



MEMORIA DESCRIPTIVA.

que se acompaña a la solicitud de una patente de introducción por diez años en España a favor HIJOS DE CARLOS ULZURUN, de nacionalidad española, con residencia en Madrid.

p o r

UN PROCEDIMIENTO PARA ELEVAR LA SOLUBILIDAD Y SUPRIMIR AL MISMO TIEMPO LA ACCION TOXICA DE LOS COMPUESTOS DE SULFANILAMIDA.

1. El empleo terapeutico de los compuestos de sulfanilamida se halla muy limitado como es sabido, por su escasa solubilidad en agua y la reacción ácida de la solución acuosa de sus sales. Ya se ha intentado suprimir este efectos de diversos modos, entre otros, introduciendo en la molécula de esos compuestos, grupos ácidos que los hagan solubles, p.ej. grupos sulfónicos o carboxílicos y subsiguientes conversión en sales con bases energicas (Comp. p.ej. solicitud de registro de patente alemana J 54 267, 6/03, 18 y solicitud de registro de patente alemana J 55 790, 6/03, 12q). Estas sales presentan una acción bactericida menor que los compuestos de sulfanilamida no sustituidos que les sirven de base y no pasan al líquido espinal lo que hay que atribuir probablemente a la ionización que tiene lugar en la solución acuosa.
5. Para obtener sustancias moleculo-solubles, se ha propuesto ya una condensación de la glucosa con la sulfanilamida. (comp. C 1937/11,
- 10
- 15.



147841

1191-92). Pero este compuesto es inestable frente a los ácidos álcalis y fermentos que desdoblan los hidratos de carbono y su solubilidad comparada con la de la sulfanilamida no está aumentada o solo lo está de un modo poco importante.

20. Se averiguó que evitando tales inconvenientes, se consigue aumentar suficientemente la solubilidad introduciendo en la molécula de los compuestos de la sulfanilamida aminoazúcares propios del organismo tales como la glucosamina o condrosamina, pero en forma tal que el átomo de nitrógeno del aminocáucar este unido al átomo de azufre del grupo sulfónico que se encuentra en posición para al grupo amino fijo en el anillo. Como en estos compuestos, el átomo de carbono reductor del residuo de azúcar se encuentra libre, todos ellos muestran las propiedades de las aldosas.
25. A diferencia de los compuestos carbohidratados de aminas aromáticas conocidos en la bibliografía (p.ej. J, f. prakt. Chem. (2) t. 57, 291 (1888) especialmente de la sulfanilamida (C 1937/2 1191-2), el aumento de solubilidad es suficiente para preparar soluciones inyectables. Además de esto, las sustancias obtenidas por nosotros son estables frente a los ácidos diluidos, álcalis y fermentos. Además de aumentar la solubilidad, el residuo de aminoazúcar suprime al mismo tiempo la acción tóxica del compuesto sulfanilamídico.
30. Los compuestos de sulfanilamida se obtienen haciendo reaccionar los sulfocloruros correspondientes con la amina en exceso, con lo cual teóricamente sólo el 50% de la amina es consumida en la formación de amida. Este método no logra el fin apetecido en los aminoazúcares a causa de su inestabilidad. Mejor es poner en libertad la base del cloruro mediante lejía de sosa al 15% en el momento que se forma la amida. Si se emplea una suspensión del cloruro del ácido sulfónico en una solución concentrada del
- 35.
- 40.
- 45.



147841

- cloruro del aminoazucar, se obtienen a la temperatura ambiente, rendimientos del 70-80%. Esto tiene además la ventaja de que el aminoazucar es utilizado por completo en la transformación deseada. Así p.ej. de la glucosamida del ácido p-acetamino-benzol-sulfónico obtenida, se preparan entonces según el método conocido, los derivados sustituidos en el nitrógeno aminico del ácido p-amino-benzol-sulfónico que se deseaban.
50. Ejemplos:
55. 1º. 120 gramos de cloruro de glucosamina se tratan con 120 cc. de agua y agitando sin cesar, se añaden 160 cc. de lejía de sosa al 15%. En la solución se suspende lo más rápidamente posible el cloruro del ácido p-acetamino-benzol-sulfónico o bien con 120 gr. de acetanilida y ácido clorosulfónico.
60. Cuando por agitación, el valor del pH ha descendido a 7-8, se añaden agitando sin cesar 40 cc. de lejía de sosa al 15% y se espera para añadir nueva cantidad a que el valor de pH haya descendido nuevamente a 7. En total, se añaden 4 veces cada vez 40 cc. y después una vez más 20 cc. de la lejía. El sulfocloruro se disuelve poco a poco. Cuando la glucosamina ya está casi transformada, se separa cristalizada la glucosamida del ácido p-acetamino-benzol-sulfónico (1). Este compuesto puede hacerse recristalizar en alcohol. Agujas blancas. P. de f. 125° con descomposición.
65. 2º. Se disuelven a 70° 100 gr. de (1) en 1.000 cc. de ácido clorhídrico al 5%, se filtra si es necesario y se conserva a 40° hasta que la acidez se haya hecho constante. Se neutraliza con solución de carbonato sódico al 10%, se decolora y se concentra a próx. 1/3 de su volumen. Al concentrarlo o en la nevera, tiene lugar la cristalización de la glucosamida del ácido p-amino-benzol-sulfónico (2). Esta sustancia puede hacer-
- 75.

147841⁴⁻

144841

se recristalizar en agua o alcohol diluido. Agujas blancas. P. de f. calentando rapidamente 193° sin precisión y con descomposición.

80. 32. 40^o gr. de cloruro de condrosamina se tratan con 40 c c de agua. A esta solución se añade al cloruro del ácido sulfónico obtenido con 40 gr. de acetanilida y ácido clorosulfónico. Agitando o sacudiendo sin cesar, se añade a la mezcla lejía de sosa al 15% hasta que el valor que alcanza el pH sea
85. próx. 9. Entonces se agita o sacude hasta que el valor del pH descienda a 7-8. Se continua entonces añadiendo lejía de sosa hasta hacer en total 110 cc. Cuando la condrosamina ya está casi transformada, se separa recristalizada la condrosamina ya esta casi transformada, se separa recristalizada la condrosamida
90. del ácido p-acetamino-benzol-sulfónico (3). Este compuesto puede hacerse recristalizar en alcohol o poca agua. Agujas blancas que se descomponen cuando se calientan a mas de 100°.

N O T A .

- Habiendo ya descrito ampliamente en la naturaleza de la patente de introduccion asi como la manera de llevarla a la practica, se hace constar que las disposiciones anteriormente descritas son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle sin que se altere el principio fundamental de la patente de introducción que por diez años se solicita como de novedad y
100. no estar practicada en España, reivindicandose lo siguiente:
- 1º.-UN PROCEDIMIENTO PARA ELEVAR LA SOLUBILIDAD Y SUPRIMIR AL MISMO TIEMPO LA ACCION TOXICA DE LOS COMPUESTOS DE SULFANILAMIDA caracterizado por el método para obtener derivados hidrosolubles de la sulfanilamida de gran estabilidad frente
1105. a los ácidos diluidos, álcalis y fermentos, que se reivindica por que la base glucosamina o conglosamina puesta recientemente en libertad del clorhidrato mediante un alcali, se hace



147841

5-

147841

reaccionar con el cloruro del ácido p-acilamino-benzol-sulfónico y de la amida obtenida de este modo se separa en caso
110. dado el grupo acilico.

29.-UN PROCEDIMIENTO PARA ELEVAR LA SOLUBILIDAD Y SUPRIMIR
AL MISMO TIEMPO LA ACCION TOXICA DE LOS COMPUESTOS DE SULFANILAMIDA que en definitiva recaerá la patente de introducción que por diez años se solicita, todo conforme se describe en la
115. memoria que antecede y se reivindica en su nota que se acompaña.

Esta memoria consta de cinco hojas escritas a maquina por
118. una sola pagina.

Madrid a 22 de Enero de 1940

Fausto Sanchez