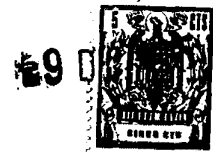


320550



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de Don Marcelo TABAH PAFO, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Suspiro, 30, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SULFAMIDAS ESPECÍFICAS ACUOSOLUBLES".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de derivados de sulfonamidas de aplicación terapéutica y que presentan la particularidad de ser solubles en agua, de modo que hacen posible la administración del compuesto en forma de solución acuosa estable.

Hasta el presente no existe solución aplicable al problema de la administración de ciertas sulfamidas por vía oral o parenteral, ya que si bien se pueden preparar soluciones por adición de álcalis, las mismas tienen

320550



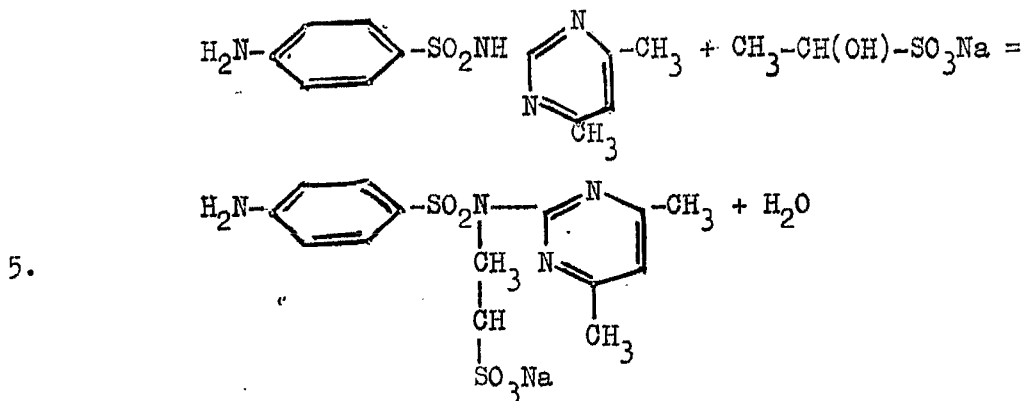
una reacción alcalina tan alta que las hace inservible e inaplicable, tanto para uso humano como para uso veterinario.

5. Otros métodos clásicos y generales para la obtención de esta clase de compuestos, se basaban hasta ahora en hacer reaccionar las sulfonamidas con aldehído fórmico y bisulfito sódico, obteniéndose, con ello, derivados formaldehídicos. Se ha podido demostrar, no obstante, que estos derivados metilen-bisulfíticos pierden considerablemente su actividad bacteriostática a medida que va aumentando su solubilidad.

10. Gracias al procedimiento objeto de la presente invención se soluciona completamente el problema que se presenta al respecto, ya que hace posible obtener sales de sulfonamidas que son completamente definidas, solubles en agua, estables, tolerables y que no dan lugar a transformos secundarios. En efecto, se ha podido comprobar que los inconvenientes mencionados son evitables haciendo reaccionar con los compuestos sulfonamídicos en cuestión, en lugar del aldehído fórmico, el etanal puro que, con el sulfito sódico produce el grupo aldehído-bisulfítico.

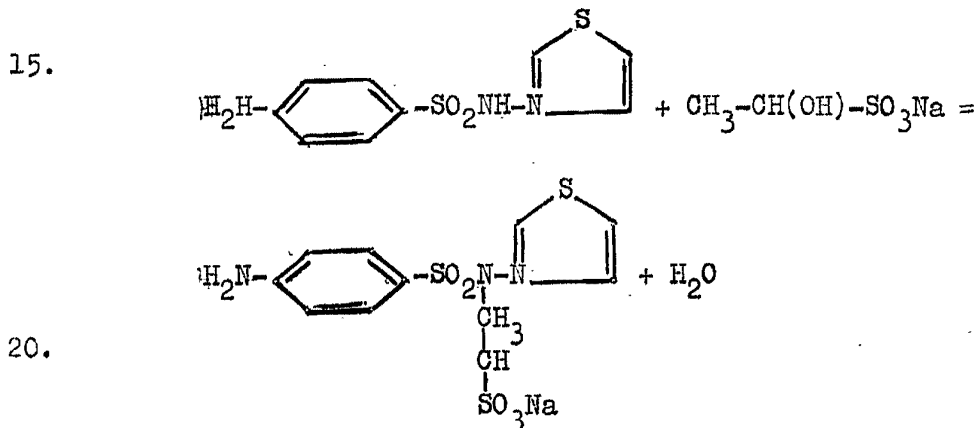
15. El procedimiento en cuestión se basa, pues, en el principio de hacer reaccionar la sulfonamida de partida, o bien una sal de metal alcalino-térreo de la misma, con un compuesto etanal-bisulfítico, de manera que tiene lugar la formación de una sal con eliminación de una molécula de agua. Por ejemplo, en el caso de la 4,6-dimetil-25. -2-sulfanilamidopirimidina, se produce la reacción:

320550



La fórmula bruta de este compuesto es la siguiente: C₁₄H₁₇N₄O₅S₂Na, con un peso molecular de 408.

10. Por el mismo método se puede obtener el derivado soluble de la tiazamida, de acuerdo con la siguiente ecuación:



Esta sustancia responde a la fórmula bruta: C₁₁H₁₂N₃O₅S₃Na, y tiene un peso molecular de 385.

25. Los derivados obtenidos de acuerdo con este procedimiento se emplean como medicamentos para combatir infecciones del tipo de las producidas por estrepto-

320550



cocos, estafilococos, neumococos y meningococos, toda vez que poseen propiedades quimioterapéuticas bien definidas contra estos microorganismos. Su principal ventaja reside en el hecho de que poseen un alto grado de solubilidad, pudiéndose obtener con ellos soluciones acuosas de hasta 10 a 20 %, las cuales son claras, estables y poseen un pH del orden de 7, condición, ésta, primordial para la más perfecta tolerancia del producto y para su adecuada asimilación.

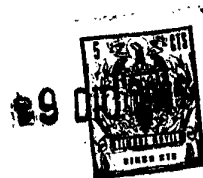
- 5.
10. Como variante del proceso se puede partir de una sal sódica de una sulfonamida y hacer reaccionar la solución alcalina obtenida con agua, con el derivado aldehído-bisulfítico también en solución acuosa. El principio de la reacción es idéntico y el aislamiento del producto se consigue de la misma manera. Finalmente puede también prepararse primero la base de Schiff, que corresponde a la sulfamida con el derivado aldehídico y hacer reaccionar el bisulfito sobre el compuesto aislado. De esta manera se consigue un producto más puro que se aísla de manera idéntica como en los demás casos. Puede trabajarse en ambiente acuoso y también en ambiente hidro-alcohólico.
- 15.
- 20.

Para mejor comprensión de cuanto queda expuesto se describen a continuación unos ejemplos de realización del proceso objeto de nuestra invención, los cuales, permitirán hacerse completo cargo del alcance y del ámbito de la misma.

25.

E J E M P L O I

320550



Utilizando un reactor de hierro esmaltado con agitador, refrigerante de reflujo y calefacción con vapor, se coloca 10 moléculas de etanal en solución al 10%, se añaden 10 moléculas de bisulfito sódico al 30% y una vez la mezcla bien homogénea se añaden de golpe 10 moléculas de una de las sulfamidas descritas más arriba. Hay que calentár durante 8 horas a la temperatura de 80°C, agitando continuamente hasta solución completa. La solución se consigue ya al cabo de las primeras 4 horas, pero para completarla es preciso dejar reaccionar hasta 8 horas.

En este momento se tiene que verificar la reacción de la solución, que tiene que ser neutra con un pH de 7 a 7,2. La solución obtenida se sifona en una caldera esmaltada a fin de evitar cualquier contacto con el hierro o metales pesados, que eventualmente pueden colorear fuertemente el producto final, se filtra con carbón decolorante y finalmente se precipita con una mezcla de alcoholéter o alcohol-cloroformo u otro disolvente apropiado.

El producto que se separa, se centrifuga, se escurre lo más perfectamente posible, se lava repetidas veces con disolvente (Alcohol, cloroformo o acetona) y finalmente se coloca en bandejas esmaltadas para ser desecado en la estufa a temperaturas de 50-60°C.

Se ha podido verificar de que la reacción se verifica empleando cantidades equimoleculares de los productos que entran en reacción. No obstante, pueden conseguirse análogos resultados si los componentes se presentan en cualquier proporción superior o inferior, siempre y cuando

320550



el proceso se desarrolla en la forma prevista.

E J E M P L O 2

5. Usando el mismo aparato como se ha descrito más arriba se emplea el mismo método, solamente que se empieza por introducir 10 o más moléculas de la sulfamida y luego un álcali (tal como sosa cáustica, carbonato sódico, etc) en la proporción equimolecular para hacer la sal sódica y obtener una dilución del orden del 10 %. Entonces se le añade de golpe el compuesto aldehído-bisulfítico, formado
10. previamente, en la misma proporción equimolecular. Se calienta durante 8 horas a igual temperatura y finalmente el producto de reacción obtenido se aísla de manera idéntica a la descrita en el ejemplo 1, obteniéndose un producto de idénticas características.

15. E J E M P L O 3

20. A una solución de la sulfamida en alcohol etílico (10 moles de sulfamida con alcohol para producir una solución al 10%), se añade poco a poco y agitando, manteniendo la temperatura como máximo a 40°C, 10 moles de etanal. Se forma un precipitado espeso, que es la base de Schiff. La misma se separa del reactor habiéndola dejado hervir varias horas a reflujo. Se centrifuga y el producto recién centrifugado se trata con la cantidad equimolecular de bisulfito sódico al 30% y agua suficiente para conseguir una solución al 10 % del producto final. Se calienta a unos 80°C, manteniendo dicha temperatura durante
25. unas 5 horas. Al final se comprueba el pH de la solución obtenida y se sigue el mismo método como más arriba para

320550



aislar el producto final.

El producto obtenido es un polvo blanco, limpio, que se disuelve fácilmente en el agua:

El analisis de dicho producto puede efectuarse de la manera siguiente:

1).- por valoración con dimetilformamida y metilato sódico usando el azul de timol como indicador. Se sigue el método descrito en el conocido libro PHARMACEUTICAL ANALYSIS Interscience Publishers, New York, 1961).

El producto da una riqueza en sulfamida del orden del 68%.

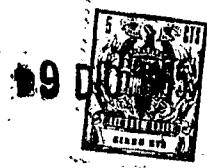
2).- Por valoración del azufre en la molécula, calcinando el producto, transformando el azufre en sulfato y valorándolo en forma de sulfato de bario.

3).- por fotolorimetría.

4).- Punto de fusión: No es definido, pero la substancia funde con descomposición a 210°C.

Serán independientes del alcance de la invención los detalles accesorios empleados en su puesta en práctica, así como las características que no alteren su esencialidad tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

320550



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento para la obtención de sulfamidas específicas acuosolubles, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar la sulfonamida base correspondiente con un compuesto aldehído-bisulfítico, de manera que se obtiene la sal definida respectiva, con eliminación de una molécula de agua.
10. 2. Procedimiento para la obtención de sulfamidas específicas acuosolubles, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de utilizar como sulfonamida base de partida, una substancia elegida del grupo que comprende la 4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina, la 2,4-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina y la
15. tiazamida.
20. 3. Procedimiento para la obtención de sulfonamidas específicas acuosolubles, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de utilizar las sulfonamidas base de partida en la forma de sus sales de metales alcalino-térreos, las cuales son hechas reaccionar con álcalis antes del tratamiento con el compuesto aldehído-bisulfítico.
25. 4. Procedimiento para la obtención de sulfonamidas específicas acuosolubles, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sulfonamida

320550

69



base es hecha reaccionar primeramente con el aldehido, en una solución alcohólica, de manera que se forma una base Schiff que es hecha reaccionar ulteriormente con el bisulfito sódico, en medio acuoso o hidroalcohólico.

5. Procedimiento para la obtención de sulfonamidas específicas acuosolubles.

La presente memoria consta de nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de diciembre de 1965.

Marcelo TABAH PAPO

p.a. I. PONTI