



15 1824

S.E.

15 1824

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un certificado de adición por veinte años en España, por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 151.452", a favor de la r.s. SCHERING A.G., residente en Berlin, Müllerstrasse 170/172.

\*.\*.\*.\*.\*.\*.\*.\*.\*.\*

5 En la patente 151.452 se ha descrito ya la obtención de p,p'-diaminodifenilsulfonas de la fórmula general  $XRSO_2R'NH_2$ , en la que R y R' representan radicales aromáticos y/o heterocíclicos, X un grupo amino libre o monoalquilado o un grupo convertible en el grupo amino, e Y un radical carbalcoxi, los cuales con una pequeña toxicidad se distinguen por su excelente acción contra las infecciones.

Ahora bien, se ha descubierto que de igual modo se obtiene combinaciones terapéuticamente valiosas por obtención de aquellas de la fórmula general  $YX.N.R.SO_2.R'N.X^1X^2$ , en la que R y R' re-



15 1824

2.-

5 presentan un radical aromático y/o heterocíclico, X, X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> hidrógeno y/o radicales alquílicos, especialmente metílicos, e Y un radical acílico difícilmente desprendible en disolución ácida, especialmente un radical de éster del ácido carbónico o de amida del mismo ácido; los grupos amino se encuentran en estas combinaciones preferentemente en posición para respecto al grupo sulfona.

10 Para la obtención de estas valiosas combinaciones se ha comprobado ser muy conveniente la condensación de combinaciones de la fórmula general YXNRSO<sub>2</sub>Hal, en la R, X e Y tienen los significados arriba indicados, con combinaciones de la fórmula R'NX'Y', en la que R' y X' tienen también los significados arriba indicados, mientras que Y' representa un radical metílico o un radical acílico fácilmente desprendible, por ejemplo un radical acetílico y similares, en presencia de halogenuro de aluminio; el producto de la condensación se somete luego a la saponificación parcial, en caso necesario, para desprender el grupo acilo Y'. Según este procedimiento se obtiene rendimientos hasta de 90%.

15 La obtención de las nuevas combinaciones puede también realizarse condensando del modo descrito combinaciones de la fórmula YXNR, en las que X, Y y R tienen los significados arriba indicados, con combinaciones de la fórmula Hal O<sub>2</sub>SR'NX'Y', en la que R', X' e Y' tienen también los significados arriba indicados y sometiendo después este producto de condensación a la saponificación parcial.

20 Explicaremos más detenidamente el procedimiento por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

25 1,10 moléculas g de cloruro de carbetoaminobenzolsulfona y 1/10 mol g de acetanilida se suspenden en sulfuro de carbono y se tratan en porciones con 2/10 mol g de cloruro aluminico. El desprendimiento gaseoso de ácido clorhídrico se acelera hacia el

30



15 1824

3.-

final de la reacción calentando al baño maria. Después de terminada la reacción se separa el disolvente inmediatamente por evaporación o intensamente a vacío débil: el residuo todavía caliente se trata con agua de hielo y luego se trabaja del modo usual.

5 El producto de la reacción, p-carbetoxi-amino-p'-acetilamino-difenilsulfona recristalizado en ácido acético cristalizabile tiene un punto de fusión de 244-245°C.

10 10,0 g de esta sulfona se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico y se hierven con 50 cm<sup>3</sup> de HCl concentrado. Al enfriar cristaliza de la mezcla de reacción tratada con igual volumen de agua la combinación parcialmente saponificada, la p'-carbetoxi-amino-p'-amino difenilsulfona, que funde a 229-230° (cristalizada en alcohol). Rendimiento: 90% (del teórico).

#### Ejemplo 2

15 Las cantidades indicadas en el ejemplo 1 de las sustancias de partida se disuelven en tetracloroetano, se incorpora en porciones el cloruro de aluminio y hacia el final de la reacción se calienta en el embudo de Babo. Después de introducir en agua de hielo se expulsa con vapor de agua el disolvente orgánico, con  
20 lo que simultaneamente tiene lugar la saponificación parcial, la p-carbetoxi-amino-p'-aminodifenilsulfona-HCl así obtenida se transforma en la base libre.

#### Ejemplo 3

25 26,3 g de sulfocloruro de p-carbetoxi-aminobenzol y 13,5 g de acetamida se suspenden en 150 cm<sup>3</sup> de nitrobenzol y se tratan con 26,0 g de cloruro aluminico en 50 cm<sup>3</sup> de nitrobenzol. Luego se calienta durante una hora a 120-130°C. Después de enfriar se trata con 15 cm<sup>3</sup> de ácido clorhidrico concentrado y el nitrobenzol se separa por destilación al vacío. El residuo se trata con  
30 agua y por aspiración se separa de la porción no disuelta. El residuo, el p-carbetoxi-aminobenzolsulfonaminobenzol se lava con



agua y se recristaliza en alcohol. Funde a 229°.

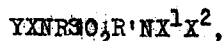
Ejemplo 4.

26,0 g de cloruro de p-carbetoxiaminopiridinasulfona se  
 5 tratan en 100, 0 g de nitrobenzol con 13,5 g de acetanilida y  
 la mezcla se trata en porciones con una disolución de 30,0 g de  
 cloruro aluminico en 50 g de nitro benzol. Luego se calienta du  
 rante una hora proximately a 120°C. Después de destilar el  
 nitrobenzol y agregar unos 15 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentra-  
 do y 100 cm<sup>3</sup> de agua se separa por aspiración y se lava con mu-  
 10 cha agua. Así se obtiene en cristales incoloros la 4-(2-carbeto-  
 xiaminopiridil)-4-aminofenilsulfona.

<sup>N</sup> \* \* \* \* \* <sup>O</sup> \* \* \* \* \* <sup>P</sup> \* \* \* \* \* <sup>A</sup>  
 \* \* \* \* \*

El presente certificado de adición comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente princi-  
 15 pal número 151.452 por un procedimiento para obtener derivados  
 de sulfonas de la fórmula general



en la que R y R' representan un radical aromático y/o heterocí-  
 clico, X, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> hidrógeno y/o radicales alquílicos, especialmen-  
 20 te metílicos, e Y un radical acílico difícilmente desprendible  
 en reacción ácida, especialmente un radical de éster o de amida  
 del ácido carbónico, y en la que los grupos amino se encuentran  
 preferentemente en posición para respecto al grupo sulfona, carac-  
 terizadas porque combinaciones de la fórmula YXNRSO<sub>2</sub>Hal, en la  
 25 que R, X e Y tienen los significados arriba indicados, se con-  
 densan, en presencia de un halogenuro de aluminio, con combina-  
 ciones de la fórmula R'NX<sup>1</sup>Y', en la que R' y X<sup>1</sup> tienen también  
 los significados anteriores, pero Y' representa un radical al-



15 1824

5.-

quilíco o un radical acílico fácilmente separable, y el producto de la condensación se somete en caso necesario a la saponificación parcial para separar el grupo acílico Y'.

5 2.- Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque como materiales de partida se emplean sulfohalogenuros de p-carbalcoxiaminobenzol, especialmente sulfocloruro de p-carbetoxiaminobenzol.

10 3.- Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque como materiales de partida se emplean sulfohalogenuros de ureido-benzol.

4.-" Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 151.452".-Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

15 Consta esta memoria de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de febrero de 1941.

GUILLEMO ROBB  
P.P.

15 1824