

269,376



269376

PATENTE DE INVENCION

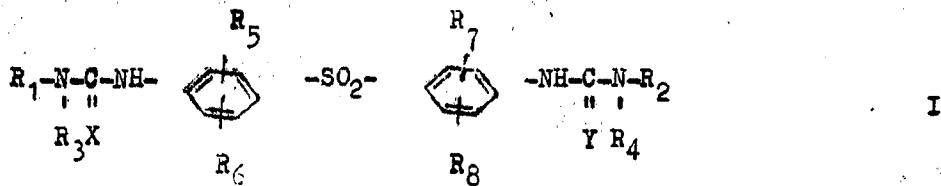
que por veinte años se solicita a favor de la firma CHEMIE GRUNENTHAL
GMBH., domiciliada en Stolberg/Rheinland, (Alemania), y que ha de
recaer sobre PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DIFENILSULFONAS 4,4'-
DISUSTITUIDAS.

5

Memoria Descriptiva

El registro de Patente de Invención que se solicita tiene
por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el terretorio
nacional y sus posesiones de un procedimiento de obtención de dife-
nilsulfonas 4,4'-disustituidas de la fórmula general

10



15

en que R₁ y R₂ sean iguales o diferentes y representen un radical
-piridílico o un radical fenilo sustituido, por lo menos en posición
para, en que R₃ y R₄ sean iguales o diferentes y representen hidróge
no o radicales alquílicos bajos o sustituidos eventualmente, en que
R₅ hasta R₈ sean iguales o diferentes y estén representados por hi-
drógeno o radicales alquílicos más bajos o grupos mercaptano o hi-

20

288376



- dos -

droxilo esterificados o eterificados o grupos carboxílicos, eventual-
mente esterificados o grupos nitro o átomos de halógenos y en que X
e Y sean iguales o diferentes y estén representados por un átomo de
oxígeno o un átomo de azufre.

5

Los nuevos compuestos poseen una acción marcada sobre in-
fecciones producidas por virus. Así sobrevivieron después de la ad-
ministración, por vía oral, de diariamente 2,5 mg de la 4,4'-bis-
(p-oxifenilureido-) difenilsulfona por 20 g de ratón más del 50% de
los ratones infectados durante 5 días por vía intranasal con virus
10 influenza A de la estirpe PR 8, mientras que los animales de control
sin tratamiento habían sucumbido después de 9 días, aproximadamente
a causa de la infección. Estas propiedades quimioterápicas son es-
pecialmente notables también por la reducidísima toxicidad de las
substancias . La DL 50 (la cantidad por cuya administración muere el
15 50% de los animales empleados) importa para la 4,4'-bis-(p-oxifenil-
ureido)-difenilsulfona después de la administración oral más de 100
mg/20 g de ratón. Resultados parecidos a los descritos anteriorman-
te se obtuvieron p. ej. también con la 4,4'-bis- (-piridilureido)-
difenilsulfona, 4,4'-bis-(p-mercaptofenilureido)-difenilsulfona y
20 otros compuestos de la fórmula general I.

15

20

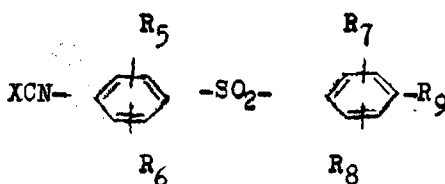
La obtención de los nuevos compuestos se consigue preferen-
temente por transformar bajo calentamiento, en presencia de un disol-
vente o medio de suspensión un compuesto de la fórmula



II

25

en que R_1 y R_3 tengan la misma significación que en la fórmula I,
con un compuesto de la fórmula



III

30

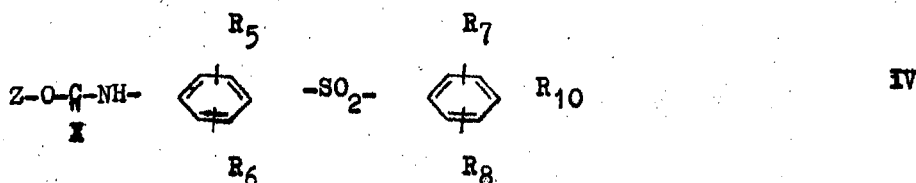


en que X y R₅ hasta R₈ tengan la misma significación que en la fórmula I y en que R₉ represente el grupo -NCY o el grupo -NH-C-N-R₂
 " "
 Y R₄

y en que Y, R₂ y R₄ tengan la misma significación que en la fórmula I,

5

o un compuesto de la fórmula



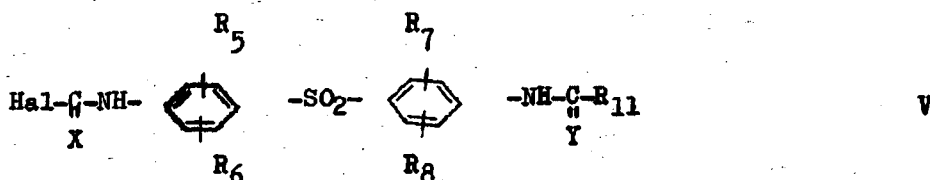
10

en que X y R₅ tengan la misma significación que en la fórmula I y Z represente un radical arílico y R₁₀ el grupo -NH-C-OZ o el grupo
 " "
 Y

-NH-C-N-R₂, en que Y, Z, R₂ y R₄ tengan la misma significación que
 " "
 Y R₄ más arriba,

15

o con un compuesto de la fórmula



20

en que R₅ hasta R₈, X e Y tengan la misma significación que en la fórmula I, Hal represente un átomo de halógeno y R₁₁ un átomo de halógeno o el grupo -N-R₂, en que R₂ y R₄ tengan la misma significación
 " "
 R₄

25

que en la fórmula I.

La transformación del compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula V se realizará preferentemente en presencia de una sustancia que ligue el haluro de hidrógeno, p. ej. a una base inorgánica u orgánica, un carbonato alcalino etc...

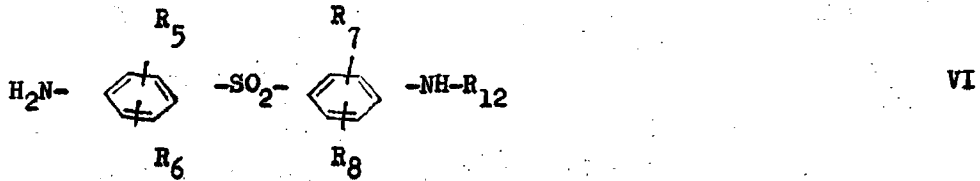
30

Los nuevos y valiosos productos pueden obtenerse también



por transformación a temperaturas elevada, preferentemente en presencia de un disolvente o medio de suspensión, de un compuesto de la fórmula general

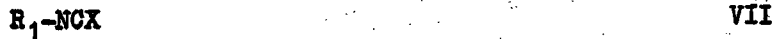
5



en que R₅ hasta R₈ tengan la misma significación que en la fórmula I, R₁₂ represente un átomo de hidrógeno o el grupo $\begin{array}{c} -\text{O}-\text{N}-\text{R}_2 \\ | \\ \text{Y} \\ \text{R}_4 \end{array}$

10

R₂ y R₄ tengan la misma significación que en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula



en que R₁ y X tengan la misma significación que en la fórmula I, o con un compuesto de la fórmula

15

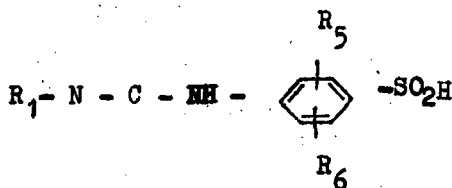


en que R₁, R₃ y X tengan la misma significación que en la fórmula I y Hal represente un átomo de halógeno. La reacción del compuesto de la fórmula VI con el compuesto de la fórmula IX puede realizarse especialmente bien en presencia de un medio que ligue un haluro de hidrógeno p. ej. a una amina como la trietilamina o piridina, una base inorgánica un carbonato alcalino, un acetato alcalino, etc.

20

25

Los compuestos de la fórmula VI pueden obtenerse por transformación, preferentemente en presencia de un disolvente o medio de suspensión, de un ácido sulfinico de la fórmula.

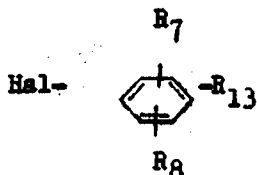


30



en que R₁, R₃, R₆, R₅ y X tengan la misma significación que en la fórmula I, o una sal de tal ácido sulfínico con un compuesto de la fórmula

5

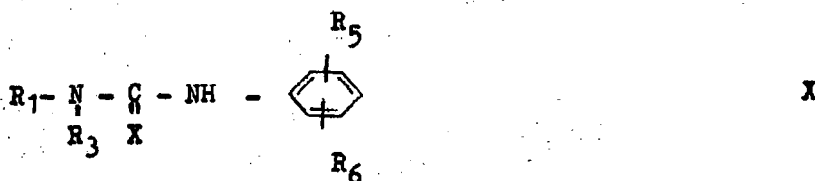


en que R₇ y R₈ tengan la misma significación que en la fórmula I, Hal represente un átomo de halógeno y R₁₃ un grupo nitro o en que, por lo menos, cuando uno de los radicales R₇ y R₈ representen un grupo nitro que signifique el grupo $\begin{array}{c} \text{NH}-\text{C}-\text{N}-\text{R}_2 \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{Y} \end{array}$ en que R₂, R₄ e Y tengan la misma significación que en la fórmula I. El compuesto obtenido se reduce cuando R₁₃ esté representado por un grupo nitro.

10

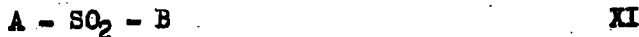
Los nuevos compuestos pueden obtenerse además por transformar adecuadamente por calentamiento en presencia de un catalizador por ej. cloruro de aluminio un compuesto de la fórmula

15



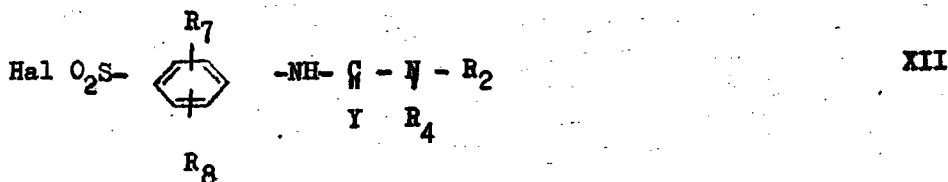
20

en que R₁, R₃, R₅, R₆ y X tengan la misma significación que en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula



en que A y B sean iguales o diferentes y representen grupos hidroxilo o átomos de halógeno, o con un compuesto de la fórmula

25

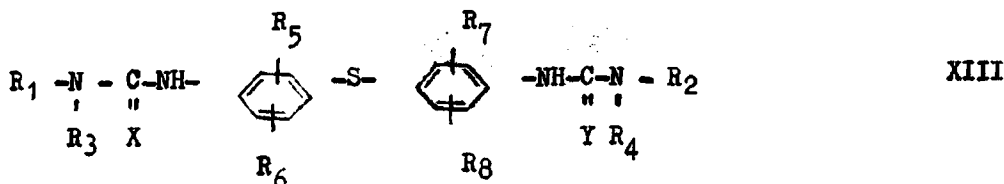


en que R₂, R₄, R₇, R₈ e Y tengan la misma significación que en la fórmula I y Hal represente un átomo de halógeno.

30



Finalmente pueden obtenerse los compuestos de la fórmula I por transformar un compuesto de la fórmula



10 en que R₁ hasta R₈, X e Y tengan la misma significación que en la fórmula I; o el sulfóxido, derivado de tal compuesto por oxidación, p. ej. con un permanganato alcalino o alcalinotérreo, peróxido de hidrógeno, cloro o con óxido (VI) de cromo en la sulfona de la fórmula general I Esta oxidación se realizará preferentemente en solución ácida; ahora bien, también puede realizarse p. ej. por el empleo de un permanganato alcalino o alcalinotérreo o peróxido de hidrógeno en solución alcalina o con el empleo de una base orgánica terciaria, como p. ej. la piridina.

15 Ejemplo nº 1

Una solución de 10,9 g de p-aminofenol en 370 ccm de dioxano seco, que se encuentran en un matraz de tres bocas con batidor y refrigeración de reflujo, se calienta en baño María. A continuación se añade agitando bien una solución de 12,4 g del 4,4'-diisocianato de difenilsulfonas en 370 ccm de dioxano seco. La mezcla de reacción se calienta durante una hora todavía a baño María y se deja reposar durante algún tiempo. Entonces cristaliza la 4,4'-bis-(p-oxifenilureido)-difenilsulfona. El producto se disuelve en algo de isopropanol bajo calentamiento, se trata con carbón y a continuación se extrae el filtrado con éter. El producto cristalino obtenido funde entre 188 y 190°. El rendimiento es el 84,8% del teórico.

Según el mismo procedimiento se transformó el 4,4'-diisocianato de difenilsulfona con otras anilinas sustituidas, por lo menos en la 4ª posición. Se obtuvieron los siguientes compuestos:

30 a) De la m-xilidina asimétrica la 4,4'-bis-(o-p-dimetilfenilu-



reido)-difenilsulfona con punto de fusión entre 255 y 257° y un rendimiento del 71% del valor teórico.

5 b) Del ácido-p-aminosalicílico la 4,4'-bis-(m-oxi-p-carboxifenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 75,6 % del valor teórico. Punto de fusión 210°.

c) De la sulfanilamida la 4,4'-bis-(p-sulfonamido-fenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 73,2 % del teórico. Punto de fusión 224° (bajo descomposición).

10 d) De la p-nitroanilina la 4,4'-bis-(p-nitrofenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 81,9 % del valor teórico. Punto de fusión 166° (bajo descomposición).

e) Del p-amonitiofenol la 4,4'-bis-(p-mercaptofenilureido)-difenilsulfona. Rendimiento: 84 % del valor teórico. Punto de fusión 207 a 209°.

15 f) Del ácido -p-aminobenzoico la 4,4'-bis-(p-carboxifenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 72 % del valor teórico. Punto de fusión 267° (bajo descomposición).

20 g) De la base de Schiff del a-piridinaldehído y p-fenilendiamina, es decir, del p-amino-(-piridinaldehidanil) la base de Schiff que funde por encima de los 300° del -piridinaldehído y 4,4'-bis-(p-aminofenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 71,5% del valor teórico.

25 h) Del p-amino-(-piridinaldehidanil) la base de Schiff del -piridinaldehído y la 4,4'-bis-(p-aminofenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 69,3 % del valor teórico. Punto de fusión 212° (bajo descomposición).

30 i) Del p-amino-(-piridinaldehidanil) la base de Schiff, que funde por encima de los 300° del -piridinaldehído y 4,4'-bis-(p-aminofenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 74,9 % del valor teórico.



k) Del p-amino-(-quinolinaldehidanil) la base de Schiff del -quinilinaldehido y 4,4'-bis-(p-aminofenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 56,3 % del valor teórico. Punto de fusión de 280° (bajo descomposición).

5 1) Del w-bromo-p-aminoacetofenon la 4,4'-bis-(p-bromacetilfenilureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 76,8 % del valor teórico. Punto de fusión 187° (bajo descomposición)

Ejemplo nº 2:

10 Se procede como en el ejemplo nº 1, pero empleando 9,4 g de -amino-piridina, en lugar del p-aminofenol y se obtiene con un rendimiento del 76,3 % la 4,4'-bis-(-piridilureido)-difenilsulfona con punto de fusión de 188°.

Ejemplo nº 3:

15 Una solución de 18,8 g de 3,4-diclorofenilisocianato en 150 ml con tetrahidrofurano seco se trata con una solución de 12,4 g de 4,4'-diaminodifenilsulfona en 100 ccm de tetrahidrofurano seco. Después de calentar la mezcla de reacción durante una hora en bañ Ma-
ria se separa el disolvente en vacio, se disuelve el residuo bajo calentamiento en etilenglicolmonoetiléter y esta solución se la trata
20 después con dietiléter. Después de algún tiempo se aspira la 4,4'-bis-(m-p-diclorofenilureido)-difenilsulfona y se seca. Rendimiento: 77 % del valor teórico. Punto de fusión: 258 a 259°.

Ejemplo nº 4:

25 Una solución de 12,4 g de la 4,4'-diaminodifenilsulfona en 150 ccm de dioxano seco se trata con 20,7 g de la p-(n-butoxi)-fenilsulfona. La mezcla de reacción se calienta durante 5 horas bajo reflujo hasta hervir ligeramente. Después del tratamiento con carbón activo se separa del filtrado el disolvente por destilación. El residuo se extrae con isopropanol caliente. Del extracto así obtenido cristaliza
30 al enfriarse la 4,4'-bis-(p-n-butoxi-feniltioureido)-difenilsulfona



con un rendimiento del 53,8 % del valor teórico. Punto de fusión 156°.

Según el mismo procedimiento se transformó la 4,4'-diaminodifenilsulfona con fenilisotiocianatos substituidos. Con ella se obtuvieron los siguientes compuestos:

5 a) Del p-oxifenilisotiocianato la 4,4'-bis-(p-oxifeniltioureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 69,8 % del valor teórico. Punto de fusión 129° (bajo descomposición).

10 b) Del p-acetilfenilisotiocanato la 4,4'-bis-(p-acetilfeniltioureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 72,4 % del valor teórico. Punto de fusión 159° (bajo descomposición).

Ejemplo n° 5:

15 25,5 g del éster fenílico del ácido acetilfenilcarbámico se disuelven en 50 ml de dimetilformamida y se tratan con una solución de 10,8 g de la 4,4'-diaminodifenilsulfona en 80 ccm de dioxano. La mezcla de reacción se hierve durante algún tiempo bajo reflujo y se concentra en vacío. Con ello cristaliza la 4,4'-bis-(p-acetilfenilureido)-difenilsulfona con un punto de fusión de 247 ° (bajo descomposición). Rendimiento: 61,7 % del valor teórico.

Ejemplo n° 6:

20 Una solución de 18,9 g de la sal sódica de la N-(p-oxi)-fenilglicina en 80 ccm de agua se trata agitando, con una solución de 15 g del 4,4'-diisocianato de la difenilsulfona en 100 ml. de acetona. La mezcla de reacción se calienta durante algún tiempo en baño María y se concentra en vacío. Por adición de acetona cristaliza la sal
25 sódica de la 4,4'-bis-(p-oxifenil-carboximetil-ureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 79,6 % del teórico. Punto de fusión 155° (bajo descomposición).

Ejemplo n° 7:

30 Una solución de 25,5 g de p-cloroanilina en 200 ml de dioxano se trata, agitando, con 37,3 g de la difenilsulfona del 4,4'



-dicloruro del ácido dicarbámico en 150 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora en baño María. El precipitado que cristaliza durante el enfriamiento se separa por aspiración. De esta forma se obtiene la 4,4'-bis-(p-clorofenil-ureido)-difenilsulfona con un rendimiento del 81,2 % del teórico. Punto de fusión 145 hasta 146°

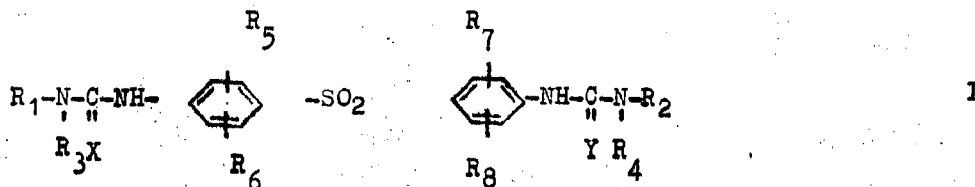
Ejemplo nº 8:

6,6 g del 2,2-dicloro-4,4'-bis-(m,p-diclorofenilureido)-difenilsulfito se disuelven en 40 ml de dimetilformamida. A ello se añaden 200 ml de ácido acético glacial y 3,2 g de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción se calienta durante algún tiempo en baño María. Después del enfriamiento se separa por aspiración la 2,2'-dicloro-4,4'-bis-(m,p-diclorofenilureido)-difenilsulfona. Rendimiento 63,9 % del valor teórico. Punto de fusión 268°.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de CHEMIE GRUNENTHAL GMBH, residente en Stolberg/Rheinland (Alemania) según las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento de obtención de difenilsulfonas 4,4'-disustituidas, de la fórmula general.



en que R₁ y R₂ sean iguales o diferentes y representen un radical-piridílico o un radical fenilo sustituido, por lo menos en posición para, en que R₃ y R₄ sean iguales o diferentes y representen hidrógeno o radicales alquílicos bajos o sustituidos eventualmente, en que R₅ hasta R₈ sean iguales o diferentes y estén representados por hidrógeno o radicales



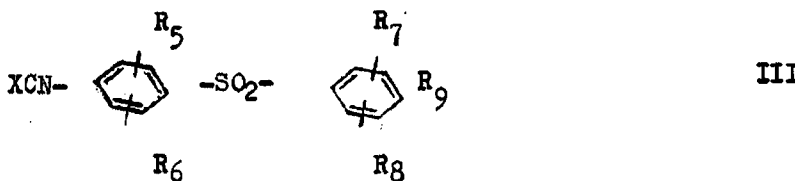
alquílicos más bajos o grupos mercaptano o hidroxilo esterificados o esterificados o grupos carboxílicos, eventualmente esterificados o grupos nitro o átomos de halógenos y en que X e Y sean iguales o diferentes y estén representados por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, caracterizado por transformar preferentemente por calentamiento en presencia de un disolvente o medio de suspensión.

Un compuesto de la fórmula



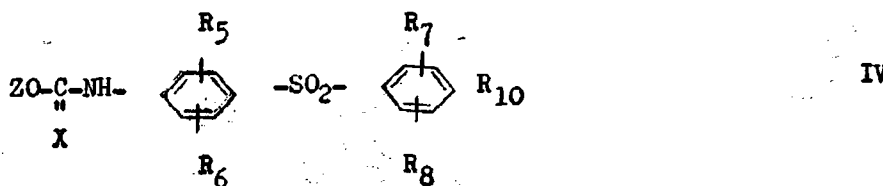
en que R₁ y R₃ tengan la misma significación que en la fórmula I

a) con un compuesto de la fórmula



en que X y R₅ hasta R₈ tengan la misma significación que en la fórmula I y R₉ represente el grupo -NCY o el grupo $\text{-NH}-\underset{\substack{| \\ Y}}{\text{C}}-\underset{\substack{| \\ R_4}}{\text{N}}-\text{R}_2$, en que Y, R₂ y R₄ tengan la misma significación que en la fórmula I

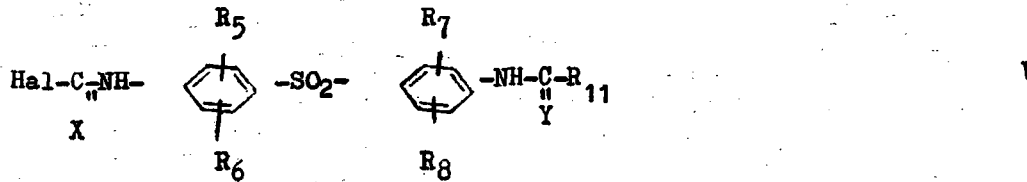
b) con un compuesto de la fórmula



en que X y R₅ hasta R₈ tengan la misma significación que en la fórmula I y Z represente un radical arílico y R₁₀ el grupo $\text{-NH}-\underset{\substack{|| \\ Y}}{\text{C}}-\text{OZ}$ o el grupo $\text{-NH}-\underset{\substack{|| \\ Y}}{\text{C}}-\underset{\substack{| \\ R_4}}{\text{N}}-\text{R}_2$, en que Y, Z, R₂ y R₄ tengan la misma significación que arriba.



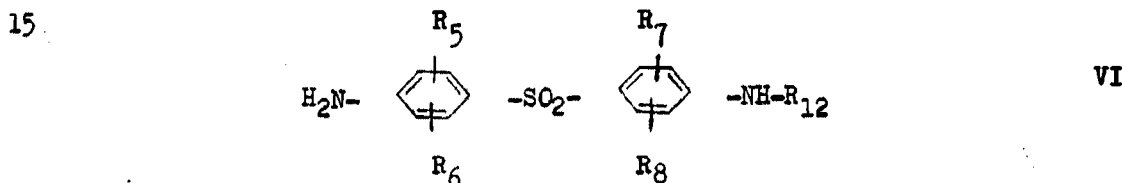
c) con un compuesto de la fórmula



10 en que R₅ hasta R₈, X e Y tengan la misma significación que la fórmula I, Hal represente un átomo de halógeno y R₁₁ un átomo de halógeno o el grupo -N - R₂, en que R₂ y R₄ tengan la misma significación que en la fórmula I, o por transformar a temperaturas elevadas, preferentemente en presencia de un disolvente o medio de suspensión.

SEGUNDA.- El mismo procedimiento de la primera reivindicación, caracterizado por transformar preferentemente por calentamiento en presencia de un disolvente o medio de suspensión.

Un compuesto de la fórmula general



20 en que R₅ hasta R₈ tengan la misma significación que en la fórmula I, R₁₂ para un átomo de hidrógeno o para el grupo $\underset{\text{Y}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N}-\text{R}_2$, en que Y, R₂ y R₄ tengan la misma significación que en la fórmula I,

a) con un compuesto de la fórmula



en que R₁ y X tengan la misma significación que en la fórmula I

b) con un compuesto de la fórmula



en que R₁, R₃ y X tengan la misma significación que en la fórmula I y



Z represente un radical arílico

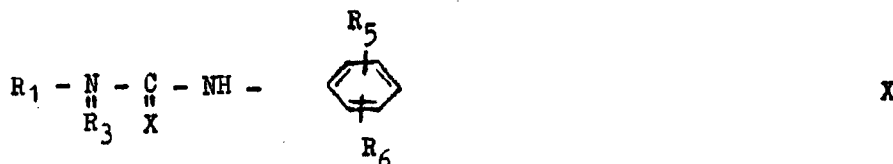
c) con un compuesto de la fórmula



en que R₁, R₃ y X tengan la misma significación que en la fórmula I y Hal represente un átomo de halógeno.

TERCERA.- El mismo procedimiento de las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado también por transformar preferentemente por calentamiento en presencia de un disolvente o medio de suspensión,

Un compuesto de la fórmula



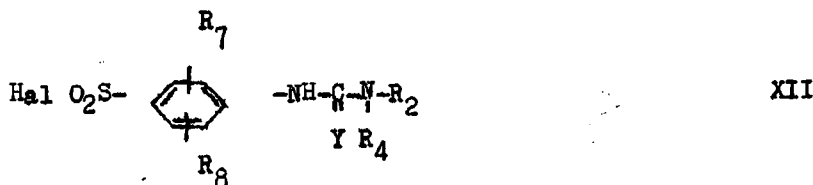
en que R₁, R₃, R₅, R₆ y X tengan la misma significación que en la fórmula I

a) con un compuesto de la fórmula



en que A y B sean iguales o diferentes y representen grupos hidroxilo o átomos de halógeno

b) con un compuesto de la fórmula



en que R₂, R₄, R₇, R₈ e Y tengan la misma significación que en la fórmula I y Hal represente un átomo de halógeno, preferentemente por calentamiento en presencia de un catalizador como, p. ej. cloruro aluminio

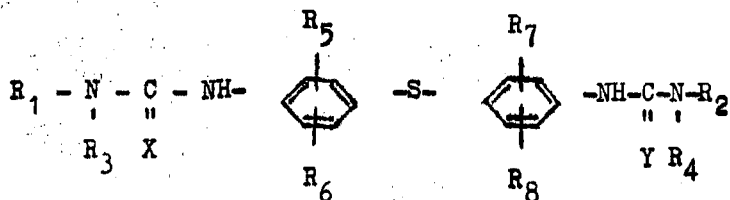
CUARTA.- El mismo procedimiento de las reivindicaciones precedentes,



caracterizado además por transformar preferentemente por calentamiento en presencia de un disolvente o medio de suspensión,

Un compuesto de la fórmula.

5



en que R₁ hasta R₈, X e Y tengan la misma significación que en la fórmula I, o el sulfóxido derivado de tal compuesto por oxidación se transforma en la sulfona de la fórmula general.

10

QUINTA. - Procedimiento de obtención de difenilsulfonas 4,4'-disustituidas.

Tal y como se deja oescrito en la precedente memoria descriptiva que consta de catorce hojas foliadas y mecanografias por una sola de sus caras.

15

Madrid, 26 de Julio de 1.961

P.A. de CHEMIE GRUNENTHAL GMBH.

Victor OM Vega.

P. E.