

227094

227094

P.- 14.322

A 16.753

23 MAY 1956 Case 15476 LWR

Rehecha I



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 AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE 5-ACILIMINO- $\Delta^2$ -2,3,4-TIADIAZOLIN-2-SULFONAMIDAS-4-SUSTITUIDAS".

-----

Este invento se refiere a la preparación de nuevas sulfonamidas.

Las sulfonamidas han adquirido gran importancia en los últimos años con el descubrimiento de Clapp y Roblin (U.S. Patent No. 2.554.816) de que ciertas sulfonamidas heterocíclicas son agentes diuréticos convenientes





227094

do cefalorraquídeo, salvando la barrera sangre: cerebro y en los humores oculares a través de la barrera sangre: fluido ocular. Por esta razón son superiores a otros compuestos conocidos de este tipo en el tratamiento del glaucoma y de la epilepsia.

De acuerdo con el invento, estas nuevas sulfonamidas se preparan por reacción de una 5-acilimino-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina 4-sustituida, con cloro, obteniendo el correspondiente cloruro de sulfonil y reaccionando entonces dicho derivado con amoniaco, obteniéndose una sulfonamida que tiene la fórmula general I. La cloración puede efectuarse pasando corriente de cloro gaseoso a través de una suspensión o solución del material de partida en un ácido acuoso. Se prefiere esto último puesto que hace posible al operador determinar rápidamente el punto en que la reacción es completa, por un cambio de color de incoloro a amarillo, mientras que este punto es difícil de determinar cuando se emplea una suspensión. Sin embargo, debe advertirse que cualquiera de las formas es apropiada y puede emplearse con las mismas ventajas. El cloruro de sulfonilo resultante se convierte entonces en la correspondiente sulfonamida por tratamiento con amoniaco, en forma de amoniaco líquido o hidróxido amónico, dilución con agua, filtración y acidificación de la solución con un ácido mineral como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

El medio preferido para la cloración del material de partida es una solución acuosa de ácido acético al 10%,



227094

5 en la que los materiales de partida son completamente solubles. Si se emplea una concentración superior, como por ejemplo una solución al 33%, los materiales de partida no se disuelven y resulta una suspensión. Según se  
10 indicó antes, es preferible el empleo de soluciones del material de partida a causa de su fácil manipulación. Otros medios igualmente útiles, son el ácido bromhídrico y ácido clorhídrico así como los ácidos grasos inferiores como el fórmico, propiónico o butírico. Los ácidos minerales como el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico son también útiles con este objeto.

15 Los productos de partida empleados en este invento, esto es, las 5-acilimino-2-bencilmercapto-<sup>2</sup>-1,3,3-tiadiazolinas, 4-sustituidas pueden prepararse por alcoholación de los correspondientes 2-acilamino-5-bencilmercapto-1,3,4,-tiadiazoles con un halogenuro de alquilo en condiciones de reacción apropiadas. El yoduro de metilo y el bromuro de bencilo son ejemplos de agentes de alcoholación que pueden utilizarse. La reacción se lleva  
20 a cabo preferentemente en presencia de un alcoxido sódico, como el metoxido sódico.

25 La utilidad del presente invento se aclara mediante los ejemplos siguientes. Todas las partes son en peso a menos que se especifique otra cosa.

EJEMPLO I

Una suspensión de 6 partes en peso de 5-acetilimino-4-metil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ el,3,4-tiadia-



227094

5 zolina en 180 partes en volumen de ácido acético acuoso al 33% se cloró a 5°C. durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se secó, y se añadió en porciones a 100 partes en volumen de amoniaco líquido. El amoniaco se separó con una corriente de nitrógeno seco. El sólido residual se disolvió parcialmente en 10 partes en volumen de agua, se filtró y se aciduló, dando la 5-acetilimino-4-metil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolin-2-sulfonamida. El producto se purificó por dos recristalizaciones desde agua caliente.

10

#### EJEMPLO II

15 Una muestra de 1,18 partes en peso de 5-acetilimino-4-bencil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina se puso en suspensión en 30 partes en volumen de ácido acético al 33% y la mezcla se cloró a 5°C durante 30 minutos. El derivado, cloruro de sulfonilo sódico, se separó por filtración, se lavó con agua y se disolvió en 50 partes en volumen de éter. Esta solución se secó y se añadió a unas 10 partes en volumen de amoniaco líquido.

20 El exceso de amoniaco y el disolvente se separaron por destilación y el residuo se redisolvió en agua fría. Acidulando esta solución precipitó la 5-acetilimino-4-bencil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina-2-sulfonamida bruta como sólido incoloro. El producto se purificó por cristalización dos veces desde etanol al 50% y a continuación desde

25 una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

#### EJEMPLO III

Una suspensión de seis partes de peso de 5-acetilimino-4-etil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadia-



227094

5 zolina en 180 partes en volumen de ácido acético acuoso al 33% se cloró a 5°C durante 30 minutos. El sólido se preparó por filtración, se secó y se añadió en porciones a 100 partes en volumen de amoniaco líquido. El amoniaco se separó con una corriente de nitrógeno seco. El sólido residual se disolvió parcialmente en 10 partes en volumen de agua, se filtró y se aciduló, dando la 5-acetilimino-4-etil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamida. El producto se purificó por dos recristalizaciones desde agua caliente.

10

EJEMPLO IV

15 Una muestra de 1,18 partes en peso de 5-propionilimino-4-metil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina se puso en suspensión en 30 partes en volumen de ácido acético al 33% y la mezcla se cloró a 5°C durante 30 minutos. El cloruro de sulfonilo sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se disolvió en 50 partes en volumen de éter. Esta solución se secó y se añadió a unas 10 partes en volumen de amoniaco líquido. El exceso de amoniaco y disolvente se separaron por destilación y el residuo se redisolvió en  
20 agua fría. Acidulando esta solución precipitó la 5-propionilimino-4-metil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamida bruta en forma de sólido incoloro. El producto se purificó por cristalización dos veces desde etanol al 50% y después desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

25

EJEMPLO V

Una suspensión de 6 partes en peso de 5-propioni-



227094

limino-etil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina en 180 partes en volumen de ácido acético acuoso al 33% se cloró a 5°C durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se secó y se añadió en porciones a 100 partes en volumen de amoniaco líquido. El amoniaco se separó por una corriente de nitrógeno seco. El sólido residual se disolvió parcialmente en 10 partes en volumen de agua, se filtró, y se aciduló, dando la 5-propinilimino-4-etil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina-2-sulfonamida. El producto se purificó por dos 5 10 recristalizaciones desde agua caliente.

EJEMPLO VI

14 partes en peso de 5-acetilimino-4-metil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina se disolvió en una solución que contenía 150 partes en volumen de ácido acético 15 glacial y 50 partes en volumen de agua. La mezcla se cloró durante 10 minutos a 10°C-15°C con cloro gaseoso hasta que la solución incolora pasa a un color amarillo permanente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 100 partes en 20 volumen de agua y 100 partes en peso de hielo. Se depositó inmediatamente un sólido blanco que se separó por filtración. El ácido seco se añadió a 75 partes en volumen de amoniaco líquido y el exceso se evaporó con nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 100 partes en volumen de agua dando una solución oscura que, acidulando con ácido clorhídrico, produce la 5-acetilimino-4-metil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina-2-sulfonamida sólida, que se separó por filtración 25 y se secó.



EJEMPLO VII

227094

5 Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejem-  
plo VI, puede disolverse 5-acetilimino-4-bencil-2-bencil-  
mercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina en una solución al 10% de  
ácido acético y clorarse la mezcla durante 10 minutos a  
10 El sólido blanco que se deposita se separa por filtración.  
El sólido seco se añade a 75 partes de volumen de amoníaco  
líquido y el exceso se evapora bajo nitrógeno. La dilución  
con 100 partes de volumen de agua deja una solución turbia  
que, al adicionarse con ácido clorhídrico da 5-acetilimino-  
4-bencil-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfona-  
15 mida, que se filtró y se secó.

Los compuestos relacionados a continuación pueden  
prepararse siguiendo el procedimiento descrito en el ejem-  
plo 1, empleando como material de partida la 5-acetilimino-  
2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolina 4-sustituida apro-  
20 piada:

- 5-formilimino-4-metil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiazolín-2-sulfonamida  
5-butylimino-2-metil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamida  
5-butilimino-4-bencil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamida  
25 5-acetilamino-4-p-nitrobencil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sul-  
fonamida.  
5-acetilimino-4-butil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamida.  
5-propionilimino-4-butil- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamida



227094

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos, el 4 de Marzo de 1.955, bajo el número 492.297, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A  
.....

15

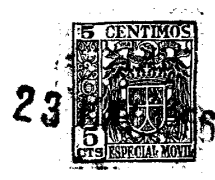
Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1º.- Un método de preparación de 5-acilimino- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamidas 4-sustituídas, que tienen la fórmula general, caracterizado por hacer reaccionar una 5-acilimino-2-bencilmercapto- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolína 4-sustituída con cloro para obtener el correspondiente derivado cloruro de sulfonilo y hacer reaccionar luego el citado derivado con amoníaco, para obtener una sulfonamida que tenga la fórmula general I.

25

2º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la cloración se efectua



227094

pasando cloro gaseoso a través de una suspensión o solución de la citada tiadiazolina en un ácido acuoso.

3º.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que se emplea una solución acuosa de ácido acético al 10%.

4º.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que las citadas tiadiazolinas se preparan por alcoholación de los correspondientes 2-acilamino-5-bencilmercapto-1,3,4-tiadiazoles.

5º.- Un método de preparación de 5-acilimino- $\Delta^2$ -1,3,4-tiadiazolín-2-sulfonamidas 4-sustituidas.

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

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 MAY. 1956

P.A.  
Alberto de Elzaburu  
*Alberto de Elzaburu*