

RAN 4440/126

419784



Int. Cl.²: C07D

F.C. 6-9-75

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

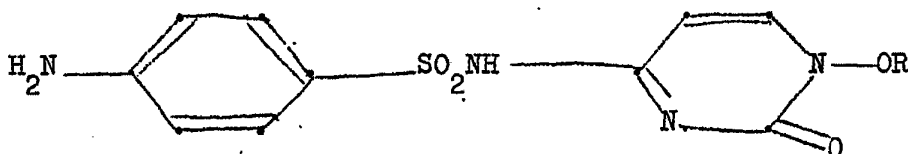
419784

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFANILAMIDAS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a sulfanilamidas
y a un procedimiento para su preparación.

Las sulfanilamidas proporcionadas por el pre-
sente invento son compuestos de la fórmula general



(I)

5. en la que

R representa un grupo de alquilo inferior,
el grupo alílico o un grupo de (alcoxilo
inferior)-(alquilo inferior).

Según el procedimiento proporcionado por el

419784

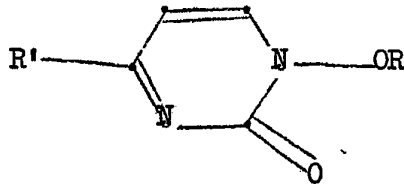
1999



presente invento, las sulfanilamidas de la fórmula I se preparan:

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



(II)

en la que

R tienen el significado indicado antes, y

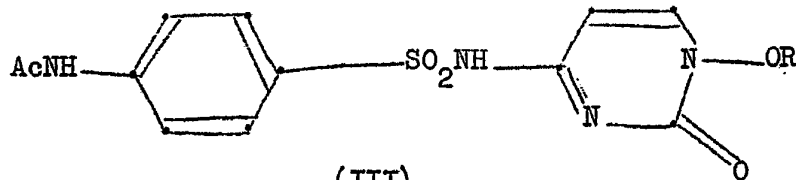
R' representa un átomo o grupo partiente, con una sal alcalinometálica de sulfanilamida,

10.

o bien

b) saponificando el grupo acilamínico en un compuesto de la fórmula general

15.



(III)

en la que

R tiene el significado indicado antes y

Ac representa un grupo acílico,

o bien

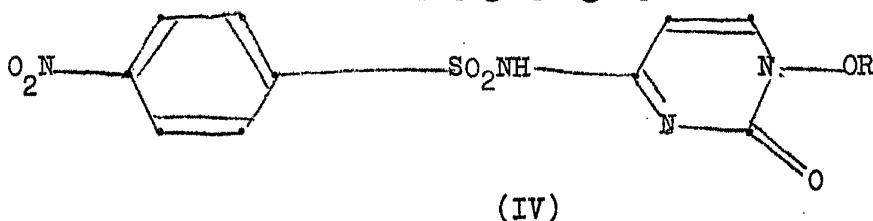
c) reduciendo el grupo nitro en un compuesto de la fórmula general

20.

1800



419784



en la que

R tiene el significado indicado antes,
a grupo amínico.

- El término "alquilo inferior", como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, significa, de preferencia, un grupo alquílico conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de alquilo inferior, designados con R, son los grupos de metilo, etilo, propilo y butilo y ejemplos de grupos de (alcoxilo inferior)-(alquilo inferior) son los grupos de metoxietilo y etoxietilo. Ejemplos de átomos y grupos partientes, designados con R' en los compuestos de la fórmula II, son los grupos amónicos cuaternarios (como el grupo trimetilamónico), los grupos de alquiltio inferior (como el grupo metiltio), los grupos de alcoxilo (como el grupo metoxílico), los grupos de alquilsulfonilo (como el grupo mesílico), los grupos arilsulfonílicos (como los grupos de bencensulfonilo, tosilo o naftilsulfonilo), los grupos arilsulfoniloxílicos (como los grupos de bencensulfoniloxilo, tosilo o naftilsulfoniloxilo), los grupos fenoxílicos o p-clorofenoxílicos o un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro.

La reacción de un compuesto de la fórmula II con una sal alcalinimetalica de sulfanilamida (por ejemplo,

419784

1900



con sulfanilamida sódica) de conformidad con la realización a) del procedimiento puede realizarse de manera ya

conocida. Es conveniente utilizar para la reacción un exceso, por ejemplo, la cantidad doble o triple de la

5. molar, sulfanilamida. La reacción de un compuesto de la fórmula II con la sal alcalinometálica de sulfanilamida puede llevarse a cabo por calentamiento en seco pero también puede llevarse a cabo en un disolvente.

10. Un disolvente apropiado para la reacción de un compuesto de la fórmula II, en donde R' representa un grupo amónico cuaternario, es, por ejemplo, la acetamida. La reacción de un compuesto de la fórmula II, en donde R' representa un grupo de alquiltio o alcoxilo, puede realizarse en un alcohol, como el metanol.

15. La saponificación de un grupo acilamínico en un compuesto de la fórmula III, según la variante b) del procedimiento, puede efectuarse mediante calentamiento de un compuesto de la fórmula III con una base en solución acuosa (por ejemplo, hidróxido sódico diluido).

20. La saponificación del grupo acilamino en un compuesto de la fórmula III (o sea, la disolución de la fracción acílica con la formación de un grupo amínico) puede efectuarse, asimismo en un medio ácido; por ejemplo, mediante alcoholisis catalizada por ácido, preferentemente con HCl/metanol.

25. La reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula IV según la variante c) del procedimiento puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica.

Los materiales de partida de la fórmula II

419784



- pueden prepararse mediante reacción de urea, que se substituye por un grupo RO-, con éster de éster de ácido beta, beta-dietoxipropiónico, para obtener un 1-RO-uracilo, e introducción del átomo o un grupo partiente en la posición 4 del derivado uracílico así obtenido. La introducción de un átomo de cloro puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento del derivado uracílico con cloruro de tionilo.
5. Un 1-RO-4-clorouracilo así obtenido puede convertirse por reacción con una trialquilamina, en un compuesto de la fórmula II en donde R' representa un grupo amónico cuaternario. Para la preparación de los compuestos de la fórmula II, en donde R' representa un grupo de alcoxilo inferior, puede tratarse un 4-clorouracilo respectivo con sodio y el alcohol correspondiente al grupo alcofílico que deba introducirse. Los compuestos de la fórmula II, en donde R' representa un grupo de alquiltio inferior, puede prepararse a partir de los respectivos 4-tiouracilos, mediante alquilación, por ejemplo mediante tratamiento con yoduro de metilo en presencia de metilato sódico en metanol absoluto. Los 4-tiouracilos pueden obtenerse de los uracilos por tratamiento con pentasulfuro de fosforo en piridina. Los compuestos de las fórmulas III y IV pueden prepararse de modo análogo a la variante a) del procedimiento, utilizando en lugar de la sulfanilamida una p-(acilamino o nitro)-bencensulfonamida.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

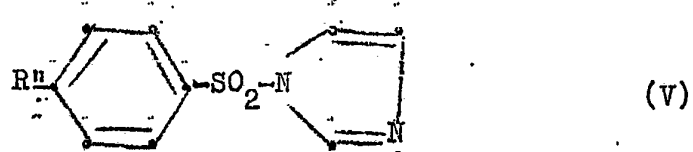
Sin embargo, los compuestos de las fórmulas III y IV pueden prepararse también haciendo reaccionar, en forma de por sí conocida, un compuesto de ácido sulfónico activado

419784

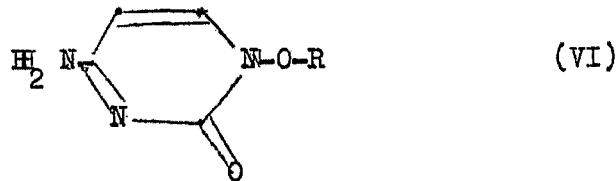
1900



(por ejemplo una azolida, especialmente una imidazolina de la fórmula general



en la que R'' representa un grupo nitro o acilamino), con un derivado de citosina de la fórmula general



5. en la que

R tiene el significado indicado antes.

Las imidazolinas de la fórmula IV pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido sulfónico libre respectivo con N,N'-carbonil-diimidazol.

10.

Las sulfonamidas de la fórmula I son útiles como quimioterápicos. Pueden emplearse especialmente para combatir las infecciones bacterianas. En ensayos in vitro las sulfonamidas de la fórmula I, en donde R representa el grupo etílico, propílico o butílico, han

15.

mostrado, en concentraciones de 1 a 10 gammas/cc, acción bacteriostática, por ejemplo contra el Staphylococcus aureus y el Escherichia coli. En las infecciones sistémicas con Streptococcus hemolyticus en el ratón, se

20.

determinó con dichas sulfonamidas, en administración per oral, una DC₅₀ de 20 mg/kg aproximadamente. La DL₅₀ es, en administración per oral, de 5 g/kg en el ratón.



419784

Las sulfonamidas de la fórmula I pueden por lo tanto hallar empleo como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que las contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible.

5. Este puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral, percutánea o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc.
10. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Estos pueden esterilizarse y/o contener
15. materias coadyuvantes, como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo puede contener otras sustancias de utilidad terapéutica.
20. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el invento.

EJEMPLO 1.

25. Se trituran conjuntamente 25 g de sulfanilamida sódica y 25 g de acetamida hasta formar un polvo homogéneo y luego se calienta éste a 140-150°C, con lo que se obtiene una solución límpida, de color claro hasta pardo oscuro. Después del enfriamiento hasta 90°C, se añaden en pequeñas porciones 7,6 g de metacloruro de 1-propoxi-4-dimetilamino-2(1H)-pirimidona. A continuación se deja

419784



- la mezcla reaccional durante durante 10 minutos más en un baño de agua hirviente, se la recoge en 100 cc de agua y se hace pasar dióxido de carbono por la solución mientras se enfría con hielo. Cuando se ha llegado a un pH de
5. 8-9, se filtra para separar el precipitado y se hace pasar por las aguas madres una vez más dióxido de carbono, con refrigeración. La solución así obtenida se trata con carbón y se agita durante varias horas. Luego se filtra la mezcla y se ajusta a pH 4 por adición de ácido
10. clorhídrico concentrado. El producto, inicialmente oleoso, que se separa, cristaliza después de breve calentamiento a 50-60°C y enfriamiento consecutivo. Para la purificación se disuelve el producto repetidamente en solución de bicarbonato sódico, se purifica la solución con carbón
15. activo y por último se la acidifica. Al final se recristaliza el producto en etanol/agua. Se obtiene N¹-(1-propoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, de punto de fusión 144-146°C.

- El derivado de pirimidina empleado como material
20. de partida puede prepararse como sigue:

- A una solución de 1,3 de sodio en 75 cc de etanol absoluto se añaden, a la temperatura del ambiente, 6 g de N-propoxiurea y 10,5 g de éster etílico de ácido beta, beta-dietoxipropiónico. Se deja reposar la solución
- 25 a 20-25°C durante tres horas y luego se la hierve en reflujo durante 15 horas. A continuación se evapora el disolvente, se recoge el residuo en 30 cc de agua y se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico, cuidadosamente y mientras se refrigera con hielo. La recrista-

419784

1800



lización del precipitado en metanol proporciona l-propoxiuracilo, de punto de fusión 112-113°C.

- 5, 10, 15.
- 8,5 g del l-propoxiuracilo se hierven durante una noche con 100 cc de cloruro de tionilo y 5 gotas de dimetilformamida. Luego se separa por destilación el cloruro de tionilo, se trata el residuo oleoso dos veces con 30 cc cada vez de benceno absoluto y se le seca. La cloropirimidina resultante se recoge en 100 cc de benceno absoluto, se filtra la solución y se trata con un exceso de una solución de trimetilamina en benceno lo que hace que se precipite la sal cuaternaria. Después de dos horas de reposo a la temperatura del ambiente se mezcla la solución con 100 cc. de éter absoluto y se la deja reposar durante dos horas más. A continuación se separa por filtración la sal cuaternaria y se la seca en un secador de vacío. El producto bruto resultante se utiliza para la reacción subsiguiente.

EJEMPLO 2.

- 20.
- Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1 a partir de metacloruro de l-butoxi-4-dimetil-amino-2(1H)-pirimidona y sulfanilamida sódica se obtiene la N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, de punto de fusión 164°C (recristalización en etanol/agua).

- 25.
- El material de partida puede prepararse mediante reacción de N-butoxiurea con éster de ácido beta, beta-dietoxipropiónico, para formar el l-butoxiuracilo, que luego se hace reaccionar con cloruro de tionilo y trimetilamina, de la manera que se ha descrito en el ejem-



419784

plo 1.

EJEMPLO 3.

- Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, a partir de metacloruro de 1-etoxi-4-dimetil-amino-2(1H)-pirimidona y sulfanilamida sódica se obtiene
5. la N¹-(1-etoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida que, purificada por reprecipitación de solución de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico, funde a 105°C. Una determinación del agua según Karl Fischer
10. dió 0,82 % de agua en una muestra analítica.

EJEMPLO 4.

- Se disuelven en 20 cc de hidróxido sódico 2-N 3 g de N¹-(1-propoxi-1,2-dihidro-3-oxo-4-pirimidinil)-N²-acetil-sulfanilamida y se deja la solución a 90°C
15. durante una hora. Después del enfriamiento, se ajusta la solución a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. De este modo se precipita la N¹-(1-propoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, que es idéntica al compuesto preparado según el ejemplo 1.
20. El material de partida puede prepararse como sigue:

- A 0°C, se suspenden en 20 cc de piridina absoluta 3,7 g de 1-propoxi-citosina. Se trata la suspensión, agitando, con 5,15 g de sulfocloruro de p-acetamidobenceno y se la deja a 0°C durante 20 horas. Luego
25. se separa la piridina bajo presión reducida, se recoge el residuo oleoso en 20 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, se decolora con carbón activo y se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado. Se obtienen así 4 g de N¹-(1-propoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-

419784

190



4-pirimidinil)-N²-acetilsulfanilamida, de punto de fusión 131-133°C.

EJEMPLO 5.

5. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 4, a partir de N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-pirimidinil)-N²-acetilsulfanilamida se obtiene la N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, que es identidad al compuesto preparado según el ejemplo 2.

10. El material de partida puede prepararse a partir de 1-butoxi-citosina y sulfocloruro de p-acetaminobenceno. Punto de fusión: 115-118°C.

EJEMPLO 6.

15. Se disuelve en caliente 1 g de 1-metoxi-4-(p-nitrobencensulfonamido)-2(1H)-pirimidona en 100 cc de ácido acético glacial y, después de enfriamiento, se añade la solución a 100 mg de carbón paladiado (al 10%) que previamente se ha deshidratado en 10 cc de ácido acético glacial. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno (al cabo de unos 10 minutos), se interrumpe la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración y se evapora la solución bajo presión reducida. Se obtienen 0,9 g de N¹-(1-metoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, en forma de aceite incoloro.

20.

25.

El material de partida puede prepararse como sigue:

Procediendo de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, último párrafo, se convierten 7,1 g de

419784 1900



- 1-metoxiuracilo en metacloruro de 1-metoxi-4-dimetilamino-2(1H)-pirimidona. Se añade el metacloruro, en porciones y a 90°C, a una solución de 30 g de 4-nitro-bencensulfonamida sódica en 30 g de acetamida. Se mantiene la mezcla reaccional a 90° durante 10 minutos más, se la deja enfriar y luego se la recoge en 100 cc de agua. Mientras se refrigera con hielo, se hace pasar por la solución dióxido de carbono hasta alcanzar pH 8. Se separa el precipitado por filtración y se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene 1-metoxi-4-(p-nitrobencensulfonamido)-2(1H)-pirimidona, de punto de fusión 204-206°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 7.

i) Preparación del material de partida:

15. En una solución de 900 mg de sodio en 100 mg de metanol absoluto se introducen 6,2 g de 1-etoxi-4-tiouracilo. A la solución resultante se añaden a gotas, agitando y refrigerando con hielo, 5,2 g de yoduro de metilo. A continuación se deja reposar la solución a 20°C durante 2 horas.
- 20.

ii) Procedimiento:

25. En una solución de 1,7 g de sodio en 200 cc de metanol absoluto se introducen 12 g de sulfanilamida. Se trata la solución con solución de 1-etoxi-4-metiltio-2(1H)-pirimidona obtenida según el apartado i) y se hierve durante 30 horas. A continuación se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad, bajo presión reducida, se la recoge en 10 cc de agua y se la ajusta a pH 9 mediante la introducción

419784



- de anhídrido carbónico, mientras se refrigera con hielo. Se separa por filtración la sulfanilamida precipitada y se ajusta el filtrado a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. De este modo se precipita,
5. la N¹-(1-etoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida en forma de una masa parda, que puede filtrarse después de reposo prolongado. Para la purificación, se disuelve el producto en solución de bicarbonato sódico, se trata la solución con carbón, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico. El producto resultante es idéntico al compuesto que se obtiene según se ha descrito en el ejemplo 3.
- 10.

EJEMPLO 8

- Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 7, a partir de 1-n-butoxi-4-metiltio-2(1H)-pirimidona y sulfanilamida sódica en metanol se obtiene la N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, que es idéntica al compuesto preparado según el ejemplo 2.
- 15.

20. La 1-n-butoxi-4-metiltio-2(1H)-pirimidona puede prepararse como sigue:

- Se disuelven en 30 cc de metanol absoluto 2 g de 1-butoxi-4-tiouracilo y se añade a una solución de 230 mg de sodio en 30 cc de metanol absoluto. Se instilan en esta solución a 0°C y agitando, 1,42 g de yoduro de metilo y se prosigue la agitación de la mezcla durante 2 horas, a 20°C. Para la elaboración final, se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida, se la recoge en 10 cc de hidróxido sódico al 5%, helado, y
- 25.

419784

790



- 20 cc de cloroformo y se extrae la fase acuosa dos veces más con 20 cc cada vez de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan y se evaporan. Se obtiene 1-n-butoxi-4-metiltio-2(1H)-pirimidina en forma de aceite incoloro, que después de triturarse con ciclohexano/éter de petróleo (1:1) cristaliza en forma de plaquitas blancas, de punto de fusión 44-45°C.
- 5.

EJEMPLO 9.

10. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 4, a partir de N¹-(1-metoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-N²-acetil-sulfanilamida se obtiene la N¹-(1-metoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, cuyos datos físicos concuerdan con los del compuesto obtenido según el ejemplo 6.
- 15.

El material de partida puede prepararse como sigue:

20. En una solución de 0,9 g de sodio en 200 cc de metanol absoluto se introducen 6 g de 1-metoxi-4-tiouracilo y a continuación se instilan, a 0°C y agitando, 4,7 g de yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y al cabo de 2 horas se la trata con 25,4 g de N⁴-acetilsulfanilamida sódica. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante 15 horas, se la enfría y se la concentra bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 100 cc de agua y se ajusta la solución a pH 8 mediante la introducción de anhídrido carbónico, mientras se refrigera con hielo. Se separa por filtración el pre-
- 25.

419784



5. cipitado se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene N¹-(1-metoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-N²-acetil-sulfanilamida, de punto de fusión 181-183°C (conteniendo 1,34% de agua).

EJEMPLO 10

10. Se hierven en reflujo durante 17 horas, 3,0 g de 1-butoxi-uracilo u 35 cc de cloruro de tionilo recién destilado con la adición de 2 gotas de dimetilformamida. Después de separar el exceso de cloruro de tionilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo tres veces en 50 cc de benceno seco y se evapora.
15. Se disuelve la masa semisólida resultante en 30 cc de dimetilformamida con la exclusión de humedad y se trata con 7,7 g de N⁴-acetil-sulfanilamida sódica con lo que se produce un calentamiento de la mezcla hasta 40-45°. Para completar la reacción se calienta la mezcla a 100°C durante 1 hora. Se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 50 cc de agua, se satura la solución con dióxido de carbono, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico hasta que vira a rojo congo. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice con acetado de etilo. De este modo se obtienen 1,8 g de N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-N²-acetil-sulfanilamida que, después de recristalización en etanol/agua, funde a 116°-118°C.
20. Se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 50 cc de agua, se satura la solución con dióxido de carbono, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico hasta que vira a rojo congo. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice con acetado de etilo. De este modo se obtienen 1,8 g de N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-N²-acetil-sulfanilamida que, después de recristalización en etanol/agua, funde a 116°-118°C.
25. Se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 50 cc de agua, se satura la solución con dióxido de carbono, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico hasta que vira a rojo congo. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice con acetado de etilo. De este modo se obtienen 1,8 g de N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-N²-acetil-sulfanilamida que, después de recristalización en etanol/agua, funde a 116°-118°C.

La disociación del grupo N²-acetílico para formar N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida puede prepararse de modo análogo al descrito en el

419784 1900



ejemplo 4.

El ejemplo que sigue ilustra los preparados farmacéuticos que contienen una sulfanilamida proporcionada por el invento:

5. EJEMPLO A

Preparación farmacéutica que contiene N¹-(1-butoxi-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida (que en lo sucesivo se denominará el ingrediente activo):

a) Pastillas de la composición:

10.	Ingrediente activo	500 mg	250 mg
	Manitol	-	50 mg
	Lactosa	30 mg	50 mg
	Avicel	100 mg	137 mg
	Tilosa	5 mg	3 mg
15.	Talco	14 mg	9 mg
	Estearato magnésico	<u>1 mg</u>	<u>1 mg</u>
		650 mg	500 mg

Se mezcla el ingrediente activo con una porción de Avicel, lactosa y, si se desea, almidón de maíz.

20. Se granula la mezcla con una solución acuosa o alcohólico/acuosa de Tilosa, se seca y, después de la adición de los constituyentes restantes, se comprime para formar pastillas.

b) Solución para inyección en ampollas de 5 cc que contienen:

25.	Ingrediente activo	500,0	500,0 mg
	Hidróxido sódico	59,1	-
	Dietanolamina	-	155,4 mg
	Agua para inyección hasta 5 cc		

Se llenan las ampollas bajo nitrógeno y se esterilizan en autoclaves a 120° C.

419784

1900



c) Cápsulas de la composición:

	Ingrediente activo	250,0 mg	500 mg
	Metilcelulosa	2,5 mg	5 mg
	Talco	4,0 mg	8 mg
5.	Primojel	7,5 mg	15 mg
	Estearato magnésico	<u>1,0 mg</u>	<u>2 mg</u>
		265,0 mg	530 mg

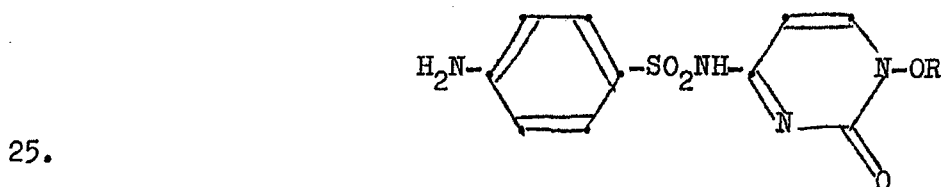
10. Se humedece el ingrediente activo con una solución de metilcelulosa y se amasa. Luego se granula la masa, se seca y se tamiza. Se mixtura el granulado con una mezcla de Primojel, talco y estearato magnésico. El llenado de cápsulas de gelatina cerrables se efectúa en una máquina encapsuladora automática.

- . -

N O T A

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 15417/72 del 20 de Octubre de 1972.

20. 1.- Un procedimiento para la preparación de sulfanilamidas de la fórmula



en la que

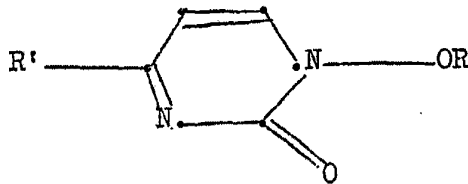
30. R representa un grupo de alquilo inferior, el grupo alílico o un grupo de (alcoxilo inferior)-(alquilo inferior),

cuyo procedimiento comprende

419784



a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



(II)

en la que

R tiene el significado indicado antes, y

R' representa un átomo o grupo partiente,

5.

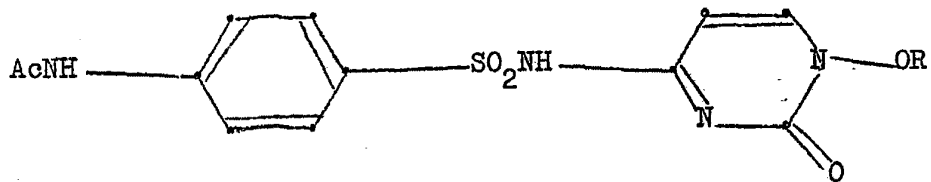
con una sal alcalinometálica de sulfanilamida,

o bien

b) saponificar el grupo acilamino en un compuesto

de la fórmula general

10 .



(III)

en la que

R tiene el significado indicado antes, y

Ac representa un grupo acílico,

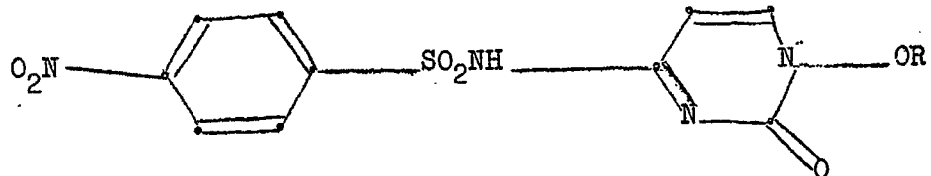
15.

o bien

c) reducir el grupo nitro en un compuesto de la fórmula

general

20.



419784



en la que

R tiene el significado indicado antes,
a grupo amínico.

5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo o grupo partiente, en un compuesto de la fórmula II, es un grupo amónico cuaternario, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxilico, un grupo alquilsulfonílico, un grupo arilsulfonílico, un grupo arilsulfoniloxílico, un grupo fenoxílico o un grupo p-clorofenoxílico o un átomo de halógeno.

10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula II, III o IV, en donde R representa el grupo etílico, propílico o butílico.

15. 4. Un procedimiento para la preparación de de sulfanilamidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Octubre de 1973

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO