

CERTIFICADO DE ADICION

CIBA Case 1738/4 + 5/E



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 146.488, presentada en 14 de enero de 1939, sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BENZOL-SULFAMIDICOS".

Solicitantes: GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL, domiciliados en Basilea, Suiza.

En la patente española nº 146.488 concedida a favor de la misma entidad que solicita el presente Certificado de Adición, se describe un procedimiento para la obtención de derivados benzolsulfamídicos que está caracterizado porque se transforman ácidos benzolsulfónicos, cuyo núcleo está sustituido en posición "p" por un grupo amino, o por un grupo susceptible de ser transformado en tal, respectivamente sus derivados, en forma de derivados reactivos de los ácidos, resultando aminobenzolsulfamidotiazoles.

- 5.
10. Ahora bien, se ha descubierto que se puede llegar, de una manera particularmente sencilla y fácil a los compuestos descritos en la patente principal, si se emplean según el procedimiento de dicha patente, al objeto de la reacción, como compuestos tiazólicos, ésteres del ácido amino, respectivamente halógenotiazolcarboxílico, haciendo
- 15.



reaccionar sobre los ésteres del ácido aminobenzolsulfamido-tiazolcarboxílico así obtenido, agentes saponificadores y descarboxiladores.

20. Los ésteres del ácido aminotiazol carboxílico, empleados como productos iniciales en el presente procedimiento, se pueden obtener fácilmente partiendo de ésteres ácidos acéticos halógenoformílicos, o bien de ésteres acetacéticos α -, respectivamente γ -halógenos, respectivamente sus α -alquilderivados, mediante reacción con tiourea.
25. Los ácidos benzolsulfónicos empleados en la reacción podrán transformarse de igual modo como en el procedimiento de la patente principal, en forma de derivados ácidos reactivos, por ejemplo en forma de sus halogenuros, anhídridos o ésteres, o también como tales, convenientemente en presencia
30. de agentes de condensación, como por ejemplo oxícloruro fosfórico o pentóxido fosfórico, con los ésteres del ácido aminotiazolcarboxílicos, o bien en forma de sus amidas con los ésteres del ácido halógenotiazolcarboxílico.

Ejemplo 1:

35. Se suspenden 184 partes de éster ácido acético aminotiazólico (obtenido por reacción de éster γ bromoacetacético con tiourea) en 1000 partes de agua, se introducen 233 partes de cloruro p-acetaminobenzol-sulfónico, y se
40. adiciona, agitando, durante tanto tiempo solución de sosa, hasta que ya no quede más sulfocloruro. Después se filtra y se lava con agua. El producto de condensación así
45. obtenido se saponifica con lejía de sosa cáustica diluida, calentando en el baño maría. Se acidula la solución todavía caliente, precipitándose el ácido acético p-aminobenzol-sulfamidotiazólico que se forma. Hirviendo en nitrobenzol se descarboxila el ácido. Al enfriar cristaliza el
- 2- \sqrt{p} -aminobenzol-sulfamido $\bar{\gamma}$ -4-metilo-tiazol que funde a 241-242°.

50. De un modo análogo se obtiene también el 2- \sqrt{p} -aminobenzolsulfamido $\bar{\gamma}$ -4-etilo-tiazol que funde a 149-150°, así



como tambien otros derivados alquiltiazólicos, partiendo de los correspondientes ésteres de ácidos grasos aminotiazólicos, como por ejemplo del éster de ácido 2-amintiazol-4-propiónico.

Este se obtiene por otra parte fácilmente mediante reacción

55. de éster α -metilo- γ -bromoacetacético con tiourea.
En forma perfectamente análoga se podrán tambien obtener derivados 4,5-dialquilo-tiazólicos, por ejemplo partiendo de éster 2-amino-5-etilo-tiazol-4-acético que se obtiene fácilmente de éster γ -bromobutirilacético, mediante
60. condensación con tiourea.

EJEMPLO 2:

Se mezclan agitando, 236 partes de sulfocloruro p-acetamino-benzólico con 186 partes de éster etílico del ácido 2-amino-4-metilo-tiazol-5-carboxílico en 500 partes de piridina, durante una hora sobre el baño maria. Después de verterlo en agua y remover el producto precipitado con ácido clorhídrico diluido, se separa por filtración y se lava con agua. De este modo se obtiene el éster etílico del ácido 2-(p-acetaminobenzolsulfamido)-4-metilo-tiazol-5-carboxílico con buen rendimiento. Funde a 257-258°.

- 65.
- 70.
- 75.

Hirviendo durante media hora 4 partes de éster con 15 partes de lejía de 2n-sosa cáustica, se saponifica. Después se neutraliza con ácido clorhídrico diluido. Al cabo de varias horas de reposo, se forma, bajo descarboxilación, directamente el 2-(p-aminobenzolsulfamido)-4-metilo-tiazol en forma pura. Funde a 241-242°.

Tambien puede realizarse la descarboxilación del ácido 2-(p-aminobenzolsulfamido)-4-metilotiazol-5-carboxílico, después de previo aislamiento y subsiguiente calentamiento, sin o tambien con un disolvente como por ejemplo con nitrobenzol.

- 80.

EJEMPLO 3:

A una solución de 186 partes de éster etílico del ácido 2-amino-tiazol-4-acético en 400 cm.cúb. de piridina seca, se introducen, en porciones y agitando, 236 partes

- 85.



- de cloruro del ácido acetil-sulfanílico. Se produce la solución con autocalentamiento. Después de calentar durante una hora en el baño maría, se introduce agitando la masa en agua fría, separándose primero el producto en forma aceitosa, solidificándose después de algun tiempo. De este modo se
90. obtiene el éster etílico de ácido 2-(p-acetamino-benzolsulfamido)-tiazol-4-acético, con rendimiento casi cuantitativo. Funde a 169°. (desde agua). Hirviendo durante un cuarto de hora 1 parte de éster con 3 partes de lejía de
95. sosa cáustica al 10%, se saponifica. Neutralizando con ácido, se obtiene así el ácido 2-(p-aminobenzolsulfamido)-tiazol-4-acético. Funde a 155-157° (desde agua). Hirviendo en nitrobenzol, se descarboxila el ácido y al enfriarse cristaliza directamente el 2-(p-aminobenzolsulfamido)-4-
100. metilo-tiazol. Funde a 241-242°.

EJEMPLO 4:

- 172 partes de éster etílico del ácido 2-aminotiazol-5-carboxílico (obtenido mediante reacción de éster cloroformil-acético con tiourea) se mezclan agitando, en 350 partes
105. de piridina seca, con 236 partes de cloruro del ácido acetil-sulfanílico. La condensación se efectúa con autocalentamiento. Después de calentar durante 1 hora en el baño maría, se introduce agitando la masa en agua fría y se separa por filtración el éster etílico del ácido 2-(p-acetaminobenzolsulfamido)-tiazol-5-carboxílico que se forma, lavando con
110. agua. Funde a 229° (desde agua).
- Calentando durante una hora una parte de éster con 4 partes de lejía de 2n-sosa cáustica sobre el baño maría, se saponifica y se precipita el ácido 2-(p-aminobenzolsulfamido)-
115. tiazol-5-carboxílico con ácido clorhídrico. Se descompone a 185°.
- Se descarboxila el ácido mediante fusión y se obtiene el 2-(p-amino-benzolsulfamido)-tiazol. Funde a 202-203°.
- También podrá conseguirse la descarboxilación del
120. ácido 2-(p-aminobenzolsulfamido)-tiazol-5-carboxílico,



mediante calentamiento algo largo en agua, o en un disolvente orgánico, como por ejemplo nitrobenzol.

N O T A

125. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una adición presentada en
130. Suiza con fecha 30 de abril de 1940, nº 57602, acciéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Certificado de Adición en España: "Mejoras introducidas
135. en el objeto de la patente principal nº 146.488 presentada en 14 de enero de 1939, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BENZOI-SULFAMIDICOS"; caracterizándose dichas mejoras porque se emplean como compuestos tiazólicos ésteres del ácido amino, respectivamente
140. halógenotiazolcarboxílico, haciendo reaccionar sobre los ésteres del ácido aminobenzolsulfamido-tiazolcarboxílico así obtenidos, agentes saponificadores y descarboxiladores.
145. "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cinco hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 28 de febrero de 1941.

GESSELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL.

Por Poder de J. GÓMEZ ACERO