

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

descriptiva sobre "Procedimiento para la obtención de derivados de
p-aminobenzolsulfamidas"

POR

Sociedad para la Industria Química en Basilea

(Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel)

DE

BASILEA

Suiza.

PATENTE DE INVENCION



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados de
"p-aminobenzolsulfamidas".

Solicitantes: SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA
(Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel)
domiciliada en Basilea, Suiza.

Hemos descubierto que se pueden obtener nuevos derivados de p-aminobenzolsulfamidas, si en el grupo sulfamídico se ponen en reacción p-aminobenzolsulfamidas, poliheteroatómico-heterocíclicamente sustituidas, con aldehidos que

5. contengan por lo menos dos átomos de carbono y con bisulfitos, respectivamente con sus productos de condensación.

Como materias primas se emplean p-aminobenzolsulfamidas en las que un átomo de hidrógeno/^{del grupo}sulfamídico está sustituido por un radical poliheteroatómico-heterocíclico, como por

10. ejemplo, p-aminobenzolsulfamidotiazoles, tiotiazoles, pirimidinas o pirazinas, como 2-[p-aminobenzolsulfamido]-tiazol, 2-[p-aminobenzolsulfamido]-4-metilo-tiazol, 2-[p-aminobenzolsulfamido]-4-etilo-tiazol, 2-[p-aminobenzolsulfamido]-4,5-dimetilo-tiazol, éster del ácido 2-[p-aminobenzolsulfamido]-tiazol-5-carboxílico, éster del ácido 2-[p-aminobenzolsulfamido]-4-

15.



- alquilo-tiazol-5-carboxílico, éster del ácido 2- \overline{p} -aminobenzol-sulfamido-7-tiazol-4-acético, éster del ácido 2- \overline{p} -aminobenzol-sulfamido-7-5-metilo-tiazol-4-acético, 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-4,5-dihidrotiazol, 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-tiodiazol-(1,3,4),
20. 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-5-metilo-tiodiazol-(1,3,4), 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-5-etilo-tiodiazol-(1,3,4), 2- \overline{p} -aminobenzol-sulfamido-7-5-isopropilo-tiodiazol-(1,3,4), 2- \overline{p} -aminobenzol-sulfamido-7-5-isobutilo-tiodiazol-(1,3,4), 2- \overline{p} -aminobenzol-sulfamido-7-pirimidina, 4- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-pirimidina,
25. 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-4-metilo-pirimidina, 6- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-2,4-dimetilo-pirimidina, 2- \overline{p} -aminobenzol-sulfamido-7-4,6-dimetilo-pirimidina, 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-pirazina, 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-3,6-dimetilo-pirazina y similares. Compuestos que contienen nitrógeno en el núcleo
30. heterocíclico pueden estar también sustituidos en el nitrógeno de ciclo. De este modo pueden ponerse en reacción, por ejemplo 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-3-metilo-tiazolina, 2- \overline{p} -aminobenzolsulfamido-7-3-allylo-5-metilo-tiodiazolina-(1,3,4) y análogos. Estos compuestos pueden obtenerse según
35. métodos de por sí conocidos, tales como se describen por ejemplo en HELVETIA CHIMICA ACTA, tomo 24, pág. 536 (1941).
- Son adecuados para la condensación, aldehidos alifáticos, aralifáticos, aromáticos, alicíclicos y heterocíclicos; con
40. por lo menos dos átomos de carbono, como por ejemplo acetaldehído, propionaldehído, isovaleraldehído, aldosas, como glucosa, acroleína, crotonaldehído, benzaldehído, aldehído cinnámico, furfurool y análogos, respectivamente sus compuestos bisulfí-
45. ticos. Se realiza la reacción en forma de por sí conocida. Así pueden calentarse las aminobenzolsulfamidas con los compuestos aldehidobisulfí-
50. ticos. Pero; también pueden condensarse las aminobenzolsulfamidas con los aldehidos, formando bases de Schiff, poniendo éstas en reacción con bisulfitos, como por ejemplo con bisulfito sódico. Se obtienen los mismos productos, si se adicionan los aldehidos a las aminobenzolsulfamidas y bisulfitos, o si se mezclan



entre sí estas tres materias primas, calentándolas. Si se emplean aldehidos alifáticos o aralifáticos, no saturados, se obtienen mediante fijación de mayores cantidades correspondientes de bisulfito, productos finales que contienen más de un grupo sulfónico.

55.

Los compuestos obtenidos según el presente procedimiento dan, en forma de sus sales, particularmente de sus sales alcalinas, compuestos fácilmente solubles en agua, de reacción neutra. Sus soluciones resultan por lo tanto muy interesantes para el uso terapéutico.

60

Han resultado particularmente ventajosos los compuestos α -sulfoetilamínicos, como los p- α -sulfoetilamino-benzolsulfamidotiazoles, respectivamente sus compuestos sódicos. Teniendo escasa toxicidad, estos productos resultan igualmente eficaces que los compuestos amínicos empleados como materias primas. Pero, contrariamente a éstas, pueden administrarse en forma de soluciones de reacción neutra.

85.

EJEMPLO 1.

25 partes de 2-p-aminobenzolsulfamido-tiazol se suspenden en 100 partes de alcohol. Agitando y enfriando, se adicionan gota a gota 8 partes de acetaldehido. Se forma de este modo el 2-p-(etilidenamino)-benzolsulfamido-tiazol que se separa por filtración en forma de polvo blanco.

70

28 partes de este compuesto se transforman en pasta mediante 75 partes de agua y se calientan, agitando, con 15 partes de bisulfito sódico en el baño maría durante tanto tiempo, hasta que se haya producido la disolución total. Después de enfriar y precipitar con alcohol, se separa mediante filtración, se lava con alcohol y éter y se seca en el vacío. Así se obtiene la sal sódica del 2-p(α -sulfoetilamino)-benzolsulfamido-tiazol en forma de polvo blanco. Se disuelve muy fácilmente en agua con reacción neutra.

75.

80.

Del mismo modo pueden obtenerse: 2-p-(α -sulfoetilamino)-benzolsulfamido-4-metilo-tiazol, 2-p-(α -sulfoetilamino)-benzolsulfamido-4,5-dimetilo-tiazol, 2-p-(α -sulfo-

85.



etilamino)-benzolsulfamido-4-etilo-tiazol o 2- \bar{p} -(α sulfo-
etilamino)-benzolsulfamido-4,5-dihidro- tiazol, respectiva-
mente sus compuestos sódicos, partiendo de los correspondien-
tes 2- \bar{p} -aminobenzolsulfamido-7-tiazoles.

90. Utilizando propionaldehído en lugar de acetaldenido,
se obtiene la sal sódica de 2- \bar{p} -(α -sulfo-propilamino)-
benzolsulfamido-7-tiazol, 2- \bar{p} -(α sulfo-propilamino)-benzol-sul-
famido-7-4-metilo-tiazol, 2- \bar{p} -(α -sulfo-propilamino)-benzolsul-
famido-7-4,5, dimetilo-tiazol, 2- \bar{p} -(α -sulfo-propilamino-
95. benzolsulfamido-7-4-etilo-tiazol o 2 \bar{p} -(α -sulfo-propilamino)-
benzolsulfamido-7-4,5-dihidro-tiazol

EJEMPLO 2.

100. 16 partes de acetaldhidobisulfito sódico se disuelven
en 50 partes de agua y se adicionan 25'5 partes de 2- \bar{p} -amino-
benzolsulfamido-7-tiazol. Dicha mezcla se calienta en el baño
maria hasta que se produzca disolución completa. Después de
enfriar se precipita mediante alcohol y después se separa por
filtración. De este modo se obtiene, igual que en el ejemplo
1, la sal sódica del 2- \bar{p} -(α -sulfoetilamino)-benzol-sulfamido-7
105. tiazol.

EJEMPLO 3.

110. 25 partes de 2- \bar{p} -aminobenzolsulfamido-7-tiazol se
suspenden en 50 partes de agua y agitando y enfriando, se
adicionan, lentamente 6 partes de acetaldenido y 15 partes de
bisulfito sódico. Después de agitar durante aproximadamente
una hora, se calienta la masa de reacción sobre el baño maria
hasta que se produzca disolución completa. Después se filtra en
caliente, adicionando algo de carbón, y se deja enfriar. Se separa
por filtración el producto cristalizado, se lava algo con alcohol,
115. se seca y se obtiene la sal sódica del 2- \bar{p} -(α -sulfoetilamino)-
benzolsulfamido-7-tiazol en forma de polvo blanco.

EJEMPLO 4.

120. 94 partes de 2- \bar{p} -aminobenzolsulfamido-7-tiazol, 200
partes de solución al 40% de bisulfito sódico, 49 partes de
aldehido cinnámico, se mezclan en frío y luego se calientan



- 5 -

en el baño maría durante 1 - 2 horas, hasta que todo esté disuelto. La masa de reacción se diluye con agua hasta obtener el quintuplo de su volumen, se trata con carbón animal y se evapora en el vacío hasta obtener la consistencia de jarabe. mediante precipitación con alcohol se obtiene la sal sódica del 2- $\left[p-(\gamma$ -fenil- α, γ -disulfo-propilamino)-benzolsulfamido $\right]$ -tiazol. Representa un polvo blanco, fácilmente soluble en agua y de reacción neutra.

125. Si se emplea crotonaldehído en lugar de aldehído cinnámico, se obtiene el 2- $\left[p-(\alpha, \gamma$ -disulfo-butilamino)-benzolsulfamido $\right]$ -tiazol, respectivamente su compuesto sódico.

EJEMPLO 5.

130. 25 partes de 2- $\left[p$ -aminobenzolsulfamido $\right]$ -tiazol, 20 partes de glucosa, 11 partes de bisulfito sódico y 50 partes de agua, se calientan en el baño maría hasta que todo se disuelve, Después se filtra en caliente y se precipita el producto de condensación mediante adición de alcohol. Se obtiene de este modo el 2- $\left[p$ -aminobenzolsulfamido $\right]$ -tiazol-N⁴-glucosa-sulfonato sódico en forma de polvo blanco que se disuelve muy fácilmente en agua y tiene reacción neutra.

EJEMPLO 6.

135. Sobre 28 partes de 2- $\left[p$ -aminobenzolsulfamido $\right]$ -4,6-dimetilopirimidina finamente pulverizada se derrama con la solución de 16 partes de acetaldehidobisulfito sódico en 50 partes de agua, y se calientan, agitando, en el baño maría durante unas 4 horas, produciéndose disolución completa. Después se concentra, se precipita con alcohol, se filtra y se obtiene de este modo la sal sódica de la 2- $\left[p-(\alpha$ -sulfoetilamino)-benzolsulfamido $\right]$ -4,6-dimetilopirimidina, en forma de polvo blanco que se disuelve muy fácilmente en agua con reacción neutra.

140. De la misma manera pueden obtenerse: la sal sódica de la 2- $\left[p-(\alpha$ -sulfoetilamino)-benzolsulfamido $\right]$ -pirazina, o de la 2- $\left[p-(\alpha$ -sulfoetilamino)-benzolsulfamido $\right]$ -3,6-dimetilopirazina.

15.5

EJEMPLO 7.

160. 26 partes de lejía bisulfítica al 40% se diluyen con 40 partes de agua, adicionando a gotas, al enfriar y agitarlo, 4'5 partes de acetaldehído. Una vez concluida la adición, se agregan 25 partes de 2-[p-amino-benzolsulfamido]-pirimidina y se calienta la mezcla, agitando, durante varias horas en el baño maría. De esta forma se obtiene una solución de la que se precipita mediante alcohol y después de evaporar hasta la consistencia de jarabe, sal sódica de la 2-[p-(α -sulfo-etilamino)-benzolsulfamido]-pirimidina.

165. Esta se separa por filtración, se lava con alcohol y éter y se seca en el vacío. Se forma un polvo blanco que se disuelve muy fácilmente en agua con reacción neutra.

170. También puede partirse de sales, como por ejemplo, de la sal sódica de la 2-[p-aminobenzolsulfamido]-pirimidina, obteniendo así la correspondiente sal sódica.

Si se emplea propionaldehído en lugar de acetaldehído, se obtiene la sal sódica de la 2-[p-(α -sulfo-propilamino)-benzolsulfamido]-pirimidina.

175. Con crotonaldehído se puede obtener la sal sódica de la 2-[p-(α , β -disulfobutilamino)-benzolsulfamido]-pirimidina.

EJEMPLO 8.-

180. 30 partes de 2-[p-aminobenzolsulfamido]-5-metiltio-diazol-(1,3,4) se suspenden en 70 partes de alcohol absoluto y se añaden, agitando, 5 partes de acetaldehído. Se produce la solución con auto-calentamiento, y de ella empieza a separarse la base de Schiff. Después de descansar durante la noche, se diluye la masa espesa así obtenida con 50 partes de agua, se agregan 26 partes de solución de bisulfito sódico al 40% y se calienta durante unas 3 horas en el baño maría, dejando que se separe el alcohol por destilación. De esta manera se obtiene una solución, de la cual, después de concentrar y enfriar, se precipita con alcohol la sal sódica del 2-[p-(α -sulfoetilamino)-benzolsulfamido]-5-metiltio-diazol-(1,3,4). Forma un polvo blanco que se disuelve

185.

190.



muy fácilmente en agua.

De la misma manera se puede también obtener la sal
sódica del 2- \sqrt{p} -(α -sulfo-etilamino)-benzolsulfamido/5-etilo-
tiodiazol-(1,3,4), o del 2- \sqrt{p} -(α -sulfo-etilamino)-benzolsulfami-
do/5-isobutilo-tiodiazol-(1,3,4) utilizando como materias
195. primas los correspondientes 2- \sqrt{p} -aminobenzolsulfamido/5-tiodia-
zoles.

En lugar de acetaldehído se puede partir de otros
aldehídos, como propionaldehído, benzaldehído, crotonaldehído
o aldehído cinnámico, obteniendo de este modo, por ejemplo,
200. 2- \sqrt{p} -(α -sulfopropilamino)-benzolsulfamido/5-metilo-tiodiazol-
(1,3,4), 2- \sqrt{p} -(fenil-sulfometilamino)-benzolsulfamido/5-metil-
tiodiazol-(1,3,4), 2- \sqrt{p} -(α , γ -disulfo-butilamino)-benzolsulfa-
mido/5-metilo-tiodiazol-(1,3,4), o 2- \sqrt{p} -(γ -fenil- α , γ -disul-
fo-propilamino)-benzolsulfamido/5-metilo-tiodiazol-(1,3,4),
205. respectivamente sus compuestos sódicos.

N O T A .

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe haberse
210. constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no
altere su principio fundamental. También se hace constar que
dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza,
con fecha 19 de enero de 1942, nº 69574, acciéndose, por
215. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios
Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la
esencia del referido invento y por lo que se solicita
patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento
para la obtención de derivados de p-aminobenzolsulfamidas";
220. caracterizándose por lo siguiente:

1.º.- Procedimiento para la obtención de derivados
de p-aminobenzolsulfamidas, caracterizado porque en el grupo
sulfamídico se ponen en reacción p-aminobenzolsulfamidas,
poliheteroatómico-heterocíclicamente sustituidas con
225. aldehídos que contengan por lo menos dos átomos de carbono



y con bisulfitos, respectivamente con sus productos de condensación.

230. 2º.- Procedimiento para la obtención de derivados de p-aminobenzolsulfamidas, según reivindicación 1, caracterizado porque se emplean para la reacción p-aminobenzolsulfamido-tiazoles.

235. 3º.- Procedimiento para la obtención de derivados de p-aminobenzolsulfamidas, según reivindicación 1, caracterizado porque se emplean para la reacción p-aminobenzolsulfamido-pirimidinas.

4º.- Procedimiento para la obtención de derivados de p-aminobenzolsulfamidas, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se emplea como aldehído el acetaldehído.

240. "Procedimiento para la obtención de derivados de p-aminobenzolsulfamidas"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 25 septiembre 1942.

SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN
BASILEA

(GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL)

[Handwritten signature]