

RAN 4440/137Int. Cl.²: C07D//A61K;C12K

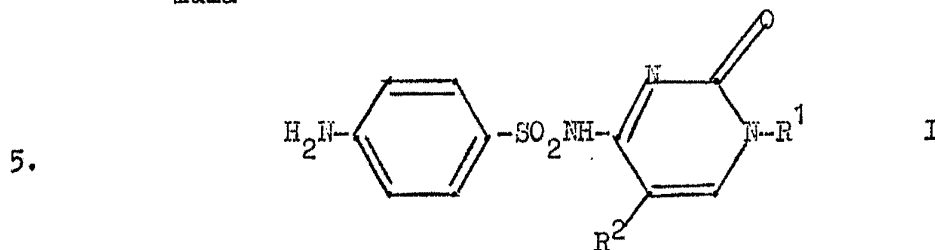
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a sulfonamidas de la fórmula



en la que

10. R^1 es alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-8} ó cicloalquilo de C_{3-8} -alquilo de C_{1-7} y R^2 es hidrógeno o alquilo de C_{1-7} , con la condición de que cuando R^1 es alquilo de C_{1-7} , R^2 es alquilo de C_{1-7} ,

y a sus sales fisiológicamente aceptables con bases, así como a un procedimiento para su preparación.

- Ejemplos de grupos de alquilo de C_{1-7} son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, neopentilo, pentilo y heptilo, siendo metilo un grupo preferido. Ejemplos de grupos de cicloalquilo de C_{3-8} son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "acilo" denota un grupo derivado de un ácido carboxílico alifático o aromático, de preferencia un ácido alifático monocarboxílico con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I, en donde R^1 es cicloalquilo de C_{3-8} o cicloalquilo de C_{3-8} -alquilo de C_{1-7} y R^2 es hidrógeno, son un grupo de compuestos preferido. Los compuestos preferidos de la fórmula I son:
- 15.

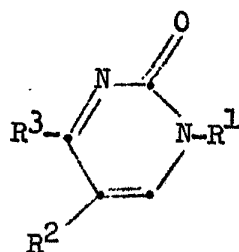
- N^1 -(1-ciclopropilmetil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida;
- N^1 -(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida;
20. N^1 -(1-ciclopropil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida;
- N^1 -(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida;
- N^1 -(1-ciclohexil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida;
25. N^1 -(1-etil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida;
- N^1 -(1-ciclopropil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida.

Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables con bases. Estas bases incluyen hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico o aminas tales como dicitclohexilamina, etilamina o etanolamina.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables con bases se preparan siguiendo métodos bien conocidos en el arte, o sea

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



II

15.

en la que

R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado y

R^3 es un átomo o grupo de partida,

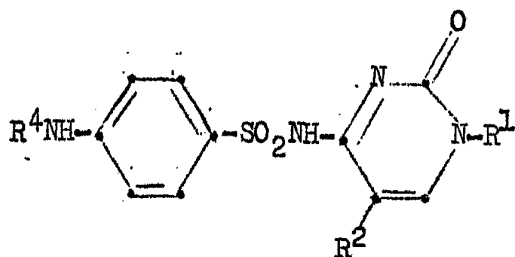
con una sal sulfanilamídica de metal alcalino

o bien

20.

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

25.



III

en la que

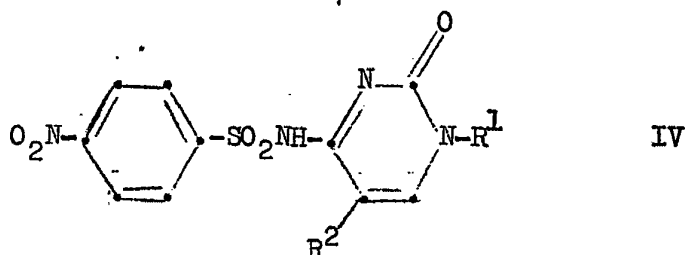
R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado y
 R^4 representa un grupo protector que es
hidrolizable bajo condiciones alcalinas

5. o ácidas,

o bien

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

10.



en la que

15.

R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado, el grupo amínico y, si se desea, convirtiendo los compuestos de la fórmula I obtenidos en sales fisiológicamente aceptables con bases.

20.

Ejemplos de átomos y grupos de partida designados con R^3 en los compuestos de la fórmula II son grupos amónicos cuaternarios (por ejemplo el grupo trimetilamónico), grupos de alquiltio inferior (por ejemplo el grupo metiltio), grupos alcofílicos (por ejemplo el grupo metoxílico), grupos alquilsulfonílicos (por ejemplo el grupo mesílico), grupos arilsulfonílicos (por ejemplo el grupo bencensulfonílico, tosilico o naftilsulfonílico), grupos arilsulfoniloxílicos (por ejemplo el grupo bencensulfoniloxílico, tosiloiloxílico o naftilsulfoniloxílico), el grupo fenoxílico o p-clorofenoxílico y átomos de halógeno, especialmente un átomo de cloro.

25.

El grupo designado con R^4 en los compuestos de la fórmula III puede ser cualquier grupo conocido como grupo amino protector apropiado. Se prefieren los grupos acílicos y son de preferencia especial los grupos alcanólicos como el acetílico.

5.

La reacción de un compuesto de la fórmula II con una sal sulfanilamídica de metal alcalino (por ejemplo sulfanilamida sódica) de conformidad con la modalidad a) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida.

10. Es conveniente utilizar un exceso de sulfanilamida en la reacción, por ejemplo una cantidad molar doble o triple. La reacción de un compuesto de la fórmula II con la sal sulfanilamídica de metal alcalino puede llevarse a cabo mediante calentamiento en seco, pero también puede llevarse a cabo en un disolvente. Un disolvente apropiado para la reacción de un compuesto de la fórmula II, en donde R^3 representa un grupo amónico cuaternario, es, por ejemplo, acetamida. La reacción de un compuesto de la fórmula II, en donde R^3 representa un grupo alquiltio o alcoxi, puede llevarse a cabo en un alcohol como es el metanol.

15.

20.

La saponificación del grupo amino protegido en un compuesto de la fórmula III, de conformidad con la modalidad b) del procedimiento, puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos. Por ejemplo, un compuesto acil-amino de la fórmula III puede tratarse con una base, de preferencia un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, en solución acuosa. La desacilación se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre alrededor de 25 y 100°C. El producto reaccional,

25.

que es un compuesto de la fórmula I, puede recuperarse utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización o similares.

5. La saponificación de un grupo acilamino en un compuesto de la fórmula III (o sea la disociación de la fracción acílica con la formación de un grupo amino) puede llevarse a cabo también en un medio ácido; por ejemplo mediante alcoholisis catalizada por ácido, ventajosamente con HCl/metanol.

10. La reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula IV, de conformidad con la modalidad c) del procedimiento, puede llevarse a cabo de conformidad con procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica.

15. Los materiales de partida de las fórmulas II, III y IV pueden prepararse según métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo, tal como se describe en la descripción de la patente belga nº 806.263 o en los ejemplos.

20. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables con bases son útiles como agentes bactericidas, por ejemplo, contra *S. aureus* Smith, *S. pyogenes* 4, *P. vulgaris* 190 y *S. typhosa* P 58a. La actividad bactericida de los compuestos puede demostrarse en animales de sangre caliente, por ejemplo, en ratones suizos albinos con un peso de 18 a 20 gramos. Los ratones se infectan intraperitonealmente con 0,5 cc de un inóculo que contiene 100 a 1000 dosis letales mínimas del organismo preparado en mucosa gástrica de perro al 5% (*S. pyogenes* 4 se suspende en caldo de carne de vaca digerida por papaina). El inóculo infectivo se prepara a partir de caldos de cultivo obtenidos en una noche. La subs-
- 25.

tancia de prueba se administra por vía oral como sigue: dos tratamientos, con un intervalo de cinco horas, en el día de la infección y el día siguiente, y un tratamiento el segundo y tercer día después de la infección. Se practica la autopsia a los ratones que mueren y se toman cultivos de la sangre del corazón, observándose los supervivientes durante un período de dos semanas.

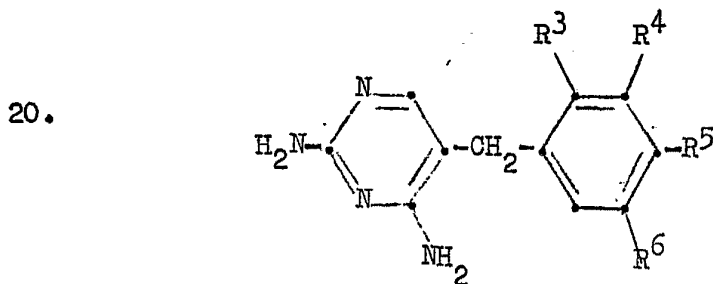
- Para este empleo, los compuestos que se describen se formulan, utilizando materiales coadyuvantes farmacéuticos inertes y convencionales; en formas de dosificación aptas para administración oral o parenteral. Estas formas de dosificación incluyen pastillas, suspensiones, soluciones, etc. Además, los compuestos de este invento pueden incorporarse y administrarse en forma de cápsulas apropiadas duras o blandas.
10. La identidad de los materiales coadyuvantes inertes que se utilizan en la formulación de estos compuestos para que adopten forma de dosificación oral y parenteral resultarán inmediatamente aparentes a los expertos en el arte. Estos materiales coadyuvantes, de naturaleza inorgánica u orgánica, incluyen, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, etc. Además, si se desea, pueden incorporarse a dichas formulaciones conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica, tampones, etc.
15. 20. 25.

La cantidad de medicamento activo que se encuentra presente en cualquiera de las formas de dosificación descritas es variable. Sin embargo, se prefiere proporcionar cápsulas o pastillas que contengan entre alrededor de 100 mg y al-

rededor de 500 mg de la base de la fórmula I o una cantidad equivalente de una sal de adición de base respectiva fisiológicamente aceptable.

- La frecuencia con que se administrarán a un paciente cualquiera de estas formas de dosificación variará según sea la cantidad de medicamento activo presente en éste y según la gravedad del paciente, de acuerdo con el diagnóstico del facultativo. Sin embargo, bajo condiciones ordinarias puede administrarse hasta alrededor de 80 mg/kg del compuesto por día en varias dosis. No obstante, debe hacerse constar que la dosis aquí expuestas son únicamente ejemplificativas y éstas no limitan, en modo alguno, el alcance o práctica de este invento.

- Los derivados de sulfacitosina del invento pueden utilizarse también en combinación con potenciadores conocidos del tipo de la 2,4-diamino-5-bencilpirimidina que tiene la fórmula



V

25. en la que
- R³ es hidrógeno o un alquilo inferior de C₁₋₇
 - R⁴ es hidrógeno o alcóxido de C₁₋₇
 - R⁵ es amino, alquilamino de C₁₋₇, di-alquilamino de C₁₋₇ o alcóxido de C₁₋₇ y

R^6 es alcoxilo de C_{1-7} , con la condición de que cuando R^3 es alquilo de C_{1-7} , R^4 es hidrógeno y R^5 es alcoxilo de C_{1-7} ,

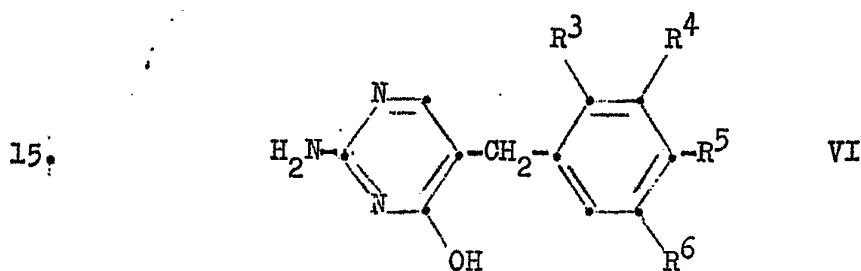
o sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables.

5. Los compuestos preferidos de la fórmula V son.
2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina;
2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina;

y

2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencil)-pirimidina.

10. Los potenciadores de la fórmula V anterior pueden prepararse clorando o bromando un compuesto de la fórmula



en la que.

20. R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado expuesto en la fórmula V anterior,

y tratando el compuesto halo obtenido con amoníaco.

25. La reacción con amoníaco se lleva a cabo, de preferencia, utilizando un alcanoñ inferior en calidad de disolvente, de preferencia metanol. Una gama de temperatura apropiada se encuentra entre alrededor de 80°C y alrededor de 200°C, de preferencia entre alrededor de 100°C y alrededor de 150°C. Debido a que dicha gama de temperatura se encuentra por encima del punto de ebullición del metanol, la reacción se lleva a cabo en un "sistema cerrado", por ejemplo

en una autoclave. La fase de cloración o bromación, según sea el caso, se lleva a cabo de forma usual conocida por todos los expertos en el arte.

- Los potenciadores de la fórmula IV anterior pueden transformarse en sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables poniendo en contacto estos compuestos con ácidos apropiados. Ejemplos de ácidos apropiados son el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido fumárico, el ácido metansulfónico o el ácido p-toluensulfónico, etc.

- Las composiciones que comprenden derivados de la fórmula I y potenciadores de la fórmula V se preparan mezclando los componentes, cuando se halle presente la sulfonamida y el potenciador, en una relación peso por peso de alrededor de 1:1 a alrededor de 40:1, de preferencia alrededor de 5:1. La mezcla de los componentes puede llegarse a cabo en forma conocida. Estas composiciones son útiles como agentes bactericidas y se administran y utilizan de igual modo que el descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

Los ejemplos que siguen amplian la ilustración del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados, a menos que se indique de otro modo.

25. EJEMPLO 1.

Se adicionan con agitación y enfriamiento en hielo, para mantener la temperatura de la reacción de 8 a 10°, 16,4 g de acrilonitrilo a 22 g de aminometilciclopropano. Se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura del ambiente,

- con enfriamiento intermitente durante alrededor de una hora para mantener la temperatura por debajo de 25°, y luego se deja reposar durante la noche. Se calienta la mezcla durante una hora en un baño de vapor y luego se destila bajo presión reducida para obtener 32,0 g de 3-ciclopropilmetilaminopropionitrilo, hirviendo a 101-102° a 7 mm.
5. Se adicionan con enfriamiento en hielo, para mantener la reacción a 25-30°, 19,1 cc de ácido clorhídrico concentrado a 29,8 g de 3-ciclopropilmetilaminopropionitrilo para ajustar el pH a 6,50. Luego se adiciona, en cuatro porciones iguales y con intervalos de una hora, un total de 20,1 g de cianato potásico al 97%. Después de adicionarse la primera porción se calienta la mezcla reaccional a 50° y se mantiene a 48-50° con agitación durante una noche. Se evapora la mezcla bajo presión reducida con calentamiento en un baño de vapor y se evapora dos veces mas la mezcla hasta sequedad después de la adición de porciones de 25 cc de benceno. Se hierve el residuo durante cinco minutos con 50 cc de isopropano y se filtra la porción insoluble de la mezcla caliente y se lava con 10 cc mas de isopropanol caliente. El filtrado combinado y lavado se enfría en hielo y se deja que cristalice durante dos horas antes de filtrar la mezcla de 1-(2-cianometil)-1-ciclopropilmetilurea y 1-ciclopropilmetil-5,6-dihidrocitosina y lavarla con isopropanol caliente; rendimiento 28,9 g, punto de fusión 76-100°. Este producto muestra dos manchas, en R_f de 0,54 y 0,92 (metanol-cloroformo sobre gel de sílice 1:1) cuando se observa en una cámara de yodo.
10. 15. 20. 25.

De la mezcla anterior se aísla 1-(2-cianoetil)-1-ciclopropilmetilurea mediante dos recristalizaciones en eta-

nal. Este producto, que corresponde a la mancha a R_f superior con cromatografía de capa delgada, funde a 84-87°.

5. Se somete a reflujo durante 45 minutos otra muestra conteniendo 0,84 g de la mezcla de productos anterior en 8 cc de etanol conteniendo 0,10 g de metóxido sódico. Con el enfriamiento en hielo se separan 0,50 g de producto cristalino, correspondiente con cromatografía de capa delgada a la mancha R_f inferior. Después de recristalización en etanol, la 1-ciclopropil-metil-5,6-dihidrocitosina obtenida funde a 213-214°.

10. EJEMPLO 2.

15. A una solución de 8,10 g de metóxido sódico en 150 cc de metanol se adicionan 25,0 g de la mezcla de 1-cianoetil-1-ciclopropilmetilurea y 1-ciclopropilmetil-5,6-dihidrocitosina obtenida en el ejemplo 1. Se somete a reflujo la mezcla durante 45 minutos y luego se enfría con hielo, después de lo cual se produce la cristalización. Con agitación y enfriamiento para mantener la reacción a 3-5°, se adicionan durante un período de 20 minutos, 24,0 g de bromo. Se redisuelve el precipitado durante esta adición. Se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente y en reposo durante tres días, durante cuyo tiempo se produce la cristalización. Después del enfriado en hielo se filtra la 5-bromo-1-ciclopropilmetil-5,6-dihidrocitosina resultante, se lava con metanol frío y se seca en un desecador de vacío sobre hidróxido potásico; rendimiento 31,1 g. La recristalización de 30,1 g de producto en 2 l. de metanol da 17,1 g del compuesto fundente a 143-145°.

Se adicionan 17,0 g de 5-bromo-1-ciclopropilmetil-5,6-dihidrocitosina a una solución de 4,55 g de hidróxido

- potásico al 85% en 93 cc de metanol enfriado a 5°. Se agita la mezcla y se deja que se caliente de forma espontánea. Cuando remite la reacción inicial, que ha calentado la mezcla a 30°, se somete a reflujo la mezcla durante 5 minutos y se deja enfriar y permanecer a la temperatura del ambiente durante una noche. Se evapora la suspensión bajo presión reducida en un baño de agua a 80°. Se tritura el residuo con 300 cc de agua en un baño de vapor y se enfría en hielo antes de la filtración. Se lava la 1-ciclopropilmetilcitosina resultante con agua fría y se seca en un desecador de vacío sobre hidróxido potásico; rendimiento, 9,50 g., punto de fusión 264-266°. Para el análisis se recristaliza una muestra en etanol; punto de fusión 265-267°.
- 5.
- 10.

- Se agita durante una noche una mezcla de 7,60 g de 1-ciclopropilmetilcitosina, 10,8 g de cloruro de N-acetil-sulfanilo y 30 cc de piridina. Se diluye lentamente la mezcla con 300 cc de agua y se acidifica con la adición de 50 cc de ácido clorhídrico 6N. La mezcla se deja reposar durante 5 horas hasta que completa la cristalización, ante de filtrarla y lavarla con agua: rendimiento, 13,5 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopropilmetil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfenilamida, punto de fusión 218-223°.
- 15.
- 20.

- Un método alternativo para la preparación de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopropilmetil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfenilamida es como sigue:
- 25.

Se agita y somete a reflujo durante 18 horas una mezcla de 495 mg de 1-ciclopropilmetilcitosina, 702 mg de cloruro de N-acetil-sulfanililo, 10 cc de acetonitrilo y 322 mg de trietilamina. Se evapora el disolvente bajo presión

- reducida y se tritura el residuo con 10 cc de agua y 3 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%. Se decanta la solución alcalina de la porción insoluble oscura y se clarifica mediante filtración. La adición de ácido acético a alrededor de pH 5
5. dá un precipitado gomoso que solidifica solo muy lentamente. Se decanta la solución acuosa y se tritura la goma con 2 cc de etanol caliente, dejándose que fragüe en un baño de hielo para obtener, después de filtración, 280 mg de producto, fundente a 222-224°. En etanol acuoso se recristaliza una muestra para el análisis; punto de fusión 225-226°.
- 10.

- Una mezcla de 14,6 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopropilmetil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfenilamida y 146 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% se calienta en un baño de vapor durante una hora después que la temperatura
15. alcanza 85°. Después de la dilución con 300 cc de agua se filtra la mezcla y se acidifica hasta alrededor de pH 5 mediante la adición gradual de ácido acético. El precipitado inicialmente gomoso solidifica rápidamente. Se tritura el sólido aterronado, se filtra, se lava con agua y se seca en un desecador de vacío sobre hidróxido potásico, lo que dá 10,4 g de
20. N¹-(1-ciclopropilmetil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfenilamida, punto de fusión 87-95°. La recristalización de 10,0 g de este producto en etanol al 50% y el secado en un desecador de vacío sobre hidróxido potásico y ulterior secado
25. a 60° bajo presión reducida, proporciona 8,03 g, punto de fusión 90-92°.

EJEMPLO 3.

Con agitación y enfriamiento en un baño de hielo para controlar la temperatura a 10-15°, se adicionan 36,4 g

- de acrilonitrilo a 58,4 g de ciclopentilamina durante un período de 20 minutos. Se deja que la mezcla se caliente espontáneamente hasta 30°, y luego se enfría intermitentemente durante unos 30 minutos, hasta que remite la reacción. Después
5. de reposar durante una noche se calienta la mezcla durante una hora en un baño de vapor y se destila bajo presión reducida, lo que da 82,4 g de 3-ciclopentilaminopropionitrilo, punto de ebullición 113-115° a 9 mm.
10. Con agitación y enfriamiento para mantener una temperatura de la reacción de 25-30°, se adicionan 45,5 cc de ácido clorhídrico concentrado a 76,0 g de 3-ciclopentilaminopropionitrilo para obtener un pH final de 6,5. Luego se adiciona en cuatro partes iguales, a intervalos de 1 hora, un total de 46,0 de cianato potásico al 97%. Después de adic-
15. cionarse la primera porción se calienta la reacción a 50° y se mantiene a 48-50° con agitación durante una noche. Se evapora la mezcla bajo presión reducida con calentamiento en un baño de vapor. Se evapora la mezcla dos veces más hasta sequedad después de la adición de porciones de 80 cc de benceno. Se tritura el residuo con 120 cc de isopropanol hirviente. Se separa el cloruro potásico mediante filtración y se
20. lava con 20 cc de isopropanol caliente y se deja que cristalice el filtrado en un baño de hielo, lo que da 65 g de 1-(2-cianoetil)-1-ciclopentilurea, punto de fusión 81-84°.
25. Se adicionan 59,7 g de 1-(2-cianoetil)-1-ciclopentilurea a una solución de 17,8 g de metóxido sódico en 330 cc de metanol. Se agita la mezcla y se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos y luego se enfría en hielo. Se adicionan a 5-8°, durante un período de 30 minutos, 52,9 g de

bromo. Se separa el baño de hielo. A continuación se deja que se caliente la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se deja reposar durante 3 días, durante cuyo tiempo se produce la cristalización. Se enfría en hielo la mezcla antes de la

5. filtración del producto, que se lava con metanol frío y luego con éter para obtener 69,8 g de 5-bromo-1-ciclopentil-5,6-dihidrocitosina, punto de fusión 134-144°.

Se adicionan a 10°, 62,4 g de 5-bromo-1-ciclopentil-5,6-dihidrocitosina a una solución de 15,8 g de KOH al 85%

10. en 320 cc de metanol. Se agita la mezcla y se deja que se caliente espontáneamente hasta una temperatura máxima de 31°, después de 15 minutos. Cuando ha remitido la reacción inicial se somete a reflujo la mezcla en un baño de vapor durante cinco minutos. Después de permanecer durante una noche a la

15. temperatura del ambiente se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 100 cc de agua mediante rápido calentamiento a 80° en un baño de vapor y se filtra la solución a través de un embudo de vidrio sinterizado antes de enfriarse con hielo a 30°. Se deja que el producto

20. cristalice a la temperatura del ambiente durante dos horas antes de la filtración, lo que da 38,8 g de 1-ciclopentilcitosina, punto de fusión 183-198°. El producto se utiliza directamente en la reacción subsiguiente con cloruro de N-acetilsulfanililo.

25. Para análisis se prepara una muestra mediante purificación a través del clorhidrato, como sigue: Se disuelve la 1-ciclopentilcitosina (10,0 g) en 40 cc de etanol caliente y se acidifica fuertemente la mezcla con la adición de HCl etanólico. Se clarifica la solución caliente mediante filtra-

ción y se deja que cristalice a la temperatura del ambiente, lo que dá 6,07 g de clorhidrato de l-ciclopentiloitosina, punto de fusión 204-209°.

- Una solución de 5,30 g del clorhidrato en 10 cc de agua caliente se vuelve fuertemente alcalina mediante la adición de exceso de solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, que se deja que cristalice a la temperatura del ambiente para obtener 3,75 g de l-ciclopentiloitosina, punto de fusión 229-233°
5. Una solución de 5,30 g del clorhidrato en 10 cc de agua caliente se vuelve fuertemente alcalina mediante la adición de exceso de solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, que se deja que cristalice a la temperatura del ambiente para obtener 3,75 g de l-ciclopentiloitosina, punto de fusión 229-233°
10. Una mezcla de 240 g de l-ciclopentiloitosina, 31,4 g de cloruro de N-acetilsulfanililo y 80 cc de piridina se agita durante una noche después de controlar la reacción inicial mediante enfriamiento momentáneo para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 35°. Se diluye la mezcla con 800 cc de agua y se acidifica a pH 1-2 mediante la adición de 148 cc de ácido clorhídrico 6N. Después de cuatro horas se decanta el líquido sobrenadante del precipitado gomoso viscoso. Se disuelve la goma en 100 cc de etanol caliente y se adicionan 100 cc de agua. Se agita la mezcla durante tres horas mientras se produce la cristalización, lo que dá 26,3 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 219-228°. El decantado del precipitado inicialmente viscoso y gomoso deposita también cristales de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida durante tres horas; rendimiento adicional de 2,80 g., punto de fusión 230-234°.
15. con 800 cc de agua y se acidifica a pH 1-2 mediante la adición de 148 cc de ácido clorhídrico 6N. Después de cuatro horas se decanta el líquido sobrenadante del precipitado gomoso viscoso. Se disuelve la goma en 100 cc de etanol caliente y se adicionan 100 cc de agua. Se agita la mezcla durante tres horas mientras se produce la cristalización, lo que dá 26,3 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 219-228°. El decantado del precipitado inicialmente viscoso y gomoso deposita también cristales de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida durante tres horas; rendimiento adicional de 2,80 g., punto de fusión 230-234°.
20. horas mientras se produce la cristalización, lo que dá 26,3 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 219-228°. El decantado del precipitado inicialmente viscoso y gomoso deposita también cristales de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida durante tres horas; rendimiento adicional de 2,80 g., punto de fusión 230-234°.
25. miento adicional de 2,80 g., punto de fusión 230-234°.

Se calienta en un baño de vapor durante una hora una mezcla de 29,1 g de este producto y 290 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%, se diluye con 290 cc de agua del grifo

- y se acidifica con la adición de 60 cc de ácido acético. El precipitado oleoso inicial solidifica durante un período de varias horas, lo que dá 21,1 g de producto que funde en una amplia gama. Se disuelve el producto resultante en 200 cc de metanol hirviente, se trata con carbón y se evapora la solución filtrada bajo presión reducida hasta un volumen de 65 cc.,
5. la cual se cristaliza a la temperatura del ambiente para obtener 15,2 g de N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 167-171°. Se disuelve
10. el producto en 150 cc de metanol. Se reduce el volumen hasta 60 cc mediante evaporación bajo presión reducida y se deja que cristalice el producto a la temperatura del ambiente para obtener 12,7 g de N¹-(1-ciclopentil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 168-171°.
15. EJEMPLO 4.

- Se adicionan, con agitación y enfriamiento para mantener una temperatura de la reacción de 10-15°, 46,5 g de acrilonitrilo a 50,0 g de ciclopropilamina. Una vez completada la adición se deja que se caliente espontáneamente la mezcla reaccional hasta una temperatura máxima de 30° y luego se deja reposar durante una noche a la temperatura del ambiente. Después de calentarse una hora en un baño de vapor y de destilarse bajo presión reducida se obtienen 64,8 g de 3-ciclopropilaminopropionitrilo, punto de ebullición 90-92° a
20. 12 mm.
- 25.

Se adicionan, con agitación y enfriamiento en hielo, 46 cc de ácido clorhídrico concentrado a 64,8 g de 3-ciclopropilaminopropionitrilo, a 25-30°, para obtener un pH final de 6,00. Luego se ediciona en cuatro porciones, con in-

térvalos de una hora, un total de 49,3 g de cianato potásico al 97%. Después de adicionarse la primera porción se calienta la mezcla a 50° y se mantiene a 45-50° con agitación durante una noche. Se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida con calentamiento en baño de vapor. Después de la adición de 100 cc de benceno se evapora de nuevo la mezcla hasta sequedad. Se extrae el residuo mediante trituración con un total de 600 cc de isopropanol hirviente en dos porciones y se deja que cristalice la solución filtrada en un baño de hielo, lo que da 55,3 g de 1-(2-cianoetil)-1-ciclopropilurea, punto de fusión 119-123°.

Se adicionan 50,5 g de 1-(2-cianoetil)-1-ciclopropilurea a una solución de 17,8 g de metóxido sódico en 330 cc de metanol. Se somete a reflujo la mezcla durante 30 minutos y se enfría en hielo. Con agitación a 4-6° se adicionan, durante un período de 30 minutos, 52,9 g de bromo. Se agita durante una noche la mezcla que contiene algo de precipitado. Después de unas 24 horas se aprecia una reacción suavemente exotérmica. Cuando el precipitado original se disuelve rápidamente empieza a separarse un precipitado de cristales blancos. La mezcla se deja en reposo durante tres días antes de filtrarse, con lo que se obtienen 55,9 g de 5-bromo-1-ciclopropil-5,6-dihidrocitosina, punto de fusión 135-140°.

Se adicionan 53,3 g de 5-bromo-1-ciclopropil-5,6-dihidrocitosina a una solución de 15,2 g de hidróxido potásico al 85% en 310 cc de metanol. Se deja que la mezcla se caliente de forma espontánea durante 30 minutos y luego se somete a reflujo con agitación durante 5 minutos. Se agita la mezcla durante 1 hora y media, se deja reposar durante una

- noche y se evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 80 cc de agua a 80°, y la solución, después de filtración, se deja que cristalice durante una noche en un refrigerador. Se lava el producto cristalizado con agua enfriada por hielo y luego con éter, lo que da 20,4 g de 1-ciclopropilcitosina, punto de fusión 209-223°.
- 5.

- Una mezcla de 10,6 g de 1-ciclopropilcitosina, 16,4 g de cloruro de N-acetilsulfanililo y 47 cc de piridina se agita durante una noche después de enfriamiento momentáneo para mantener la reacción por debajo de 30°. Se vierte la mezcla en 700 cc de agua y, después de filtración por gravedad, se acidifica fuertemente la solución con la adición de ácido clorhídrico 6N. La cristalización gradual se produce durante una noche en un refrigerador antes de filtrar la N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopropil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida; rendimiento 10,7 g., punto de fusión 139-143°.
- 10.
- 15.

- Se calienta en un baño de vapor, durante 1 hora, una solución de 10,7 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopropil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida en 107 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%. Después de enfriarse por debajo de 35°, se adicionan 15 cc de ácido acético para precipitar una goma, la cual solidifica rápidamente; rendimiento 7,45 g, punto de fusión 119-123°. De este producto se disuelven 7,35 g en 735 cc de agua caliente con la adición de 12 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% para obtener una solución fuertemente alcalina. Después de la adición de 5 cc de ácido acético se filtra inmediatamente la solución caliente y se deja cristalizar a la temperatura del ambiente, lo que da 5,95 g de N¹-(1-ciclopropil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida,
- 20.
- 25.

punto de fusión 124-126°.

EJEMPLO 5.

5. Se adicionan, con agitación y enfriamiento intermitente para mantener la reacción a 20-25°, 53,0 g de acrilonitrilo, durante un período de 30 minutos, a 99,0 g de ciclohexilamina. Se prosigue el enfriamiento intermitente durante otra hora hasta que remite la reacción y se deja reposar la mezcla durante una noche antes de la destilación bajo presión reducida, lo que da 109 g de 3-ciclohexilaminopropionitrilo, punto de ebullición 75-78° a 0,1 mm.

10. Con agitación y enfriamiento en hielo para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 35°, se adicionan 57,8 cc de ácido clorhídrico concentrado y 40 cc de agua a 106,6 g de 3-ciclohexilaminopropionitrilo, seguido unos 3 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% para llevar el pH del producto final a 6,00. Luego se adiciona en cuatro porciones iguales, en intervalos de una hora, un total de 58,5 g de cianato potásico al 97%. Después de la primera adición se calienta la mezcla a 50° y se mantiene a 45-50° durante el resto del tiempo reaccional. Se adicionan 75 cc de agua adicional cuando se separa un precipitado espeso y se prosigue la agitación durante una noche. Se calienta la mezcla a 80° después de la adición de 200 cc de agua y luego se enfría a la temperatura del ambiente y se filtra, lo que da 121 g de 1-(2-cianoetil)-1-ciclohexil-urea, punto de fusión 110-112°.

25. Se adicionan 97,5 g de 1-(2-cianoetil)-1-ciclohexilurea a una solución agitada de 27,0 g de metóxido sódico en 500 cc de metanol. Se somete a reflujo la mezcla durante 30 minutos, se enfría a 5°, y se adicionan 80 g de bromo a 5-10°

durante un período de 30 minutos. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche, se filtra el precipitado y se lava con metanol, lo que dá . 118,4 g de 5-bromo-1-ciclohexil-5,6-dihidrocitosina, punto de fusión 152-156°.

5. Se adicionan 115 g de 5-bromo-1-ciclohexil-5,6-dihidrocitosina a una solución agitada de 27,7 g de hidróxido potásico al 85% en 570 cc de metanol a 10°. Se deja que la mezcla se caliente espontáneamente alcanzando una temperatura máxima de 33° después de 13 minutos. Al cabo de una hora,
10. aproximadamente, se somete a reflujo la mezcla durante 5 minutos y se deja enfriar a la temperatura del ambiente con agitación continua durante dos horas. Después de reposar durante una noche se evapora la mezcla bajo presión reducida. Se tritura el residuo con 500 cc de agua a 75° durante 5 minutos
15. y se deja que sedimente durante dos horas con enfriamiento en hielo para obtener 70,7 g de un producto, punto de fusión 213-231°. De este producto se recrystalizan 65,0 g en 375 cc de metanol, lo que dá 42,7 g de 1-ciclohexilcitosina, punto de fusión 252-258°.
20. Se agita durante una noche una mezcla de 29,0 g de 1-ciclohexilcitosina, 90 cc de piridina y 35,1 g de cloruro de N-acetilsulfanililo, se vierte en 900 cc de agua, y se acidifica con la adición de 80 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de varias horas de vigorosa agitación solidifica el producto precipitado, lo que dá 33,3 g de N⁴-acetil-
25. -N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 219-234°. Una muestra purificada mediante dos recrystalizaciones en etanol funde a 247-250°.

Se agita y calienta en un baño de vapor durante 1

- hora una mezcla de este compuesto y 280 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%, se diluye con 280 cc de agua, se enfría a la temperatura del ambiente, y se acidifica con la instilación de 56 cc de ácido acético para precipitar un sólido finamente dividido que da 21,4 g de N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida bruta, de punto de fusión 100-120°.

La purificación de este producto se obtiene como sigue:

10. Del producto se disuelven 20,0 g en 120 cc de etanol caliente y se adicionan 11,5 g de dicitclohexilamina. Se filtra rápidamente la solución caliente y luego se deja que prosiga la cristalización, primero a la temperatura del ambiente y luego en un refrigerador durante una noche para obtener 15,8 g de la sal de dicitclohexilamina de N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 126-128°.

20. De la sal de dicitclohexilamina anterior se agitan 15,5 g con 300 cc de agua, 75 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% y 250 cc de éter. Se separa el éter y se lava de nuevo la fase acuosa con 250 cc de éter. Se diluye la solución acuosa y se acidifican rápidamente 1200 cc de agua, calentados a 90°, con 15 cc de ácido acético y se deja reposar tres días antes de filtrar el precipitado, lo que da 8,50 g de N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 153-156°. Se disuelve este producto en 60 cc de metanol caliente, se filtra la solución y se hierve para obtener un volumen de 25 cc antes de dejarla reposar y cristalizar durante una noche, lo que da 7,10 g de N¹-(1-ciclohexil-1,2-

-dihidro-2-oxo-4-piridinil)-sulfanilamida, punto de fusión 155-157°.

EJEMPLO 6.

5. Se somete a reflujo durante 9 horas una solución de 8,20 g de 1-ciclohexiltinina y 9,60 g de pentasulfuro fosforoso en 500 cc de piridina y se separa por destilación el disolvente bajo presión reducida. Se tritura el residuo con 120 cc de agua para obtener un sólido, que se seca en el aire y se reocrystaliza en 120 cc de etanol, lo que dá 7,15 g de 10. 1-ciclohexil-4-tiotinina, fundente a 176-179°, después de reocrystalización en etanol.

Se adicionan 5,0 g de 1-ciclohexil-4-tiotinina a 120 cc de etanol que se ha saturado con amoníaco a 5°. Se calienta la solución bajo presión a 120° durante 22 horas. 15. Después de separar la mezcla del reactor de presión se recalienta, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida hasta un volumen de 60 cc. Se enfría la solución en hielo para obtener 3,28 g de producto cristalino. Después de ulterior concentración las aguas madres dan una segunda cosecha de 0,69 g. Las cosechas combinadas, que contienen etanol de 20. cristalización, se destilan con 100 cc de tolueno hasta que se recogen aproximadamente 50 cc de destilado. Se enfría el residuo en hielo para obtener 2,65 g de 1-ciclohexil-5-metilcitosina, fundente a 205-207°.

25. Se agita durante una noche una mezcla de 2,07 g de 1-ciclohexil-5-metilcitosina, 10 cc de piridina y 2,34 g de cloruro de N-acetilsulfanililo, se vierte en 100 cc de agua fría y se acidifica con la adición de 18 cc de ácido clorhídrico 6N. Se decanta el líquido sobrenadante del preci-

nitado gomoso, que se lava con agua, mediante decantación. La goma solidificada mediante trituración con 10 cc de etanol dá 1,75 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, fundente a 254-256°.

5. Se calienta en baño de vapor, durante 30 minutos, una mezcla de 169 mg de este compuesto y 1,7 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%, se diluye con un volumen igual de agua, y se calienta durante otros 30 minutos. Se enfría la mezcla y se acidifica mediante la instilación de ácido acético, se diluye con 1 cc de agua y se deja reposar durante 30 minutos antes de la filtración. Del producto bruto obtenido (123 mg) se disuelven 94 mg en 2 cc de metanol caliente y se cristalizan mediante evaporación hasta un cuarto del volumen en una corriente de nitrógeno, lo que dá 48,9 mg de N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 203-206°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7.

- Se somete a reflujo durante 8 horas y media una mezcla de 4,62 g de 1-etiltimina, 7,33 g de pentasulfuro fosforoso y 100 cc de piridina. Se separa por destilación la piridina bajo presión reducida, y se tritura el residuo con 50 cc de agua para obtener un sólido que se filtra y lava con cuatro porciones de 10 cc de agua. Después de secado en aire se cristaliza este material en 100 cc de etanol, lo que dá 4,00 g de 1-etil-4-tiotimina, fundente a 205-206°, después de recristalización en etanol.
- 20.
- 25.

Se adicionan 3,40 g de 1-etil-4-tiotimina a 100 cc de etanol, que se ha saturado con amoníaco a 5°. Se calienta la solución bajo presión a 120° durante 24 horas. Se enfría

la mezcla en hielo, y el producto cristalino se filtra y lava con etanol frío para obtener 2,00 g de 1-etil-5-metil-citosina, fundente a 244-247°.

5. Se agita durante una noche una mezcla de 1,53 g de 1-etil-5-metilcitosina, 2,34 g de cloruro de N-acetil-sulfenililo y 10 cc de piridina, se diluye con 100 cc de agua fría, se filtra y se acidifica con la adición de 19 cc de ácido clorhídrico 6N. El producto se deja que cristalice durante varias horas a la temperatura del ambiente, antes de
10. filtrarse, lavarse con agua y secarse en un desecador de vacío sobre hidróxido potásico, lo que da 1,78 g de N¹-acetil-N¹-(1-etil-1,2-dihidro-5-metil-4-pirimidinil)-sulfenilamida, fundente a 235-239°.

15. Se calienta durante una hora, en baño de vapor, una mezcla de 1,00 g de éste producto y 10 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%, se diluye con 20 cc de agua, se enfría y se acidifica mediante gradual adición de ácido acético. Se filtra el precipitado sólido y se lava con agua para obtener 0,72 g de producto, fundente a 174-176°. La recristalización de
20. 0,50 g de este producto en 30 cc de etanol da 0,35 g de N¹-(1-etil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfenilamida, fundente a 176-178°.

EJEMPLO 8.

25. Se adicionan, con agitación, 10,24 g de etil(2-metil-3-piperidino-tioacrililo)-carbamato a una solución de 2,52 g de ciclopropilamina en 40 cc de etanol. Se enfría ligeramente la mezcla para mantener la temperatura por debajo de 32° cuando el producto cristaliza rápidamente. Después de 30 minutos se enfría la mezcla en hielo y se filtra, lo que da 5,45 g de

1-ciclopropil-4-tiotimina, fundente a 178-180°.

Se adicionan 7,50 g de 1-ciclopropil-4-tiotimina a 120 cc de etanol que se ha saturado con amoniaco a 5%. Se calienta la solución bajo presión a 120° durante 22 horas.

5. Se enfría la mezcla en hielo y los cristales se filtran y lavan con etanol frío, lo que dá 5,33 g de 1-ciclopropil-5-metil-citosina, fundente a 252-256°, después de recristalización en etanol.

10. Se agita durante una noche una mezcla de 0,38 g de 1-ciclopropil-5-metilcitosina, 1,17 g de cloruro de N-acetil-sulfinililo y 4 cc de piridina, se diluye con 70 cc de agua, se acidifica con 8 cc de ácido clorhídrico 6-N y se deja reposar durante una noche en el refrigerador mientras se produce la cristalización gradual. La filtración dá 0,60 g de N⁴-acetil-N¹-(1-ciclopropil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, fundente a 176-181°.

15. Se calienta en baño de vapor durante 1 hora una mezcla de 500 mg de este producto y 5 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%, se diluye con 10 cc de agua, se enfría y se acidifica mediante adición gradual de 1 cc de ácido acético. El precipitado inicialmente oleoso solidifica rápidamente y la filtración dá 332 mg de producto fundente a 128-133°. La recristalización en 7 cc de etanol dá 120 mg de N¹-ciclopropil-1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida, fundente a 134-136°.

EJEMPLO 9.

Formulación para cápsulas

Por cápsula

N¹-(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo

	-4-pirimidinil)-sulfanilamida	50 mg.
	Lactosa	125 mg.
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	5 mg
5.		<hr/>
	total	210 mg.

EJEMPLO 10.

Formulación de pastillas

		<u>Por pastilla</u>
10.	N ¹ -(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo- -4-pirimidinil)-sulfanilamida	255 mg
	Dihidrato de fosfato dicálcico	230 mg.
	Almidón de maíz	70 mg.
	Amerillo FD&C n ^o 5 - Aluminum Lake al 25%	2 mg
15.	Durkee 117 (Mezcla de di- y tri- ésteres de ácido graso de C ₁₆ - C ₁₈ de glicerina (ini- cialmente ácido esteárico con pequeñas centi- dades de ácidos palmítico y oleico)	25 mg
	Estearato cálcico	<hr/> 3 mg
20.		585 mg.
	total	

EJEMPLO 11.

Formulación para pastillas

		<u>Por pastilla</u>
25.	N ¹ -(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo- -4-pirimidinil)-sulfanilamida	400 mg
	2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)- pirimidina	80 mg
	Celulosa microcristalina	150 mg
	Almidón de maíz	50 mg

Metilcelulosa	9 mg
Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
Total	691 mg

EJEMPLO 12

5. Formulación para pastillas

Por pastilla

	N ¹ -(1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-sulfanilamida	800 mg
10.	2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina	160 mg
	Almidón pregelatinizado	50 mg
	Primojel	50 mg
	Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
	Total	1065 mg.

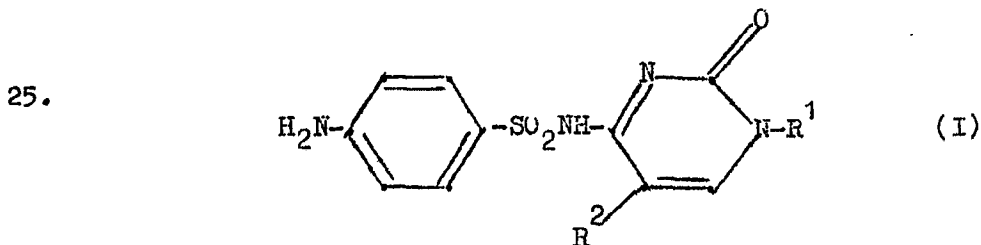
15. = . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente U.S.A.

20. nº 480.784 del 19 de Junio de 1974.

1.- Un procedimiento para la preparación de sulfonamidas de la fórmula general



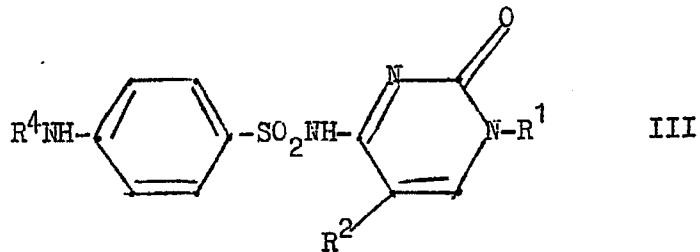
en la que

R^1 es alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-8} o cicloalquilo de C_{3-8} -alquilo de C_{1-7} y R^2 es hidrógeno o alquilo de C_{1-7} , con la condición de que cuando R^1 es alquilo de C_{1-7} , R^2 es alquilo de C_{1-7}

5.

y sus sales fisiológicamente aceptables con bases, caracterizado porque comprende saponificar el grupo acilamínico en un compuesto de la fórmula

10.



en la que

15.

R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado y R^4 representa un grupo protector que es hidrolizable bajo condiciones alcalinas o ácidas,

y, si se desea, convertir los compuestos de la fórmula

20.

I obtenidos en sales fisiológicamente aceptables con bases.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización R^4 representa selectivamente un grupo acílico.

25.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización R^4 es también selectivamente un grupo alcofílico.

4.- Un procedimiento para la preparación de sulfonamidas .

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

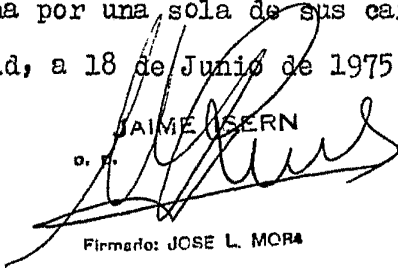
Madrid, a 18 de Junio de 1975.

5.

p.a.

JAI ME USERN

o. p.



Firmado: JOSE L. MORA