

19 07 48

1907 48

MEMORIA DESCRIPTIVA

SHARP & DOHME (CANADA) Limited.- TORONTO, ONTARIO (Dominio de Canadá).



19074

PATENTE DE INVENCION
por 20 años

por "Un procedimiento para la preparaci3n de derivados de sulfonamidas del 1cido dicarboxilico" - - - - -

a favor de: SHARP & DOHME (CANADA) Limited, de nacionalidad canadiense, domiciliada en: 865, Bay Street, TORONTO, ONTARIO, Dominio de CANADA.

- - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invenci3n se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de derivados de sulfonamidas del 1cido dicarboxilico.

PROCEDIMIENTO ANTERIORES.

Las sulfonamidas acilata das son conocidas desde que
5 Gelmo fu3 el primero que sintetiz3 la sulfanilamida en 1908.

En su sntesis uno de los agentes intermedios era la sulfonamida para-acetil amino benzol.

Despu3 de haberse descubierto las interesantes propiedades terap3uticas de la sulfanilamida prosiguieron los es-

19 07 48



- 2 -

fuerzos para desarrollar derivados de propiedades terapéu-
ticas todavía mejores o más especiales. Substituyendo el
grupo N^1 se consiguieron la sulfapiridina, el sulfatiazol,
la sulfadiazina, la sulfameracina, la sulfaguanidina, para
5 no mencionar más que los pocos derivados de esa clase que,
entre miles, han tenido extensas aplicaciones.

Los esfuerzos hechos para variar o substituir el gru-
po N^4 fueron también numerosos. Por ejemplo, gran número
de ácidos orgánicos han sido adscritos al grupo N^4 . A me-
10 dida que aparecía una nueva sulfanilamida substituída del
grupo N^1 , otros derivados substituídos en el grupo N^4 se-
guían inmediatamente. De ese modo aparecieron, descritas
en los tratados, las diversas sulfapiridinas acilataadas,
los sulfatiazoles, y otros derivados.

15 De entre las sulfanilamidas acilataadas N^4 se demostró
especial interés por aquellos derivados que llevaban como
substituto en el grupo N^4 un ácido dicarboxílico. En di-
chos derivados, uno de los grupos carboxílicos quedaba li-
bre para formar sales de sodio o de potasio solubles en
20 agua. Como sea que la mayoría de las sulfanilamidas son
poco solubles en agua y sus sales de sodio producen solu-
ciones fuertemente alcalinas se esperaba que los derivados
de ácido dicarboxílico darían por resultado soluciones
acuosas neutras cuando se neutralizaran con carbonatos o
25 con hidróxidos alcalinos y que tales productos tendrían to-
davía las interesantes propiedades terapéuticas de la sul-
fanilamida no substituída.

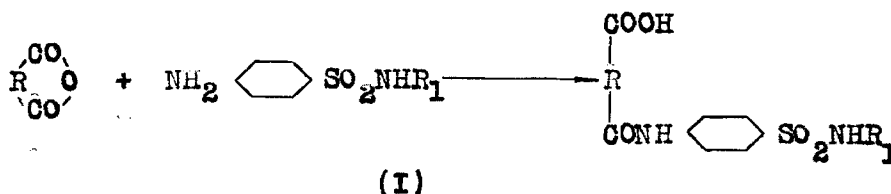
Si bien esta esperanza no se realizó se halló que al



menos algunas de las sulfanilamidas de ácido dicarboxílico substituídas poseen valiosas propiedades terapéuticas en algunas aplicaciones terapéuticas especiales. Entre estos productos el ftalilsulfatiazol y el suocinilsulfatiazol alcanzaron especial popularidad.

Los derivados ftálicos y succínicos de la sulfanilamida vienen preparándose desde 1939 (J.A.C.S. Vol. 61 (1939) p. 1198). Tales derivados pueden prepararse calentando el ácido dicarboxílico junto con la sulfanilamida. Un método mejor consiste en hacer reaccionar en la misma forma el anhídrido de ácido dicarboxílico con la sulfanilamida. Esta reacción puede llevarse a cabo también en presencia de un disolvente. Si se utiliza un disolvente pueden emplearse otros derivados del ácido dicarboxílico, tales como, por ejemplo, sus cloruros y ésteres.

Parece que de todos los procedimientos antedichos el que emplea el anhídrido del ácido dicarboxílico es el que proporciona el mejor rendimiento y los métodos más sencillos (I).

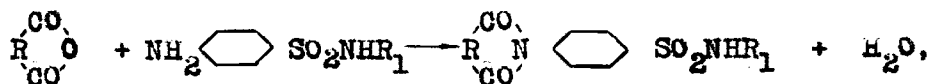


Se ha demostrado, sin embargo, que las condiciones bajo las cuales se hace reaccionar el anhídrido de ácido dicarboxílico con la sulfonamida tienen una gran influencia sobre los rendimientos obtenidos. Por ejemplo, fundiendo el anhídrido de ácido carboxílico con la sulfonamida sin que esté presente disolvente alguno se produce



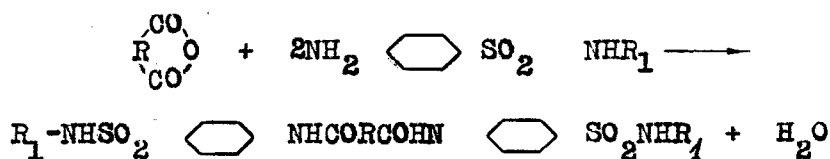
- 4 -

casi exclusivamente una anilida (II),



(II)

o una diamida (III),



(III)

con muchos de los anhídridos de ácido dicarboxílico. Si se emplea la piridina como disolvente, también se formará mayormente la anilida y la sulfonamida dicarboxilatada que se desea solo podrá producirse sometiendo esta anilina a una nueva hidrólisis. El alcohol absoluto ha sido extensamente empleado para la aplicación de este procedimiento y ha producido una elevada proporción de los compuestos deseados. Sin embargo, hasta con el empleo del alcohol se ha formado cierta cantidad de anilida. También se ha recomendado la acetona como medio para esta reacción, basándose en la idea de que su bajo punto de ebullición no permitirá la formación de anilidas toda vez que este sub-producto parece formarse solamente a temperaturas elevadas.

15

PROCEDIMIENTO DE LA PRESENTE INVENCION.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que los derivados de sulfonamida dicarboxílicos N⁴ pueden prepararse haciendo reaccionar sales alcalinas de



sulfonamida en una solución acuosa con el correspondiente anhídrido de ácido dicarboxílico.

La reactividad del anhídrido ácido en un medio acuoso alcalino ha resultado inesperada en vista del hecho de que los anhídridos ácidos, como es sabido, se descomponen en presencia del agua. Las sales alcalinas de sulfonamida producen una solución que tiene un pH entre 10 y 11 y normalmente sería de esperar que los anhídridos ácidos se separasen a este pH sin que tuviera lugar otra reacción.

Parece, sin embargo, que cuando tiene lugar efectivamente la separación, el ácido dicarboxílico en estado nascente reacciona con el grupo N^4 y resulta la sulfonamida dicarboxilada deseada.

Las sales alcalinas de sulfonamida preferidas son las sales de sodio o de potasio de sulfatiazol o de sulfanilamida. Los anhídridos ácidos que se emplean con preferencia de acuerdo con la invención son los anhídridos de ácido dicarboxílicos alifáticos, tales como, por ejemplo, los ácidos succínico, glutárico, adípico, malónico, maleico, subérico y sebácico y los similares, o los anhídridos de ácido dicarboxílico aromáticos, como, por ejemplo, los anhídridos de ácido ftálico y naftálico y los similares.

Al efectuar la reacción de acuerdo con el procedimiento de la invención, las proporciones de anhídrido de ácido dicarboxílico y de sal de sulfonamida pueden ser las requeridas estequiométricamente para la reacción (proporciones equimoleculares), si bien se prefiere emplear una cantidad algo mayor del anhídrido de ácido dicarboxílico, que puede



fácilmente eliminarse del producto para llevar a término la reacción.

La cantidad de agua empleada para disolver la sal alcalina de sulfonamida no es crítica y depende del equipo que se utilice para mezclar los reactivos. Con un equipo
5 mezclador eficiente puede reducirse la cantidad de agua, si bien un aumento de dicha cantidad no produciría diferencia alguna.

EJEMPLOS.

A continuación se dan unos ejemplos que ilustran los
10 métodos preferidos para llevar a efecto el procedimiento de la invención.

EJEMPLO I.

Ftalilsulfatiazol.

Disuélvase 55,5 gramos de sulfatiazol de sodio en 250 centímetros cúbicos de agua agitando fuertemente. Agréguese 32,5 gramos de anhídrido ftálico. Continúese
15 agitando durante tres horas. Acidifíquese la mezcla al congo y fíltrese. El ftalilsulfatiazol precipitado puede purificarse por los métodos usuales.

Substituyendo los 55,5 gramos de sulfatiazol de sodio por 58,8 gramos de sulfatiazol de potasio o 52,4 gramos, se
20 obtiene el mismo producto.

EJEMPLO II.

Succinilsulfatiazol.

Disuélvase 55,5 gramos de sulfatiazol de sodio en 250 centímetros cúbicos de agua agitando fuertemente. Agréguese 22 gramos de anhídrido succínico. Continúese



agitando durante tres horas. Acidifíquese la mezcla al congo y fíltrese. El succinilsulfatiazol precipitado puede purificarse por los métodos usuales.

Substituyendo los 55,5 gramos de sulfatiazol de sodio por 58,8 gramos de sulfatiazol de potasio o 52,4 gramos, se obtiene el mismo producto.

EJEMPLO III.

Ftalilsulfanilamida.

Disuélvase 39,0 gramos de sulfanilamida de sodio en 200 centímetros cúbicos de agua agitando fuertemente. Agréguese 32,5 gramos de anhídrido ftálico. Continúese agitando durante tres horas. Acidifíquese la mezcla al congo y fíltrese. La ftalilsulfanilamida precipitada puede purificarse por los métodos usuales.

Substituyendo los 39,0 gramos de sulfanilamida de sodio por 42,0 gramos de sulfanilamida de potasio o 35,6 gramos, se obtiene el mismo producto.

EJEMPLO IV.

Succinilsulfanilamida.

Disuélvase 39,0 gramos de sulfanilamida de sodio en 200 centímetros cúbicos de agua agitando fuertemente. Agréguese 22 gramos de anhídrido succínico. Continúese agitando durante tres horas. Acidifíquese la mezcla al congo y fíltrese. La succinilsulfanilamida precipitada puede purificarse por los métodos usuales.

Substituyendo los 39,0 gramos de sulfanilamida de sodio por 42,0 gramos de sulfanilamida de potasio o 35,6 gra-

19 07 48



- 8 -

mos, se obtiene el mismo producto.

VENTAJAS.

Las ventajas de la invención consisten en que la reacción puede llevarse a efecto en presencia de agua sin la formación de anilida o de diamida. Se ha encontrado que el procedimiento de la invención permite obtener un elevado rendimiento del producto deseado y asimismo un producto de gran pureza. Además, el procedimiento puede llevarse a efecto en ausencia de calor y sin la ayuda de disolventes.

NOTA

10 Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

1.- Un procedimiento para la fabricación de derivados de sulfonamida dicarboxilados N^4 , que consiste esencialmente en hacer reaccionar la sal alcalina de una sulfonamida con el correspondiente anhídrido de ácido dicarboxílico.

20 2.- Un procedimiento para la fabricación de derivados de sulfonamida dicarboxilados N^4 , tal como el especificado en 1, caracterizado por hacer reaccionar la sal alcalina de una sulfonamida seleccionada en el grupo que se compone de sulfatiazol y sulfanilamida, con el correspondiente anhídrido de ácido dicarboxílico.

25 3.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 o 2, en el cual la sal alcalina de la sulfonamida esté en solución acuosa.

190748



- 9 -

4.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, aplicado a la fabricación de ftalilsulfatiazol, caracterizado por realizarse la reacción del sulfatiazol de sodio con anhídrido ftálico.

5 5.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, aplicado a la fabricación de succinilsulfatiazol, que comprende la reacción del sulfatiazol de sodio con anhídrido succínico.

6.- Un procedimiento como el especificado en 1 y 4 o 10 5, en el cual el sulfatiazol de sodio se emplea en solución acuosa.

7.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, aplicado a la fabricación de ftalilsulfanilamida, caracterizado por realizarse la reacción de la sulfanilamida 15 de sodio con anhídrido ftálico.

8.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, aplicado a la fabricación de succinilsulfanilamida, caracterizado por realizarse la reacción de la sulfanilamida de sodio con anhídrido succínico.

20 9.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 y 7 o 8, en el cual la sulfanilamida de sodio se emplea en solución acuosa.

10.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias 25 que concurren con su esencialidad definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

"Un procedimiento para la preparación de derivados de sulfonamidas del ácido dicarboxílico".

Consta

19 07 48



- 10 -

Consta la presente memoria de diez hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 2 de Diciembre de 1949.

P. p. de: SHARP & DOHME (CANADA),

A handwritten signature in cursive script, appearing to be 'M. Dohme'.