

163832

163832

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N



por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SUBSTANCIAS BACTERICIDAS", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN- LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La 4,4'-diaminodifenilsulfona que posee una muy grande acción bactericida, no ha podido introducirse en terapéutica por razón de su alta toxicidad.

5. Se ha hallado ahora que los ácidos fosfamidados de la 4,4'-diaminodifenilsulfona, además de que tienen un poder bactericida casi igual, poseen una toxicidad netamente inferior, de tal suerte que se les puede utilizar con ventaja para combatir infecciones bacterianas. Estos ácidos fosfamidados forman sales fácilmente solubles en el agua, neutras, inyectables sin alterar los tejidos.
- 10.

15. Para la preparación de los ácidos fosfamidados de la 4,4'-diaminodifenilsulfona, se hace reaccionar el exicloruro de fósforo sobre la 4,4'-diaminodifenilsulfona o sus sales y se hace reaccionar el producto de la reacción con el amoníaco acuoso o soluciones acuosas de mono- o dialcoilaminas.



163832

Ejemplo 1.-

- 100 partes en peso de biclorhidrato de 4,4'-diaminodifenilsulfona son calentadas en el refrigerante a reflujo con 300 partes en volumen de oxiclорuro de fósforo hasta que la solución sea completa, lo que dura 1 a 2 horas. Después se vierte el líquido moreno-clare agitando en una mezcla calentada a 30° C. de 800 partes en volumen de benceno y de 800 partes en volumen de éter de petróleo, de tal suerte que el tetracloruro difosfórico de la diamino-difenilsulfona se solidifica pronto. Se añaden aún 800 partes en volumen de éter de petróleo y se deja enfriar. Después de decantación del líquido, se incorpora el clorhidrato por pequeñas porciones por causa de su humedad a 600 partes en volumen de amoníaco concentrado, agitando, y se mantiene la temperatura a 10 a 20° C.; precisa añadir 3-400 partes en peso de hielo durante el curso de la reacción. Una vez la reacción ha terminado, se evapora la solución amoniacal en el vacío hasta aproximadamente 5-600 partes en volumen, se filtra después de adición de carbón y se precipita el ácido fosfamidado a 5 a 10° C. por adición de 150 partes en volumen de ácido clorhídrico a 20 %. Después que el ácido está completamente posado, es aspirado, lavado con un poco de agua helada y secado prudentemente. Rendimiento 100 a 105 partes en peso de un ácido a 4 moléculas de agua de cristalización, que tiene la fórmula $C_{12}H_{16}O_6N_4SP_2 \cdot 4 H_2O$. Se pueden recuperar alrededor de 20 partes en peso de diaminodifenilsulfona de las aguas-madres por saponificación ácida.

Para la transformación en sal sódica, se neutraliza el ácido en suspensión acuosa con 2 moléculas de lejía de sosa o la cantidad equivalente de sosa, se evapora la solu-

163832



ción acuosa en el vacío hasta un volumen reducido y se precipita la sal sódica por adición de alcohol. La sal sódica es fácilmente soluble en el agua.

Ejemplo 2.

5. 100 partes en peso de 4,4'-diaminodifenilsulfona son calentadas con 3-400 partes en volumen de oxiclорuro de fósforo hasta disolución. Se destila entonces en el vacío el exceso de oxiclорuro de fósforo. El tetraclорuro difosfórico de la diaminodifenilsulfona queda como masa sólida. Esta es vertida
10. en 6-700 partes en volumen de amoníaco concentrado manteniendo la temperatura a 10 a 20° C. añadiendo hielo y, estando terminada la reacción, se concentra la solución amoniacal hasta a 6-700 partes en volumen. Después de añadir ácido clorhídrico a 20 % y enfriamiento, se precipita el ácido difosfamidado
15. libre de la 4,4'-diaminodifenilsulfona difosférica. Por calentamiento de las aguas-madres ácidas, se obtiene de nuevo la cantidad correspondiente de diaminodifenilsulfona.

Para la transformación en sal amoniacal, se disuelve el ácido fosfamidado aún húmedo en un exceso de amoníaco diluido, se evapora en el vacío, lo que permite eliminar el amoníaco en exceso y se obtiene la sal amoniacal bajo forma de una masa fácilmente soluble en el agua.

20.

Ejemplo 3.

25. Se mezcla el tetraclорuro difosfórico, preparado según el ejemplo 1 a partir de 10 partes en peso de biclorhidrato de 4,4'-diaminodifenilsulfona, enfriando a 10 a 20°C. con 70 partes en volumen de una solución concentrada acuosa de dimetilamina, y se añaden 40 a 50 partes en peso de hielo. Una vez la reacción ha terminado, la solución es evaporada
30. en el vacío hasta a un volumen reducido, sobre el cual la



103332

sal dimetilaminada del ácido dimetilamidodifosfórico de la 4,4'-diaminodifenilsulfona ($C_{16}H_{24}O_6N_4SP_2$) cristaliza. Se decanta, se lava con alcohol y se hace recristalizar en 50 partes en volumen de alcohol absoluto. La sal es muy fácilmente soluble en el agua y muy difícilmente en el alcohol frío.

5.

Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de realización indicados en la descripción, pues la protección se entiende extendida a todos los modos equivalentes de realización basados en la solución lograda por el invento.

10.

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente suiza nº 79729, del 18 de febrero de 1943, depositada en Basilea (Suiza), y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

15.

1. Procedimiento para la preparación de sustancias bactericidas, que consiste en tratar con el oxicloruro de fósforo la 4,4'-diaminodifenilsulfona como tal o sus sales y en hacer reaccionar el producto obtenido con el amoníaco acuoso o soluciones acuosas de mono- o dialcoilaminas.

20.

2. Procedimiento para la preparación de sustancias bactericidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cuatro hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, a 22 de noviembre de 1943.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

P.a.