

P.- 39.444

S 5438-f.9942-217/6/km

358278

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SPOFA SPOJENÉ PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU VÝROBU

entidad / ~~de nacionalidad~~ checoslovaca

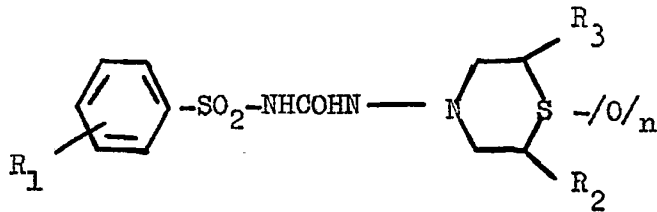
con domicilio en Husinecká lla, Praga-Zižkov, Checoslova -  
quia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N<sub>1</sub>-  
BENCENO-SULFONIL-N<sub>2</sub>-(1,4-TIAZANO)-UREAS"  
(Clase Internacional G07c G07d)



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas  $N_1$ -bencenosulfonil- $N_2$ -(1,4-tiazano)-ureas de la fórmula general I

5



/I/

10

en que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente bromo o cloro, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo amino,  $R_2$  y  $R_3$ , iguales o distintos, significan un átomo de hidrógeno y/o un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, y  $n$  significa un número entero de 0 a 2.

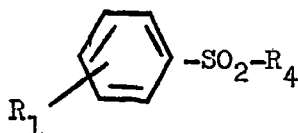
15

Los compuestos de la fórmula general I producen en animales de ensayo, después de administración peroral, una disminución notable del nivel de azúcar en la sangre. A diferencia de otros agentes conocidos con actividad hipoglucémica, algunas de las nuevas sustancias poseen una acción considerablemente duradera y muy baja toxicidad, por lo cual son aplicables en calidad de antidiabéticos perorales.

20

25

En el procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, de acuerdo con el presente invento, se procede condensando un compuesto de la fórmula general II

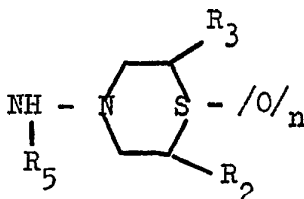


II

30



en que  $R_1$  significa lo mismo que en la fórmula I o un radical transformable en el grupo amino, especialmente un grupo acetamido o nitro, y  $R_4$  significa un grupo  $-NH_2-$ ,  $-NCO-$ ,  $-NHCOOCH_3-$  o  $-NHCOOC_2H_5-$ , con un compuesto de la fórmula general III



III

en que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  significan lo mismo que en la fórmula I, y  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-COOCH_3-$  ó  $-COOC_2H_5-$ , después de lo cual se oxida eventualmente al producto obtenido, en el caso en que  $n$  signifique cero.

En la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, se pueden obtener los compuestos de la fórmula general I de diversas maneras, según el carácter de los componentes de partida:

a) por reacción del correspondiente isocianato de benceno-sulfonilo ( fórmula II,  $R_1$  significa lo mismo que en la fórmula I,  $R_4$  significa el grupo  $-NCO-$ ) con 4-amino-1,4-tiazano (fórmula III,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  significan lo mismo que en la fórmula I,  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno). Como en este caso la reacción tiene un desarrollo exotérmico, es conveniente realizarla en presencia de un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo dietiléter, dioxano, acetonitrilo y similares, añadiendo gota a gota, bajo enfriamiento, una solución del isocianato de benceno-sulfonilo necesario a una solución de 4-amino-1,4-tiazano.



El producto resultante se separa por si mismo desde la mezcla de reacción o (es) aislado por evaporación del disolvente;

- 5 b) Por reacción de éster metílico o etílico del ácido bencenosulfonilcarbámico ( fórmula II,  $R_1$  significa lo mismo que en la fórmula I,  $R_4$  significa un grupo  $-NHCOOCH_3-$  ó  $-NHCOOC_2H_5-$ ) con 4-amino-1,4-tiazano (fórmula III,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  significan lo mismo que en la fórmula I,  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno). En este caso, la condensación transcurre mucho más lentamente y generalmente es necesario acelerar su transcurso por caldeo de ambos componentes en un disolvente orgánico apropiado, tal como metanol, etanol, etc. El producto resultante se separa usualmente ya en caliente desde el medio de reacción;
- 10
- 15 c) en ciertos casos hay grandes ventajas en realizar la condensación de bencenosulfonamida ( fórmula II,  $R_1$  significa lo mismo que en la fórmula I o un radical transformable en el grupo amino, especialmente un grupo acetamido o nitro,  $R_4$  significa un grupo  $-NH_2-$ ), con N-(1,4-tiazano) uretano (fórmula III,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  significan lo mismo que en la fórmula I,  $R_5$  significa un grupo  $-COOCH_3-$  o un grupo  $-COOC_2H_5-$ ), que se conduce de la mejor manera también en metanol o en etanol, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. La separación del producto resultante se realiza enfriando la mezcla de reacción. Esta alternativa es apropiada especialmente para la síntesis de  $N_1$ -(para-aminobencenosulfonil)- $N_2$ -(1,4-tiazano)-urea, ya que en este caso se parte de la para-acetamidobencenosulfonamida fácilmente disponible. El compuesto resultante de para-acetamidobencenosulfonilo ( fórmula
- 20
- 25
- 30



23 00

I,  $R_1$  significa el grupo acetamido) es saponificado finalmente de manera usual para formar el producto final ( fórmula I,  $R_1$  significa el grupo amino).

5 Se como material de partida se utiliza el compuesto de nitrobenzenosulfonilo (fórmula II,  $R_1$  significa el grupo nitro), entonces se reduce la  $N_1$ -(nitrobenzenosulfonil)- $N_2$ -(1,4-tiazano)-urea resultante de una manera de por si conocida con agentes usuales, por ejemplo por hidrogenación catalítica o con hierro en medio ácido, para  
10 formar el correspondiente derivado amínico ( fórmula I,  $R_1$  significa el grupo amino).

En el caso en que se quiera obtener un derivado de la fórmula general I en el que  $n$  significa 1 ó 2, se oxidan compuestos de la fórmula I, en que  $n$  es igual a  
15 cero, con agentes de oxidación apropiados, por ejemplo con peróxido de hidrógeno, perácidos y similares; también se pueden utilizar ya en las reacciones según los métodos a) ó b) los compuestos de la fórmula III, en que  $n$  significa 1 ó 2.

20

#### EJEMPLOS

1.- A una solución de 11,8 g de 4-amino-1,4-tiazano en 150 ml de éter anhidro, se añade gota a gota, en el  
25 espacio de 0,5 horas bajo agitación y refrigeración exterior, de manera que la temperatura no pasa de 0°C, una solución de 20,5 g de isocianato de benzenosulfonilo en 150 ml de éter anhidro. A continuación, se sigue agitando durante una hora, se separa éter por evaporación y se recristaliza el residuo a partir de etanol. La  $N_1$ -benzenosulfo-  
30

23 00



nil- $N_2$ -(1,4-tiazano) urea obtenida funde a 206-209°C.

5 2.- A una solución de 13,2 g de 4-amino-2-metil-1,4-tiazano en 150 ml de éter anhidro se añade gota a gota una solución de 20,5 g de isocianato de bencenosulfonilo en 150 ml de éter anhidro. Por refrigeración exterior se mantiene por debajo de 0°C la temperatura de la mezcla de reacción. A continuación, se sigue agitando durante una hora a la misma temperatura. Por separación por evaporación del éter y por recristalización del residuo a partir de etanol se obtiene  $N_1$ -bencenosulfonil- $N_2$ -(2-metil-1,4-tiazano)-urea con p. de f. 182-185°C.

10 3.- Una mezcla de 24,3 g de éster etílico del ácido para-toluenosulfonilcarbámico y 23,5 g de 4-amino-1,4-tiazano en 150 ml de etanol es calentada durante 3 horas hasta ebullición bajo reflujo. Se filtra con succión la  $N_1$ -(para-toluenosulfonil)- $N_2$ -(1,4-tiazano)-urea que se separa de la mezcla de reacción después de enfriar, y se recristaliza a partir de etanol. Esta sustancia funde a 210-212°C.

15 4.- Se calienta durante 4 horas hasta ebullición bajo reflujo una solución de 26,3 g de éster etílico del ácido para-clorobenceno sulfonil carbámico y 23,5 g de 4-amino-1,4-tiazano en 100 ml de etanol. Por enfriamiento se separa desde la mezcla de reacción de  $N_1$ -(para-clorobencenosulfonil)- $N_2$ -(1,4-tiazano)-urea cruda, que se purifica por recristalización a partir de etanol. Esta funde entonces a 222-224°C.

20 5.- Una mezcla de 27,4 g de éster etílico del ácido para-nitrobencenosulfonilcarbámico y 26,4 g de 4-amino-2-metil-1,4-tiazano en 150 ml de etanol es calentada

30



durante 2 horas hasta ebullición bajo reflujo. Se filtra con succión la  $N_1$ -(para-nitrobencenosulfonil)- $N_2$ -(2-metil-1,4-tiazano)-urea separada por enfriamiento de la mezcla de reacción y se lava con etanol. Se reducen acto  
5 seguido 10,1 g de este producto de manera catalítica en presencia de un catalizador de Pd y C, para formar la  $N_1$ -(para-aminobencenosulfonil)- $N_2$ -(2-metil-1,4-tiazano)-urea, que funde a 215-216°C con descomposición.

6.- Se calienta durante 3 horas hasta ebullición bajo reflujo una mezcla de 21,4 g de para-acetamidobencenosulfonamida y 10,0 g de éster etílico del ácido (1,4-tiazano)-carbámico en 200 ml de etanol. La  $N_1$ -(para-acetamidobencenosulfonil)- $N_2$ -(1,4-tiazano)-urea obtenida por tratamiento de la mezcla de reacción, con un P. de f.  
10 de 227-228°C, es desacetilada por hidrólisis ácida. Se calientan 23,5 g de esta sustancia en baño de agua hirviente durante 4 horas con 90 ml de HCl 4 N. A continuación se alcaliniza con carbonato de sodio a la mezcla de reacción y se recristaliza a partir de etanol la  $N_1$ -(para-aminobencenosulfonil)- $N_2$ -(1,4-tiazano)-urea separada.  
15 La sustancia pura funde a 197-198°C (Con descomposición).

7.- A una suspensión de 3,3 g de  $N_1$  (para-toluenosulfonil)- $N_2$ (2-metil-1,4-tiazano)-urea en 20 ml de ácido acético gacal y 4 ml de anhídrido acético se añaden gota a gota, bajo agitación a una temperatura de 20  
25 a 30°C, 2,5 ml de un solución al 30% de peróxido de hidrógeno. A continuación se sigue agitando durante 5 horas, después de esto se deja cristalizar en reposo. Después de algunos días se filtra con succión la  $N_1$ -(para-tolueno sulfonil)- $N_2$ -(1,1-dioxi-2-metil-1,4-tiazano)-urea separada  
30



23 001.

y se recristaliza a partir de etanol al 50%. La sustancia pura funde a 228-229°C ( Con descomposición).

5

N O T A

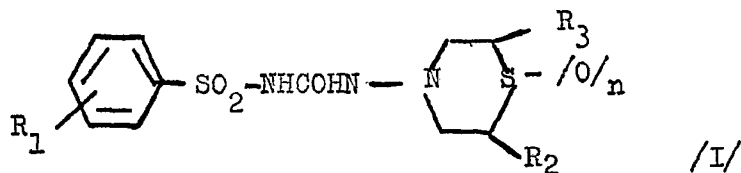
10

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

15

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas N<sub>1</sub>-benceno-sulfonil-N<sub>2</sub>-(1,4-tiazano)-ureas de la fórmula general I

20



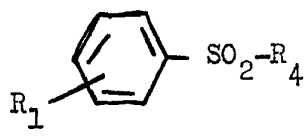
25

en que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente bromo o cloro, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo amino, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, iguales o distintos, significan un átomo de hidrógeno y/o un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono y n significa un número entero de 0 a 2, caracterizado porque se condensa un compuesto de la fórmula general<sup>2</sup> II

30



5

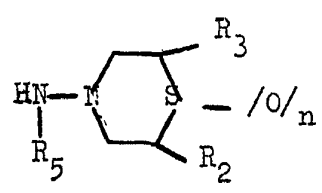


/II/

10

en que  $R_1$  significa lo mismo que en la fórmula I o un radical transformable en el grupo amino, especialmente un grupo acetamido o nitro, y  $R_4$  significa un grupo  $-NH_2$ ,  $-NCO-$ ,  $-NHCOOCH_3-$  ò  $-NHCOOC_2H_5-$ , con un compuesto de la fórmula general III

15



/III/

20

en que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  significan lo mismo que en la fórmula I y  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-COOCH_3$  ò  $-COOC_2H_5$ , después de lo cual se oxida eventualmente al producto obtenido, en el caso en que  $n$  signifique cero.

25

2.- Procedimiento para la preparación de nuevas  $N_1$ -benceno-sulfonil- $N_2$ -(1,4-tiazano)-ureas.

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

23 OCT 1958



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

Madrid,

23 OCT. 1958

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Alfonso de los Rios