

227095

227095



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

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 DE PREPARACION DE 1,3,4-TIADIAZOL-5-SULFONAMIDAS 2-(N-ACIL-N-AMINO SUSTITUIDAS)».



Esta invención se refiere a una nueva serie de sulfonamidas y a los métodos para su preparación.

La utilidad de las drogas de sulfonamida ha sido ampliada recientemente por el descubrimiento de Glapp



227095

y Roblin (patente americana núm. 2.554.816) de que ciertas sulfonamidas heterocíclicas son agentes diuréticos convenientes debido a su facultad de inhibir la anhidrasa carbónica. Este enzima cataliza la transformación del anhidrido carbónico y el agua en ácido carbónico, el cual se ioniza luego para formar el ión hidrógeno y el ión bicarbonato. Los iones hidrógeno formados de esta manera reemplazan el sodio en los amortiguadores de bicarbonato y de fosfato existentes por naturaleza en el organismo. Esto ocasiona la conservación de sodio en los canalículos renales y economiza así base fijada.

En ciertos estados patológicos, tal como en el fallo congestivo del corazón, existe una retención excesiva de iones sodio y de agua en el organismo que produce una acumulación anormal de fluidos conocida comunmente por edema. En tales estados, la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica impide la excreción renal de iones hidrógeno y aumenta la excreción renal de iones sodio, aliviando así el edema.

Los compuestos heterocíclicos de Clapp y Roblin, especialmente las 1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamidas sustituidas en 2, son capaces de inhibir la actividad de la anhidrasa carbónica y son útiles en el tratamiento de los estados patológicos asociados con la retención de fluidos. A este respecto, el compuesto 2-acetilamino-1,3,3-tiadiazol-5-sulfonamida, existente en el comercio con la marca registrada de "Diamox", es particularmente interesan-



227035

co. Como ejemplos de sustituyentes alquilo inferior adecuados pueden citarse los que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, isobutilo; pentilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Sustituyentes aralquilo adecuados son el bencilo, α -fenetilo, β -fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo y tolilmetilo. Ejemplos de los radicales arilo son el fenilo y el fenilo sustituido, siendo sustituyentes apropiados en el anillo fenilo -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, los radicales alquilo inferiores que contengan de 1 a 5 átomos de carbono, los grupos alcoxi tales como -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OC₄H₉, -OC₅H₁₁, los grupos R-C(=O)-NH- en los que R es un radical alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos poseen propiedades farmacológicas extraordinarias. Tienen una penetración superior en el cerebro y en el ojo y duran más en el organismo que los compuestos de estructura química afin. Cuando se administran por vía oral, son capaces de aliviar los síntomas asociados con el glaucoma y la epilepsia con efectos secundarios y manifestaciones tóxicas mínimos.

Un método preferido para la preparación de los compuestos de esta invención es un proceso en dos fases que comprende la cloración del 5-mercapto-1,3,4-tiazol-2-(N-acil-N-amino sustituido) seguida por amidación del derivado cloruro de sulfonilo resultante para obtener el producto deseado. El material de partida se



AR 1958

207095

pone en suspensión en una solución ácida acuosa y se hace pasar el gas cloro por ella. El derivado cloruro de sulfonilo intermedio, separado por filtración o extracción en un disolvente adecuado, preferiblemente éter, se trata luego con amoniaco para producir la sulfonamida deseada.

La operación de cloración se realiza durante un período de tiempo suficiente para permitir que la reacción sea completa, siendo un exceso de cloro en la mezcla de reacción una indicación adecuada de tal transformación. Una solución acuosa de ácido acético es preferible como medio de reacción para el derivado mercapto, si bien otros ácidos grasos, tales como fórmico, propiónico o butírico, o ácidos minerales diluidos tales como clorhídrico, sulfúrico o fosfórico se pueden emplear con resultados igualmente satisfactorios. La temperatura preferida durante la cloración es de -10°C . a 25°C .

El derivado cloruro de sulfonilo se transforma preferiblemente en la sulfonamida correspondiente por tratamiento con un exceso de amoniaco en forma de amoniaco líquido o de hidróxido amónico líquido. Después de un período de unos 15 minutos a unas 2 horas, el exceso de amoniaco se quita por evaporación y el producto final se separa, se purifica y se cristaliza.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la invención. Todas las partes se expresan en peso, a menos que se indique otra cosa.



227095

EJEMPLO I

Se hizo una papilla con 31,4 partes en peso de 4-fenil-tiosemicarbazida y 300 partes en volumen de alcohol etílico. Luego se añadieron 12,4 partes en peso de hidróxido potásico al 85% y 12 partes en volúmen de agua. Resultó una solución clara. Después se añadieron 14,5 partes en volumen de disulfuro de carbono y la mezola se sometió a reflujo durante un período de unas 12 horas. Se concentró la solución alcohólica, el residuo se recogió en un pequeño volumen de agua y se acidificó con ácido clorhídrico. El precipitado de 2-fenilamino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol se separó por filtración (punto de fusión, 220°C.). Una cantidad de 2,04 partes en peso de este compuesto en 5 partes en volumen de anhídrido acético que contenía 0,12 partes en volumen de ácido sulfúrico se calentaron en un baño de vapor durante un período de unas 2 horas. Se añadieron 10 partes en volumen de agua y la mezola se reflujo durante unos 5 minutos. El 2-(N-acetil-N-fenilamino)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol)sólido se separó por filtración. Una cantidad de 2,5 partes en peso de este compuesto se puso en suspensión en 30 partes en volumen de ácido acético al 33% y luego se burbujeó cloro a través de la mezola agitando y enfriando durante 1 hora. El cloruro de 2-(N-acetil-N-fenilaminol)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonilo intermedio soluble formado de esta manera se separó por filtración, se lavó con agua y se recristalizó de éter etílico.

Una cantidad de 2,4 partes en peso de este pro-



227095

ducto intermedio se añadió a 10 partes en volumen de amoniac
líquido. El exceso de amoniac se separó por destilación y el residuo incoloro se redisolvió en 125 partes en volumen de agua de hielo. La acidificación de esta solución precipitó el producto 2-(N-acetil-N-fenil-amino)-
5 1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida que se purificó por cristalización de 150 partes en volumen de etanol al 90% seguida de recristalización de 200 partes en volumen de etanol absoluto. El producto, que representa un rendimiento del
10 57%, tenía un punto de fusión de 236°C. a 237°C.

EJEMPLO II

Se oxidizó una cantidad de metil-tiosemicarbazida en presencia, de hidróxido potásico alcohólico, disulfuro de carbono y agua, de acuerdo con el proceso expuesto
15 en el Ejemplo I, para obtener 2-metil-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol sólido que se separó por filtración.

Una muestra de 18,6 partes en peso de este producto se puso en suspensión en 300 partes en volumen de ácido acético al 33% y luego se burbujeó cloro a través de
20 la mezcla agitando y enfriando durante 1 hora. El cloruro de 2-(N-acetil-N-metilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonilo insoluble formado de esta manera se separó después por filtración, se lavó con agua y se recristalizó desde mezcla de cloruro de etileno y éter de petróleo en forma de
25 placas incoloras.

Una muestra de 16 partes en peso del cloruro de sulfonilo anterior se añadió en porciones a unas 50



1956

227095

partes en volumen de amoniaco líquido. El exceso de amoniaco se separó por destilación y el residuo incoloro se re-disolvió en 125 partes en volumen de agua de hielo. La acidificación de esta solución precipitó el producto 2-(N-acetil-N-metilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida en forma de un sólido incoloro. Este producto se separó por filtración, se lavó con agua y se reor cristalizó de 500 partes en volumen de agua caliente; punto de fusión 216°C. a 217°C.

EJEMPLO III

Se ciclizó una cantidad de etil-tiosemicarbazida en presencia de hidróxido potásico alcohólico, disulfuro de carbono y agua de acuerdo con el proceso expuesto en el Ejemplo I para obtener 2-etil-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. A una cantidad de este compuesto se añadió luego anhídrido acético acidificado con ácido sulfúrico y la mezola se trató como se indica en el Ejemplo I para obtener el 2-(N-acetil-N-etilamino)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol sólido para que se separó por filtración.

Una muestra de 6,1 partes en peso de este producto se puso en suspensión en 150 partes en volumen de ácido acético al 33% y se trató con cloro como en el Ejemplo I. El derivado, cloruro de sulfonilo, insoluble, se separó por filtración, se lavó con agua y se reor cristalizó de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo. Una muestra de 5,6 partes en peso del cloruro de 2-(N-Acetil-N-etil-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonilo se añadió luego en porciones a unas 25 partes en volumen de



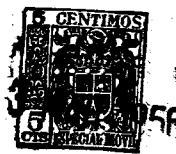
227095

amoniaco líquido y el exceso de amoniaco se separó por destilación. El residuo se redisolvió en 100 partes en volumen de agua fría y el producto se precipitó por acidificación con ácido clorhídrico. La recristalización de 5 600 partes en volumen de agua caliente dió el producto 2-(N-acetil-N-etilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida en forma de cristales incoloros de punto de fusión 231°C a 232°C.

EJEMPLO IV

10 Se ciclizó una cantidad de n-butil-tiosemi-carbazida en presencia de hidróxido potásico alcohólico, disulfuro de carbono y agua, de acuerdo con el proceso expuesto en el Ejemplo I, para obtener 2-n-butilamino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. A una cantidad de este compues 15 to se añadió luego anhídrido acético acidificado con ácido sulfúrico y la mezcla se trató como se describe en el Ejemplo I para obtener el 2-(N-acetil-N-n-butilamino)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol sólido que se separó por filtra 20 ción.

Una muestra de 2,3 partes en peso de este producto se trató con cloro como se describe en el Ejem 25 plo I. El cloruro de sulfonilo intermedio se obtuvo en forma de un aceite que se recogió en éter, se secó y se añadió directamente a amoniaco líquido. Después de quitar el exceso de amoniaco y de disolvente, el residuo se re- disolvió en agua fría como se expone en el Ejemplo I y la solución se acidificó para precipitar el producto cru



227395

do 2-(N-acetil-N-n-butylamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida. La cristalización de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo proporcionó el producto puro; punto de fusión, 169°C. a 170°C.

5

EJEMPLO V

Se cicliza una cantidad de metil-tiosemicarbazida para pasar a 2-metilamino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. (Ejemplos I y II). A una cantidad de este compuesto se añadió luego anhídrido propiónico acidificado con ácido sulfúrico y la mezcla se trató como se describe en el Ejemplo I para obtener el 2-(N-metil-N-propionil-amino)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol sólido.

10

Una muestra de 2,6 partes en peso de este producto se puso luego en suspensión en 60 partes en volumen de ácido acético al 33% y se trató con cloro como se expone en el Ejemplo I. El derivado de cloruro de sulfonilo sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se redisolvió en una mezcla de acetato de etilo (40 partes en volumen) y éter de petróleo (200 partes en volumen). Después de secar esta solución, se añadieron 10 a 15 partes en volumen de amoníaco líquido para ocasionar la precipitación de un sólido blanco. Este sólido se separó y se redisolvió en agua. Por acidificación de esta solución, precipitó la 2-(N-metil-N-propionil-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida aruda. Esta se purificó por cristalización de 150 partes de agua caliente seguida de recristalización de dos porciones de 50 partes en volumen de etanol

15

20

25



3

227085

absoluto; punto de fusión, 204°C. a 205°C.

Los compuestos que figuran en la lista siguiente se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos precedentes. La tiosemicarbazida apropiada se cicliza para pasar al correspondiente amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol sustituido en 2 el cual se acila luego para dar el 2-N-acil-N-sustituido amino)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol correspondiente. La sulfonamida se obtiene tratando el mercapto-derivado con cloro y amidando después el derivado de cloruro de sulfonilo intermedio resultante.

- 2-(N-acetil-N-metilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-propionil-N-metilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-butiril-N-metilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 15 2-(N-isobutiril-N-metilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-acetil-N-butiramino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-propionil-N-butiramino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-propionil-N-etilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-propionil-N-propilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 20 2-(N-amil-N-butirilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-benzoil-N-fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-n-butiril-N-p-clorofenilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 25 2-(N-hexanoil-N- β -fenetilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida
- 2-(N-p-acetilaminofenil-N-n-butirilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida

227095



2-(N-hexil-N-p-nitrobenzoilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfon-
amida

2-(N-etil-N-m-nitrobenzoilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfon-
amida

5 2-(N-acetil-N-m-nitrofenilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-sulfon-
amida

2-(N-o-clorobenzoil-N-tolilmetilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-
sulfonamida

10 2-(N-nonil-N-o-acetaminobenzoilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-
sulfonamida

2-(N-m-nitrobenzoil-N-~~o~~ sfenetilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-
sulfonamida

2-(N-2,3-diclorobencil-N-fenacetilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-
sulfonamida

15 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 4 de
Marzo de 1955, bajo el número 492.296, se acoge a los bene-
ficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Pro-
piedad Industrial.

—
N O T A
—

20

Los puntos de invención, propia y nueva, que

3 M



227095

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

1.^a.- Un método de preparación de 1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamidas 2-(N-acil-N-amino sustituidas) que
5 tienen la fórmula general I, que consiste en hacer reaccionar un 2-(N-acil-N-amino sustituido)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol correspondiente con cloro y haciendo reaccionar luego el cloruro de sulfonilo resultante con amoniaco.

2.^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual un 2-(N-acil-N-alquilamino inferior)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol se hace reaccionar con cloro.
10

3.^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un 2-(N-acil-N-aralquilamino monocíclico)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol se hace reaccionar con cloro.
15

4.^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual un 2-(N-acil-N-arilamino monocíclico)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol se hace reaccionar con cloro.

5.^a.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el tiadiazol reaccionante se pone en suspensión en una solución ácida acuosa y se hace pasar por esta solución gas cloro.
20

6.^a.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la cloración se efectúa a una temperatura de -10°C a 25°C.
25

7.^a.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual la reacción de ami-



227095

nación se efectúa tratando el cloruro de sulfonilo con un exceso de amoniaco líquido o de hidróxido amónico.

82.- Un método de preparación de 1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamidas 2-(N-Acil-N-amino sustituidas).

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

La presente Memoria consta de tres hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, - 3 MAR. 1956

P.A.
Alberto de Elzaburo
Alberto de Elzaburo