

199767



199767

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de registro a favor de "FÁBRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y FARMACÉUTICOS S. A." domiciliada en Bilbao de,

PATENTE DE INVENCION

por Veinte años por,

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS AZÓICOS DE APLICACION TERAPEUTICA"

El objeto de la presente patente es la descripción de un procedimiento de obtención de nuevos compuestos azóicos, de aplicación terapéutica, compuestos caracterizados por su baja toxicidad y su acusada acción, frente a varios microorganismos causantes de enfermedades.

Dichos compuestos, resultan de la reacción de las sales de diazonio de ciertas aminas aromáticas, con las tiosemicarbazonas de aldehidos aromáticos substituidos en posición "para". Los compuestos de referencia tienen la fórmula general,



donde R representa un radical hidroxilo, alquilo, arilo, alquil-arilo, amino, alquil-amino, ureido o tioureido, y R' representa la



15 semicarbazona o tiosemicarbazona de un grupo aldehídico, uni-
do a un resto fenílico ya sea directamente, o por medio de una
cadena alifática y cuyo núcleo está sustituido en posición
"para" por un grupo hidroxilo, amino, acil-amino, alcohoxilo o
O-acilo.

20 Los productos de la fórmula general antes citada, se
obtienen per diazotación de la amina correspondiente y copu-
lación subsiguiente, en medio ácido con las semicarbazonas
mencionadas anteriormente.

25 Este procedimiento, no ha sido descrito hasta la fe-
cha para la obtención de los productos cuya fórmula general
se ha mencionado antes, productos que, por otra parte, son nue-
vos y no aparecen citados en la bibliografía científica y de
Patentes.

30 Los siguientes ejemplos, aclararán mejor el procedim-
ento que se sigue en la obtención de estos nuevos compuestos
y por ende, la naturaleza de la invención que presentamos,
invención que no se circunscribe de ninguna manera, a los de-
talles referidos en estos ejemplos, que son descriptivos, pe-
ro no limitativos.

EJEMPLOS

35 1º - A una disolución de 40 gramos (1 mol) de sosa cáustica
en 1.000 c.c. de agua, se añaden 173 gramos de ácido sulfa-
nílico anhidro y una vez conseguida la disolución, se agregan
69 gramos de nitrito sódico, calculado de riqueza 100%. Des-



pués de que la disolución está fría, se añade en chorro delgado y con buena agitación sobre 800 c. c. de ácido sulfúrico al 30% y 800 gramos de hielo triturado. Durante la adición que requiere 1/2 hora, se cuida que la temperatura no suba de 4°C, añadiendo mas hielo o mejor enfriando exteriormente. Terminada la diazotación, lo que se comprobará del modo conocido con el papel de almidón yodurado y verificada la acidez de la mezcla, se añaden poco a poco y en polvo finamente molido 194 gramos de p-amino-benzaldehido tiosemicarbazona y a continuación 150 c.c. de ácido acético glacial, procurando que la agitación sea eficiente y que la temperatura se mantenga alrededor de los 10°C. Se continua agitando durante 3 horas a dicha temperatura y finalmente 2 horas mas a la temperatura ambiente. Entonces se filtra, se lava primero con agua, luego con disolución de bicarbonato sódico y finalmente otra vez con agua, hasta que las aguas de loción sean neutras. El producto se seca al aire y finalmente en estufa a 40-50°C. El rendimiento es casi cuantitativo y el producto dá un punto de fusión de 195°C con descomposición.

2°- 172 gramos (1 mol) de p-amino fenil sulfonamida se disuelven en la mezcla del litro de ácido clorhídrico al 20% y 2 litros de ácido acético glacial. Se coloca la mezcla en un vaso rodeado de mezcla frigorífica y agitando enérgicamente se diazota con 69 gramos de nitrito sódico disueltos previamente en 350 c.c. de agua, procurando que durante la adición se manten-

199767



65 ga la temperatura alrededor de 0°C. La operación dura casi una hora, al cabo de la cual se continua agitando media hora mas a la misma temperatura y se comprueba entonces la ausencia de ácido nitroso libre, mediante el papel de almidón yodurado. A continuación se agregan 236 gramos (1 mol) de tiosemicarbazona del p-acetilamino-benzaldehido, por pequeñas porciones, a temperaturas comprendidas entre 5 y 10°C y manteniendo el líquido en agitación constante, que se prolongará unas tres horas

70 después de la adición de las últimas porciones de tiosemicarbazona y a la temperatura ambiente. Finalmente, se calienta en baño de agua a 40-50°C durante 30 minutos para completar la reacción y se deja en reposo durante la noche. Después se agrega un volumen igual de agua y luego solución saturada de acetato

75 sódico hasta desaparición de la acidez mineral. El producto precipitado, de color anaranjado, se recoge en nucha, se lava con agua y solución de bicarbonato sódico. Se seca primero al aire terminando el secado en estufa a 40°C. El rendimiento asciende a unos 400 gramos de un producto de punto de fusión= 190°

80 (con descomposición).

3°- 255 gramos (1 mol) de N²-2-tiazotil-sulfanilamida se disuelven en 1 litro de ácido clorhídrico al 10%, se añaden 750 gramos de hielo y se diazota a temperatura inferior a 5°C con 69 gramos (1 mol) de nitrito sódico disuelto en 690 c.c.

85 de agua. Durante la adición se agita enérgicamente y después se continua agitando media hora mas cerciorándose mediante el

199767

-5-



papel yodurado, que se ha consumido todo el nitrito. Entonces se añaden por pequeñas porciones, 236 gramos (1 mol) de tiosemicarbazona del p-acetilamino-benzaldehído, molida en polvo fino, en el

90 transcurso de una hora y manteniendo la temperatura entre 5 y 10° C. Terminada la adición, se continúa agitando por espacio de tres horas a la temperatura ambiente y finalmente se agrega solución saturada de acetato sódico en cantidad suficiente para rebajar a 4 el pH de la mezcla. Se deja una noche en reposo y se filtra o centrifuga el producto obtenido, lavándolo con agua y solución

95 de bicarbonato sódico hasta neutralidad. El producto se seca primero al aire y las últimas trazas de humedad se eliminan en estufa de aire a 40° C. Se obtienen unos 480 gramos de un producto amarillo anaranjado que funde a 215° C. con descomposición.

100 4°- 249 gramos (1 mol) de N'-2-piridil-sulfanilamida se disuelven en un litro de ácido clorhídrico al 10% y enfriando exteriormente con hielo, se diazota a menos de 5° C con 69 gramos (1 mol) de nitrito sódico disuelto en 690 c.c. de agua, con buena agitación mecánica y en el transcurso de media hora. Se continúa agitando media hora mas a igual temperatura y entonces se

105 añaden 236 gramos (1 mol) de tiosemicarbazona del p-acetilamino-benzaldehído, en forma de polvo fino y por pequeñas porciones de modo que la adición dure alrededor de una hora y que la temperatura no suba de 10-12° C. A continuación se agregan 2 litros

110 de ácido acético glacial, se continúa agitando durante tres horas



115 y luego se deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se agrega un volumen igual de agua y el producto precipitado se filtra, se lava con disolución de bicarbonato sódico, luego con agua y por fin se seca al aire. Se obtienen unos 480 gramos de un producto de color anaranjado que funde con descomposición a 205-207°C.

120 5°- 250 gramos (1 mol) de N²-pirimidil-sulfanilamida, se disuelven en 800 c.c. de ácido clorhídrico D=1,15 y 400 c. c. de agua, se enfria exteriormente con hielo y sal, de modo que la temperatura se mantenga entre 0 y -2°C. y se diazota del modo habitual con 69 gramos (1 mol) de nitrito de sodio disueltos en 350 c. c. de agua. Después de agregado el nitrito, se agita otra media hora, se agrega 1 litro de acetona y enseguida 236 gramos de tiosemicarbazona del p-acetilamino-benzaldehido en pequeñas porciones, sin

125 que la temperatura suba de 10-12°C. y con una buena agitación mecánica. Se continua agitando otras tres horas, a la temperatura ambiente y finalmente se calienta a baño de agua durante media hora a 40-50°C. Se deja en reposo una noche y despues se diluye con dos volúmenes de agua, agitando para evitar la formación de

130 grumos, se deja reposar unas dos horas y entonces se filtra, se lava con solución de bicarbonato sódico, luego con agua y finalmente se escurre y seca al aire. El producto rojo anaranjado obtenido, funde a 208°C. con descomposición y pesa unos 490 gramos, lo que representa un rendimiento casi cuantitativo.



- 135 6° - 231 gramos de l-sulfanilil-2-tio-urea se disuelven en 2 litros de solución de sosa cáustica al 2,5%, se agregan 69 gramos de nitrito sódico, agitando hasta disolución completa y la solución obtenida, se vierte en chorro delgado sobre una mezcla de 400 c.c. de ácido clorhídrico D=1,19 y 800 gramos de hielo, cuidando que la temperatura no supere los 5°C. y agitando mecánicamente. Se comprueba la ausencia de nitrito después de media hora de agitación y entonces se vierten 236 gramos de tiosemicarbazona del p-acetilamino benzaldehído, se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas más,
- 140 se deja 24 horas en reposo y finalmente, se filtra, se lava hasta neutralidad de las aguas de loción, se escurre y se seca al aire. Se obtienen unos 450 gramos de un producto rojo anaranjado que funde con descomposición a 210°C.
- 145

150 Habiendo descrito suficientemente la naturaleza y características de la invención se formulan las siguientes,

REIVINDICACIONES

- 1) Un procedimiento de obtención de compuestos de interés terapéutico, caracterizado por que uno de los componentes que entran en reacción es la sal de diazonio de una amina de fórmula general
- 155



199767

-8-



en la que R representa un radical hidróxilo, alquilo, arilo, alquilarilo, amino, alquil-amino, aril-amino, ureido o tioureido.

160

2) Un procedimiento de obtención según la reivindicación anterior, caracterizado además por que el otro agente reaccionante es la semicarbazona o la tiosemicarbazona de un grupo aldehídico, unido a un resto fenílico ya sea directamente o por medio de una cadena alifática y cuyo núcleo está sustituido en posición "para" por un grupo hidroxilo, amino, acil-amino, alcoxilo u O-acilo.

165

3) Un procedimiento de obtención, según las reivindicaciones anteriores, en que la reacción tiene lugar en medio ácido.

4) Un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos azóicos de aplicación terapéutica.

170

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la *esencialidad de la* patente definida en las anteriores reivindicaciones.

Madrid 25 de Septiembre del 1951

EL INGENIERO- AGENTE

Francisco Helguera