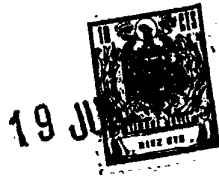


329239

P.- 32.370

PD-1229 A

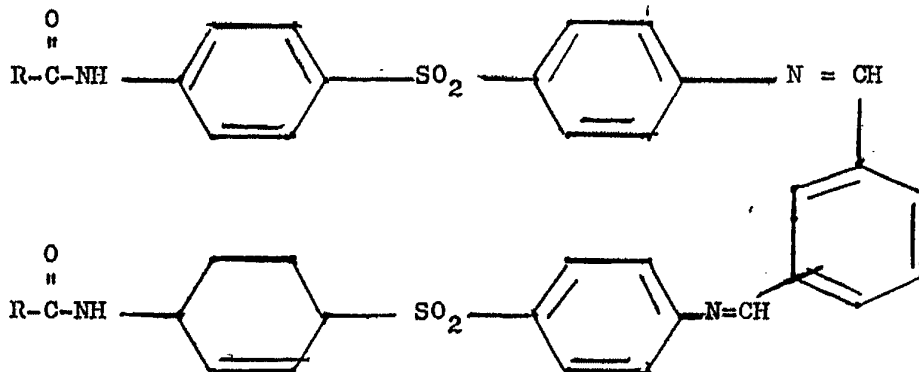


MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO DE FENILENOSULFONIL (METILIDINOIMINO-P-FENILENOSULFONIL) BISANILIDA"

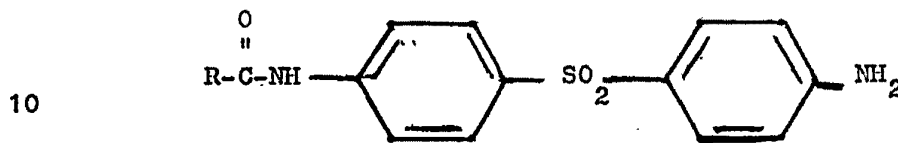
El presente invento se refiere a nuevos compuestos de bisanilida que contienen azufre y a métodos para su producción. Más particularmente, el invento se refiere a nuevos compuestos de *o*-, *m*- y *p*-fenilenobis(metilidinoimino-*p*-fenilenosulfonil)bisanilida, que tienen la fórmula



I

en la que R es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo.

De acuerdo con el invento, compuestos que tienen la anterior fórmula son producidos por la reacción -
5 de un compuesto de 4'-sulfanililánilida que tiene la fórmula:



II

15 con un compuesto de aldehído ftálico, que tiene la fórmula



III

25 en un medio disolvente no reactivo, en que R tiene la significación antes mencionada. Los compuestos de aldehído ftálico definidos por la fórmula III son aldehído ftálico, aldehído isoftálico y aldehído tereftálico. Disol--
30



ventes apropiados que se pueden utilizar en la reacción son alcoholes inferiores, tales como metanol etanol e isopropanol; glicoles tales como etilen glicol y propilen glicol; ácidos alcanóicos inferiores, tales como ácido acético y ácido propiónico; éteres tales como dioxano, monometil éter de etilenglicol y dimetil éter de etilenglicol amidas terciarias, tales como N,N-dimetilacetamida y N,N-dimetilformamida; y sulfóxido de dimetilo; así como mezclas de éstos. Disolventes preferidos son alcoholes inferiores y ácidos alcanóicos inferiores. La reacción se lleva a cabo mejor bajo condiciones esencialmente neutras, aunque se puede llevar a cabo también en la presencia de una cantidad catalítica de ácido. Los mejores resultados se obtienen cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones esencialmente anhidras, ya que aunque una cantidad pequeña de agua no es perjudicial, una cantidad moderada presente en la mezcla de reacción puede conducir a la descomposición del producto de reacción. Los productos de la reacción son especialmente susceptibles de descomposición en la presencia de un ácido acuoso, y se deberá tener cuidado de evitar ponerlos en contacto con un medio acuoso ácido. La reacción es favorecida por temperaturas por encima de 40°C, y se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 60 y 150°C. La duración de la reacción no es crítica y puede ser hecha variar ampliamente, desde 30 minutos a 10 horas. Al menos 2 moles del compuesto de 4'-sulfanililani^lida de fórmula II son requeridos por cada mol de compuesto de aldehido ftálico, aunque no es perjudicial un pequeño exceso de cualquiera de los reaccionantes fuera de esta proporción. Al finalizar la reacción el producto de reacción -

79 JUL



precipita normalmente desde el medio disolvente y es aislado por filtración. En los casos en que el producto permanece en solución, puede ser aislado por concentración de la solución o por adición de un agente precipitador apropiado, tal como un éter alifático o éter de petróleo, seguido por filtración.

Los compuestos del invento son nuevos compuestos químicos que son valiosos como agentes farmacológicos. Son agentes antimaláricos y antilepra que muestran una larga duración de acción. Es conocido que la 4,4'-sulfonildianilina es una droga antimalárica y antilepra eficaz. Para obtener los efectos deseados con esta droga, es necesaria, sin embargo, una dosificación frecuente, tan frecuente como de una vez por semana. Para programas de erradicación de la malaria a gran escala o para tratamientos en masa de leproso, es impracticable administrar una droga con ritmo tan frecuente. Además, dosis medias o grandes de 4,4'-sulfonildianilina pueden originar uno cualquiera de un cierto número de efectos secundarios tóxicos. En contraste, los compuestos del presente invento, al mismo tiempo que poseen la alta actividad de la 4,4'-sulfonildianilina, muestran larga duración de acción, haciendo posible de esta manera prolongar el intervalo de dosificación desde una semana hasta varios meses, y son bien tolerados, tanto localmente como sistémicamente. Los compuestos del invento pueden ser formulados en suspensiones que son farmacéuticamente aceptables para inyección intramuscular, utilizando vehículos de suspensión tales como 40% de benzoato de bencilo y 60% de aceite de ricino, o agentes dispersantes o emulsificantes que contienen agua.



Los compuestos preferidos del invento para su utilización como agentes antimaláricos y antilepra, en virtud de su alto grado de actividad y larga duración de acción son los compuestos de p-fenilenobis(metilidinoimino-
5 p-fenilenosulfonil)bisanilida.

El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Una solución filtrada caliente de 6,7 g de aldehído tereftálico en 200 ml de etanol es añadida a
10 una solución agitada, caliente de 29,0 g de 4'-sulfanililacetanilida en 2.000 ml de etanol, y la solución resultante es calentada bajo reflujo durante 3 horas. La solución es -
concentrada entonces hasta la mitad de su volumen durante -
un periodo de 2 horas y media, y es mantenida a la temperatura ambiente durante la noche. El sólido que precipita es
15 aislado por filtración, y el filtrado es nuevamente concentrado hasta la mitad de su volumen, dos veces más, para dar
dos cantidades adicionales de sólido precipitado. Los sólidos son combinados, suspendidos con etanol a ebullición, ais-
20 lados y secados bajo presión reducida a 75°C. La 4',4''-
p-fenilenobis(metilidinoimino-p-fenileno-sulfonil)7-bisacetanilida así obtenida es cristalizada a partir de sulfóxido de dimetilo o a partir de N,N-dimetilformamida; p. de
f. > 300°C. El espectro de absorción ultravioleta en N,N-
25 dimetilformamida mostró los siguientes máximos de absorción:

$$\lambda_{\max} 347 \text{ m}\mu \left(E_1^1 550\right), \lambda_{\max} 287 \text{ m}\mu \left(E_1^1 740\right).$$

Ejemplo 2: Una solución caliente de 5,53 g de
30 4'-sulfanilil-formanilida en 300 ml de etanol es añadida a



una solución de 1,34 g de aldehído tereftálico en 50 ml de etanol caliente y la mezcla es calentada sobre un baño de vapor de agua durante 2 horas. La mezcla de reacción es concentrada a un volumen de 100 ml, y es enfriada. La

5 4',4''-[-p-fenilenobis-(metilidinoimino-p-fenilenosulfonil)]-bisformanilida sólida que precipita es aislada y secada bajo presión reducida a 75°C; polvo amarillo, p. de f. >300°C.

10 Ejemplo 3: Una solución de 2,98 g de aldehído -isoftálico en 100 ml de etoxietanol es añadida a una solución moderadamente caliente de 12,8 g de 4'-sulfanililacetanilida en 500 ml de etoxietanol, y la solución resultante es lentamente concentrada hasta 100 ml durante un periodo de 5 horas. Por enfriamiento a la temperatura ambiente, la solución es diluida con un volumen igual de éter y la

15 4',4''-[-m-fenilenobis(metilidinoimino-p-fenilenosulfonil)]-bisacetanilida que precipita es aislada, secada y cristalizada a partir de acetonitrilo; p. de f. 175°C. (sólido hidratado).

20

Utilizando el precedente procedimiento, con la sustitución por 12,1 g de 4'-sulfanililformanilida de la 4'-sulfanililacetanilida, se obtiene 4',4''-[-m-fenilenobis(metilidinoimino-p-fenilenosulfonil)]-bisformanilida.

25 Ejemplo 4: A una solución de 10 g de 4'-sulfanililacetanilida y 2,3 g de aldehído ftálico en 200 ml de etanol se añade una pizca de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla resultante es calentada bajo reflujo durante 24 horas. Por enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla es

30 filtrada y el 4',4''-[-o-fenilenobis(metilidinoimino-p-

19 JUL 1965

fenilenosulfonil)7-bisacetanilida que se obtiene es se
cada y cristalizada a partir de alcohol isopropílico;
sólido de color tostado, p. de f. 235°C.

5 Utilizando el precedente procedimiento, susti-
tuyendo la 4'-sulfanililacetanilida por 9,4 g de 4'-sul-
fanililformanilida, se obtiene 4',4''-o-fenilenobis
(metilidinoimino-p-fenilenosulfonil)7-bisformanilida.

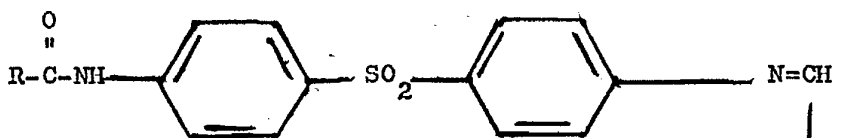
10 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Estados Unidos de América, con fecha 19 de Ju-
lio de 1965, bajo el Número 473.231, se acoge a los bene-
ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-
dad Industrial.

N O T A

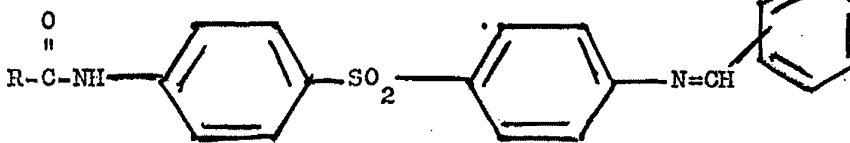
15 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención, en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

1.- Un procedimiento para la producción de un
compuesto de fenilenobis(metilidinoimino-p-fenilenosulfo-
nil)bisanilida que tiene la fórmula:

20

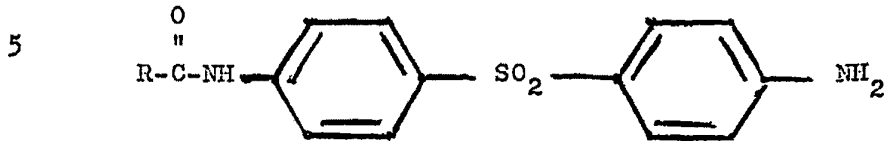


25





caracterizado porque un compuesto de 4'-sulfanililani-
lida, que tiene la fórmula:



10 es hecho reaccionar con un compuesto de aldehído ftálico,
que tiene la fórmula



20 en un medio disolvente no reactivo; en las que R es hidró-
geno o metilo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en
que R es metilo y el compuesto de aldehído ftálico es alde-
hído tereftálico.

25 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en
que R es metilo y el compuesto de aldehído ftálico es alde-
hído isoftálico.

19 JUL 1960

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en que R es metilo y el compuesto de aldehído ftálico es aldehído ftálico.

5
5.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de fenilenobis (metilidinoimino-p-fenilenosulfonil) bisanilida.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10
La presente Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

19 JUL 1960
Madrid,

P.A.

Alberto de Elorza
Alberto de Elorza
Español