

AÑO 1958

Expediente núm. _____



241179

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

241179

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

J.R. GEIGY, A.G., de nacionalidad

s u i z a domiciliado en Basilea (Suiza),

calle de núm.

por:

« PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,5-DIOXO-TETRAHIDRO-1,2,6-TIADIAZIN-1,1-DIOXIDOS SUSTITUIDOS ».

Nº 6790

Agente Sr. JAI ME ISEN MIRA LLES.



241179

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,5-DIOXO-TETRAHIDRO-
-1,2,6-TIADIAZIN-1,1-DIOXIDOS SUBSTITUIDOS", a favor de la fir-
ma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

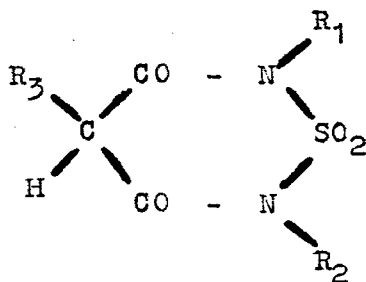
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos 3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxidos substituídos y de sus sales con valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha encontrado sorprendentemente que los 3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxidos substituídos de fórmula general



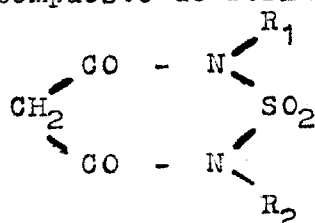
241179

I



en la que significan

- R₁ un radical hidrocarburo aromático o aralifático que puede llevar como substituyentes átomos de halógeno, grupos nitro, grupos alcoxi o alkilmercapto,
5. R₂ hidrógeno o un radical hidrocarburo que puede llevar como substituyentes átomos de halógeno, grupos nitro, grupos alcoxi o alkilmercapto, y
- R₃ un radical hidrocarburo en enlace no enlazado aromáticamente que puede contener como substituyentes átomos de halógeno, grupos hidroxilo, oxo, amino o nitro, y como eslabones de cadena o de anillo O, S, SO, SO₂ o NH en lugar de grupos metileno, y N en vez de grupos metino,
10. así como las sales de tales compuestos en que por lo menos uno de los radicales R₁, R₂ y R₃ está materializado por hidrógeno, con bases inorgánicas y orgánicas, presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente una eficacia anti-flogística muy distinta así como asimismo antipirética y analgésica, prestándose por ejemplo para el tratamiento de enfermedades reumáticas.
- 15.
20. Los compuestos antes definidos pueden ser preparados, condensando un compuesto de fórmula general

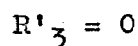


II



241179

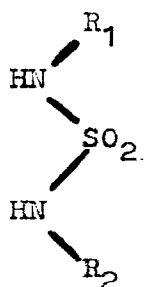
en la que R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula general I, con un oxocompuesto de fórmula general



5. en la que R'_3 significa un radical hidrocarburo bivalente geminal que puede contener como sustituyentes átomos de halógeno, grupos nitro o grupos hidroxilo, y O o NH en vez de radicales metileno como eslabones de cadena o de anillo, y N en lugar de grupos metino, haciendo reaccionar simultánea o sucesivamente hidrógeno activado catalíticamente.

10. Para llevar a cabo la condensación se puede calentar por ejemplo un 3,5-dioxo-tetrahydro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido 2,6-disustituído de fórmula general II, juntamente con un oxocompuesto apropiado, como vg. benzaldehído, m-nitrobenzaldehído, p-dimetilamino-benzaldehído, aldehído cinámico, crotonaldehído, furfurool, acetona o ciclohexanona, con medios de
15. condensación, preferentemente ácidos, por ejemplo con ácido acético glacial o ácido p-toluensulfónico y hacer reaccionar hidrógeno con el producto de condensación formado, con enlace doble semicíclico, por ejemplo en presencia de paladio en carbonato cálcico, en solución etanólica a temperatura ambiente.

20. Las materias de partida de fórmula general II por su parte son obtenidas de manera sencilla, transponiendo ácido malónico o un derivado funcional apto para reaccionar del mismo con una sulfávida substituída de fórmula general





241179

- en la que R_1 y R_2 tienen la significación antes indicada, o un N-acílderivado de un tal ácido, eventualmente en presencia de un medio de condensación básico o ácido. En la transposición del ácido malónico libre con sulfamidas libres pueden
5. utilizarse como medios de condensación, particularmente medios ácidos, como por ejemplo ácido polifosfórico, o halogenuros de ácidos inorgánicos en exceso y sin diluentes ulteriores, o en cantidad teórica en hidrocarburos halogenados, como cloroformo o cloruro de etileno como disolventes. Los dihalogenuros de
10. ácido malónico y anhídridos mixtos de ácido malónico, con, por ejemplo, ácido acético, pueden ser transpuestos en presencia de bases orgánicas terciarias, como piridina, dimetilnilina o trietilamina, por ejemplo en un éter, como el éter dietílico o el éter diisopropílico, o en hidrocarburos bencénicos,
15. como benceno, tolueno o xileno, como disolventes a temperaturas de unos $0-100^{\circ}$ con sulfamidas libres. Los dihalogenuros de ácido malónico, no obstante, también reaccionan a temperaturas algo más altas, de unos 20° hasta más o menos 120° , en ausencia de medios de condensación con sulfamidas libres.
20. Diésteres malónicos, semiésteres malónicos, nitrilos de monoésteres malónicos (éster cianoacético) y el mononitrilo de ácido malónico libre (ácido cianoacético) pueden ser transpuestos en presencia de alcoholatos alcalinos, en casos adecuados también por aplicación de medios de condensación ácidos,
25. como oxiclорuro de fósforo o ácido polifosfórico, o por calentamiento de los componentes sin adiciones, a temperaturas de entre 60 y 180° , con las sulfamidas libres o sus N-acílderivados.
30. Como ejemplos de materias de partida apropiadas de fórmula general II se cita



241179

- | | | |
|-----|---|---|
| | 2,6-difenil- | Punto de fusión 240-241° (descomposición) |
| | 2-fenil-6-tolil- | " " " 232° |
| | 2-fenil-6-bencil- | " " " 147-148° |
| | 2,6-dibencil- | |
| 5. | 2-fenil-6-p-nitro-fenil- | |
| | 2-fenil-6-m-nitro-fenil- | |
| | 2-bencil-6-ciclohexil- | |
| | 2-fenil-6-ciclohexil- | |
| | 2-fenil-6-n-butyl- y | |
| 10. | 2-fenil-3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido. | |
- Los compuestos de fórmula general I forman con bases inorgánicas y orgánicas sales hidrosolubles. Una excepción de esta regla la constituyen los compuestos que, en virtud de su substitución por grupos básicos, ya están presentes como sales internas. Las soluciones acuosas de sales alcalinas de apropiados compuestos 2,4,6-trisubstituídos sólo presentan reacción alcalina débil, de modo que pueden ser administrados asimismo por la vía parenteral.
- Tales sales alcalinas pueden ser obtenidas de disolventes apropiados por cuidadosa evaporación (por ejemplo secado por congelación de una solución acuosa bajo presión disminuída) o por precipitación, vg. mediante copulación de soluciones concentradas de metilato sódico en metanol y soluciones concentradas de compuestos apropiados de fórmula general I antes definida en hidrocarburos halogenados o en éteres de punto de ebullición adecuado y, eventualmente, subsiguiente concentración bajo presión disminuída, en forma en la mayoría de los casos finamente cristalina, estable y fácilmente soluble en agua. En soluciones acuosas de tales sales diversos compuestos, particularmente asimismo sustancias farmacológicamente
- | | | |
|-----|--|--|
| 15. | | |
| 20. | | |
| 25. | | |
| 30. | | |



241179

- valiosas de reducida hidrosolubilidad, vg. 4-dimetilamino-1-fenil-2,3-dimetil-pirazolona-(5) resultan esencialmente más fácilmente solubles que en agua pura. Las sales preparadas según la invención también pueden encontrar por esta razón empleo como intermediadores de solución. Además, los compuestos que corresponden a la fórmula general I, así como sus sales, pueden ser utilizados como productos intermedios para la preparación de medicamentos, de productos antiparasitarios u otros compuestos técnicamente importantes.
- 5.
10. El siguiente ejemplo dilucidará más detenidamente la preparación de los compuestos antes definidos. En él las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
15. E J E M P L O.
- 4,74 partes de 2,6-difenil-3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido (obtenido a base de dicloruro de ácido malónico y sulfanilida, en benceno, bajo calentamiento durante varias horas a unos 70°, o a base de ácido malónico, sulfanilida y oxicloloruro de fósforo, por calentamiento durante 4 horas a 80-90°) son suspendidas en 100 partes en volumen de ácido acético glacial y calentadas con 2,65 partes de benzaldehído bajo agitación. La fracción no disuelta se disuelve a una temperatura de baño de 110°. Después de calentar durante tres horas a 110° se segregan de la mezcla reaccional cristales oblongos que, después del enfriamiento, son aspirados y lavados con metanol. Se obtiene el compuesto 4-bencilidénico después de recristalización de éster acético, como producto ligeramente amarillento con un punto de fusión de 222,5-224°.
- 20.
- 25.
- 30 2.02 partes de 4-benciliden-2,6-difenil-3,5-dioxo-tetrahidro-



241179

- 1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido son suspendidas en 100 partes en volumen de etanol, adicionadas a 1,0 parte de catalizador de paladio-carbonato cálcico (al 1% aproximadamente, prehidrogenado en 20 partes en volumen de etanol) y sacudidas a presión normal y temperatura ambiente bajo hidrógeno. Después de terminada la absorción de hidrógeno, la solución etanólica es filtrada y evaporada. El residuo sólido que ha quedado en el catalizador es hervido con cloroformo, la solución formada es sacudida con lejía de sosa, y se obtiene por acidificación del extracto alcalino el 4-bencil-2,6-difenil-3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido como precipitado blanco. Una cantidad menor del producto reaccional está disuelta en el etanol. El compuesto funde, después de recristalización de acetato de etilo, a 214,5-215,5°.
5. Según el método descrito en la primera parte de este ejemplo se puede obtener, por ejemplo mediante condensación de 2,6-difenil-3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido con butiraldehído, ciclohexanona, o bien p-dimetilamino-benzaldehído, el 4-butiliden- (punto de fusión 204-205°),
10. 4-ciclohexiliden- (punto de fusión 251-253°), o bien 4-(p-dimetilamino-benciliden)-2,6-difenil-3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido. Por hidrogenación de modo análogo al método reseñado en el ejemplo se obtiene a base del mismo el
15. 4-n-butil- (punto de fusión 177-178°)
20. 4-ciclohexil- (punto de fusión 247-248°)
25. o bien el 4-(p-dimetilamino-bencil)-2,6-difenil-3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxido (punto de fusión 195-196°).

= . =



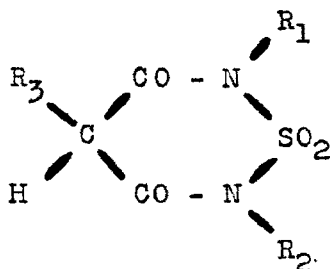
241179

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suizas núms. 44.613 del 4 de abril de 1.957 y 57.316 del 21 de marzo de 1.958; existiendo en ambas unidad de invención:

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos 3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxidos substituídos de fórmula general



I

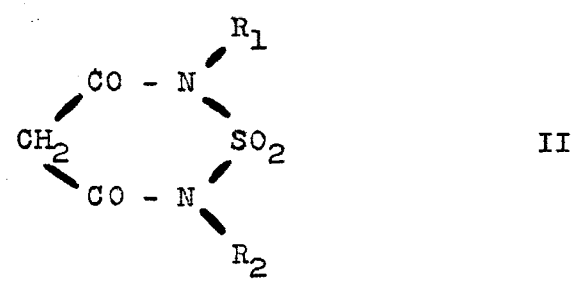
en la que significan

10. R_1 un radical de hidrocarburo aromático o aralifático que puede llevar como substituyentes átomos de halógeno, grupos nitro, grupos alcoxi- o alquilmercapto,
- R_2 hidrógeno o un radical de hidrocarburo que puede llevar como substituyentes átomos de halógeno, grupos nitro, grupos alcoxi- o alquilmercapto, y
15. R_3 un radical de hidrocarburo no enlazado aromáticamente que puede contener como substituyentes átomos de halógeno, grupos hidroxilo, oxo, amino, o nitro, y como esla-



241179

bones de cadena, o de anillo, en lugar de grupos metileno, O, S, SO, SO₂ o NH, y N en vez de grupos metino, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general



5. con un oxocompuesto de fórmula general



en la que R'₃ significa un radical de hidrocarburo geminal bivalente, el cual puede contener como substituyentes átomos de halógeno, grupos nitro o grupos hidroxilo y, en lugar de radicales metileno, como eslabones de cadena o de anillo, O o

10. NH, y N en vez de grupos metino, haciendo reaccionar simultánea o sucesivamente hidrógeno catalíticamente activado, y porque se transforma en caso deseado los compuestos de fórmula general I en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

15. 2. Procedimiento para la preparación de 3,5-dioxo-tetrahidro-1,2,6-tiadiazin-1,1-dióxidos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de abril de 1.958.

20. J.R. GBIGY, A.G.

p. a.

JOSE ISERN MIRALLAS