

LAS PRIMERAS PATENTES DE SULFAMIDAS ALEMANAS EN ESPAÑA (1933-1945)*

Rafaela DOMÍNGUEZ VILAPLANA
Universidad Complutense de Madrid
rdominguez@farm.ucm.es

Antonio GONZÁLEZ BUENO
Universidad Complutense de Madrid
agbueno@farm.ucm.es

Las primeras publicaciones relacionadas con la síntesis de sulfamidas se remontan a principios del siglo XX. En 1908 el químico vienés Paul Gelmo (1879-1961), del *Laboratorium für chemische Technologie organischer Stoffe (Technischen Hochschule)* de Viena, basándose en la reacción de Hinsberg, muy utilizada para la caracterización de aminas¹, preparó una amida del ácido sulfanílico, cuya actividad farmacológica no fue estudiada hasta algo más de dos décadas después, como consecuencia de los estudios emprendidos sobre azoicos derivados de ella².

En 1932 dos químicos de la empresa *I.G. Farbenindustrie AG* (Bayer), Fritz Mietzsch³ y Josef Klarer⁴, sintetizaron un colorante azo que contenía el grupo sulfamida en su estructura, el cual poseía propiedades bactericidas y se mostraba eficaz en las

* Financiado con cargo al proyecto de investigación HUM/2005-04505, del Ministerio de Educación y Ciencia (España).

¹ O. HINSBERG. "Ueber die Bildung von Säureestern und Säureamiden bei Gegenwart von Wasser und Alkali". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 23: 2962-2965. Berlín, 1890.

² Cf. Paul GELMO. "Ueber die Sulfamide der p-Amidobenzonäsäure". *Journal für praktische Chemie*, 77: 369-382. Leipzig, 1908.

³ Fritz Mietzsch (1896-1958) trabajó, desde 1923, como investigador en la sección de colorantes en la empresa *Farbenfabriken vorm. F. Bayer*; un año después pasó al departamento de investigación farmacéutica de la empresa en Elberfeld, cuya dirección asumió en 1949. Años antes, en 1945, había publicado *Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen* (Berlín: Verlag Chemie, 1945), una de las obras básicas sobre este tipo de preparados.

⁴ Josef Klarer (1898-1953) se doctoró en 1926 en la *Technische Hochschule* de Múnich con un trabajo, publicado en 1928, bajo el título *Synthese des Aetioporphyrens, Aetiohämins, Aetiophyllins, sowie der Xanthopyrrolcarbonsäure und des Hämopyrrols*. München: Techn. Hochsch., Diss., 1926 [1928]. En 1927 comenzó a trabajar en el laboratorio farmacéutico de la empresa *Farbenfabriken vorm. F. Bayer* en Elberfeld; los resultados de sus investigaciones sobre sulfamidas fueron parcialmente publicados, en 1942, bajo el título "Entwicklung der Sulfonamid-Therapie" *DAZ [Deutsche Apotheker-Zeitung]*, 82: 114-115. Stuttgart, 1942.

infecciones producidas por estreptococos; el producto, de fórmula 4'-sulfamido-2,4-diamino-azo-benzol, fue patentado por la *I.G. Farbenindustrie AG*, ante la administración alemana, el 24 de diciembre de 1932; la misma empresa registró, en España, este procedimiento un año después⁵. El procedimiento de síntesis del compuesto azo para el que se solicitó esta patente fue utilizado en la fabricación de un producto comercializado bajo el nombre de *Prontosil*⁶; este producto fue testado en animales de experimentación, entre 1934 y 1935, bajo la dirección del fisiólogo Gerhard Domagk⁷.

El éxito terapéutico y comercial de este compuesto hizo que rápidamente se interesara en él la comunidad científica internacional. En torno a los años centrales de la década de 1930, Jacques y Thérèse Trefouël, Daniel Bovet y Frédéric Nitti, investigadores del *Institut Pasteur* de París observaron que el *Prontosil* era un profármaco de la sulfanilamida⁸, que se metaboliza en el organismo para generar la

⁵ El expediente de registro de patente fue presentado, en España, con fecha de 23-XII-1933; llevó el título de “Procedimiento para la obtención de combinaciones azo”. En él se hace referencia a la obtención de compuestos azo de acción bactericida en la que uno de los anillos unidos al grupo azo lleva, como mínimo, dos átomos de nitrógeno fijados al núcleo; el otro anillo unido al grupo azo contiene un grupo sulfamida en posición *para*, o dos grupos sulfamida en cualquier otra posición respecto al grupo azo. El grupo amino adherido al grupo sulfo puede, a su vez, estar sustituido por radicales saturados o insaturados alquílicos, arílicos o cicloalquílicos; los grupos amino del otro núcleo pueden estar también sustituidos por un grupo alquilo (Archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas [Archivo OEPM], patente 132.970).

⁶ La filial farmacéutica española de la *I.G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft* (Bayer), la *Química Comercial y Farmacéutica S.A.*, solicitó dos registros de la marca española *Prontosil*. El primero de ellos ante la Delegación Provincial de Industria de Sevilla, con fecha de 27-VIII-1937 aunque, debido a la guerra española, este expediente no inició su tramitación hasta el 21-IV-1939; la *Química Comercial y Farmacéutica S.A.*, nuevamente asentada en Barcelona, formuló la renuncia a esta marca con fecha 21-XI-1939 (Archivo OEPM, marca española 111.213). Dos años después, el 22-X-1941, la filial española solicita de nuevo una marca con la misma denominación, *Prontosil*, para distinguir “un preparado farmacéutico para usos medicinales y curativos”, le fue expedida el 14-IV-1943; el 19-XII-1961 fue transferida a la empresa *Farben Bayer AG.*; la marca española caducó el 9-XII-1963 (Archivo OEPM, marca española 130.142).

⁷ La primera comunicación oficial sobre los experimentos de Gerhard Domagk fue publicada el 15-II-1935, en las páginas de la *Deutsche medizinische Wochenschrift* (cf. Gerhard Domagk. “Ueber das Verhalten von Prontosil gegenüber Mäusen”. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 61: 250-253. Leipzig, 1935); en este artículo Gerhard Domagk expone los resultados obtenidos con la aplicación del *Prontosil*, el primer medicamento de síntesis que tenía resultados satisfactorios en el tratamiento de las infecciones estreptocócicas. Sobre este investigador cf. André BRYSKIER. “Gerhard Johannes Paul Domagk”. *Zeitschrift der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V* [*Chemotherapie Journal*], 12: 97-105. Stuttgart, 2003.

⁸ Cf. E. FOURNEAU *et als*. “Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-aminophénylsulfamide”. *Comptes rendus des seances de la Société de biologie et de ses filiales*, 122: 258-259. París, 1936; Jaques TRÉFOUËL, Frédéric NITTI & Daniel BOVET. “Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-aminophénylsulfamida”. *Annales de l' Institut Pasteur*, 58: 30-47. Paris, 1937; P. GOISSEDET, R. DESPOIS & R. MAYER. “De l'Action du Radical Sulfamide: SO₂-NH₂ sur

forma activa, la *para*-aminofenil-sulfonamida (sulfanilamida). La posición *para* del grupo amino resultaba esencial en la actividad del medicamento⁹.

Pocos años después, Fritz Mietzsch, Robert Behnisch y Josef Klarer, investigadores de la *I.G. Farbenindustrie AG*, obtuvieron esta sulfanilamida de forma pura. El procedimiento, patentado en Alemania el 25 de marzo de 1938, fue objeto de registro, ante la Administración española, apenas un año después¹⁰. El método en que se basó esta patente permitió obtener un compuesto, la *p*-amino-benzol-sulfonamida en forma pura, comercializado por la *I.G. Farbenindustrie AG* (Bayer) bajo la denominación de *Prontalbin*.

La síntesis de la sulfonamida desarrollada por Fritz Mietzsch y Josef Klarer, con el apoyo experimental de Gerhard Domagk¹¹, abrió una nueva etapa en el tratamiento de las quimioterapia anti-infecciosa y tuvo una gran influencia socio-económica en los tiempos de la posguerra. Las observaciones de sus actividades contra el bacilo de la

l'infection streptococcique expérimentales de la souris". *Comptes rendus des seances de la Société de biologie et de ses filiales*, 121: 1082-1084. París, 1936; entre otras publicaciones de este equipo.

⁹ Cf. José AMARGÓS ANORO. "Sobre la síntesis de sulfamidas y su determinación analítica". *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 11(2): 291-303. Madrid, 1945.

¹⁰ La patente española, presentada a registro por la *I.G. Farbenindustrie AG* bajo el título "Procedimiento para la obtención de la 4-aminobenzolsulfonamida", recoge el procedimiento presentado anteriormente en Alemania; fue solicitada con fecha de 16-III-1939 y concedida el 23-X-1940. Como responsables técnicos de este método figuran los alemanes Fritz Mietzsch, Robert Behnisch y Josef Klarer, domiciliados en Elberfeld (Alemania). La patente fue expropiada en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 solicitado por el Consejo Aliado de Control (Archivo OEPM, patente 146.749); responde esta expropiación al bloqueo efectuado, en 1945, de los bienes de propiedad alemana en España; mediante la ley de 17 de julio de 1945 (BOE 19-VII-1945), sobre ratificación del Decreto-Ley de 5 de mayo 1945 (BOE 8-V-1945), el Gobierno español resolvió solidarizarse con los principios de la Resolución VI, adoptada en la Conferencia financiera y monetaria de Bretton Woods (New Hampshire) y, subsiguientemente, bloqueo los bienes de propiedad extranjera.

¹¹ Gerhard Domagk (1895-1964) estudió Medicina en la Universidad de Kiel, en la que se licenció en 1921; tras obtener su doctorado pasó a dirigir el Instituto de Patología Experimental y Bacteriología de la *Bayer*, en Elberfeld, donde se ocupó de la síntesis de nuevos desinfectantes, como los compuestos de amonio cuaternario, aunque su mayor interés lo dedicó a la quimioterapia. La colaboración intensa con los químicos de Elberfeld, Josef Klarer y Fritz Mietzsch permitió el desarrollo farmacológico de la primera sulfonamida, el 4-sulfonamida-2,4-diaminoazobenceno, que mostró una eficacia terapéutica contra las infecciones experimentales por estreptococos. Durante tres años llevó a cabo una cuidadosa comprobación clínica de las sustancias descubiertas en *Bayer*; una vez asegurados clínicamente los resultados experimentales, se patentó el *Prontosil* constituyendo el primer eslabón de la sulfonamidoterapia acreditada. Por el descubrimiento de la acción terapéutica del *Prontosil* frente a determinadas infecciones bacterianas, Domagk fue galardonado en el otoño de 1939 con el Premio Nobel de Medicina. La editorial *Labor, S.A.* publicó en España los resultados más importantes de sus investigaciones resumidos en forma de monografía: Gerhard DOMAGK y Carl HEGLER. *Quimioterapia de las infecciones bacterianas* [traducción de la segunda edición alemana por Alfonso de Uribe Farfán]. Barcelona: Labor, 1943. El expediente personal de Gerhard Domagk (1895-1964) ha sido consultado en el Archivo histórico Bayer, Leverkusen. Signatura 316 / 10. Materialsammlung Dr. Graeber.

tuberculosis, tanto *in vitro* como *in vivo*, llevadas a cabo por Edouard Rist en las décadas de 1930 y 1940, condujeron al uso de los sulfamidotiazoles como primer medicamento de elección contra esta enfermedad¹², aunque sus resultados no fueron totalmente exitosos; desde entonces los esfuerzos se concentraron en modificaciones del grupo tiodiazol.

Las patentes de sulfamidas en España durante la Segunda República (1933-1936)

Las primeras patentes de sulfonamidas alemanas registradas en España tienen, como solicitante, al consorcio de la *I.G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft* y se producen durante el gobierno de la Segunda República. Se trata de tres expedientes: una patente de invención, solicitada en diciembre de 1933, bajo el título “Procedimiento para la obtención de combinaciones azo” y dos certificados de adición, presentados en diciembre de 1934 y marzo de 1935, respectivamente; los expedientes remitidos a la administración española son copia de las patentes que el mismo consorcio había registrado, apenas un año antes, ante la Oficina alemana; en ellos se hace referencia a la obtención de compuestos azo de acción bactericida¹³.

El objetivo de los investigadores de la *I.G. Farben* se basó en modificar el grupo sulfonamida del compuesto azo-sulfonamida, con la finalidad de conseguir una mayor solubilidad en soluciones acuosas de carácter neutro, con la que lograr una mejor administración intravenosa e intramuscular y, por tanto, un efecto más rápido provocado al aumentar la absorción terapéutica del preparado¹⁴. La aplicación práctica a la

¹² Edouard Rist (1871-1956) fue autor, entre otros textos clásicos, de *La tuberculose* (Paris: A. Colin, 1927; 2ª ed. Paris: Colin, 1939) y *Les symptômes de la tuberculose pulmonaire: clinique, physiologie pathologique, thérapeutique* (Paris: Masson, 1943).

¹³ La primera patente de un compuesto sulfamida con aplicación en la terapéutica antibacteriana fue solicitada, ante la Administración española, el 23-XII-1933. Como autores de la invención figuran Fritz Mietzsch y Josef Klarer. La patente fue concedida veinte días después, el 13-I-1934. En ella se desarrolla un método de obtención de sulfonamidas del tipo 2,4-diamino-azo-benzol-4'-sulfonamida (Archivo OEPM, patente 132.970).

¹⁴ Fritz Mietzsch, Josef Klarer y Robert Behnisch inician las modificaciones introduciendo sustituyentes de carácter ácido en el grupo amino en posición *para* con respecto al grupo sulfamido de la 2,4-diamino-azo-benzol-4'-sulfonamida al que se la ha introducido un grupo ácido en la molécula con la finalidad de aumentar su solubilidad, pero este compuesto resultó que perdía eficacia al aplicarse por vía parenteral; sus primeros resultados se presentan, ante la Administración española, el 17-X-1934, un año después de que la *I.G. Farben* hubiera solicitado en Alemania la primera patente de invención, a través de un primer certificado de adición que recoge la síntesis de un derivado de la azo-sulfonamida de la patente principal (Cf. Certificado de adición a la patente española 132.970; el certificado gozó de protección con fecha 27-XI-1934. Archivo OEPM, patente 135.898).

terapéutica de esta azo-sulfonamida (la 2,4-diamino-azo-benzol-4'-sulfonamida) no mejoró con las dos adiciones realizadas; el motivo es que sus sales experimentan, con ácidos fuertes, una reacción que se manifiesta con la aparición de necrosis en la zona del tejido aplicado y formación de meta-hemoglobina ('methemo-goblina' *fide* el expediente español de registro)¹⁵. El compuesto, administrable por vía oral, tenía un sabor tan desagradable que hacía imposible su administración.

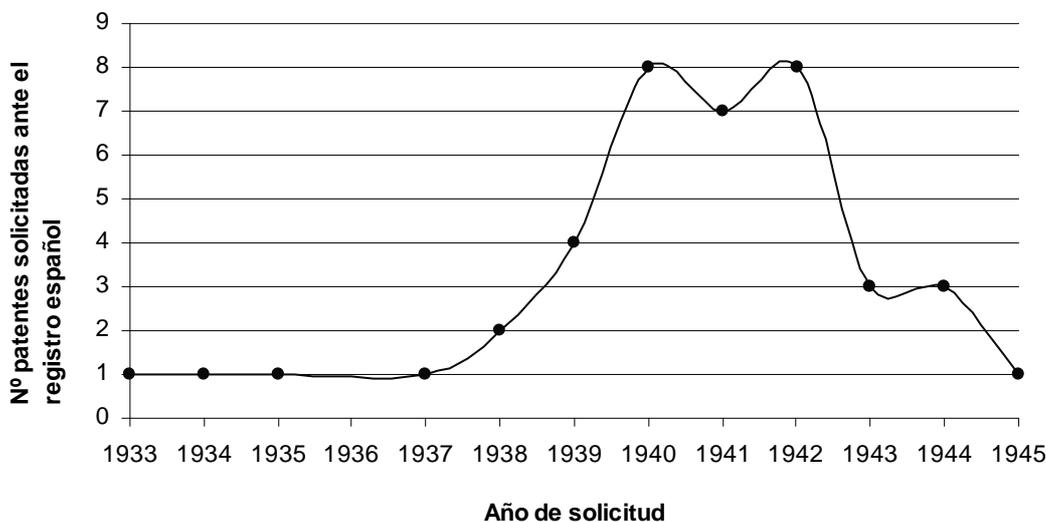
Las patentes de sulfonamidas registradas por las empresas químico-farmacéuticas alemanas en España durante el primer franquismo (1936-1945)

Durante los primeros años del franquismo, los anteriores a la Segunda Guerra Mundial, las patentes alemanas relacionadas con sulfamidas conocen un espectacular auge; fueron treinta y siete los expedientes de protección solicitados en España, presentados por cinco empresas químico-farmacéuticas alemanas: *I.G. Farbenindustrie AG* (8 patentes), *Schering AG* (15 patentes), *Chemische Fabrik von Heyden AG* (11 patentes), *Chemische Fabrik Knoll AG* (2 patentes) y *J.D. Riedel-de Haën AG* (1 patente). Los años en que se concentran un mayor registro de patentes corresponden al trienio 1940-1942, coincidentes con el desarrollo de nuevos métodos de síntesis conocidos en Europa a principios de la década de 1940.

El segundo certificado de adición fue presentado, ante la Administración española, el 20-III-1935; el nuevo procedimiento, protegido desde el 5-VI-1935, incorpora radicales de ácidos amino-metano-sulfónicos, amino-metano-sulfínicos o amino-acéticos al esqueleto sulfamido de la azo-sulfonamida (*Cf.* Certificado de adición a la patente española 132.970; el certificado gozó de protección con fecha 27-XI-1934. Archivo OEPM, patente 137.629).

¹⁵ Las memorias que figuran en los expedientes de registro presentados ante la Administración española de patentes parecen ser, en su totalidad, traducción de los textos que forman el expediente original remitido a la Administración alemana; los términos científicos adolecen, en no pocos casos, del deseado rigor científico.

Patentes sulfonamidas alemanas en España



El consorcio de la I.G. Farbenindustrie Aktigesellschaft, de Francfort del Meno

Tras las primeras patentes relacionadas con sulfamidas, registradas durante la II República, la *I.G. Farbenindustrie Aktigesellschaft* opta por un manifiesto cambio de estrategia en sus investigaciones: abandona el estudio de los colorantes azo para centrarse en la sulfanilamida. A este cambio de estrategia responde la patente presentada en España por la *I.G. Farben* en marzo de 1937: un método que permite obtener nuevos compuestos sulfamídicos sin la presencia del grupo azo, que le otorgaba el color característico al compuesto¹⁶. En esta misma línea de investigación se incluyen otras dos patentes presentadas por esta empresa en mayo¹⁷ y octubre de 1938¹⁸. En marzo de

¹⁶ La patente, presentada por la *I.G. Farben* con fecha 30-III-1937, lleva el título de “Obtención de amidocombinaciones cíclicas del ácido aminosulfónico”, fue concedida a los pocos días después de presentada, el 15-IV-1937. El método consiste en hacer reaccionar hidroclouros de amidas del ácido 4-aminobenzol-sulfónico con anhídridos de ácidos acéticos (ácido metoxi-acético) para generar amidas del ácido 4-aminobenzol-sulfónico que en el grupo amino contiene el radical del ácido acético empleado. En este caso se obtiene la amida del ácido metoxi-acetil-aminobenzol-4-sulfónico (Archivo OEPM, patente 143.555).

¹⁷ La patente fue presentada el 12-V-1938, corresponde a la “Obtención de compuestos cíclicos amídicos del ácido aminosulfónico”; fue concedida el 19-XII-1939 (Archivo OEPM, patente 145.116). El método es exactamente el mismo que el de la patente anterior, presentada en marzo de 1937 (Archivo OEPM, patente 143.555).

¹⁸ La patente fue presentada el 19-X-1938 y se basaba en un procedimiento alemán registrado el 3-XI-1937. Corresponde a la “Obtención de productos de condensación”; en realidad se basa en la condensación de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona con aldehídos para generar diamino-difenil-sulfonas

1939 fueron incorporadas aún dos patentes más; la primera de ellas hace referencia a la obtención de anilidas del ácido benzol-sulfónico¹⁹, estos compuestos, testados en aves (canarios), se mostraban activos en los ensayos realizados contra la enfermedad de la malaria, tanto en empleo profiláctico como curativo. Una última patente, también presentada en marzo de 1939²⁰, protegía la obtención de un compuesto, la p-amino-benzol-sulfonamida (sulfanilamida) en forma pura.

A esta misma línea de trabajo responde la patente introducida en enero de 1940; un nuevo procedimiento, desarrollado por Josef Klarer, que permite la obtención de la 4-amino-metil-benzol-sulfonamida, caracterizada por presentar una mayor solubilidad en agua y porque sus sales no experimentan reacción ácida al congo con ácidos minerales²¹. Dos años después, en julio de 1942, la *I.G. Farben* registra su última patente sulfamida; este método, cuya autoría se debe a Robert Behnisch y Paul Pöhls, propone la obtención de un derivado alquilado de la diamino-difenil-sulfona²².

Paralelamente a esta línea de investigación, en las instalaciones de Leverkusen del consorcio de la *I.G. Farben*, Paul Pöhls y Fritz Mietzsch desarrollaron otra: la

sustituidas en el grupo amino por el grupo aldehído; la patente no fue concedida hasta el 11-VII-1940. La autoría de la invención corresponde a Robert Behnisch y a Paul Pöhls (Archivo OEPM, patente 146.261).

¹⁹ La patente fue presentada, el 4-III-1939, bajo el título de “Obtención de derivados del ácido benzol-sulfónico”; fue concedida el 5-XI-1940, dejó de estar en vigor con fecha de 1-I-1945. Mediante este método se obtienen entre otros, la 3’,5’-dicloroanilida del ácido 4-acetil-amino-benzol-4’-sulfónico, por reacción entre el cloruro del ácido 4-acetil-amino-benzol-sulfónico con 3,5-dicloroanilida (Archivo OEPM, patente 146.658).

²⁰ La patente española, registrada bajo el título de “Procedimiento para la obtención de la 4-aminobenzol-sulfonamida”, fue solicitada con fecha de 16-III-1939 y concedida el 23-X-1940. Como responsables técnicos de este método figuran los alemanes Fritz Mietzsch, Robert Behnisch y Josef Klarer, domiciliados en Elberfeld (Alemania). La patente fue expropiada en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948, a solicitud del Consejo Aliado de Control (Archivo OEPM, patente 146.749).

²¹ La patente fue concedida el 13-III-1941 y pasó a dominio público el 1-I-1947. El método registrado en España recoge un procedimiento presentado ante la Administración alemana el 27-I-1939, en el que, por reacción de la amida del ácido 4-acetil-amino-metil-benzol-sulfónico con cloruro amónico, se obtiene, mediante precipitado, la amida del ácido 4-amino-metil-benzol-sulfónico (Archivo OEPM, patente 147.802).

²² La patente española fue concedida el 10-III-1943 y caducó el 1-I-1947; recoge un procedimiento solicitado en Alemania el 7-VIII-1941. El compuesto obtenido, la sal disódica del ácido N,N'-dietil-diamino-difenil-sulfona- α,α' -disulfónico, se prepara por condensación de 4,4'-diamino-difenil-sulfona con acetaldehído y bisulfito sódico. Se trata de un polvo cristalino, incoloro, fácilmente soluble en agua, con reacción neutra, empleable como inyectable, que resulta ser terapéuticamente eficaz contra estreptococos y pneumococos (Archivo OEPM, patente 158.082).

introducción de radicales de urea en el esqueleto de la sulfonamida; fruto de estos trabajos se registró en España una única patente, en mayo de 1939²³.

La Schering AG, de Berlín

La empresa *Schering AG* es la firma alemana que más patentes de sulfonamidas registró en España, un total de quince durante los años 1939-1943²⁴. Sus primeras investigaciones, desarrolladas por los químicos Max Dohrn y Paul Diedrich, se centran en introducir grupos acilo (acetilo) en el grupo sulfamido de la molécula para obtener amino-sulfonacilamidas activas. A esta línea de trabajo responde la primera patente presentada por esta empresa, el 2 de febrero de 1939, destinada a proteger un “Procedimiento para la obtención de sulfamidas”²⁵. Esta patente fue completada con dos certificados de adición, incorporados el 30 de enero de 1941 y el 29 de julio de 1943²⁶; este segundo certificado de adición fue concedido al día siguiente de su presentación, el 30 de julio de 1943, lo cual hace pensar en el parco control al que se sometían los procedimientos de registro de patentes en nuestro país²⁷. La mejora de dicho certificado

²³ La patente fue solicitada el 20-V-1939 bajo la denominación de “Procedimiento para la obtención de derivados del difenilsulfona”; no fue concedida hasta el 14-IV-1942 y pasó a dominio público el 1-I-1946. El método de esta patente consiste en emplear, como materiales de partida, derivados de la difenil-sulfona que presentan, en las posiciones 4 y 4', radicales del tipo de la urea, tales como el isocianato, cloruro de urea, isotiocianato, cianamida, etc., los cuales se hacen reaccionar con compuestos amino que presentan grupos carboxílico, sulfónico o sulfínico (ácidos amino-alquil-carboxílicos, amino-aril-carboxílicos, ácidos amino-alkilsulfónicos u homólogos), algunas de cuyas sales resultan adecuadas para ser utilizadas como inyectables en humanos (Archivo OEPM, patente 147.371).

²⁴ Los expedientes de patentes españolas indican que esta empresa se dedicó, con preferencia, a la investigación en el campo de las hormonas esteroideas, en especial, las sexuales; también desarrolló un amplio interés por la obtención de medios de contraste de aplicación en el diagnóstico de las enfermedades de la vías urinarias.

²⁵ La patente fue concedida el 11-X-1940; pasó a dominio público el 1-I-1946. El método registrado en España recoge un procedimiento alemán de 2-II-1938; como materiales de partida se empleaba, básicamente, la p-amino-benceno-sulfamida o sus derivados acilamínicos o sulfo-cloruros. La introducción del grupo acilo (-CO-CH₃) al grupo sulfamido (RSO₂-NH₂) se efectuaba mediante el empleo de agentes de acilación como cloruros de acilo, acetonas, ácidos anhídridos y similares en exceso; finalmente, por hidrólisis parcial, se liberaba de nuevo el grupo amino enlazado nuclearmente (Archivo OEPM, patente 146.561).

²⁶ El primer certificado de adición fue concedido el 28-V-1942; caducó el 1-I-1946. Este certificado se basaba en uno anterior, presentado ante la Administración alemana el 2-II-1938. En este procedimiento se obtenían, por acoplamiento, sulfonamidas diazoadas aciladas de fórmula general R-SO₂-NH-CO-R' (el radical R es un núcleo aromático, heterocíclico o aromático heterocíclico con un grupo azo que también presenta un radical de esta naturaleza y R' representa un radical orgánico de hidrocarburo) (Archivo OEPM, patente 151.608).

²⁷ Este segundo certificado de adición estaba en relación con el procedimiento alemán de 8-III-1943 (Archivo OEPM, patente 162.528).

residía en el empleo de compuestos imido-éteres ($\text{HN}=\text{CR}-\text{OR}'$) que se hacían reaccionar con halogenuros de ácidos benzol-sulfónicos, con un grupo amino o convertible en él, en posición 4²⁸.

Una nueva línea de investigación se abrió con los estudios de Max Dohrn y Paul Diedrich destinados a obtener derivados de la 4,4'-diamino-difenil-sulfona atóxicos pero terapéuticamente activos contra las infecciones por estreptococos. Sus trabajos se centraron en la introducción de grupos urea, tiourea o guanidina que aportan una mejor solubilidad a las sales de las sulfonamidas. Con ello apareció un nuevo grupo de sulfonamidas, las derivadas de la urea²⁹, cuya solubilidad en el agua, en forma de sal, permitía su aplicación terapéutica mediante el uso de inyectables.

Estos primeros derivados de la urea dejaron pronto de ser empleados en terapéutica a causa de su toxicidad. Para vencerla, los investigadores alemanes de la *Schering* diseñaron una serie de modificaciones en el esqueleto de la molécula que dieron lugar a las ureido-sulfonamidas. El método de obtención de estas sustancias consistía en hacer reaccionar halogenuros del ácido carbónico (fosgeno) con sulfonas específicas, para poder introducir el radical urea en el esqueleto de la molécula; estos estudios, desarrollados por el equipo investigador conformado por Max Dohrn y Otto Lauberau, tuvieron presencia en España a través del registro de cuatro patentes de invención y tres certificados de adición, solicitados entre mayo de 1940 y febrero de 1941³⁰.

²⁸ Se obtenían, mediante este procedimiento, la 4-aminobenzolsulfona-4'-N-(1,2'-dimetil)-benzoilamida y la 4-aminobenzolsulfon-dimetilacroilamida. Hasta entonces estos productos se habían preparado por acilación directa del grupo sulfonamida, según método de la patente francesa 868.714 (Archivo OEPM, patente 162.528).

²⁹ Las ureido-sulfonamidas presentan la fórmula general $\text{RNH}-\text{RSO}_2-\text{R}'-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}'-\text{SO}_2-\text{R}-\text{NHR}$. (R y R' representan radicales hidrocarburos o un radical heterocíclico).

³⁰ La primera de ellas, bajo el título de "Procedimiento para la obtención de derivados de sulfotas", fue solicitada con fecha 27-V-1940, no fue concedida hasta dieciocho meses después, el 27-XI-1941, sin duda por las dificultades de registro generadas en los primeros años de la posguerra española. Esta patente se producía sobre otra, previamente solicitada en Alemania con fecha 27-V-1939. El procedimiento consistía en hacer reaccionar halogenuros del ácido carbónico (fosgeno) con sulfonas de fórmula general $\text{X}-\text{RSO}_2-\text{R}'-\text{NH}_2$ (X se corresponde con un grupo amino o un grupo transformable en él. R y R' representan radicales hidrocarburos o un radical heterocíclico) (Archivo OEPM, patente 149.571).

Pocos meses después de solicitada la anterior patente, el 10-VIII-1940, la casa *Schering* presenta en el registro español otra patente de sulfonamidas derivadas de la urea, amino-ureido-difenil-sulfona. La patente gozaba ya de protección alemana, en cuyo registro había sido solicitada el 11-VIII-1939. En este caso, la patente se ejerce sobre el tratamiento de las difenil-sulfona, disustituidas en la posición 4 y 4', con un cianato alcalino (potásico) en presencia de ácido acético, de este modo se logra introducir el radical urea en la sulfona, obteniéndose la 4-amino-4'-ureido-difenilsulfona o la 4-acetilamino-4'-ureido-difenilsulfona (Archivo OEPM, patente 150.127). A esta patente se le añadió un certificado de adición,

En noviembre de 1939 la Administración alemana recoge los resultados de una tercera línea de investigación llevada a cabo por la empresa *Schering AG* con sulfamidas; en este nuevo procedimiento, el grupo amino del radical sulfamida es sustituido por un grupo pirimidínico, tiazólico o tiodiazólico, el compuesto resultante se comportaba de manera especialmente activa frente a las infecciones producidas por estreptococos y pneumococos. Estos trabajos, dirigidos por Max Dorhn y Paul Dietrich, involucraron a un buen número de investigadores: Josef Kimmig Rudolf Tschesche, Karl Bergehoff, Herman Fox y Karl Rhode, entre otros. Los resultados obtenidos fueron prometedores, puesto que ese tipo de sulfamido-tiazoles se emplearon como tratamiento de elección frente a la tuberculosis. En España registraron cuatro patentes de invención y dos certificados de adición, presentados entre noviembre de 1940 y abril de 1943³¹, en los que se solicita la protección para este procedimiento y sus sucesivas mejoras.

solicitado con fecha de 4-III-1941, por el que se emplean, como reactivos, halogenuros de ácidos ureido-fenil-sulfónicos que ya contienen el radical urea en su estructura; este certificado de adición fue concedido el 15-VI-1942 y pasó a dominio público el 1-I-1950 (Archivo OEPM, patente 152.020); sobre ella pesaba la señal de expropiación, efectuada por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

Aún durante este año de 1940, la empresa *Schering* presenta a registro una tercera invención, solicitada el 19-XI-1940, en la que la amino-ureido-difenil-sulfona, obtenida mediante una patente anterior, se transforma en un compuesto azo: la ureido-difenil-sulfona-azo-disulfónico. El procedimiento se basa en la obtención de derivados úricos de las sulfonas cuyo grupo amino es un grupo azo unido a un radical aromático con varios grupos capaces de formar sales solubles en agua. Como material de partida se emplean los compuestos obtenidos por otras patentes de la *Schering*, como la 4-amino-4'-ureido-difenilsulfona, que se diazoan mediante el empleo de sales de diazonio (cloruro de diazonio) para luego acoplarse con combinaciones aromáticas de la serie de la naftalina (1-naftol-3,6-disulfonato sódico) y originar la sal disódica del ácido 4-ureido-difenil-sulfona-4'-2''-azo-1''-naftol-3'',6''-disulfónico. La patente española recogía el procedimiento solicitado, el 20-XI-1939, ante la administración alemana y fue concedida en España el 12-VIII-1942 (Archivo OEPM, patente 150.932).

Una variante de este tipo recoge la patente solicitada el 14-I-1941, presenta un procedimiento de obtención de una sulfona con fórmula general $X-R-SO_2-R'-NH-CO-O-R$ (R y R' son radicales aromáticos y/o heterocíclicos; X es un grupo amino libre o metilalquilado o un grupo transformable en un grupo amino de este tipo), en el cual se sustituye el grupo amino de la urea por un grupo carbalcoxi [-CO-O-R], que se introduce por reacción de la 4-amino-4-ureido-difenil-sulfona con el éster etílico del ácido clorocarbónico, para obtener a la 4-amino-4'-carbetoxi-amino-difenil-sulfona. La patente presentada en España se basa en un procedimiento previamente solicitado en Alemania, donde ingresó en registro el 16-I-1940. La patente española fue concedida el 21-V-1942 (Archivo OEPM, patente 151.452).

A esta patente le fue incorporado un certificado de adición, con fecha 13-II-1941, en el que se emplean, como materiales de partida, sulfo-halogenuros de carbalcoxi-amino-benzol y de ureido-benzol para obtener el clorhidrato de la 4-carbetoxi-amino-4'-amino-difenil-sulfona. El certificado de adición fue concedido el 9-VI-1942 (Archivo OEPM, patente 151.824).

³¹ La primera patente española de este grupo fue solicitada el 23-XI-1940 y protege la síntesis de complejos moleculares benzol-sulfona-pirimidina y benzol-sulfona-tiodiazol; fue concedida el 30-IV-1942. Como materiales de partida se empleaban halogenuros amino-benzol-sulfónicos que se sometían a un proceso de condensación con amino-pirimidinas (2-amino-6-oxipirimidina, 5-amino-2,4,6-trioxipirimidina, *Uramil*) o con amino-tiodiazoles (5-amino-1,3,4-tiodiazol, 5-amino-2-metil-1,3,4-tiodiazol); como productos de esta condensación se obtienen, entre otros, los complejos moleculares 4-amino-benzol-sulfona-4',6'-dimetil-2'-pirimidina y p-amino-benzol-sulfona-5-amino-2-metil-1,3,4-

La Chemische Fabrik von Heyden AG, de Radebeul-Dresde

La empresa químico-farmacéutica de Dresde inscribió, en España, once expedientes de patentes relacionados con la obtención de sulfonil-ureas y derivados, como los sulfonil-uretanos, en el periodo comprendido entre noviembre de 1940 y

tiodiazol (Archivo OEPM, patente 150.966); sobre ella pesó la señal de expropiación, efectuada por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948. (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

A esta patente se incorporaron dos certificados de adición. El primero de ellos con fecha 26-V-1941; en él se emplean sulfo-halogenuros acetilamínicos o nitrobenzólicos que se hacen reaccionar con amino-tiodiazoles para, posteriormente, reducir el grupo nitro; este certificado de adición fue concedido el 6-VIII-1942 (Archivo OEPM, patente 150.966); expropiado en 1948, caducó el 1-I-1963 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 152.751-153.000). El segundo certificado de adición fue registrado el 14-II-1942; en él se hace referencia a combinaciones de sulfonamidas derivadas de la pirimidina, este certificado de adición fue concedido el 21-I-1943 y caducó el 1-I-1963 (Archivo OEPM, patente 156.050); en 1948 el Consejo Aliado de Control solicitó su expropiación (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 156.001-156.250).

Un nuevo método de síntesis de compuestos análogos químicamente fue presentado, en España, el 21-I-1942. El nuevo procedimiento logra la síntesis de sulfenamidas, compuestos carentes de átomos de oxígeno en su estructura molecular, los cuales son sometidos a procesos oxidativos para generar las correspondientes sulfonamidas. Los compuestos sulfenamidas contienen estructuras del tipo RS-NHY (Y simboliza un hidrógeno o un radical de hidrocarburo y R hace referencia a un radical aromático y/o heterocíclico, con un grupo amino unido al núcleo, en posición *para* con relación al grupo sulfenamida); mediante este procedimiento se obtenían entre otras, la p-acetil-amino-fenil-sulfenacetilamida y el p-nitro-fenil-sulfenamidotiazol; un posterior tratamiento con agentes oxidantes (permanganato potásico, agua oxigenada, superóxido de sodio, etc.) transforma, primeramente, las sulfenamidas en sulfinamidas (RSO-NHY) y éstas en sus correspondientes sulfonamidas (RSO₂-NHY). La patente española fue concedida el 15-XII-1942 (Archivo OEPM, patente 155.694); la patente quedó señalada, como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

Pocos meses después, el 12-V-1942, la casa *Schering* solicita una variante de la patente anterior, bajo el título de "Procedimiento para la obtención de derivados de sulfonamidas"; en ella se recogía el procedimiento solicitado en Alemania el 23-V-1941, bajo la responsabilidad técnica de Rudolf Tschesche y Hermann Fox; emplean como materiales de partida sulfenamidas, sulfinamidas o sulfonamidas que se condensan con dialdehído malónico o sus monoderivados (como alcoxi-acrolein-acetales), para formar los correspondientes derivados pirimidínicos. La patente española, concedida el 18-I-1943 (Archivo OEPM, patente 157.107), fue señalada como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

Una última patente para este tipo de sulfamidas fue solicitada, en España, el 29-IV-1943. En ella se realiza la síntesis de sulfamidas del tipo p-amino-benzol-sulfonamido-2-pirimidina, y 2-(p-amino-benzol-sulfonamido)-1,3,4-tiodiazol, las cuales conseguían una mayor concentración plasmática de la sustancia activa que permanecía más tiempo en la sangre. Esta patente hace hincapié en el uso de combinaciones en las que el grupo sulfonamida se encuentra unido al anillo heterocíclico (pirimidina, tiodiazol, tiazol, etc.) en posición 2. Estos compuestos sulfonamídicos se condensan con un aldehído aromático para generar combinaciones sulfonamidas complejas; mediante este procedimiento se podían obtener p-metoxibenzal-p-amino-benzol-sulfonamido-2-pirimidina, 2-(p-metoxibenzal-p-amino-benzol-sulfonamido)-5-etil-1,3,4-tiodiazol o furfuroil-p-amino-benzol-sulfonamido-2-pirimidina, entre otros. La patente, titulada "Un procedimiento para la obtención de derivados de sulfonamidas", se basaba en un expediente presentado en Alemania el 21-V-1942, bajo la autoría de Rudolf Tschesche, Karl Bergehoff, Herman Fox y Karl Rhode; fue concedida apenas un mes después de ser solicitada, el 26-V-1943 (Archivo OEPM, patente 161.320).

marzo de 1945. Nueve de ellos son patentes de invención, con una protección por veinte años, los otros dos se corresponden con certificados de adición. La gran mayoría de estos procedimientos, cinco de ellos, llevan la autoría de Erich Haack.

El procedimiento general patentado consiste en partir de sulfonil-amidas sustituidas en el grupo amino del radical sulfamido y transformar las aminas en ureas, generando sulfonil-ureas; a este procedimiento corresponden ocho de los registros españoles solicitados entre 1940 y 1944³².

³² La primera de este grupo de patentes fue solicitada el 13-XI-1940 y concedida el 27-IV-1942. El método se basa en la obtención de éteres alquílicos de la N-sulfonil-isourea que se disocian, mediante tratamiento con ácido clorhídrico, en N-sulfonil-ureas y alquil-halogenuro. La patente española recogía un procedimiento presentado ante la Administración alemana el 22-XI-1939 (Archivo OEPM, patente 150.864); fue señalada, como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

Dos días después de solicitar la patente anterior, el 15-XI-1940, se presentó una segunda patente en la que se emplean ésteres del ácido cianico o iso-cianico -o sus derivados- para transformar los grupos amino de la sulfonamida aromática en urea. El procedimiento español se basaba en uno alemán solicitado el 15-XII-1939; la patente española fue concedida el 6-V-1942 (Archivo OEPM, patente 150.883); quedó señalada, como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750), caducó el 1-I-1953. A esta segunda patente le fueron incorporados dos certificados de adición; el primero de ellos, solicitado el 21-XI-1940, hace referencia al empleo de sulfonamidas con grupo amínico aromático libre; al reaccionar con las sales del ácido cianico se obtienen las amino-aril-N-sulfonilureas. La patente española recoge un procedimiento solicitado en Alemania el 21-II-1940; la protección española fue concedida el mismo día que la patente principal, el 6-V-1942, caducó cuando lo hizo aquélla, el 1-I-1953 (Archivo OEPM, patente 150.939); y, como ésta, estuvo señalada como objeto de expropiación por el Consejo Aliado de Control (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

El segundo certificado de adición fue solicitado el 17-IX-1942; en él figuran como responsables técnicos Erich Haack y Walter Schmidt; recoge una mejora solicitada anteriormente en Alemania, el 19-IX-1941; en esta mejora se emplean los ésteres análogos del azufre del ácido isotiocianico (aceites de mostaza) que, combinados con las sulfanilamidas, generan también las sulfonil-ureas descritas en la patente principal (Archivo OEPM, patente 158.630).

Una nueva patente de este grupo fue solicitada el 13-XI-1941; en este caso se emplean halogenuros del ácido carbamínico -o sus derivados- que se combinan con las sulfanil-amidas para generar N-sulfonil-N'-ureas mono- y disustituidas. La patente fue concedida el 13-XI-1942; quedó señalada por el Consejo Aliado de Control, como objeto de expropiación, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750), caducó el 1-I-1961 (Archivo OEPM, patente 155.012).

El 2-IX-1942, la empresa *Heyden* introduce una nueva patente para un procedimiento por el que se obtiene un compuesto molecular por fusión de sulfanil-amida con sulfocianuro de potasio en metanol, conocido como rodanio (*Rhodanion*) y que se puede aplicar local y externamente. La patente española fue concedida el 18-III-1943, caducó el 1-I-1950 (Archivo OEPM, patente 158.450); fue señalada, como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

Ya en el año 1944 se introducen nuevas patentes de obtención de sulfonil-ureas. La primera de ellas fue solicitada el 13-I-1944; ésta amplía la obtención de sulfonil-ureas a partir de sulfonamidas alifáticas. Fue concedida al día siguiente de haber sido solicitado, el 14-I-1944; quedó señalada por el Consejo Aliado de Control como propiedad expropiada (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750), caducó el 1-I-1952 (Archivo OEPM, patente 164.389).

Con fecha 8-VII-1944 fue solicitada una nueva patente, en ella figuran como responsables técnicos Erich Haack y Walter Schmidt. Este método mejora la obtención, mediante hidrólisis, de sulfanil-ureas, a partir de sulfonil-cianamidas, mucho más económicas de obtener a nivel industrial. El

Los estudios sobre sulfonamidas realizados por el personal al servicio de la *Chemische Fabrik von Heyden AG* mostraron que resultaban más activos los uretanos del ácido sulfónico que las amidas de dicho ácido, puesto que estos nuevos compuestos presentan buena solubilidad, con lo que se consigue una buena absorción y posibilita su empleo en forma de solución para inyecciones. En nuestro país la empresa *Heyden* registró dos procedimientos de obtención de sulfonil-uretanos entre julio de 1942 y enero de 1944³³.

Ambas líneas se conjugan en la última patente española de la *Heyden AG*, solicitada el 24 de marzo de 1945, poco antes de finalizar la Segunda Guerra Mundial; en ella se describe un método de obtención de sulfonil-ureas a partir tanto de otras sulfonil-ureas como de sulfonil-uretanos³⁴.

La Chemische Fabrik Knoll AG, de Ludwigshafen del Rin

La *Chemische Fabrik Knoll AG* registró, en España, dos patentes de invención relacionadas con sulfamidas. La primera de ellas, solicitada el 18 de septiembre de 1941³⁵, describe un método, desarrollado por Kurt Kraft y Ferdinand Dengel, relativo a

procedimiento español se basa en uno anteriormente solicitado ante la Administración alemana el 18-IV-1944. La patente española fue concedida dos días después de haber sido presentada, el 10-VII-1944; caducó el 1-I-1950 (Archivo OEPM, patente 166.806); había sido señalada, como elemento sujeto a expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

³³ Estos sulfonil-uretanos se obtienen a partir de las sulfonil-amidas que se hacen reaccionar con ésteres del ácido cloro-carbónico. La patente española, solicitada el 3-VII-1942, se basa en un procedimiento alemán de 12-VII-1941; fue concedida el 4-III-1943, caducó el 1-I-1950 (Archivo OEPM, patente 157.762); quedó señalada como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

Una segunda patente fue introducida en España el 3-I-1944, en ella se emplean como materiales de partida las sulfonil-ureas (obtenidas en las dos primeras patentes y en el certificado de adición ya comentado), que se hacen reaccionar con alcohol (metanol, etanol), para generar sulfonil-uretano. La patente española fue concedida al día siguiente de haber sido solicitada, el 4-I-1944, y caducó el 1-I-1950 (Archivo OEPM, patente 158.450); fue señalada por el Consejo Aliado de Control como elemento sujeto a expropiación (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

³⁴ La patente española fue concedida el 21-X-1947, caducó el 1-I-1953 (Archivo OEPM, patente 169.354).

³⁵ La patente española recogía dos procedimientos presentados anteriormente en Alemania, con fechas 18-IX-1940 y 29-V-1941, respectivamente. La patente española fue concedida el 30-X-1942 (Archivo OEPM, patente 154.347); fue señalada como objeto de expropiación, por el Consejo Aliado de

la obtención de sales alcalinas de derivados de la 4-amino-benceno-sulfonamida con acción bactericida y bien tolerados por el organismo, aunque poco solubles en agua, lo que provocaba una concentración demasiado baja para ser empleadas como inyectables³⁶. Los trabajos posteriores de Phillipp Zutavern y Kurt Kraft motivaron una segunda patente, solicitada el 12 de mayo de 1943³⁷, mediante la que se obtienen sales de trietanolamina, también derivadas de la 4-amino-benceno-sulfonamida, cuya concentración en solución salina podía elevarse hasta el 75% y su pH ajustar hasta 5.5, lo que permite sean inyectadas sin provocar dolor ni irritación.

La casa J.D.Riedel- E de Haën AG, de Berlín

La empresa berlinesa *J.D.Riedel- E de Haën AG* solicitó en España, el 2 de febrero de 1942, una única patente de invención de un derivado de una sulfonamida, una benzol-sulfonil-acetamidina, de acuerdo con un procedimiento desarrollado por Albrecht Heymons³⁸.

Análisis de las patentes sulfonamidas registradas por las empresas alemanas en España

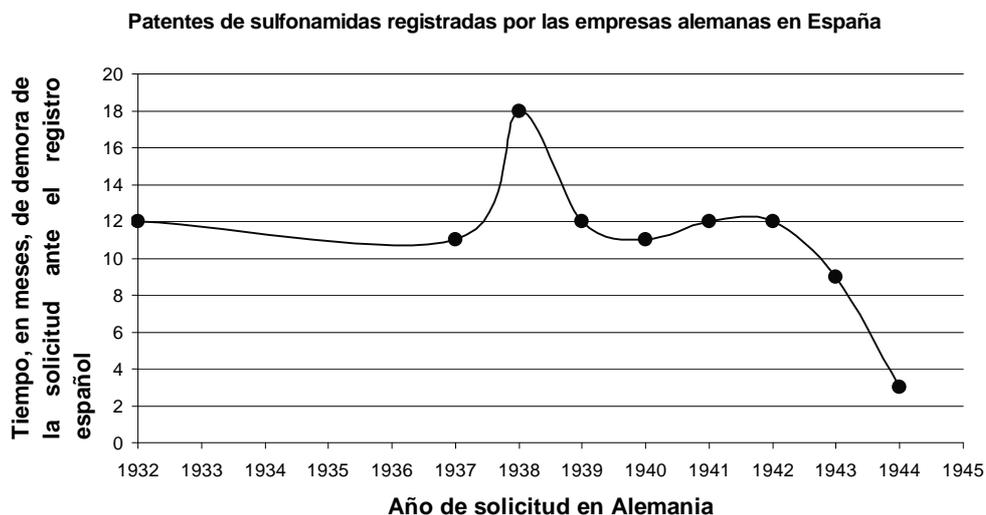
Control, en aplicación del Decreto-ley de 23 de abril de 1948 (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

³⁶ Los compuestos obtenidos por este método son el ácido 4-amino-benceno-sulfonil-amino-metano-sulfónico y su sal sódica (Archivo OEPM, patente 154.347); estas sales alcalinas figuran como solubles en agua en un 15%, pero su concentración era demasiado baja para emplearse como inyectables.

³⁷ La patente española recoge un procedimiento presentado anteriormente en Alemania, el 12-V-1942. La patente española fue concedida cinco meses después de ser presentado el expediente, el 21-X-1943 (Archivo OEPM, patente 161.487); fue señalada, por el Consejo Aliado de Control, como objeto sujeto a expropiación (Archivo OEPM, Libro de registro de patentes 149.501-149.750).

³⁸ Patente con prioridad procedente de la patente alemana número 109.153, de fecha 18-I-1941. La patente española fue concedida el 4-II-1943, a los dos días de haber sido solicitada; caducó el 1-I-1947. El método patentado se desarrolla partiendo de una benzol-sulfonamida sustituida en la posición *para* que, por actuación de éter imínico, conduce a la obtención de p-clorobenzol-sulfonil-acetamidina, p-acetil-amino-benzol-sulfonil-acetamidina o de p-nitro-benzolsulfonil-acetamidina en forma pura (Archivo OEPM, patente 155.890).

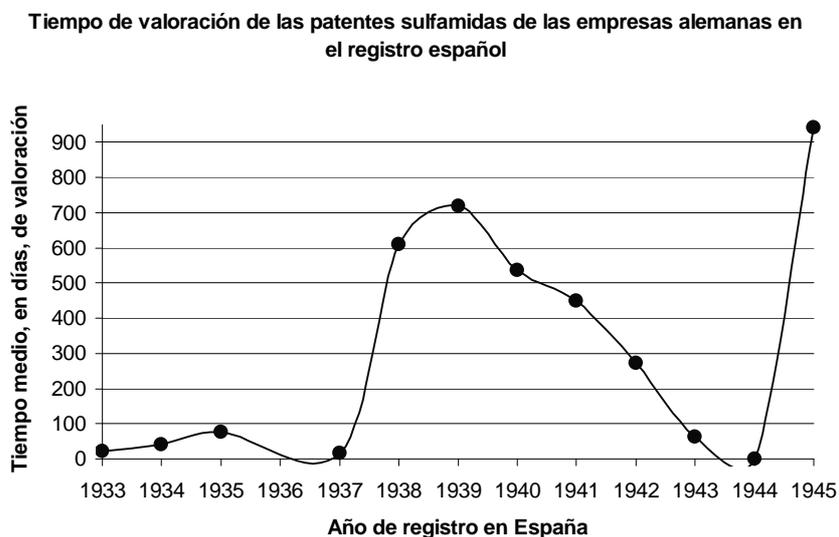
El promedio de tiempo que discurre entre la presentación de los expedientes de patentes relativos a sulfonamidas en Alemania y su solicitud de registro en España oscila en torno a los 13 meses³⁹.



El tiempo medio de valoración de los expedientes de sulfamidas durante los años del Gobierno español de la II República se encuentra por debajo de los 100 días, en torno a 80. Durante los años del conflicto bélico (1938-1939), el periodo de tramitación de los expedientes se dispara, superando los 700 días -más de dos años-. Con el regreso del Registro de la Propiedad Industrial a Madrid, en 1940, la demora permanece aún alta, debido al acúmulo de expedientes atrasados, ya que el Registro madrileño se hizo cargo, a partir de 1940, de los expedientes que, durante el periodo bélico habían sido tramitados en otras Delegaciones provinciales de Industria, las establecidas en Sevilla,

³⁹ Este promedio queda significativamente aumentado por un expediente, solicitado en Alemania en el año 1938, y que tardó 36 meses en ser presentado ante la Administración española (patente *Schering* 151.608). Tal retraso fue justificado porque, una vez terminado el conflicto bélico español, las empresas alemanas solicitaron acogerse a los beneficios que ofrecía la moratoria del Decreto de 3-V-1940 (BOE 29-V-1940), en la que se les permitía reivindicar el derecho de prioridad sobre las patentes que anteriormente habían sido solicitadas en otros países, preferentemente en Alemania; en este Decreto se reestablecen, en Madrid, los servicios públicos del Registro de la Propiedad Industrial. Esta moratoria sufrió dos nuevas ampliaciones, en un primer momento hasta el 31-III-1941, mediante Orden de 18-XII-1940 (BOE 31-XII-1940) y, finalmente, hasta el 30-VI-1941, según lo establecido en la Orden de 31-III-1941 (BOE 6-IV-1941).

Burgos, San Sebastián y Bilbao, principalmente. Este periodo de demora se normalizó en 1943, para entonces los plazos de concesión vuelven a fijarse en torno a los 60 días⁴⁰.



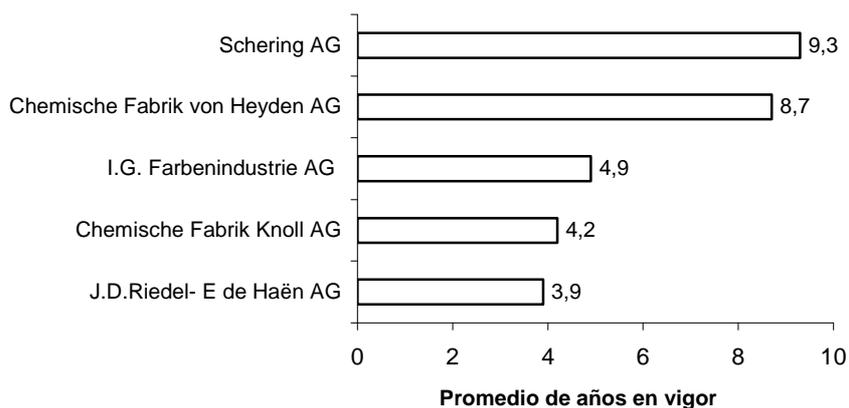
Un análisis global de la vigencia de las patentes de sulfamidas registradas por las empresas alemanas en España nos depara una media de 7.7 años. Las patentes que más tiempo permanecieron en vigor son las de la casa *Schering AG*, con una media de más de nueve años. Las patentes del coloso de la *I.G. Farben* permanecieron activas una media de siete años, siendo las más longevas las tres primeras solicitadas durante la II República, que permanecieron activas más de diez anualidades. Las dos patentes de la *Chemische Fabrik Knoll AG* y la única patente de la empresa berlinesa *J.D. Riedel-E de Haën* permanecieron en vigor solamente cuatro años, todas ellas fueron concedidas en los años 1942-1943, el final de la Segunda Guerra Mundial condicionó su caducidad.

Tras la conclusión de la Segunda Guerra Mundial, las empresas farmacéuticas alemanas solamente mantuvieron vivas aquellas patentes que les suponían un cierto interés económico. Este fue el caso de las patentes de sulfamidas derivadas de la pirimidina y del tiodiazol de la casa berlinesa *Schering AG*; cinco patentes de este tipo estuvieron vigentes entre dieciocho y veinte años. No es de extrañar puesto que este tipo

⁴⁰ Las cuatro patentes que se solicitaron en 1944 corresponden a la casa *Heyden* y son concedidas tras sólo dos días de examen, por lo que suponemos que, sobre ellas, se realizó una valoración mínima del expediente. La única patente de sulfamidas correspondiente al año 1945, también perteneciente a la empresa *Heyden*, no fue concedida hasta dos años después, en 1947, por ello la gráfica experimenta una espectacular subida; desconocemos los motivos por los que se demoró tanto la resolución de este último expediente.

de sulfamido-tiodiazoles fueron estimados rápidamente como tratamiento contra la tuberculosis, con resultados bastante buenos⁴¹, no en vano fueron considerados productos de elección hasta la generalización de los antibióticos⁴².

Patentes de sulfonamidas registradas por las empresas alemanas en España (1933-1945)



Conclusiones

Con anterioridad a la finalización de la II Gran Guerra, las empresas alemanas registraron en España 40 patentes de sulfonamidas, la gran mayoría de ellas bajo la propiedad de la firma berlinesa *Schering AG*. y, en menor medida, de la *Chemische Fabrik von Heyden AG* y del consorcio de la *I.G. Farben*, quien introdujo las patentes pioneras en este campo.

Las primeras patentes tratan de obtener compuestos de sulfonamidas en las que se introducen modificaciones en el grupo amino en posición *para* respecto al grupo sulfamido, con ánimo de hacerlas más solubles. Una vez descubierta que la actividad residía en la molécula de sulfanilamida, la *I.G. Farben* abandonó el uso de colorantes azo y se centró en las sulfanilamidas.

⁴¹ Las patentes españolas de la casa *Schering* 155.694 y 157.107 permanecieron vigentes en nuestro país hasta su fenecimiento; las patentes 152.973 y 150.966 estuvieron activas durante 19 anualidades y la patente 156.050 tuvo una vida de 18 años.

⁴² Cf. Robert BEHNISCH, Fritz MIETZSCH & Hans SCHMIDT. "Neue schwefelhaltige Chemotherapeutika". *Angewandte Chemie*, 60: 113-115. Berlín, 1948; Edouard RIST. *Les Symptômes de la tuberculose pulmonaire et de ses complications, Clinique, physiologie pathologique, thérapeutique*. Paris: Masson, 1949.

Los posteriores intentos de mejora trataron de introducir modificaciones en el grupo sulfamido con radicales acilo, grupos urea, tiourea y similares que aportaban una mejor solubilidad a las sales y que permitían ser administrados mediante el uso de inyectables. A este tipo de patentes, derivadas de la urea, inicialmente desarrolladas por la *I.G. Farben*, dedicaron buena parte de sus esfuerzos los investigadores de la *Chemische Fabrik von Heyden*.

Una nueva línea de investigación, llevada a cabo por la empresa *Schering AG*, con sulfamidas en las que en el grupo amino del radical se introduce un grupo pirimidínico o tiazólico, demostró que el compuesto resultante tenía actividad contra el bacilo responsable de la tuberculosis, por lo que fue ampliamente desarrollada.

Paralelamente a las investigaciones que se realizaban en la empresa *Schering*, los laboratorios *Knoll* y *Riedel* también trabajaron en la introducción de grupos orgánicos (acetamidina, trietanolamina) al grupo sulfamido para obtener sales de uso parenteral.

Los resultados de las investigaciones sobre sulfamidas son patentados, en España, por las propias empresas que los desarrollaron en Alemania, con un periodo de demora que ronda en torno a los doce meses; por su parte, la Administración española – salvo el periodo correspondiente a los años de la Guerra Civil- , tardó en torno a 80 días en acceder a concederles la protección solicitada. La vigencia de las patentes sobre sulfamidas registradas por las empresas alemanas en España nos depara una media en torno a los 8 años (7,7); la empresa *Schering AG* es la que tiene un promedio mayor de vigencia de sus patentes, ello se debe, especialmente, a la larga protección mantenida para los procedimientos de elaboración de sus compuestos sulfamido-tiodiazol y sulfamido-pirimidina, cinco de cuyas seis patentes permanecieron en vigor durante 18 y 20 años.

Anexo. Patentes sobre sulfamidas registradas por las empresas alemanas en España (1933-1945)

1. Patentes que incluyen modificaciones en el grupo amino –NH ₂					
<i>Patente española</i>	<i>Empresa</i>	<i>Solicitud alemana</i>	<i>Solicitud española</i>	<i>Concesión española</i>	<i>Caducada</i>
132970. Procedimiento para la obtención de combinaciones azo	I.G. Farben	23-12-1932	23-12-1933	13-01-1934	1-01-1946
135898. Primer certificado de adición patente 132970	I.G. Farben	---	17-10-1934	27-11-1934	1-01-1946
137629. Segundo certificado de adición patente 132970	I.G. Farben	---	20-03-1935	5-06-1935	1-01-1946
143555. Obtención de amidocombinaciones cíclicas del ácido aminosulfónico	I.G. Farben	---	30-03-1937	15-04-1937	---
145116. Obtención de compuestos cíclicos amídicos del ácido aminosulfónico	I.G. Farben	---	12-05-1938	19-12-1939	---
146261. Obtención de productos de condensación	I.G. Farben	3-11-1937	19-10-1938	11-07-1940	---
146658. Obtención de derivados del ácido benzolsulfónico	I.G. Farben	8-03-1938	4-03-1939	5-11-1940	1-01-1945
147802. Obtención de compuestos sulfonamídicos	I.G. Farben	27-01-1939	16-01-1940	13-03-1941	1-01-1947
2. Patentes que incluyen modificaciones en el grupo amino del sulfamido (SO ₂ -NH ₂)					
146561. Obtención de sulfamidas	Schering	2-02-1938	2-02-1939	11-10-1940	1-01-1946
146749. Obtención de la 4-amino-benzol-sulfonamida	I.G. Farben	25-03-1938	16-03-1939	23-10-1940	1-01-1948
151608. Primer certificado de adición patente 146561	Schering	2-02-1938	30-01-1941	28-05-1942	1-01-1944
162528. Segundo certificado de adición patente 146561	Schering	8-03-1943	29-07-1943	30-07-1943	1-01-1944
2.a. Sulfonamidas derivadas de la urea					
147371. Obtención de derivados del difenilsulfona	I.G. Farben	---	20-05-1939	14-04-1942	1-01-1946
149571. Obtención de derivados de sulfotas	Schering	27-05-1939	27-05-1940	27-11-1941	1-01-1946

150127. Obtención de sulfotas	Schering	11-08-1939	10-08-1940	5-03-1942	1-01-1950
150864. Obtención de N-sulfonilureas	Heyden	22-11-1939	13-11-1940	27-04-1942	1-01-1950
150883. Obtención de N-sulfonilureas	Heyden	15-12-1939	15-11-1940	6-05-1942	1-01-1953
150932. Obtención de derivados de sulfonas	Schering	20-11-1939	19-11-1940	12-08-1942	1-01-1946
150939. Primer certificado de adición patente 150833	Heyden	21-02-1940	21-11-1940	6-05-1942	1-01-1953
151452. Obtención de derivados de sulfonas	Schering	16-01-1940	14-01-1941	21-05-1942	1-01-1946
151824. Certificado de adición patente 151452	Schering	---	13-02-1941	9-06-1942	1-01-1946
152020. Certificado de adición patente 150127	Schering	---	4-03-1941	15-06-1942	1-01-1944
155012. Obtención de N-sulfonil-ureas y N-N'disulfonil-ureas	Heyden	---	13-11-1941	13-11-1942	1-01-1961
157762. Preparación de sulfoniluretanos aromáticos de núcleo sustituido	Heyden	12-07-1941	3-07-1942	4-03-1943	1-01-1950
158450. Obtención de un compuesto molecular de la sulfanilamida	Heyden	---	2-11-1942	18-03-1943	1-01-1950
158630. Segundo certificado de adición patente 150833	Heyden	19-11-1941	17-09-1942	24-03-1943	1-01-1953
164293. Obtención de sulfoniluretanos	Heyden	---	3-01-1944	4-01-1944	1-01-1950
164389. Fabricación de sulfonil-ureas	Heyden	---	13-01-1944	14-01-1944	1-01-1952
166806. Obtención de p-amino-bencen-sulfonilurea	Heyden	18-04-1944	8-07-1944	10-07-1944	1-01-1950
169354. Obtención de sulfonilureas	Heyden	---	24-03-1945	21-10-1947	1-01-1953
2.b. Sulfamidas derivadas de grupos heterocíclicos: pirimidina y tiodiazol					
150966. Obtención de derivados de sulfonamidas	Schering	23-11-1939	23-11-1940	30-04-1942	1-04-1961
152973. Primer certificado de adición patente 150966	Schering	---	26-05-1941	6-08-1942	1-04-1961
157107. Segundo certificado de adición patente 150966	Schering	23-05-1941	12-05-1942	18-02-1943	1-04-1961
155694. Obtención de derivados de sulfonamidas	Schering	22-01-1941	21-01-1942	15-12-1942	15-12-1962
156050. Segundo certificado de adición patente 150966	Schering	---	14-02-1942	21-01-1943	1-04-1961

161320. Obtención de derivados de sulfonamidas	Schering	21-05-1942	29-04-1943	26-05-1943	1-01-1946
2.c. Otros tipos de sustituciones en el grupo sulfamido					
154347. Fabricación de ácidos sulfónicos	Knoll AG	18-09-1940	18-09-1941	30-10-1942	1-01-1948
155890. Obtención de amidinas sustituidas por un resto sulfonílico	Riedel	18-01-1941	2-02-1942	4-02-1943	1-01-1947
158082. Obtención de un compuesto sulfónico	I.G. Farben	7-08-1941	30-07-1942	10-03-1943	1-01-1947
161487. Obtención de una sal soluble del ácido 4-amino-benceno-sulfonil-amino-metano-sulfónico	Knoll AG	12-05-1942	12-05-1943	21-10-1943	1-01-1947