



196479

PATENTE  
DE  
INVENCIÓN

196479

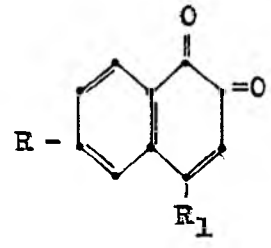
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS DE  
CONDENSACION DE LA 1.2-NAFTOQUINONA", a favor de la fir  
ma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., Société Anonyme,  
de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

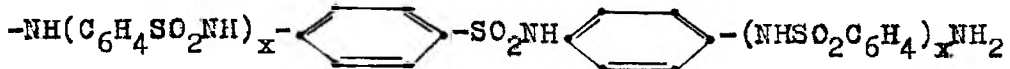
El presente invento se refiere a la preparación  
de nuevos productos de condensación de la 1.2-naftoquino  
na, representada por la fórmula general:

5.



en la cual R significa un átomo de hidrógeno, o un radical  
sulfónico, R<sub>1</sub> significa la agrupación

10.



o

15.



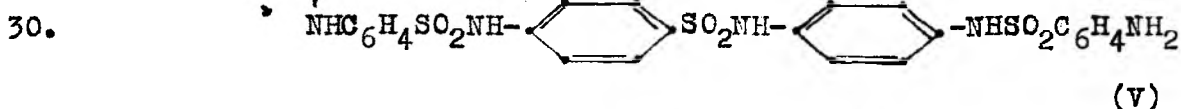
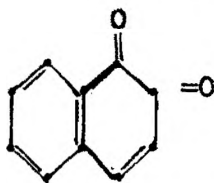
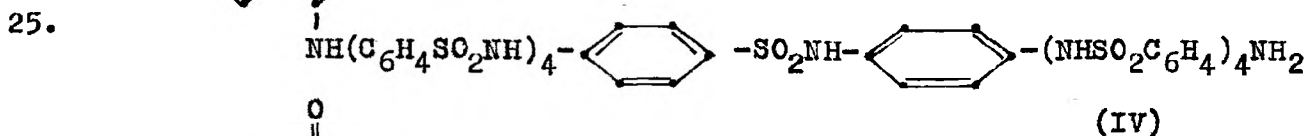
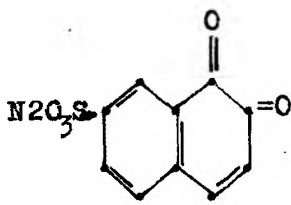
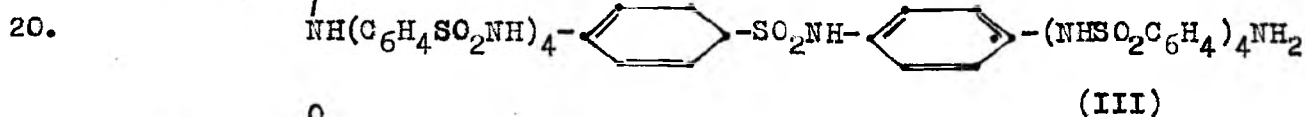
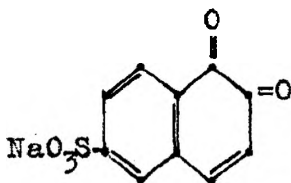
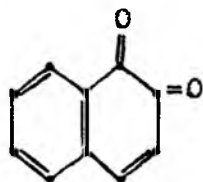
196479



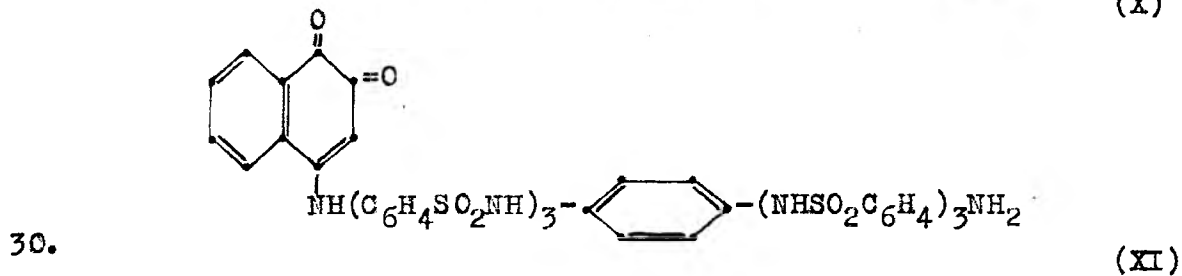
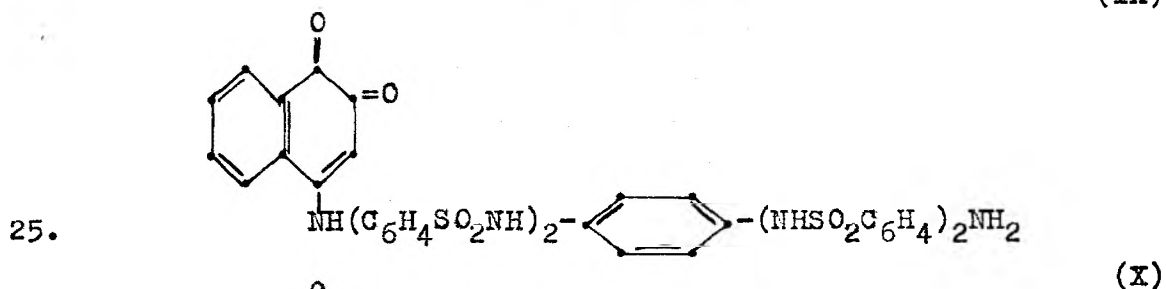
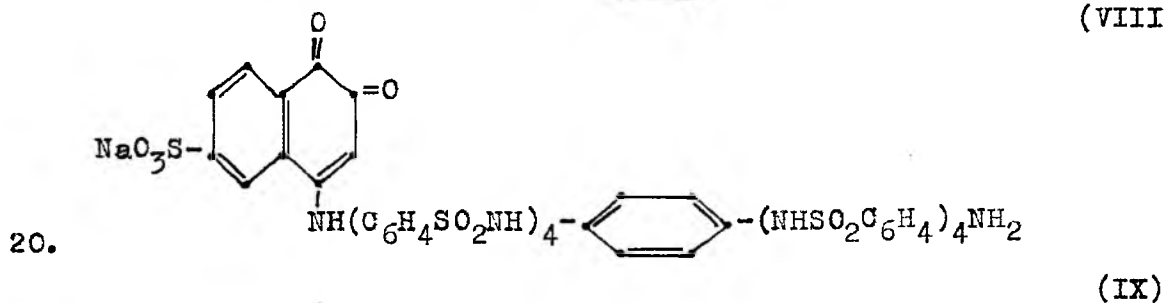
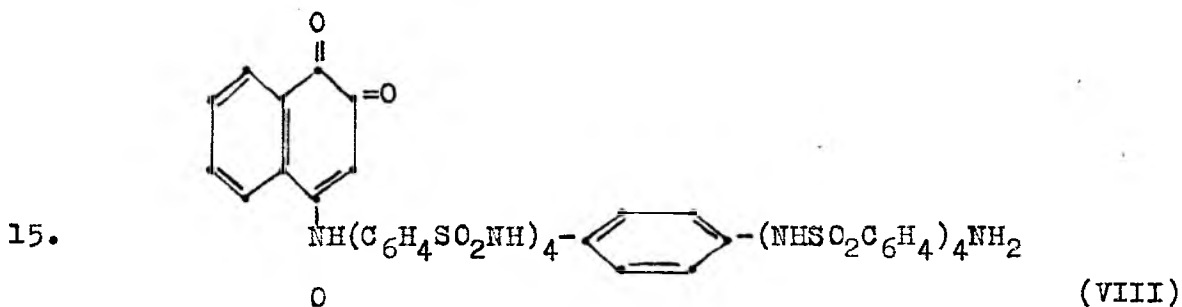
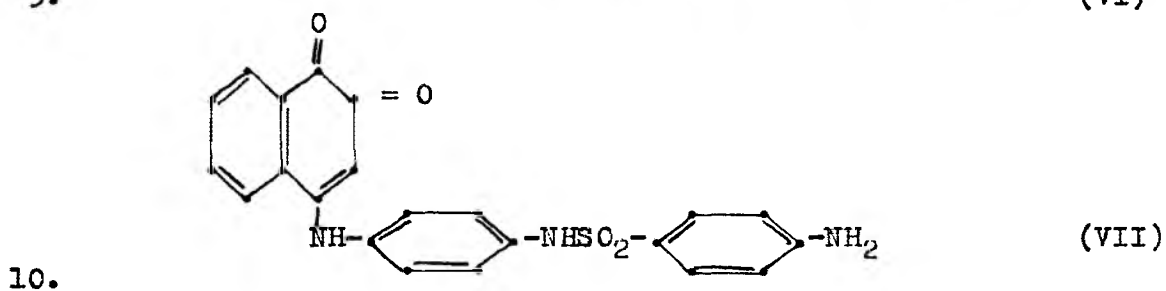
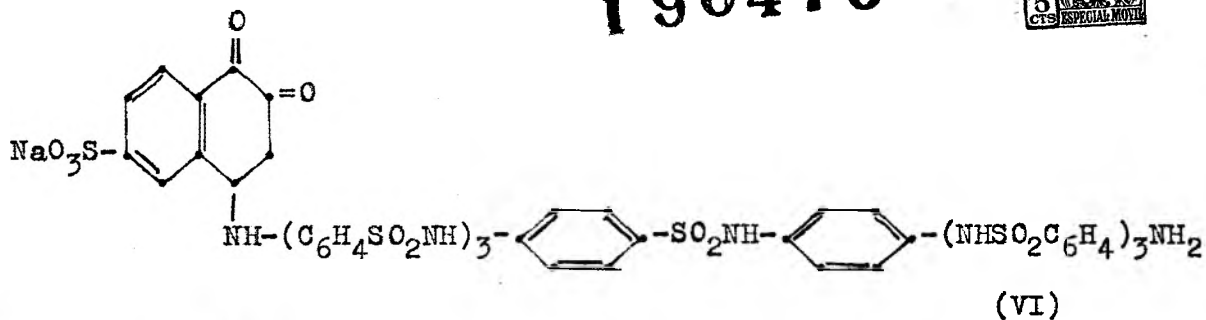
el índice x representa los números 0, 1, 2, 3 o 4, y el índice y representa los números 1, 2, 3 o 4.

Los compuestos antes mencionados, conteniendo un grupo sulfónico, son hidrosolubles, mientras que los compuestos exentos del grupo sulfónico, son insolubles en el agua. Las nuevas substancias tienen propiedades químico-terapéuticas muy marcadas, muy particularmente contra los organismos amebas y los viros.

10. El siguiente Cuadro contiene las fórmulas de los compuestos preferidos:



196479



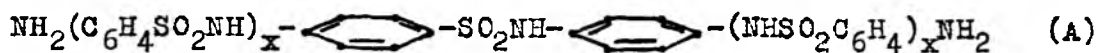
196479

- 9

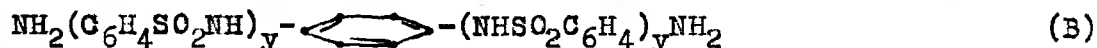


Conforme al invento se ha establecido que se puede preparar los compuestos de la fórmula (I), por condensación de un ácido 1.2-naftoquinona-4-sulfónico, pudiendo llevar otro grupo sulfónico, o de una sal alcalina de este último con una diamina de la fórmula:

5.



o de la fórmula:



x e y conservan su significado.

10.

La reacción de condensación es efectuada, generalmente, en medio acuoso. Las diaminas son disueltas, de preferencia, en una solución alcalina, tal como una solución de hidróxido sódico, o de carbonato sódico, y la mezcla es vertida, bajo agitación, en una suspensión, o una solución acuosa, del ácido

15.

1.2-naftoquinona-sulfónico. La temperatura puede variar dentro de un intervalo grande, es decir, entre 15 y 60°. La reacción dura, aproximadamente, 3 a 4 horas.

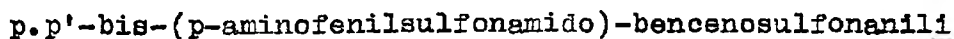
20.

La sustancia de partida de la fórmula (A), en la cual x significa 0, es una sustancia conocida, o sea, la 4'-aminosulfanilánilida. Para obtener los eslabones superiores de la serie, que son nuevos, se condensa la 4'-aminosulfanilánilida con cloruro N-acetil-sulfanílico, sometiendo seguidamente la p.p'-bis-(p-acetoamidofenilsulfonamido)-bencenosulfonánilida obtenida a un hidrólisis para producir la p.p'-bis-(p-aminofenilsulfamido)-bencenosulfonánilida. Al repetir estas dos

25.

operaciones, es decir, la condensación con el cloruro N-acetil-sulfanílico y el hidrólisis, se obtiene diaminas formando una cadena cada vez más larga, cuyos eslabones inferiores son los siguientes:

30.



196479

- 9 F



da, (fórmula A; x = 1).

p.p'-bis- $\overline{\text{p}}$ -(p-aminofenilsulfonamido)-fenilsulfonamido- $\overline{\text{p}}$ -  
-bencenosulfonanilida, (fórmula A; x = 2).

5. pp'-bis- { p- $\overline{\text{p}}$ -(p-aminofenilsulfonamido)-fenilsulfonamido- $\overline{\text{p}}$ -  
-fenilsulfonamido } -bencenosulfonanilida, (fórmula A; x = 3).

p.p'-bis-p { p- $\overline{\text{p}}$ -(p-aminofenilsulfonamido)-fenilsulfonamido- $\overline{\text{p}}$ -  
fenilsulfonamido } -fenilsulfonamido)-bencenosulfonanilida,  
(fórmula A; x = 4).

10. La diamina de la fórmula B en la cual y = 1, es igual  
mente conocida; se trata de la N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>'-p-fenileno-bis-sulfanila  
mida. Para obtener los eslabones superiores de la serie, que  
son nuevos, se condensa la N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>'-p-fenileno-bis-sulfanilamida  
con dos moléculas de cloruro N-acetil-sulfanílico, hidrolizando  
el producto de condensación del modo absolutamente análogo a la  
15. manera descrita en el párrafo anterior. Por repetición de estas  
dos operaciones se pueden obtener las siguientes diaminas:

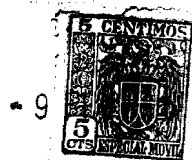
N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>'-p-fenileno-bis- $\overline{\text{N}}_4$ -(p-aminofenilsulfonil)-sul-  
fanilamida $\overline{\text{p}}$  (fórmula B; y = 2)

20. N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>'-p-fenileno-bis- { N<sub>4</sub>- $\overline{\text{p}}$ -(p-aminofenilsulfonamido)-  
-fenilsulfonil $\overline{\text{p}}$ -sulfanilamida } , (fórmula B; y = 3).

N<sub>1</sub>N<sub>1</sub>'-p-fenileno-bis- $\overline{\text{N}}_4$ - { p-(p- $\overline{\text{p}}$ -aminofenilsulfonami  
do $\overline{\text{p}}$ -fenilsulfonamido)-fenilsulfonil } -sulfanilamida $\overline{\text{p}}$ , (fórmula  
B; y = 4).

25. El procedimiento de obtención de las diaminas de  
partida es descrito en detalle, a continuación, según el ejem  
plo de la preparación de la p.p'-bis-(p-aminofenilsulfona-  
mido)-bencenosulfonanilida: se adicionan, alternativamente,  
237 g. de 4'-aminosulfanilanilida y 450 g. de cloruro N-ace  
30. til-sulfanílico, en porciones, a 450 g. de piridina, mantenién  
dose la temperatura por debajo de 70°C. La mezcla, seguidamen  
te, es calentada durante 2 horas a 80°C. y el producto sirupo

196479



so obtenido vertido en una mezcla de 5 litros de agua helada y de 325 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (36.5%).

La p.p'-bis-(p-acetamidofenilsulfonamido)-bencensulfonanilida precipitada es filtrada, lavada con agua glacial y se

5. cada. El compuesto, seguidamente, es hidrolizado, haciéndolo hervir con reflujo durante 4 horas con una solución de 160 g de hidróxido sódico en 1400 cm<sup>3</sup> de agua. El producto hidrolizado es filtrado a 80° C., diluido con 2.000 g. de hielo y 1 litro de agua, seguidamente neutralizado con 300 cm<sup>3</sup> de

10. ácido clorhídrico de un 36.5 por ciento. La p.p'-bis-(p-aminofenilsulfonamido)-bencensulfonanilida es filtrada, lavada con agua glacial y secada. Después de su recristalización en una mezcla de metanol y benzol, funde el producto a 148° C.

Este producto puede ser transformado en los eslabones superiores de la serie, los cuales se presentan bajo la forma de un polvo blanco, sometiénolos al mismo procedimiento.

15.

EJEMPLO 1.

46 g. de p.p'-bis-(p-p-(p-aminofenilsulfonamido)-fenilsulfonamido)-fenilsulfonamido)-ben-

20.

censulfonanilida, se disuelven a 70° C. en una mezcla de 26 cm<sup>3</sup> de una solución de hidróxido sódico al 40 por ciento y 200 cm<sup>3</sup> de agua, filtrando seguidamente la solución. El filtrado es

vertido gota por gota, bajo temperatura ambiente y agitación, en una solución de 30 g. de 1.2-naftoquinona-4-sulfonato potásico en 800 cm<sup>3</sup> de agua y 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se sigue

25.

agitando durante 6 horas. El precipitado formado es filtrado por succión, lavado con 2 litros de agua, oreado, seguidamente secado a 80° C. Consiste en el compuesto de la fórmula II.

Este compuesto es de color anaranjado, insoluble en el agua,

30.

pero soluble en etanol al 80 por ciento, caliente. Resulta,

196479

- 9



además, soluble en hidróxido sódico diluido, formando así una solución de color anaranjado-pardusco.

EJEMPLO 2.

5. 22.5 g. de p.p'-bis-(p- { p- $\sqrt{p}$ -aminofenilsulfonamido)-  
-fenilsulfonamido } -fenilsulfonamido)-ben  
censulfonanilida, son disueltos a 90°C. en una solución de  
200 cm<sup>3</sup> de agua y 8 g. de carbonato sódico, y la solución es  
filtrada en caliente. El filtrado es vertido, gota por gota,  
en una solución de 20 g. de 1.2-naftoquinona-4.6-disulfonato  
10. potásico en 300 cm<sup>3</sup> de agua. Después de haber agitado durante  
30 minutos, se adicionan 10 cm<sup>3</sup> de peróxido de hidrógeno (30%)  
Se agita todavía durante una hora, se agregan 6 horas. El pro  
ducto de condensación es obtenido bajo la forma de un precipi  
tado de color ligeramente rojizo. Este precipitado es filtra  
do, lavado con agua glacial, creado y secado a 80°C. Consiste  
15. en el compuesto de la fórmula III. Este compuesto, de color  
rojizo, es soluble en agua caliente.

EJEMPLO 3.

20. 22 g. de p.p'-bis-(p { p- $\sqrt{p}$ -aminofenilsulfonamido)-fe  
nilsulfonamido } -fenilsulfonamido)-bencensul  
fonanilida, son disueltos a 90°C., en una solución de 250 cm<sup>3</sup>  
de agua, y 8 g. de carbonato sódico, y la solución es filtra  
da en caliente. El filtrado es vertido gota por gota en una  
solución de 19 g. de 1.2-naftoquinona-4.7-disulfonato potási  
25. co en 300 cm<sup>3</sup> de agua. Después de haber agitado durante 30  
minutos, se añaden 10 cm<sup>3</sup> de peróxido de hidrógeno (30%).  
Se sigue agitando durante una hora, adicionando 5 g. de carbo  
nato sódico, y se continúa agitando durante 6 horas. El preci  
pitado rojizo obtenido, es filtrado, lavado con agua, y seca  
do a 80°C. Consiste en el compuesto de la fórmula IV. Este com  
30.

196479



puesto de color rojizo resulta soluble en agua caliente.

EJEMPLO 4.

5. 7 g. de p.p'-bis-(p-aminofenilsulfonamido)-bencensulfonanilida son disueltos en una solución de 70 cm<sup>3</sup> de agua y 5 cm<sup>3</sup> de hidróxido sódico 10 N, y la solución obtenida es vertida, gota por gota, agitando enérgicamente, en una solución de 12 g. de 1.2-naftoquinona-4-sulfonato sódico en 300 cm<sup>3</sup> de agua y 4 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. Se agita todavía durante 6 horas. El precipitado rojizo formado es filtrado, lavado y secado. Consiste en el compuesto de la fórmula V. Dicho compuesto es insoluble en el agua, pero soluble en una disolución de hidróxido sódico 1 N.

EJEMPLO 5.

15. 24 g. de p.p'-bis- $\left\{ \begin{array}{l} p-\text{p}'-(p\text{-aminofenilsulfonamido})- \\ \text{-fenilsulfonamido} \end{array} \right\}$  fenilsulfonamido } bencenosulfonanilida son disueltos en una solución de 200 cm<sup>3</sup> de agua y 14 g. de carbonato sódico. La solución obtenida es vertida en una mezcla de 20 g. de 1.2-naftoquinona-4.6-disulfonato potásico, 10 g. de acetato sódico y 200 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla reaccional es agitada durante 8 horas a temperatura ambiente. El precipitado rojizo formado es filtrado y secado; consiste en el compuesto de la fórmula VI. Este compuesto es un polvo de color rojizo, soluble en agua caliente.

EJEMPLO 6.

25. 10 g. de 4'-aminosulfanilanilida son disueltos en una solución de 5 cm<sup>3</sup> de hidróxido sódico 10 N, y 100 cm<sup>3</sup> de agua. La solución obtenida es vertida, gota a gota, agitando enérgicamente, en una solución de 20 g. de ácido 1.2-naftoquinona-4-sulfónico, 400 cm<sup>3</sup> de agua, y 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se continúa agitando durante 6 horas, El precipitado
- 30.

196479

- 9 FEB



formado es filtrado, lavado y secado. Consiste en el compuesto de la fórmula VII. Este compuesto es un polvo encarnado, insoluble en el agua, pero soluble en hidróxido sódico 1 N.

EJEMPLO 7.

- 5. 20 g. de  $N_1, N_1'$ -p-fenileno-bis- $\text{N}_4$ - { p-(p- $\text{N}$ -amino-fenilsulfonamido)-fenilsulfonamido)-fenilsulfonilo } -sulfanilamida son disueltos en una solución de 10  $\text{cm}^3$  de hidróxido sódico 1 N y 150  $\text{cm}^3$  de agua. La solución obtenida es vertida en una mezcla de 15 g. de 1.2-naftoquinona-4-sulfonato potásico, 400  $\text{cm}^3$  de agua, y 8  $\text{cm}^3$  de ácido acético glacial. La mezcla reaccional es agitada durante 8 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado es filtrado y secado; consiste en el compuesto de la fórmula VIII. Este compuesto es obtenido bajo forma de un polvo de color anaranjado, insoluble en agua, pero soluble en una solución de hidróxido de sodio acuosa.
- 10.
- 15.

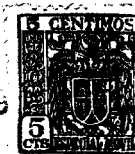
EJEMPLO 8.

- 20. 20 g de  $N_1, N_1'$ -p-fenileno-bis- $\text{N}_4$ - { p-(p-aminofenilsulfonamido)-fenilsulfonamido)-fenilsulfonil } -sulfanilamido son disueltos en una mezcla de 10  $\text{cm}^3$  de hidróxido sódico 10 N, y 100  $\text{cm}^3$  de agua. La solución obtenida es vertida gota por gota en una solución de 20 g. de 1.2-naftoquinona-4.6-disulfonato potásico, 300  $\text{cm}^3$  de agua y 8  $\text{cm}^3$  de ácido acético glacial. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado formado es filtrado y secado; consiste en el compuesto de la fórmula IX. Este compuesto es un polvo rojo que resulta soluble en agua caliente.
- 25.

EJEMPLO 9.

- 30. 14 g. de  $N_1, N_1'$ -p-fenileno-bis- $\text{N}_4$ -(p-aminofenilsulfonil)-sulfanilamida son disueltos en una mezcla de 10  $\text{cm}^3$  de hi-

196479



dróxido sódico 10 N, y 100 cm<sup>3</sup> de agua. La solución obtenida es vertida, gota por gota, en una solución de 15 g. de 1.2-naftoquinona-4-sulfonato sódico, 225 g. de agua, y 6 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 8 horas. El precipitado formado es filtrado y secado; consiste en el compuesto de la fórmula X. Este compuesto es un polvo rojo, insoluble en el agua, pero soluble en una solución de hidróxido sódico acuosa.

5.

EJEMPLO 10.

20 g. de N<sub>1</sub>,N<sub>1</sub>'-p-fenileno-bis- $\left\{ N_4-\overline{P}-(p\text{-aminofenil sulfonamido})\text{-fenilsulfonil}\overline{7}\text{-sulfanilamida} \right\}$  son disueltos en una solución de hidróxido sódico 10 N y 150 cm<sup>3</sup> de agua. La solución obtenida es agregada a una solución de 20 g. de 1.2-naftoquinona-4-sulfonato potásico, 400 cm<sup>3</sup> de agua, y 6 cm<sup>3</sup> de ácido acético. La mezcla reaccional es agitada durante 8 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado es filtrado y secado; consiste en el compuesto de la fórmula XI. Este compuesto es un polvo rojo insoluble en el agua.

10.

15.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variaciones, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse empleando los medios manuales o mecánicos más apropiados a cada caso, y con las proporciones más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

20.

25.

196479



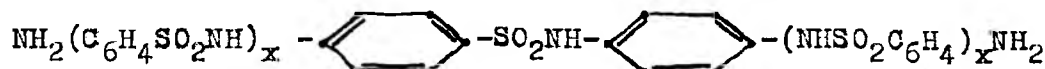
N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente estadounidense nº 144'589, depositada en los EE.UU. el día 16 de febrero de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5.

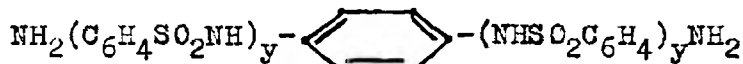
1ª.- Procedimiento para la preparación de productos de condensación de la 1.2-naftoquinona, caracterizado por el hecho de que los ácidos 1.2-naftoquinona-4-sulfónicos, pudiendo llevar otro grupo sulfónico, son condensados con diaminas de la fórmula

10.



o de la fórmula

15.



en las cuales  $x$  representa los números 0, 1, 2, 3, o 4, e  $y$  representa los números 1, 2, 3, o 4.

20.

2ª.- Procedimiento para la preparación de productos de condensación de la 1.2-naftoquinona,

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

Madrid, a 8 de febrero de 1951.-

F. HOFFMAN-LA ROCHE & CIE.,  
Société Anonyme,

p.a.

JAIME ISERN

D. D.