático por al menos un grupo sulfonami-
 15 do, cuyo átomo de nitrógeno puede estar unido, si se desea,
 a un sustituyente de anillo adicional; y R¹, R², R³ y R⁴,
 que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidró-
 geno, grupos alcohilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono
 siendo al menos uno de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴
 20 distinto que el hidrógeno; y sus sales con bases.

Estos compuestos poseen propiedades farmacológi-
 cas particularmente favorables tal como se indica seguida-
 mente, incluyendo fuerte actividad anticonvulsiva y compa-
 tibilidad particularmente buena, y son útiles en el trata-
 25 miento de la epilepsia. Estos muestran también actividad
 diurética debido a la posesión de un grupo sulfonamido.

R puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo que,
 además de un grupo sulfonamido, puede llevar uno o varios

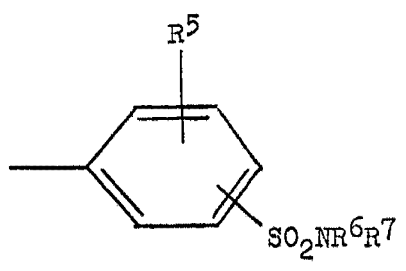
13 09 1950

sustituyentes tales como grupos hidrocarbonados alifáticos, por ejemplo, grupos alcoholo inferiores, por ejemplo, grupos metilo, etilo o propilo, grupos eter tales como grupos alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo grupos metoxi o etoxi, grupos hidroxilo, grupos acilamido, tales como grupos formamido, acetamido o diacetamido, grupos nitro, grupos amino, grupos carboxilo, grupos acilo tales como grupos benzoilo o acetilo, o átomos de halógeno.

5

10

Se prefieren particularmente estos compuestos, en que R es un grupo de la fórmula



± I

15

donde R⁵ representa uno o más átomos de hidrógeno o de halógeno, por ejemplo, átomos de fluor, de cloro o de bromo, o grupos hidrocarbonados alifáticos, éter, hidroxilo o acilamino, y R⁶ y R⁷ que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno, grupos heterociclicos, tales como grupos piridilo, pirimidilo o imidazolilo, o grupos hidrocarbonados alifáticos que pueden tener, si se desea, sustituyentes tales como grupos oxo, hidroxilo, carboxilo o carboxilo esterificado, o grupos amino o alcohol-amino, o que juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclico, por ejemplo un grupo piperidilo o piperazilo; R⁵ puede ser también convenientemente un grupo carboxilo o puede formar junto con NR⁶R⁷ una

20

25



cadena -CO-NH-SO₂-.

5 R⁶ y R⁷ pueden ser, por ejemplo, grupos alcohilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono, es decir, grupos metilo, etilo, propilo, butilo o amilo, grupos acilo tales como grupos acetilo o benzoilo, grupos carbamilo, por ejemplo, el grupo n-butilamino-carbonilo, grupos hidroxialcoholo, por ejemplo, grupos beta-hidroxietilo, o grupos carboxi-alcoholo esterificados, por ejemplo, grupos etoxicarbonil-etilo. Los compuestos preferidos, sin embargo, son aquellos en los que R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno. El grupo sulfonamido está preferiblemente en la posición 4 con relación al grupo succinimido.

10 Los sustituyentes R¹ y R² son preferiblemente un grupo metilo y un grupo etilo respectivamente, mientras que R³ y R⁴ son ambos preferiblemente átomos de hidrógeno.

Los nuevos compuestos forman sales con bases, por ejemplo, sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o sales con amoniaco o con aminas.

20 El compuesto N-(alfa-etil-alfa-metil-N-succinimido)-4-sulfonamido-benceno ha mostrado propiedades especialmente favorables en los ensayos farmacológicos de los solicitantes siendo su DL₅₀ oral del orden de 4000 mg/kg o mayor en ratones, comparado con la alfa-etil-alfa-metil-succinimida que tiene una DL₅₀ oral en ratones de aproximadamente 1500 mg/kg. En el ensayo del electrochoque, que es indicativo de la acción contra la epilepsia Grand Mal su DE₅₀ oral en ratones era tan baja como 5 mg/kg, mientras que en ratas albinas el valor correspondiente era

25 de 25 mg/kg. La alfa-etil-alfa-metil-succinimida muestra

30



una DE₅₀, en los mismos ensayos, de 500 mg/kg. En el ensayo de choque con cardiazol, que es indicativo de la eficacia contra la epilepsia Petit Mal, el DE₅₀ oral del N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-sulfonamido-benceno resultó ser de 600 mg/kg, comparado con 200-300 mg/kg para la alfa-etil-alfa-metil-succinimida pero se observará que la proporción de DE₅₀/DL₅₀ es significativamente mejor para el compuesto de acuerdo con el invento. Este compuesto no mostró actividad sedante hasta 200 mg/kg. Otros compuestos de acuerdo con el invento tienen propiedades similares.

De acuerdo con otro nuevo aspecto del invento, se crean composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de acuerdo con el invento junto con uno o más vehículos farmacéuticos o excipientes.

Así, por ejemplo, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, grageas, cápsulas, pastillas romboidales, supositorios, ampollas para inyección, soluciones, etc.

Los vehículos o excipientes en dichas composiciones pueden ser, por ejemplo, los convencionales para dichas formas y pueden incluir almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agua esteril o agentes para suspensión, emulsificantes, dispersantes, espesadores o saporíferos.

Se prefieren formas unitarias de dosificación tales como tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas, y ventajosamente cada unidad contiene de 10 a 1000 mg de sustancias activas, preferiblemente 100 a 300 mg.

Las composiciones contienen preferiblemente la



sustancia activa en una concentración entre 0,10 y 80,0% en peso.

De acuerdo con un nuevo aspecto más del invento se crea un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I tal como se define anteriormente, en que un compuesto de la fórmula general

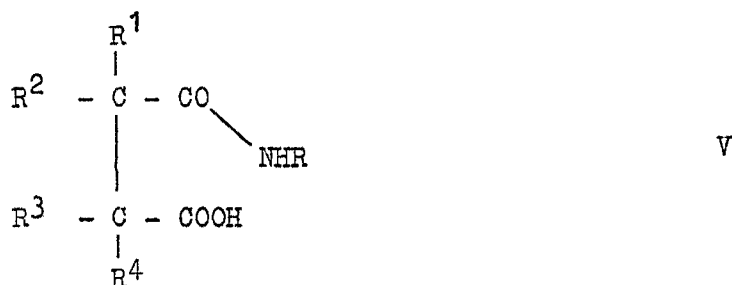


es hecho reaccionar con un derivado de ácido succinico de la fórmula general



o un derivado reactivo del mismo, en que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R tienen los significados antes citados, para formar el derivado succinimidico deseado.

La reacción se puede efectuar en una única etapa, o en dos etapas. En el ultimo caso, el producto inicial tendrá la fórmula general



(o su isomero en que el grupo hemisuccinilo está unido por el carbonilo adyacente a los grupos R^3 y R^4) y puede ser aislado, si se desea, antes de la ciclización final. En general la condensación final requiere una tempe

ratura de reacción del orden de 200°C y para condensaciones de una sola etapa la reacción deberá ser llevada a cabo a temperaturas de este orden. La semi-condensación del ácido succínico de fórmula IV tiene lugar generalmente dentro del margen de 80 a 100°C.

5

Similarmente, la condensación inicial para formar el producto de fórmula V se efectúa fácilmente simplemente calentando en un disolvente inerte, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, nitro-hidrocarburo, cloro-hidrocarburo, eter o eter cíclico. La segunda etapa para efectuar la ciclización se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un agente deshidratante tal como una sal anhidra, por ejemplo acetato de sodio o ácido sulfúrico, fosfórico o polifosfórico o pentóxido de fósforo o simplemente calentando a aproximadamente 200°C en ausencia de un disolvente con o sin vacío.

10

15

El tiempo de reacción para la reacción con el ácido libre es preferiblemente de 1 a 5 horas, ventajosamente de aproximadamente 2 horas. La reacción de una sola etapa con el anhídrido se efectúa preferiblemente a aproximadamente 200°C durante un corto tiempo.

20

De acuerdo con una modificación de la reacción, la amina RNH₂ puede llevar sustituyentes susceptibles de conversión en los sustituyentes deseados en R después de la ciclización. Así, por ejemplo, la 6-amino sacarina puede ser hecha reaccionar con el ácido de fórmula IV o su anhídrido para dar un compuesto en que R lleva grupos sulfonamido y carboxilo adyacentes, habiendo sido excindido el anillo de amida cíclica durante la reacción.

25

Los compuestos sulfonamídicos de acuerdo con el



invento pueden ser preparados tambien a partir de com-
puestos correspondientes que no tienen un grupo sulfo-
namido, por reacción con reaccionantes para introducir
un grupo sulfonamido. Así, por ejemplo, un compuesto
5 de fórmula I en que R representa un grupo arilo o arali-
fático que no tiene grupo sulfonamido, puede ser hecho
reaccionar con un halogenuro de sulfonilo, para formar
un derivado de halosulfonilo que entonces puede ser hecho
reaccionar con amoniaco o con una amina de la fórmula
10 NHR^6R^7 , donde R^6 y R^7 tienen los significados anteriores.
Es también posible introducir un grupo amino por nitra-
ción y reducción y convertirlo en halogenuro de sulfoni-
lo por diazotación y tratamiento con dióxido de azufre
en la presencia de halogenuro cuproso. Similarmente, un
15 compuesto de fórmula I en que R es un grupo fenilo que
lleva un grupo amino libre puede ser preparado por la
reacción del correspondiente derivado de amino benceno
con el ácido de fórmula III o un derivado reactivo del
mismo; si es necesario, el grupo amino puede ser prote-
20 gido antes de la reacción.

Los compuestos de fórmula I en los que R tiene
la fórmula II en que uno o ambos de R^6 y R^7 son hidróge-
no, pueden ser utilizados para preparar derivados de los
mismos. Así, por ejemplo, la acilación proporciona los
25 derivados acílicos, por ejemplo, por reacción con un ha-
logenuro de acilo o anhídrido; la alcoholación proporci-
ona los derivados alcohólicos, por ejemplo, por reacción
con un halogenuro, sulfato o sulfonato de alcoholo, etc.
La hidroxialcoholación proporciona el derivado de hidro-
30 xialcoholo, por ejemplo, por reacción con óxido de etile



El producto fué recristalizado a partir de acetato de etilo para análisis.

Análisis: Calc. para $C_{13}H_{16}O_4N_2S$ C 52,70% H 5,44% N 9,46%
Encontrado C 52,80 H 5,44 N 8,84

5

Ejemplo 4.

(a) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-cloro-benceno. 25,5 g de o-cloroanilina y 32,3 g de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico son calentados conjuntamente a 180°C, son mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos y después son destilados bajo alto vacío para producir 32,7 g de un aceite amarillo que hierve a 152-155°C/0,02mm. Rendimiento: 65%.

10

Análisis: Calc. para $C_{13}H_{14}NO_3$ C 61,96% H 5,60% N 5,56%
Encontrado C 61,71 H 5,66 N 5,39

15

(b) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-cloro-4-sulfonamido-benceno. 12,0 g del producto de (a) anterior fué añadido a 35 ml de ácido clorosulfónico, se calentó a 120°C con agitación y se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. La solución parda fué añadida entonces gota a gota en agua helada y el precipitado fué filtrado con succión para producir 10,1 g de cristales pardos que funden a 128+137°C. El cloruro de sulfamilo así obtenido fué disuelto en 100 ml de cloroformo y fué añadido gota a gota a 100 ml de amoniacco (concentrado) con nueva agitación, siendo calentado después durante 15 minutos a 50°C. La solución fué reducida en vacío y el residuo fué disuelto en acetato de etilo y agua. El acetato de etilo fué separado y evaporado para producir 6,2 g de un producto pardo. Rendimiento: 40%. Recrista-

20

25



lizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo;
cristales blancos de p. de f. 169-171°C.

Análisis: Calc. para $C_{13}H_{15}N_2O_4SCl$ C 47,17% H 4,57% N 8,46%
Encontrado C 46,93 H 4,51 N 8,41

5 Ejemplo 5.

(a) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-cloro-6-metil-benceno. 28,3 g de 2-cloro-6-metil-anilina y 32,2 g de ácido alfa-metil-alfa-etil-succinico son calentados conjuntamente a 180°C y son mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos. La masa roja es disuelta en acetato de etilo, es enfriada y el precipitado es filtrado con succión. Se obtienen 35,3 g de cristales de color rojo: p. de f. 99-105°C. Rendimiento: 66%. Recristalizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo; cristales blancos. p. de f. 112-114°C.

10
15 Análisis: Calc. para $C_{14}H_{16}NO_2Cl$ C 63,21% H 6,06% N 5,27%
Encontrado C 63,32 H 6,10 N 5,29

(b) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-cloro-4-sulfonamido-6-metilbenceno. 10,0 g del producto de (a) anterior son añadidos a 40 ml de ácido clorosulfónico, son calentados a 130°C y son mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos antes de ser añadidos gota a gota con agitación en agua helada. El precipitado es disuelto en cloroformo, es añadido gota a gota a 200 ml de amoniac concentrado y es calentado durante 30 minutos bajo reflujo. Después de reducción en vacío, el residuo es disuelto en acetato de etilo y agua; el acetato de etilo es separado y evaporado para producir 8,0 g de cristales blancos. P. de f. 223-225°C. Rendimiento: 66%. Recristalizado

20
25



a partir de acetato de etilo/éter de petróleo.

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{17}N_2O_4SCl$ C 48,88% H 4,98% N 8,14%
 Encontrado C 48,90 H 4,79 N 8,05

Ejemplo 6.-

5 (a) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-ben-
ceno. 27,9 g de anilina y 48,0 g de ácido alfa-etil-alfa-
 metil-succinico son calentados conjuntamente a 170°C y son
 mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos. Entonces
 el aceite resultante es recogido en acetato de etilo, es
 10 lavado con NaOH acuoso y es evaporado en vacío. Se añade
 eter de petróleo al residuo y los cristales resultantes
 son filtrados para producir 45,0 g de cristales blancos
 que funden a 57-58°C. Rendimiento 70%.

15 (b) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-
clorosulfonil-benceno. 40,0 g de 1-N-(alfa-etil-alfa-me-
 til-succinimido)-benceno son añadidos a 120 ml de ácido
 clorosulfónico y se calienta con agitación a 130°C. Des-
 pués de mantener a esta temperatura durante 5 minutos, la
 mezcla es vertida sobre agua helada, el precipitado es
 20 filtrado con succión y es recogido en cloroformo, se aña-
 de algo de éter de petróleo y la mezcla es enfriada y nue-
 vamente filtrada para producir 30,0 g de cristales blan-
 cos de p. de f. 115-118°C. Rendimiento: 51%.

25 (c) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-
sulfonamido-benceno. El cloruro de sulfonilo bruto así
 obtenido es recogido entonces en cloroformo y es añadido
 gota a gota con agitación a amoniaco concentrado. Después
 de calentar a 30-40°C con agitación, la solución es eva-
 porada hasta sequedad en vacío y el residuo es recrista-



lizado a partir de acetato de etilo para producir cristales incoloros que funden a 153-155°C.

El producto no dá disminución en el punto de fusión con el producto del Ejemplo 3.

5 (d) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-etil-sulfonamido)-benceno. 5,0 g del cloruro de sulfonilo de (b) anterior son añadidos a 5 ml de etilamina acuosa y se calienta bajo reflujo durante media hora. El precipitado es filtrado con succión. El residuo es disuelto en acetato de etilo y es evaporado hasta sequedad. El residuo, un
10 aceite transparente, es triturado con éter y es filtrado para producir 3,2 g. de cristales blancos que funden a 122-128°C. Rendimiento: 62%. Recristalizado a partir de alcohol, cristales blancos que funden a: 133-134°C.

15 Análisis: Calc. para $C_{15}H_{20}O_4N_2S$ C 55,55% H 6,22% N 8,64%
Encontrado C 55,25 H 6,36 N 8,59

(e) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-beta-hidroxi-etil)-sulfonamido-benceno. 5,0 g del producto de (e) anterior son disueltos en 20 ml de cloroformo y 1,94
20 g de etanolamina en 20 ml de cloroformo son añadidos con agitación y se calienta bajo reflujo durante 1 hora. Precipita un aceite; se añade algo de agua y la capa de cloroformo es separada y evaporada. El residuo es disuelto en acetato de etilo, es lavado con agua y es evaporado. Se
25 añade eter al residuo que es bien triturado y es filtrado con succión para producir 3,5 g de cristales blancos que funden a 105-110°C. Rendimiento: 64%. Recristalizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo: cristales blancos que funden a 110-112°C.



Análisis: Calc. para $C_{15}H_{20}N_2O_5S$ C 52,93% H 5,92% N 8,23%
 Encontrado C 52,89 H 5,99 N 8,20

(f) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-metil)-sulfanilamidobenceno. 5,0 g. del producto de (b) an

5 terior son disueltos en 100 ml de cloroformo, y se añaden 15 ml de metilamina acuosa con agitación a 35°C. Después de agitar durante 15 minutos adicionales, el producto es lavado con cloroformo y con agua y es evaporado en vacío. El residuo es bien triturado con eter y los cristales son evaporados con succión para producir 3,5 gramos de cristales blancos de p. de f. 122-125°C. Rendimiento: 71%.

10

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{18}N_2O_4S$ C 54,19% H 5,85% N 9,03%
 Encontrado C 54,24 H 5,79 N 8,99

(g) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-acetil-N-metil)-sulfonamido-benceno 5,0 g del producto de

15

(f) anterior, 2,5 g de piridina (2 moles) y 20 ml de anhídrido acético son calentados conjuntamente durante 2 horas bajo reflujo. El conjunto es evaporado después en vacío para producir 5,4 g de un aceite pardo transparente. El aceite es disuelto en acetato de etilo, se añade éter de petróleo, la mezcla es enfriada y los cristales que se forman son filtrados para producir 4,5 g de cristales blancos que funden a 136-139°C. Rendimiento: 80%. Recristalizado a partir de acetato de etilo para análisis:

20

Análisis: Calc. para $C_{16}H_{20}O_5N_2S$ C 54,54% H 5,72% N 7,95%
 Encontrado C 54,62 H 5,80 N 7,93

25

Ejemplo 7.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-acetil)-sulfonamido-benceno 14,5 g del producto del Ejemplo 3, 8,0 g



de piridina y 80 ml de anhídrido acético son calentados conjuntamente durante 2 horas bajo reflujo. La mezcla es evaporada en vacío y el residuo es disuelto en eter, es bien enfriado y es filtrado para producir: 13,2 g de un producto pardo. Rendimiento: 78%. La recristalización a partir de acetato de etilo/eter de petróleo dió cristales blancos que funden a 187-189°C.

Análisis: Calc. para $C_{15}H_{18}N_2O_5S$ C 53,30% H 5,37% N 8,29%
Encontrado C 53,01 H 5,52 N 8,23

10 Ejemplo 8.-

(a) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metilbenceno. 21,4 g de o-toluidina y 32,2 g de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico son calentados conjuntamente a 150°C y son mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos. El producto es disuelto en acetato de etilo, es lavado con NaOH acuoso, es secado y evaporado para producir un aceite pardo oscuro. Por destilación en alto vacío se obtienen 25,8 g de un aceite amarillo que hierve a 148-150°C/0,4 mm.

20 Análisis: Calc. para $C_{14}H_{17}O_2N$ C 72,79% H 7,42% N 6,06%
Encontrado, C 72,50 H 7,35 N 6,01

(b) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-5-sulfonamido-benceno. 10,0 g de N-(o-toluil)-alfa-etil-alfa-metil-succinimida (obtenida en (a) anterior), son añadidos a 10 ml de ácido clorosulfónico y son calentados a 100°C. Después de mantener a esta temperatura durante 15 minutos, la solución oscura es añadida gota a gota a agua helada. El precipitado es disuelto en cloroformo, es añadido gota a gota a 50 ml de amoniaco concentrado y se calien-



ta durante 15 minutos bajo reflujo. Después de evaporación hasta sequedad en vacío, el residuo es disuelto en acetato de etilo y agua y se separa la capa de acetato de etilo, se reduce hasta 100 ml por evaporación, se enfría y los cristales precipitados son filtrados con succión para producir 7,0 g de cristales blancos que funden a 178-184°C. Rendimiento: 48%. Recristalizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo dió cristales blancos de p. de f. 183-185°C.

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{18}O_4N_2S$ C 54,24% H 5,85% N 9,04%

Encontrado C 54,00 H 5,61 N 8,84

Ejemplo 9

(a) Sal de sodio del ácido 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metilbenceno-4-sulfónico. 31,7 g. de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico y 42,0 de sal de sodio del ácido 2-metil-anilino-4-sulfónico son calentados conjuntamente a 180°C y son mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos para producir 63,5 g de una masa sólida parda.

(b) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-4-sulfonamido-benceno. 63,5 g del producto de (a) anterior son disueltos en 100 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden entonces 30 ml de $SOCl_2$ y la mezcla es dejada reposar durante 2 horas.

La solución parda fué vertida sobre hielo y el precipitado fué separado por filtración fué disuelto en eter, se añadió cloroformo a ésto y, con agitación, se añadieron gota a gota 50 ml de amoniaco (concentrado). Después de calentar durante 15 minutos bajo reflujo, la mezcla fué evaporada hasta dejar aproximadamente 50 ml y el precipita-



do fué separado por filtración para producir 31,8 g de cristales pardos que funden a 157-164°C. Rendimiento: 54%. La recristalización a partir de acetato de etilo/eter de petróleo dió cristales blancos que funden a : 186-188°C.

5 Análisis: Calc. para $C_{14}H_{18}O_4N_2S$ C 54,24% H 5,85% N 9,04%
Encontrado C 54,12 H 5,68 N 8,95

Ejemplo 10.

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-3-cloro-4-metil-benceno. 28,3 g de 3-cloro-4-metilanilina y 32,3 g

10 de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico son calentados conjuntamente a 180°C y son mantenidos a esta temperatura durante 200 minutos. El residuo es disuelto en acetato de etilo y se añade éter de petróleo. Los cristales precipitados son filtrados para producir 42,2 g de cristales blancos, que funden a 89-91°C. Rendimiento: 80%, Recristalizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo.

15 Análisis: Calc. para $C_{14}H_{16}NO_2Cl$ C 63,21% H 6,06% N 5,27%
Encontrado C 63,39 H 5,83 N 5,23

Ejemplo 11.

20 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-3-cloro-benceno. 28,3 g de 3-cloro-2-metilanilina y 32,3 g

de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico son calentados conjuntamente a 180°C y son mantenidos a esta temperatura durante 20 minutos. El aceite resultante es recogido en acetato de etilo, es lavado con NaOH acuoso, es evaporado hasta dejar aproximadamente 100 ml y después se añade eter de petróleo, se enfría y se filtra el precipitado para producir 28,2 g de cristales blancos que funden a 93-95°C. Rendimien



to: 53%. Recristalizado a partir de eter de petróleo.

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{16}NO_2Cl$ C 63,21% H 6,06% N 5,27%

Encontrado C 63,00 H 5,84 N 5,22

Ejemplo 12.-

5 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-(N-
n-butylcarbamil)-sulfonamido)-benceno. 3,3 g de n-butila-
mina disueltos en un poco de cloroformo son añadidos gota
a gota con agitación a una solución en un poco de cloroformo
de 9,8 g del derivado de isocianato del 1-N-(alfa-etil-
10 alfa-metil-succinimido)-4-sulfonamido-benceno (preparado
haciendo pasar fosgeno por una solución del producto del
ejemplo 3 en triclorobenceno a 120°C). La mezcla es agita-
da entonces a la temperatura ambiente durante 2 horas, y el
precipitado es filtrado con succión para producir 4,4 g
15 de un producto blanco. La recristalización a partir de eta-
nol produjo 3,0 g de cristales blancos que funden a 130-132°C
Análisis: Calc. para $C_{18}H_{25}N_3O_5S$ C 54,73% H 6,38% N 10,64%
Encontrado C 54,34 H 6,17 N 10,66

Ejemplo 13

20 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-N-(eto-
xicarbonilmetil)-sulfonamido-benceno 32,8 g. de glicinato
de etilo son disueltos en 200 ml de acetato de etilo, se
añaden 50,0 del producto del ejemplo 6 (b) en 200 ml de ace-
tato de etilo y se calienta la mezcla durante 5 minutos en
25 el baño de agua. La solución es evaporada hasta dejar 200
ml en vacío, es filtrada sobre carbón orgánico y después
es evaporada hasta sequedad para producir 50 g de un acei-
te rojo. El aceite es disuelto en 400 ml de eter, es fil-



trado y el filtrado es dejado reposar durante 48 horas. Los cristales así formados son separados por filtración para producir 20 g de un producto blanco de p. de f.: 65-75°C.; 8,0 g de este producto son cromatografiados y se obtienen 3,1 g de un aceite a partir de la fracción de cloroformo. Este aceite es tratado con éter, es dejado reposar y el precipitado así formado es separado por filtración para producir 3,1 g de cristales blancos que funden a 78-81°C.

10 Análisis: Calc. para $C_{17}H_{22}O_6N_2S$ C 53,40% H 5,80% N 7,33%
Encontrado C 53,15 H 5,89 N 7,19

Ejemplo 14.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida. 30,0 g del producto del ejemplo 10 son añadidos a 100 ml de ácido clorosulfónico. La solución es calentada hasta 130°C con agitación, es mantenida durante 10 minutos a esta temperatura y después es vertida sobre hielo. El producto precipitado es disuelto en cloroformo y añadido gota a gota a 500 ml de amoniaco concentrado. La solución es evaporada hasta sequedad y el residuo es extraído con acetato de etilo. El acetato de etilo es secado sobre Na_2SO_4 y es evaporado para producir 25,2 g de un aceite amarillo.

Este aceite es disuelto en acetato de etilo y se añade éter de petróleo. El precipitado es filtrado, la solución en acetato de etilo/éter de petróleo es evaporada y el residuo es disuelto en cloroformo. Se añade éter de petróleo y el precipitado, después de filtración, es recristalizado a partir de cloroformo/éter de petróleo para pro-



ducir el producto deseado de 7,8 g de cristales blancos que funden a 142-145°C.

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{17}O_4N_2S Cl$ C 48,88% H 4,98% N8,14%
 Encontrado C 48,69 5,01 8,08

5 Ejemplo 15.-

N-(beta-etil-metil-hemisuccinil)-p-cloroanilina.

25,4 g de p-cloroanilina son disueltos en 120 ml de eter. Esta solución es añadida a 28,4 g de anhídrido de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico en 150 ml de éter. Después de suave calentamiento, el producto es enfriado y el precipitado es filtrado con succión para producir 35 g de un producto de color rojo.

La recristalización a partir de acetato de etilo produce cristales blancos que funden a 168-172°C.

15 Análisis: Calc. para $C_{13}H_{16}O_3N Cl$ C 57,88% H5,98% N 5,19%
 Encontrado C57,85 H6,03 N 5,18

Ejemplo 16.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-

3-clorobencenosulfonamida. 15,0 g de 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-3-cloro-benceno son añadidos a 50 ml de ácido clorosulfónico, se calienta a 130°C, se mantiene a esta temperatura durante 10 minutos, se enfría y se vierte con agitación en 500 ml de agua helada. El precipitado resultante es disuelto en cloroformo y la solución en cloroformo es evaporada hasta 100 ml y es añadida a 200 ml de amoniaco concentrado. Después de calentar durante 20 minutos bajo reflujo la solución es evaporada en vacío y el residuo es disuelto en acetato de etilo, es lavado con



agua y es secado para producir 13,9 g de un aceite pardo.

Este aceite es disuelto en acetato de etilo, es filtrado a través de carbón orgánico activado, es precipitado apro-

5 filtración para producir 4,5 g de cristales pardo claro que funden a 145-163°C. La recrystalización a partir de acetato de etilo produjo cristales blancos que funden a 180-181°C.

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{17}O_4N_2Cl$ S C 48,74% H 4,97% N 8,12%

Encontrado C 48,72 H 4,99 N 8,14

10

Ejemplo 17

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-(N-2-tiazolil)-sulfonamidobenceno. 25,5 g de sulfatiazol y 16,0 g de anhídrido de ácido alfa-etil-alfa-metil-succinico son calentados conjuntamente a 230-235°C y son mantenidos a esta temperatura durante 15 minutos. El producto es enfriado y recrystalizado a partir de cloroformo/eter de petróleo para producir 15,5 g de cristales blancos que funden a 214-216°C.

15

Análisis: Cal. para $C_{16}H_{17}O_4N_3S$ C 50,70% H 4,52% N 11,09%

20

Encontrado C 50,19 H 5,16 N 10,97

Ejemplo 18.-

N-(alfa-etil-alfa-metil-hemisuccinil)-anilina.

9,3 g de anilina son disueltos en 50 ml de eter y se añaden 14,2 g de anhídrido de ácido alfa-metil-alfa-etil-succinico en 50 ml de eter. Al añadir estos componentes, la solución quedó templada o moderadamente caliente y se separó un precipitado blanco. Después de filtrarlo con succión se obtienen 18,7 g de cristales blancos. p. de f.: 160-163°C. Re

25



cristalizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo se obtienen cristales blancos de p, de f. 169-170°C.

Análisis: Calc. para $C_{13}H_{17}NO_3$ C 66,36% H 7,28% N 5,95%
Encontrado C 66,39 H 7,28 N 5,85

5 Este producto puede ser convertido en el derivado p-sulfonamídico por el método del ejemplo 1 (b).

Ejemplo 19.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-4-clorobenceno. 25,5 g de p-cloroanilina y 32,2 g de ácido alfa-metil-alfa-etil-succinico son calentados conjuntamente a 10 170°C. El aceite rojo resultante es recogido con acetato de etilo, es filtrado sobre carbón orgánico activado y es concentrado. Después el aceite es destilado en alto vacío. Se obtiene un aceite incoloro de p. de eb. 145°C/0,2 mm el 15 cual, al añadir eter de petróleo, enfriar y filtrar con succión, produce 29,4 g de cristales blancos de p. de f. 52-55°C. Después de recristalización a partir de eter/eter de petróleo, se obtienen cristales blancos de p. de f. 55-57°C.

20 Análisis: Calc. para $C_{13}H_{14}NO_2Cl$ C 62,10% H 5,60% N 5,56%
Encontrado C 62,22 H 5,59 N 5,62

Este producto puede ser convertido en un derivado sulfonamídico por el método del ejemplo 1 (b).

Ejemplo 20.-

25 (a) N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-fenilmetano. 10,7 g de bencilamina y 16,0 g de ácido alfa-metil-alfa-etilsuccinico son calentados conjuntamente a 170°C. Después de 15 minutos, el aceite es recogido con acetato de etilo, es lavado primeramente con NaOH 2N y después con



HCl y agua, es secado y es destilado. Se obtienen 16,9 g de un aceite amarillo claro el cual después de destilar en alto vacío a 0,08 mm produce 13,7 g de un aceite incoloro de punto de ebullición 122°C.

5 Análisis: Calc. para $C_{14}H_{17}NO_2$ C 72,79% H 7,42% N 6,06%
Encontrado C 72,73 H 7,34 N 6,16

(b) N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-(p-sulfonamidofenil)-metano. 25 ml de ácido clorosulfónico son añadidos con agitación a 25 g del compuesto del ejemplo 10 20 (a). La mezcla es calentada a 100°C y después de 15 minutos es vertida gota a gota sobre hielo. El precipitado es recogido con $CHCl_3$ y la solución en $CHCl_3$ es añadida gota a gota a 100 ml de amoniaco concentrado y después es concentrada en vacío. El residuo es extraído con acetato de etilo/agua, la solución en acetato de etilo es secada sobre 15 Na_2SO_4 , es filtrado sobre carbón orgánico activado y es concentrado. Se obtienen 22 g de un aceite transparente amarillo.

20 Análisis: Calc. para $C_{14}H_{18}N_2O_4S$ C 54,24% H 5,85% N 9,04%
Encontrado C 54,18 H 5,85 N 9,05

Ejemplo 21

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-benzoil-4-cloro-benceno. 2,3 g de 2-amino-5-cloro-benzofenona y 1,6 g de ácido alfa-metil-alfa-etil-succínico son calentados 25 conjuntamente en un matraz abierto a 170°C. Después de enfriar, el aceite es recogido con acetato de etilo, es lavado con NaOH 2N y con HCl 2N, es secado sobre Na_2SO_4 es filtrado sobre carbón orgánico activado y es concentrado, produciendo de esta manera 1,8 g de un aceite amarillo a partir

1900

del cual, después de triturar con éter de petróleo, de enfriar fuertemente y de filtrar con succión, se obtienen 1,0 g de cristales amarillo claro, p. de f. 116-118°C. Después de recristalización a partir de ciclohexano, se obtienen cristales blancos de p. de f. 120-122°C.

Análisis: Calc. para $C_{20}H_{18}NO_3Cl$ C 67,53% H 5,10% N 3,95%
Encontrado C 67,37 H 5,14 N 3,96

Este producto puede ser convertido en un derivado sulfonamídico por reacción con ácido clorosulfónico seguido por adición de amoniaco como en el Ejemplo 1(a).

Ejemplo 22.-

N-(beta-etil-beta-metil-hemisuccinil)-4-sulfonamido-anilina. 8,6 g de sulfanilamida y 7,1 g de anhídrido de ácido alfa-metil-alfa-etil-succinico son calentados conjuntamente a 100°C y después son disueltos en acetato de etilo y $NaHCO_3$. La solución en $NaHCO_3$ es acidificada con HCl y el precipitado es filtrado con succión y es secado. Se obtienen 9,2 g de cristales blancos de p. de f. 165-168°C, los cuales después de recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo producen 7,5 g de cristales blancos de p. de f.: 173-174°C.

Análisis: Calc. para $C_{13}H_{18}N_2O_5S$ C 49,72% H 5,78% N 8,92%
Encontrado C 49,82 H 5,74 N 8,93

Ejemplo 23.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-5-nitro-benceno. 15,2 g de 2-amino-4-nitro tolueno y 16,0 g de ácido alfa-metil-alfa-etil-succinico son calentados conjuntamente en un matraz a 170°C y son mantenidos a esta tem



peratura durante 20 minutos, después son recogidos con acetato de etilo y son extraídos con HCl y NaHCO₃, son lavados con agua y concentrados. Se obtienen 21,5 g de un producto amarillo (p. de f. 105-115°C). Después de recristalización a partir de acetato de etilo/eter de petróleo sobre carbón orgánico activado, se obtienen 18,5 g de cristales amarillo claro (p. de f. 141-143°C).

Análisis: Calc. para C₁₄H₁₆N₂O₄ C 60,92% H 5,84% N 10,15%
Encontrado C 60,50 H 5,67 N 9,99

10

Ejemplo 24.-

(a) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-5-amino-benceno. 27,6 g del nitro compuesto o del Ejemplo 23, 250 ml de acetato de etilo y 3 puntas de espátula de PtO₂ son hidrogenados. Hidrogenación: teórico: 7,5 litros de H₂; práctico: 7,9 litros de H₂; tiempo 4 horas. El catalizador es separado por filtración y el residuo es concentrado. Se obtienen 28,3 g de un aceite pardo el cual después de recristalizar a partir de acetato de etilo/eter de petróleo sobre carbón orgánico activado, produce 17,4 g de cristales blancos, p. de f. 95-97°C.

15

Análisis: Calc. para C₁₄H₁₈N₂O₂ C 68,35% H 7,38% N 11,39%
Encontrado C 68,28 H 7,42 N 11,38

20

(b) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-5-diacetilamido-benceno. Se añade ciclohexano a las soluciones combinadas de acetato de etilo/eter de petróleo a partir de (a) anterior y los precipitados son filtrados con succión. Se obtienen 1,7 g de cristales amarillo claro, p. de f. 78-87°C, los cuales después de recristalización a partir de eter/eter de petróleo producen 1,5 g de cristales blan

25

cos, p. de f. 103-105°C.



Análisis: Calc. para $C_{18}H_{22}N_2O_4$ C 65,51% H 6,72 N 8,49%

Encontrado C 65,51 H 6,90 N 8,43

(c) 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-

5 metil-5-acetamido-benceno. 2,5 g del compuesto amínico de acuerdo con (a) anterior y 1,6 g de piridina (2 moles) son puestos en reflujo durante 2 horas en 30 ml de anhídrido de ácido acético. La solución transparente es concentrada en vacío, el residuo es recogido con acetato de etilo, es lavado con HCl y agua y el acetato de etilo es secado y concentrado. Se obtienen 4,0 g de un aceite amarillo que es recogido con acetato de etilo y precipitado con eter de petróleo, produciendo 0,2 g de un producto pardo (p. de f.: 185-191°C) que es recristalizado con acetato de etilo/eter de petróleo. Se obtienen 0,2 g de cristales blancos, p. de f. 195-197°C.

10

15

Análisis: Calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_3$ C 66,72% H 7,00% N 9,73%

Encontrado C 66,68 H 6,99 N 9,75

Ejemplo 25.-

20

1-N-(alfa,alfa-dimetil-succinimido)-4-sulfonamido-benceno.

17,2 g de sulfanilamida y 14,6 de anhídrido de ácido alfa, alfa-dimetilsuccinico son calentados conjuntamente durante 30 minutos a 180°C. Después de enfriar, el aceite es recogido con dioxano, se añade eter y se enfría y filtra con succión para dar 20,4 g de cristales blancos, p. de f. 213-215°C, Rendimiento: 72%, después de recristalización a partir de dimetilformamida/eter.

25

Análisis: Calc. para $C_{12}H_{14}N_2O_4S$ C 51,11% H 5,00% N 9,93%

Encontrado C 50,99 H 5,02 N 9,91



Ejemplo 26.-

1-N-(alfa,alfa-dietil-succinimido)-4-sulfonamido-
benceno. 17,2 g de sulfanilamida y 17,4 g de anhídrido de
ácido alfa,alfa-dimetilsuccinico son calentados conjunta-
mente durante 20 minutos a 170°C. Después de enfriar, el
aceite es recogido con acetato de etilo, es enfriado y es
filtrado con succión. Se obtienen 23,4 g de un producto
pardo claro (p. de f. : 125-132°C, rendimiento 75%) el
cual después de recristalización a partir de acetato de
etilo/eter de petróleo, dá cristales blancos de p. de f.
129-131°C.

Análisis: Calc. para $C_{14}H_{18}N_2O_4S$ C 54,24% H 5,85% N 9,04%
Encontrado, C 54,11 H 5,97 N 8,93%

Ejemplo 27.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-3-sulfona-
mido-4-carboxibenceno. 7,0 de 6-amino-sacarina (Lit. Beils-
tein 27, pag. 426) y 8,7 g de ácido alfa-metil-alfa-etil-
succinico son calentados conjuntamente a 220°C y son man-
tenidos durante media hora a esta temperatura. Después el
aceite es recogido con acetato de etilo y el material inso-
luble es filtrado con succión. Se obtienen 1,9 g de un pro-
ducto pardo de p. de f. 300°C que fué desechado. Se añade
entonces una gran cantidad de eter de petróleo al filtrado,
que es enfriado, y el material precipitado es filtrado con
succión. Se obtienen 5,0 g de un producto gris claro. Se
añade una gran cantidad de eter a estos cristales que son
filtrados (no había nada soluble). Una gran cantidad de
eter de petróleo es añadido entonces a la solución en eter
que es entonces enfriada, y el material precipitado es fil-



trado con succión. Se obtienen 3,3 g de un producto blanco (p. de f. 94-97°C con descomposición). Después de recristalizar de nuevo, el punto de fusión permanece igual. El producto, produjo con NaHCO_3 un desprendimiento de CO_2 .
5 En el espectro IR la banda de carboxilo es claramente visible.

Análisis: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ C 49,60% H 4,72% N 8,52%
Encontrado C 49,96 H 4,72 N 8,52

Ejemplo 28.-

10 1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-3-sulfonamido-4-carboxibenceno. 6,5 g del compuesto de acuerdo con el ejemplo 27, ácido 4-(alfa-metil-alfa-etil)-succinimido-6-sulfonamido-benzoico y 40 ml de anhídrido de ácido acético son puestos en reflujo durante 40 minutos. El anhídrido
15 en exceso es separado por destilación; el residuo es recogido con acetato de etilo/eter de petróleo añadidos y el residuo que se separa es filtrado con succión. Se obtiene 6-(alfa-metil-alfa-etil)-succinimido-sacarina en la forma de 5,5 g de cristales blancos, p. de f. 185-188°C.

20 Ejemplo 29.-

1-N-(alfa,alfa-dimetilsuccinimido)-3-sulfonamido-4-carboxi-benceno. 4,0 g de 6-amino-sacarina y 5,7 g de ácido alfa-dimetil-succínico son calentados conjuntamente durante 40 minutos a 220°C. La mezcla de reacción es disuelta en acetato de etilo, es filtrada sobre carbón orgánico activado, se añade eter de petróleo y el residuo que
25 se separa es filtrado con succión. Se obtienen 4,5 g de un producto amarillento de p. de f. (216-)235-240°C. Recrista-



lizado a partir de acetato de etilo/eter de petróleo, se obtienen ácido 4-(alfa-dimetilsuccinilamido)-6-sulfonil-amido-benzoico en la forma de cristales blancos. P. de f.: (220) 235-240°C.

5

Ejemplo 30.-

6-(alfa-metil-alfa-metil-succinimido)-2,3-des-
hidrobenzo-1,2-tiazolon-3-dioxido-(1,1). 1,5 g de ácido
4-(alfa-dimetil-succinilimido)-6-sulfonamido-benzoico y
25 ml de anhídrido de ácido acético son puestos en refluj
jo durante 10 minutos. Después de separar por destilación
el anhídrido de ácido acético, el residuo es recogido con
acetato de etilo, se añade eter de petróleo y el residuo
que se había separado es filtrado con succión. Se obtie--
nen cristales blancos; después de recrystalizar a partir
de acetato de etilo/eter de petróleo se obtienen 1,3 g de
6-(alfa-dimetil-succinilamido)-sacarina en la forma de
cristales blancos de p. de f. 188-190°C.

10

15

Ejemplo 31.-

1-N-(alfa-etil-alfa-metil-succinimido)-2-metil-
5-sulfonamido-benceno. 12,3 g de alfa-metil-alfa-etil-
succinimido-2-metil-5-aminobenceno preparado de acuerdo
con el Ejemplo 24 son disueltos en 200 ml de HCl 2 N a
0°C y se añade lentamente gota a gota una solución de 3,5
g de NaNO₂ en 40 ml de agua. Se mezclan 80 ml de ácido
acético glacial saturado con SO₂ y una solución de 6,7
g de CuCl₂ en 40 ml de agua y la anterior solución de
diazonio es añadida gota a gota a 20°C con agitación y
paso constante de SO₂. Se desprende nitrógeno. El produc-

20

25



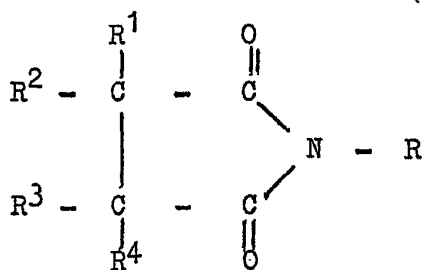
to pardo precipitado es filtrado con succión, es disuelto
 en 100 ml de cloroformo y se añaden gota a gota a 20°C
 100 ml de amoniaco (concentrado). La mezcla es calentada
 durante 15 minutos bajo reflujo y después es concentrada
 5 en vacío. El residuo es recogido en acetato de etilo y
 agua y la capa de acetato de etilo es separada, secada y
 destilada para producir 0,6 g de un producto pardo: p.
 de f. 165-178°C. La recristalización a partir de acetato
 de etilo/eter de petróleo produjo cristales blancos: p.
 10 de f. 186-188°C. Punto de fusión mixto con el producto del
 ejemplo 8 (b) 186-188°C.

La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en Gran Bretaña con fecha 19 de octubre de 1965
 bajo el número 44246/65 provisional y en 2 de septiembre
 15 de 1.966 completa, se acoge a los beneficios del artículo
 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva, que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-
 20 tes:

1.- Un procedimiento para la preparación de com-
 puestos derivados de alfa-etil-alfa-metil-succinimida para
 el tratamiento de epilepsias, que tienen la fórmula gene-
 25 ral

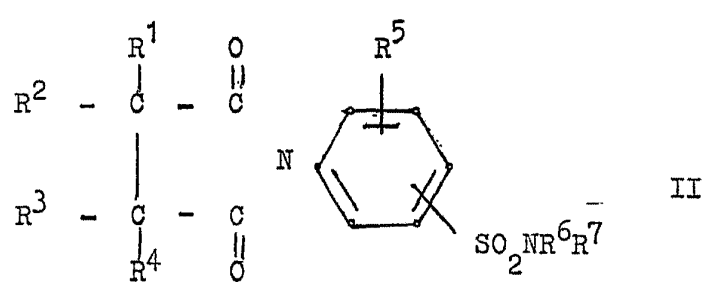


I

5

donde R representa un grupo arilo o aralifático sustituido en el anillo aromático por al menos un grupo sulfonamídico, cuyo átomo de nitrógeno puede estar unido si se desea a un sustituyente de anillo adicional; y R¹, R², R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo que tienen 1-5 átomos de carbono, siendo distinto de hidrógeno al menos uno de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴; caracterizado porque una amina de la fórmula RNH₂ es hecha reaccionar con un ácido de la fórmula HOOC.CR¹R².CR³R⁴.COOH o un derivado reactivo del mismo para formar el derivado succinimídico deseado, teniendo R, R¹, R², R³ y R⁴ los significados anteriores.

2.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de alfa-etil-alfa-metil-succinimida para el tratamiento de epilepsias, que tienen la fórmula general



II

25

donde R⁵ representa uno o más átomos de hidrógeno o halógeno, o grupos de hidrocarburo alifático, eter, hidroxilo acilamino, y R⁶ y R⁷ que pueden ser iguales o diferentes

30

17 JUL



ficados dados en la reivindicación 2.

5 15.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque R^1 y R^2 son respectivamente un grupo metilo y un grupo etilo y R^3 y R^4 son ambos átomos de hidrógeno.

16.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones caracterizado porque el grupo sulfonamido está sustituido con un grupo piridilo, pirimidilo, tiazolilo o imidazolilo.

10 17.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 caracterizado porque el grupo sulfonamido es un grupo N-piperidil-sulfonilo o N-piperazil-sulfonilo.

15 18.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 caracterizado porque los grupos sulfonamido están sustituidos por grupos alifáticos que llevan grupos oxo, hidroxilo, carboxilo o carboxilo esterificados o grupos amino o alcoholamino.

20 19.- Un procedimiento según la reivindicación 18 caracterizado porque los grupos alifáticos son grupos metilo, etilo, propilo, butilo o arilo, grupos acetilo o benzilo, grupos carbamilo, grupos hidroxietilo o grupos etoxi-carbonil-etilo.

25 20.- Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque R^5 representa un grupo carboxilo o juntamente con el grupo sulfonamido forma una cadena $-CO-NH-SO_2-$.

30 21.- Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de alfa-etil-alfa-metil-succinimida para el tratamiento de epilepsias.

127 JUL



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

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

127 JUL 1967

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Fianza

Fig. 2

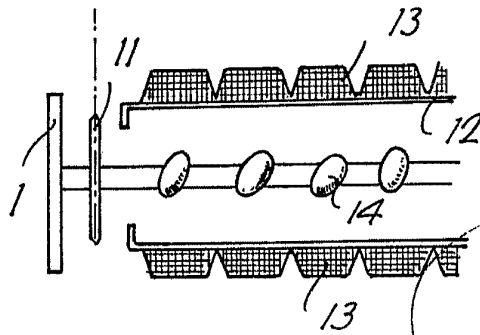
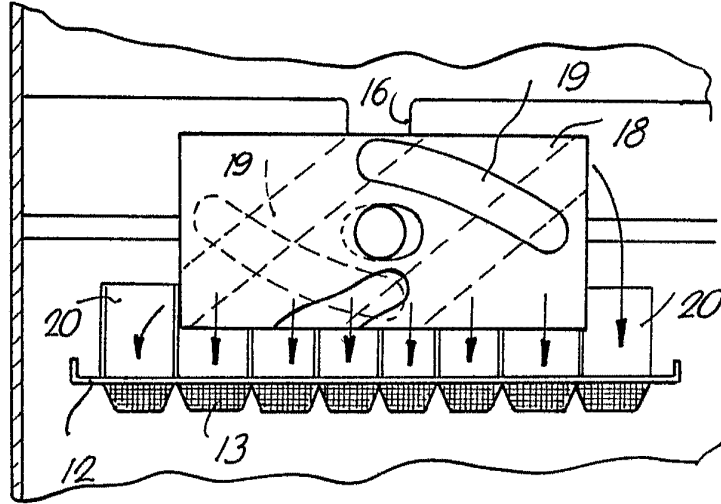
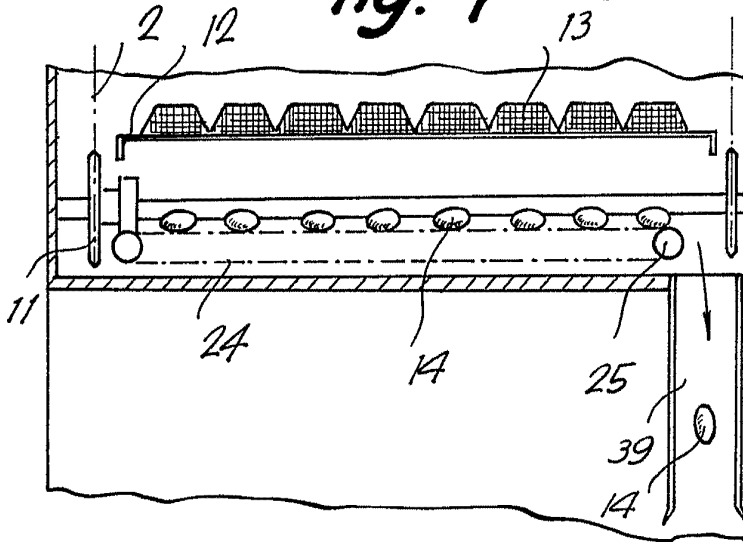


Fig. 3

Barcelona,
Talleres Balart, S.A.
p.a.

6 OCT 1968

Fig. 4



4047