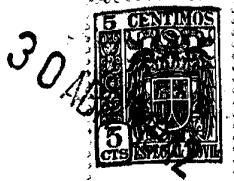


156949

156949

P.- 1782.  
Case IIIa.

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



30 ABR. 1942

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE HYDRIERWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, establecida en Rodleben bei Dessau-Ross-  
lau, Alemania, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE  
SULFONAMIDAS".



Se ha descubierto que se pueden obtener valio-  
sos derivados de sulfonamidas amino-sustituidas si en los  
grupos amínicos de sulfonamidas de la fórmula general



$[\text{NH}_2 \cdot \text{R} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{N}(\text{X})]_n \cdot \text{R}'$  se introducen residuos orgánicos que contienen dobles enlaces enlazados acíclica o cíclicamente. En la fórmula general, R significa un residuo aromático, heterocíclico o aromático-heterocíclico mixto, en su caso sustituido, X hidrógeno o un residuo de hidrocarburo, R' un sistema anular heterocíclico aislado o condensado y n los números 1, 2 o 3.

A las sulfonamidas amino-sustituidas empleadas como sustancia de partida se llega transformando derivados funcionales de ácidos sulfónicos cíclicos, que contienen un grupo amínico, en su caso sustituido, o un residuo que se puede convertir en un grupo amínico, con derivados amínicos de sistemas anulares heterocíclicos aislados o condensados, o bien poniendo en reacción correspondiente amidas de ácido sulfónico o sus combinaciones alcalinas con correspondientes derivados halógenos de las combinaciones heterocíclicas. Luego, si es preciso, en los productos de reacción obtenidos se forma el grupo amínico en la forma conocida.

Como ácidos sulfónicos de los cuales se derivan los mencionados derivados funcionales, especialmente cloruros o las correspondientes amidas, citaremos como ejemplo: ácido 4-amino-benzol-sulfónico, ácido 2,4-diamino-benzol-sulfónico, ácido 4-metilamino-benzol-sulfónico, ácido 1-amino-naftalin-4-sulfónico, ácido 2-amino-piridin-5-sulfónico, ácido 5-amino-quinolín-8-sulfónico, ácido 4-acetil-amino-benzol-sulfónico, ácido 4-benzoil-amino-benzol-sulfónico, ácido 4-nitrobenzol-sulfónico, 4-sulfon-amido-2',4'-diamino-1,1'-azobenzol etc. En la medida



en que estos ácidos sulfónicos muestran residuos arílicos, éstos pueden contener otros sustituyentes, por ejemplo, residuos alquílicos, oxialquílicos, átomos halógenos o bien otros residuos sulfonamídicos.

5                    Para llegar a las sustancias de partida de la fórmula general  $\text{[NH}_2\text{.R.SO}_2\text{.N(X)]}_n\text{.R}'$ , se transforman estos derivados de ácidos sulfónicos con derivados amínicos de sistemas anulares heterocíclicos, aislados o condensados, como, por ejemplo, 4-amino-pirazol, 5-amino-  
10                    pirazol, 3,5-diamino-pirazol, amino-antipirina, 3-amino-indazol, 5-metil- o 5,7-dimetil-3-amino-indazol, 3-fenil-4-amino-isoxazol, 2-amino-bencimidazol, 2-amino-benzoxazol, 2-aminotiazol, 2-amino-4-metil-tiazol, 2-amino-4-fenil-tiazol, éster del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-  
15                    5-carbónico, 2-amino-tiazolina, 2-amino-benzotiazol, aminoox Diazoles, como 2-amino-4-fenil-1,3,4,-oxdiazolona-5, 2-amino-4-fenil-1,3,4-oxdiazolina-5, aminofurodiazoles, como 2-amino-5-metil-furodiazol, 2-amino-tiadiazol, 2-amino-5-metil-tiadiazol, 2-amino-5-etil-tiadiazol  
20                    2-amino-5-isobutil-tiadiazol, 2-amino-1,3,4-triazol, 1-fenil-5-amino-1,2,3-triazol,  $\alpha$ -aminopiridina, 2,6-diamino-piridina, N-alquilamino-piridinas, aminoquinolinas, amino-iso-quinolinas, 9-amino-acridina, amino-piracina, amino-pirimidinas, como 2-amino-4-metilpirimidina, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, amino-oxipirimidina, aminopurinas,  
25                    amino-piridacinas, 1-amino-ftalacina, 1,4-diamino-ftalacina, 4-amino-quinazolina, 2,4-diamino-quinazolina, 6,7-benzo-4-amino-quinazolina, 4-amino-5,8-diaza-quinazolina, 5,6,7,8-tetrahidro-2-amino-4-metil-quinazolina,

30/16 1942

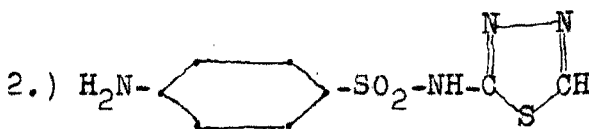
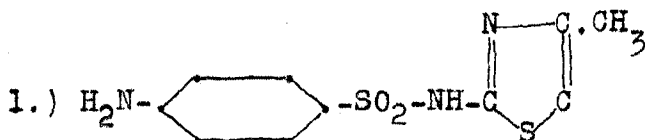


156949

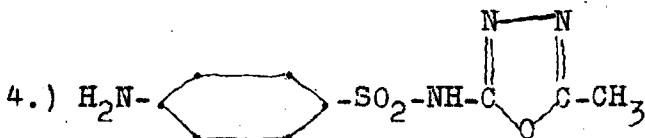
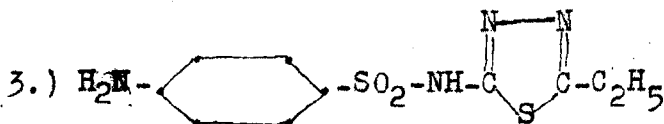
amino-quinoxalinas, 2-amino-perimidina, amino-1,3,5- y  
 -1,2,4-triacinas, como amino-cianidina, triaminocianidi-  
 na, 2-metil-4,6-diamino-1,3,5-triacina, 2,4-difenil-6-  
 amino-1,3,5-triacina, 2-metil-4-amino-6oxi-1,3,5-tria-  
 5 cina, aminotiadiazinas, como 4-fenil-2-amino-5-oxi-tia-  
 diacina, 2-amino-5-metil-tiadiazina-1,3,4, 3-amino-1,5-  
 naftiridina etc.

Si se parte de sulfamidas correspondientes,  
 éstas se transforman con derivados halógenos de los sis-  
 10 temas anulares heterocíclicos.

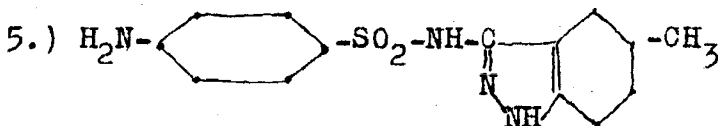
De esta manera, una vez que se ha formado en  
 caso necesario el grupo amínico, se llega a derivados  
 sulfonamídicos amino-sustituídos de la fórmula general  
 $\text{[NH}_2\text{.R.SO}_2\text{.N(X)]}_n\text{.R}'$ , como los que se describen en la  
 15 patente española 155552 o sea, por ejemplo a:



20

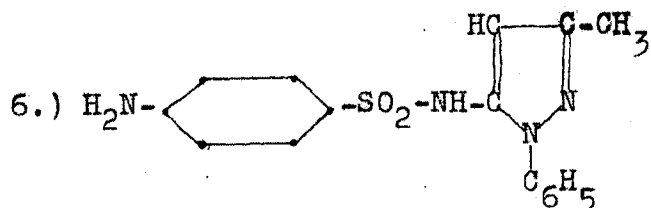


25

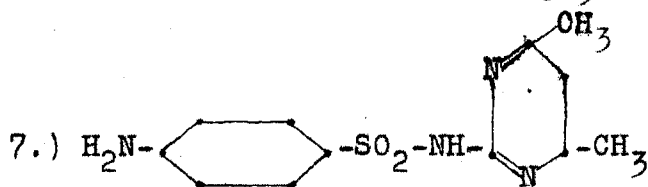




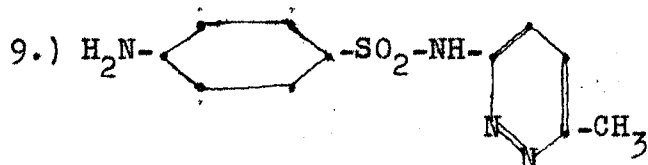
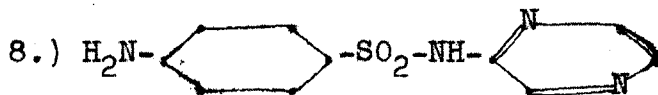
30



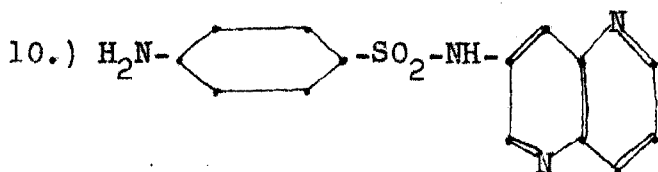
5



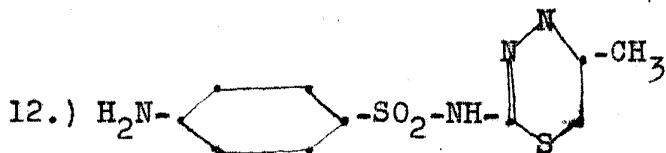
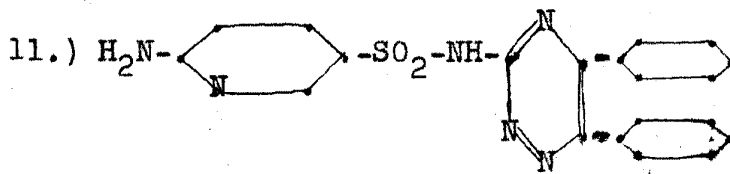
10



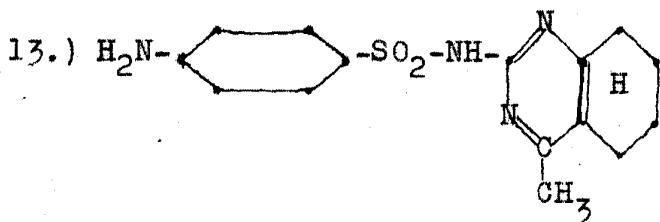
15

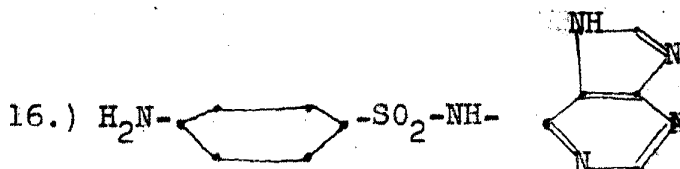
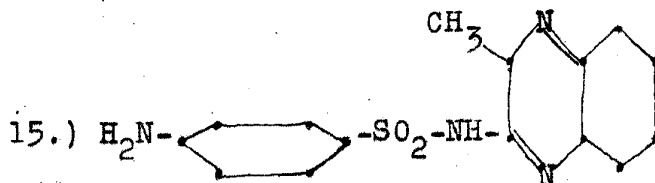
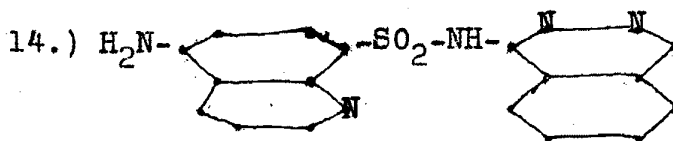
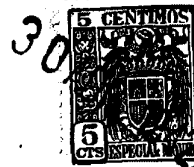


20



25

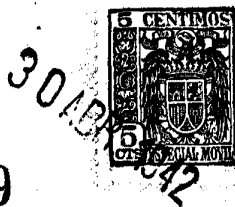




Ahora, en estas combinaciones, se introducen  
 según el invento uno o dos residuos orgánicos que (enla-  
 zados acíclica o cíclicamente) contienen uno o más do-  
 bles enlaces. Estos residuos pueden ser de naturaleza  
 aromática-alifática, alifática o también heterocíclica,  
 como por ejemplo, el residuo bencílico, residuos bencí-  
 licos sustituidos, como el p-nitrobencílico o el o-fluor-  
 bencílico, el residuo cinámico, y además residuos ali-  
 fáticos mono o poli no saturados, como, por ejemplo el  
 residuo alílico, crofílico,  $\alpha$ -metil-alílico, oleílico  
 etc., así como residuos heterocíclicos no saturados, como  
 el furometílico.

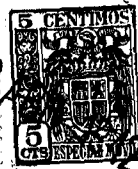
Estos residuos se introducen por procedimien-  
 tos ya conocidos, partiendo de ésteres de ácidos minera-  
 les, como por ejemplo de correspondientes derivados haló-  
 genos, o sea cloruro bencílico, bromuro alílico, bromuro  
 crofílico, bromuro cinámico etc., y haciendo influir  
 los mismos sobre las combinaciones amínicas o sus deriva-

156949



dos, que en el nitrógeno amínico tienen aún por lo menos un átomo de hidrógeno capaz de reacción, en presencia de medios que combinen ácidos y en su caso de disolventes y diluyentes. Si en el nitrógeno amínico se encuentran  
5 residuos acílicos, por ejemplo el residuo acetílico, se forma de la manera conocida la combinación N-álcali, se transforma con uno de los mencionados halogenuros no saturados y luego se disocia el grupo acílico en la forma habitual.

10 Pero también se puede trabajar partiendo de correspondientes aldehídos o sea, por ejemplo de benzal dehído, cinaldehído, furfuraldehído y similares, y condensándolos con las combinaciones amínicas para formar la base de Schiff que luego se reduce. La condensación  
15 de los aldehídos con las combinaciones amínicas de la fórmula general  $[NH_2 \cdot R \cdot SO_2 \cdot N(X)]_n \cdot R'$  se realiza en la forma ya conocida por mezcla de los componentes de reacción, si es preciso con refrigeración o por el calor, en su caso empleando un disolvente o diluyente adecuado,  
20 como éter, alcoholes, bencina, benzol, xilol, toluol y similares. Los productos de condensación obtenidos se aíslan en la forma corriente, con lo cual se obtienen las correspondientes combinaciones bencilidénicas, furfuralidénicas o alquilidénicas etc. Estas combinaciones  
25 se tratan con hidrógeno en presencia de catalizadores para convertirlas en las correspondientes combinaciones bencilamínicas, furfuralamínicas o alquilamínicas etc. La influencia se realiza a temperatura elevada, o sea de 40 a 120° y con preferencia de 60 a 75°. Pueden emplearse

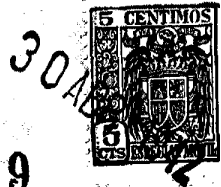


presiones de 10 a 200 atmósferas, siendo las más adecuadas entre 40 y 100 atmósferas, según la actividad de los catalizadores, de los cuales se emplean con preferencia níquel y níquel-cobre, a los que se puede dar un mayor  
5 rendimiento por las habituales adiciones de activadores, como cromo, aluminio, molibdeno, manganeso etc. La hidratación puede, si es preciso, realizarse en presencia de disolventes como alcoholes alifáticos o hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos.

10 Las sulfamidas amino-sustituidas obtenidas según el invento, como, por ejemplo, el 2-(N-bencil-sulfanilil)-amino-5-metil-tiazol, el 2-(N-furometil-sulfanilil)-amino-tiadiazol, la 2-(N-alil-sulfanilil)-amino-4-metil-pirimidina, el 2-(N-crotil-sulfanilil)-amino-5-metil-fu-  
15 rodiazol, el 2-(N,N-di-alil-sulfanilil)-amino-5-isobutil-tiadiazol, la 2-(N-bencil-N-crotil-sulfanilil)-amino-pirimidina etc., representan medios químico-terapéuticos de alta eficacia para combatir infecciones bacterianas y otras, especialmente los de estreptococos, gonococos,  
20 neumococos e infecciones de gangrena gaseosa en el cuerpo del hombre y de los animales.

Ejemplo 1.

12,7 partes de peso de cloruro bencílico y  
25,5 partes de peso de 2-sulfanil-aminoetiazol se hier-  
25 ven en reflujo en 250 partes de volumen de alcohol, añadiendo 25 partes de peso de carbonato potásico libre de agua como combinador de ácidos, hasta que desaparece el olor de cloruro bencílico. Luego se destila el alcohol lo más ampliamente posible y se recoge el residuo con agua



con lo cual queda el 2-  $\overline{N^4}$ -bencil-sulfanilamino] -tia-  
 zol. El producto puede purificarse en la forma corrien-  
 te por recristalización, en su caso añadiendo carbón ani-  
 mal. Corresponde a la fórmula:

5



Ejemplo 2.

10

24,2 partes de peso de bromuro alílico y 27  
 partes de peso de 2-sulfanilamino-5-metil-tiodiazol se  
 transforman entre sí en la forma descrita en el ejemplo  
 1, con lo cual se obtiene en buen rendimiento el 2-  $\overline{N^4}$ -  
 dialil-sulfanilamino] -5-metil-tiodiazol de la fórmula:



15

Ejemplo 3.

20

13,4 partes de peso de bromuro crotilico y  
 23,8 partes de peso de 2-sulfanilamino-pirimidina se ca-  
 lientan en el autoclave durante 6 horas a 70-80° en 200  
 partes de volumen de acetona, añadiendo 12 partes de pe-  
 so de carbonato sódico sin agua, Terminada la transfor-  
 mación se diluye el contenido del autoclave con 1000 par-  
 tes de volumen de agua y se absorbe lo insoluble. Para la  
 purificación se cristaliza de alcohol diluido la 2  $\overline{N^4}$ -  
 crotil-sulfanilamino] -pirimidina obtenida. El producto  
 de condensación obtenido corresponde a la fórmula:

25

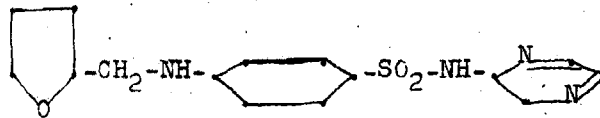


- 10 -  
156949



Ejemplo 4.

100 partes de peso de furfurool y 238 partes  
de peso de 2-sulfanil-amino-piracina se calientan varias  
horas a 100-110° en presencia de la misma cantidad de pi-  
ridina, con lo cual, con separación de agua, se produce  
la correspondiente combinación furfurilidénica. La com-  
binación así obtenida se hidrata en solución acuosa en  
forma de su sal sódica en el autoclave agitador a 40 at-  
mósferas de sobre presión de hidrógeno en presencia de  
un catalizador de níquel reducido. La cantidad calcula-  
da de hidrógeno se recoge en corto tiempo entre 50 y  
100°. Luego se interrumpe la hidratación, se separa el  
catalizador por filtrado y se obtiene, acidificando el  
filtrado, la 2-[N<sup>4</sup>-furometil-sulfonamino]-piracina de  
la fórmula:



El producto se disuelve en álcali para purifi-  
carlo, se trata con carbón animal, se filtra y se vuel-  
ve a precipitar por acidificación.

Esta solicitud, que corresponde a la presen-  
tada en Alemania, el 14 de Mayo de 1941, bajo el número  
D. 85.039 IVc/12q, se acoge a los beneficios del artícu-  
lo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

=====  
===== N O T A =====  
=====

Los puntos de

156949

30 ABR



invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

5 1º. Un procedimiento para obtener derivados de sulfonamidas, caracterizado por que en los grupos amínicos- en su caso sustituidos por otro residuo orgánico- de sulfonamidas de la fórmula general  $\text{NH}_2 \cdot \text{R} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{N}(\text{X})_n \cdot \text{R}'$  se introduce, por procedimientos ya conocidos, un residuo orgánico que contiene dobles enlaces enlazados acíclica o cíclicamente. En la fórmula general R indica 10 un residuo aromático heterocíclico o aromático-heterocíclico mixto, en su caso sustituido, X hidrógeno o un residuo de hidrocarburo, R' un sistema anular heterocíclico aislado o condensado, y n los números 1, 2 o 3.

15 2º. Un procedimiento para obtener derivados de sulfonamidas.

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

20 Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 30 ABR, 1942

P. A.  
Alberto de Elizaburu  
Por Poder