



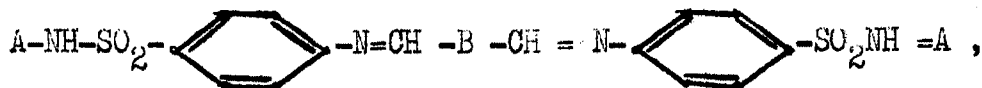
254081

254081

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 EPROVA AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
 dad suiza, domiciliada en SCHAFFHAUSEN,
 Im Laterneacker, 5 (Suiza); por: "PROCE-
 DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BASES DE
 SCHIFF".

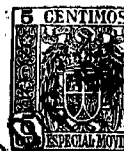
-----oooOOOooo-----

El objeto del presente invento es un procedimiento para
 la preparación de nuevas bases de Schiff de sulfanilamidas de la
 fórmula general



5 en donde A representa el sustituyente N¹ de una sulfanilamida quimio-
 terapéuticamente activa, en particular un resto heterocíclico, o bien
 un resto acil, y B un resto arilén eventualmente sustituido con 6-10
 átomos de carbono, así como sus sales.

10 El resto A en la fórmula general antes citada representa de
 preferencia un resto heterocíclico, en particular un resto de piri-



100

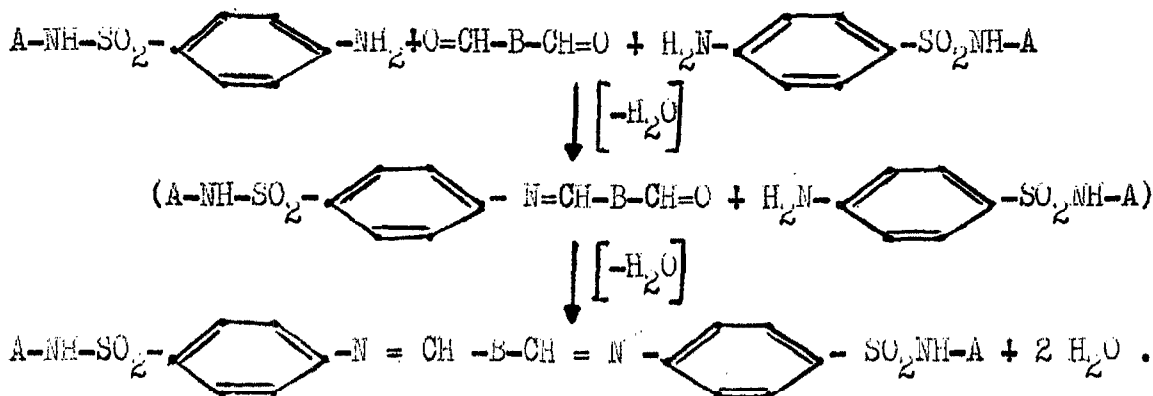
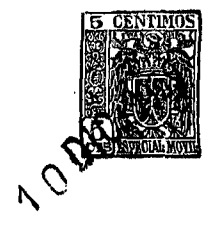
midina, piridina, triacina, tiazol, piridacina, pirazol ó isoxazol,
en el que 1 ó 2 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por gru-
pos bajos de alquilo, grupos alcoxi, átomos de halógeno, (Cl,Br) o
por un resto de fenilo, o bien, eventualmente, también a un resto acil.
15 por ejemplo, un resto acetilo, dimetilacetoilo o un resto benzoilo
ocupado eventualmente con grupos inferiores alquilo o alcoxi o con
átomos de cloro. B aparece en lugar de un resto arilen, en el que 1
o 2 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos eventualmente por
grupos inferiores alquilo o alcoxi, los cuales contienen en conjunto
20 hasta 4 átomos de carbono, o por átomos de halógeno.

Estas nuevas combinaciones son productos quimioterapeuti-
cos, que se distinguen por una toxicidad extraordinariamente reducida
y por una eficacia de larga duración.

Su constitución química se basa en las sulfanilamidas acre-
25 ditadas en la terapéutica.

Estas combinaciones, en las que A significa un resto de
pirimidina eventualmente sustituido o, en caso dado, también un res-
to tiazol o isoxazol, merecen un interés especial. La preparación de
estas nuevas bases de Chiff se lleva a cabo en forma sumamente senci-
30 lla por condensación de la sulfanilamida correspondientemente N¹-sus-
tituida con el deseado dialdehído o con una combinación que reaccio-
ne como éste en la correcta relación molar, al calor.

1081



35

40

Como dialdehido está particularmente indicado el teraftal-
 dialdehido y el 4,6-dimetil-isoftalaldehido. Pero también se puede
 emplear otros aldehidos aromáticos eventualmente sustituidos, por
 ejemplo isoftalaldehido o 4-clor-isoftalaldehido.

Lo más conveniente es proceder de modo que se empleen sus-
 tancias de partida puras, desistiendo de un disolvente se procura
 que la condensación sea cuantitativa.

45

De este modo se obtiene un producto puro en rendimiento
 cuantitativo con el mínimo gasto. En la mayoría de los casos se puede
 suprimir una depuración del producto por recristalización o por la-
 vado con disolventes apropiados. Con este método de trabajo se puede
 seguir bien el curso de la reacción a base de la formación de agua
 y por la pérdida de peso durante la condensación.

50

Se descubrió que después de realizada la condensación prin-
 cipal a presión normal, se puede mejorar todavía la pureza del pro-
 ducto resultante si en estado pulverizado se le calienta todavía du-
 rante algún tiempo al vacío.

55

Las condiciones óptimas de reacción son dependientes de la
 estructura exacta de los componentes de partida.



254081

Las nuevas sustancias son, de ordinario, polvos de tonalidad ligeramente hasta intensamente amarilla, que se disuelven poco o nada en absoluto en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos corrientes, tales como benzol, etanol, acetona y ácido acético pero que, por el contrario se disuelven bien corrientemente en ácido fórmico, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y, al calor, en formamida.

En hidróxidos alcalinos diluidos en agua y bases fuertes de amina, tales como, por ejemplo dietanolamida acuosa, se disuelven con formación simultánea de sal.

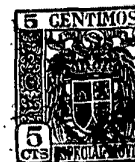
Las partes que se citan en los ejemplos siguientes significan partes en peso.

EJEMPLO 1:

1290 partes de 2-sulfanilil-4,6-dimetil-pirimidina pura y 317 partes de tereftalaldehído puro finamente pulverizado se mezclan íntimamente, se pulverizan finísimamente y se vuelven a mezclar.

El tereftalaldehído se emplea en un exceso del 2% frente a la cantidad calculada (relación molar 1: 0,51), para compensar la pérdida de tereftalaldehído que se produce durante la condensación al calor por sublimación.

La mezcla homogénea incolora de los componentes de partida se calienta ahora durante 4 horas a 150° (temperatura del baño). Al cabo de poco tiempo, cuando el producto reaccionante ha alcanzado una temperatura de unos 100°-110°, se empieza a fluidificar poco a poco, a colorearse virando de amarillo a anaranjado, a desprender



100 DIT

vapor de agua, y al mismo tiempo, a espumar ligeramente. La condensación ha empezado a realizarse. La mezcla puede agitarse durante unas 3/4 horas. Acto seguido se produce un reendurecimiento rápidamente progresivo del producto reaccionante. Este forma, al mismo tiempo, más espuma cada vez y finalmente solidifica en forma de una masa porosa.

En el curso de aproximadamente una hora, la temperatura del producto reaccionante se ha igualado a la temperatura del baño, en la cual se la deja durante unas 3 horas.

A continuación se enfría, tritura y pulveriza el producto reaccionante poroso.

Cantidad: 1537 partes, que equivalen al 101,5% del teórico. Mediante un calentamiento de 2 horas al vacío a 160-170° de temperatura del baño. mientras se mezcla frecuentemente el producto reaccionante, se puede llevar la reacción cuantitativamente hasta el final, expulsando de paso los últimos restos del agua de la reacción.

El rendimiento en N⁴,N^{4'}-tereftalal-bis [2-(4' aminobenzol-sulfonamido)4,6-dimetil-pirimidina] pura, asciende a 1510 partes, lo que equivale aproximadamente al 100% del teórico.

Microanálisis calculado para C₃₂H₃₀O₄N₈S₂ (654,74).

C	calculado	58,67%	hallado	58,66%
H	"	4,62%	"	4,80%
N	"	17,11%	"	17,07%
S	"	9,79%	"	9,71%



La nueva combinación funde sin nitidez a unos 220-225°. Representa la misma un polvo de color amarillo intenso prácticamente insoluble en agua, etanol, acetona, benzol y ácido acético, pero fácilmente soluble, por el contrario, en ácido fórmico, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, piridina y formamida caliente.

La solución diluida de hidróxido sódico se disuelve la misma en forma de sal disódica. La solución de sal sódica tiene un pH de 10 y se puede conservar bien en frío. Las impurezas se pueden eliminar por disolución y precipitación.

115 EJEMPLO 2:

5,01 partes de 2-sulfanilil-pirimidina y 1,368 partes de tereftalaldehído se trituran finamente, se mezclan bien y se calientan a 150° durante 1 1/2 horas.

El producto reaccionante forma una torta amarilla quebradiza. Se la pulveriza y se la vuelve a calentar durante una hora a 150°. La nueva N⁴,N^{4'}-tereftalal-bis[2(4'-aminobenzol-sulfonamido)-pirimidina] obtenida de esta manera en rendimiento cuantitativo constituye un polvo amarillento que apenas es soluble en agua, acetona y ácido acético, pero que en cambio se disuelve bastante bien en sulfóxido de dimetilo, piridina, dimetilformamida caliente y dietanola-
mina acuosa, y fácilmente en ácido fórmico, formamida caliente y en lejía de sosa diluida. La combinación se desintegra al ser calentada rápidamente en el tubo de punto de fusión por encima de 300°, sin fundirse previamente.

254001



130 Microanálisis calculado para $C_{28}H_{22}O_4N_8S_2$ (598,57).

C	calculado	56,18%	Hallado	55,51%
H	"	3,70%	"	3,83%
N	"	18,73%	"	18,99%
S	"	10,69%	"	10,68%

135 EJEMPLO 3:

2,643 partes de 2-sulfanilil-4-metil-pirimidina y 0,684 partes de tereftalaldehido se calientan durante 1 1/2 horas a 150°, se pulverizan y, a continuación se les vuelve a mantener durante una hora a 150°. La N⁴,N^{4'}-tereftalal-bis[2(4'-aminobenzolsulfonamido)-4-metil-pirimidina] de color muy ligeramente amarillo obtenida de esta manera, funde a unos 280-290° con desintegración simultánea. Es prácticamente insoluble el agua, acetona y ácido acético, en cambio es soluble en dimetilformamida, fácilmente soluble en ácido fórmico, sulfóxido de dimetilo, formamida caliente y dietanolamina acuosa, y muy fácilmente soluble en piridina y solución acuosa diluida de hidróxido sódico.

Microanálisis calculado para $C_{30}H_{26}O_4N_8S_2$ (626,62).

N	calculado	17,88%	hallado	17,88%
S	"	10,23%	"	10,51%

150 EJEMPLO 4:

5,727 partes de 4-sulfanilil-2,4-dimetil-pirimidina y 1,368 partes de tereftalaldehido se mezclan íntimamente y se calientan 2 horas a 140-150°.



100

La mezcla empieza primero a sinterizarse, luego a fundirse
 155 en forma de una papilla y a continuación solidifica en forma de una
 masa dura brillante. A esta se la pulveriza y se la vuelve a calentar
 una hora a \sim 150°.

El producto obtenido - N⁴,N^{4'}-tereftalal-bis (4'-aminoben-
 zolsulfonamido)-2,6-dimetil-pirimidina - se descompone fundiéndose
 160 sin nitidez a unos 200°. Es prácticamente insoluble en agua, aceto-
 na y formamida fría, soluble en dimetilformamida, piridina y ácido
 acético caliente, ligeramente soluble en ácido fórmico, muy fácilmen-
 te soluble en formamida caliente, sulfóxido de dimetilo templado,
 hidróxido sódico acuoso y dietanolamina acuosa.

165 Microanálisis calculado para C₃₂H₃₀O₄N₈S₂ (654,75)

N	calculado	17,11%	hallado	17,06%
S	"	9,79%	"	9,76%

EJEMPLO 5:

2,67 partes de 5-sulfanilil-3,4-dimetil-isoxazol y 0,684
 170 partes de tereftaldialdehido se mezclan bien y se calientan de forma
 progresiva durante una hora a 100-150° (temperatura del baño). La
 mezcla se funde primero y forma una masa flúida que forma espuma
 paulatinamente y acaba solidificándose. Al producto reaccionante
 se le pulveriza y a continuación se le vuelve a calentar durante
 175 unos 15 minutos a 150°.

El N⁴,N^{4'}-tereftal-bis [5(4'-aminobenzol-sulfonamido)-3,4-
 dimetilisoxazol] se desintegra en el tubito de punto de fusión a unos
 225°. (con efervescencia). Constituye aquél un polvo de color



234081

180 beige ligero, que apenas es soluble en agua, acetona y ácido acético, se disuelve fácilmente en ácido fórmico y dimetilformamida, y muy fácilmente en piridina, sulfóxido de dimetilo, formamida caliente, solución acuosa de hidróxido sódico y en dietanolamina acuosa.

Microanálisis calculado para $C_{30}H_{28}O_6N_6S_2$ (682,57)

	C	calculado	56,96%	hallado	59,69%
185	H	"	4,46%	"	4,57%
	N	"	13,29%	"	13,18%
	S	"	10,12%	"	10,15%

EJEMPLO 6:

190 5,106 partes de 2-sulfanilil-tiazol y 1,368 partes de tereftaldialdehido se pulverizan, se mezclan íntimamente y se calientan durante 1 1/4 horas a unos 120-140°. El producto reaccionante sinteriza casi hasta fundirse y vuelve luego a solidificarse en forma de una masa quebradiza, desmenuzable. Se pulveriza esta masa y se la sigue calentando durante 1 1/2 horas a 120-130°. El N⁴,N^{4'}-
195 tereftalal-bis [2(4'-aminobenzol-sulfonamido)-tiazol] funde a más de 300° después de haberse desintegrado ya antes parcialmente. Es prácticamente insoluble en agua, acetona y ácido acético, soluble en ácido fórmico, ligeramente soluble en dimetilformamida caliente, sulfóxido de dimetilo y lejía de sosa diluida, y constituye un polvo amarillo.
200



Microanálisis calculado para $C_{26}H_{20}O_4N_6S_4$ (608,47)

C	calculado	51,32%	hallado	50,85%
H	"	3,31%	"	3,29%
N	"	13,81%	"	13,64%

205 EJEMPLO 7:

1,90 partes de 3-sulfanilamido-6-metoxi-piridacina y 0,451 partes de tereftalaldehido se mezclan íntimamente y, agitándolas y trabajándolas bien se calientan durante 1 1/4 horas a 110°. El producto reaccionante se sinteriza primero, acto seguido se vuelve a solidificar en forma de una masa quebradiza, sólida. Esta es pulverizada y nuevamente calentada brevemente a 100-110°:

La $N^{4},N^{4'}$ -tereftal-bis- [3(4'-aminobenzol-sulfonamido)-6-metoxipiridacina] obtenida de esta manera se desintegra al calentarse en el tubito de punto de fusión a unos 255-260°. Constituye aquella un polvo amarillento poco soluble en agua, acetona y ácido acético, bastante bien soluble en dimetilformamida y piridina caliente, fácilmente soluble en ácido fórmico, sulfóxido de dimetilo y formamida caliente, y muy fácilmente soluble en lejía de sosa acuosa diluída.

220

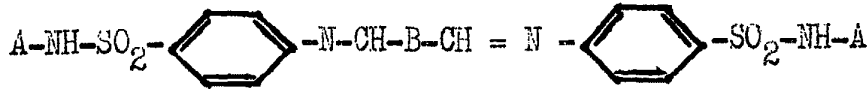
----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

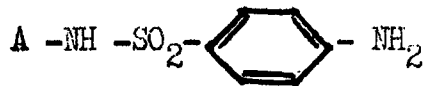
1.- Procedimiento para la preparación de bases de Schiff caracterizado porque en las sulfanilamidas de la fórmula general



1000



225 en donde A representa el sustituyente N¹ de una sulfanilamida de actividad quimioterapéutica, o sea a un resto heterocíclico, en particular un resto de pirimidina, piridina, triacina, tiazol, piridacina, pirazol ó isoxazol, en el que 1 ó 2 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por grupos bajos alquilo, alcóxi, átomos de
 230 halógeno, por un resto fenilo, o por un resto acil, en particular un grupo acetil, dimetilacroilo o un resto benzoilo ocupado eventualmente con grupos inferiores alquilo, alcoxi o átomos de halógeno, y B significa un resto arilen, en el que 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por grupos bajos alquilo o alcoxi,
 235 los cuales contienen juntamente hasta 4 átomos de carbono, o por átomos de halógeno, así como sus sales, se condensan 2 moles de una sulfanilamida de la fórmula general



a elevada temperatura con un mol de un dialdehido de la fórmula



o de una combinación que reaccione igual que el anterior.

2.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se realiza eventualmente sin disolvente.

3.- Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la condensación se realiza en el margen de temperatura
 245 de 80-180°, de preferencia 100-150°.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BASES DE SCHIFF.



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 de Diciembre de 1.959

Carlos Juncos