

EXEMPLE DE INVENCIÓN

CIBA. Case SU 181/A/1-4/Cont.7/E.

255386

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados del
"3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido"

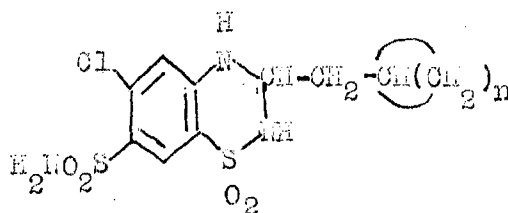
=====

Solicitante:

CIBA, Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en Basilea, Suiza.

=====

El objeto del presente invento es la
preparación de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxidos
de la fórmula



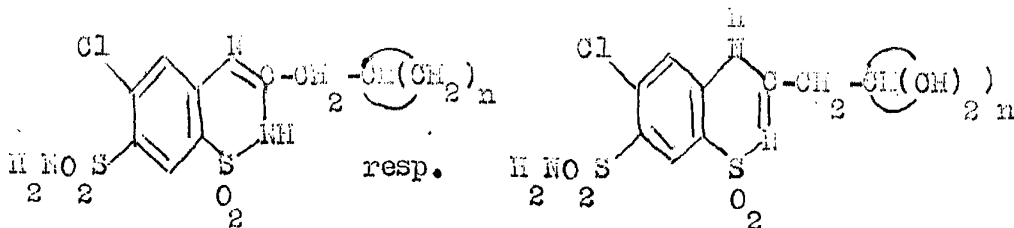
donde n significa 4 ó 5, y de sales de éstos, particular-
5. mente sales alcali-metálicas, tales como sales sódicas
o potásicas.



- Los nuevos compuestos, o sea los 6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxidos de 3-ciclopentilo-metilo y de 3-ciclohexilo-metilo y las sales de éstos, muestran una alta eficiencia diurética y natriurética y deben emplearse como medicamentos, particularmente en forma de preparaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos junto con las sustancias portadoras farmacéuticas orgánicas o inorgánicas, sólidas o líquidas, que sirven para toma enteral, por ejemplo, oral o parenteral. Para formar estas sustancias solamente entran en consideración las materias que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactina, almidón, alcohol estearílico, estearado de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicol de propileno, glicoles de polialquilenos u otros portadores de medicamentos conocidos. Las preparaciones farmacéuticas se pueden hacer, por ejemplo, en forma de tabletas, grageas, cápsulas, o en forma líquida, como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado están esterilizadas y/o respectivamente contienen sustancias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, mojadura o emulsificación, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas, por ejemplo, agentes hipotensivos, tales como alcaloides de Rauwolfia o de veratro, por ejemplo, reserpina, rescinnamina, deserpidina, análogos semi-sintéticos de Rauwolfia, por ejemplo, sirringopina, germina o protoveratrina, agentes hipotensivos sintéticos, por ejemplo hidralazina, dihidralazina o bloqueadores de ganglios, tales como cloro-sondemina.



Los nuevos compuestos se obtienen reduciéndose en un 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido de la fórmula



5. donde n tiene el significado anteriormente indicado, la bivalencia C=K y, si se desea, transformándose sales obtenidas en sus compuestos libres o compuestos libres obtenidos en sus sales. Preferentemente, se efectúa esta reducción mediante hidruros dinetálicos, en primer lugar mediante hidruros de álcali-metal-boro, tales como hidruros de litio, potasio o particularmente de boro
10. sódico. Se emplean estos hidruros metálicos en presencia de un disolvente, tal como soluciones acuosas de hidróxidos álcali-metálicos, tales como por ejemplo hidróxidos de litio, sodio o potasio, de un éter, tal como éter dietileno-glicol-dimetílico, o de una amida líquida de ácido carbónico,
15. tal como de una formamida, por ejemplo, la propia formamida o formamida dimetífica. La reducción se puede efectuar a temperatura ambiente o a temperatura elevada, si se desea, en presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno. Sin embargo, la bivalencia C=K se puede reducir también electrolíticamente según los métodos de realización en sí conocidos, o mediante agua, catalíticamente activada en presencia de una base hetero-cíclica, tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador, por ejemplo



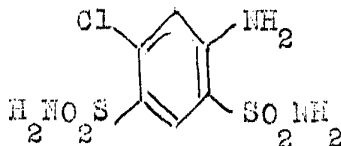
niquel Raney, cobalto Raney, platino o paladio y en presencia de ,por ejemplo, piperidina o piperazina. Esta reducci3n se puede efectuar a temperatura ambiente, pero preferentemente a temperatura elevada, por ejemplo 50-60° y a presi3n normal o elevada, por ejemplo 35-40 atm3sferas.

5.

Los 6-cloro-7-sulfamilo-1,3,4-benzotiadiazina-1,1-di3xidos de ciclopentilo-metilo o de 3-ciclohexilo-metilo empleados como materias de partida pueden prepararse seg3n m3todos en s3 conocidos.

10.

Se pueden obtener tambien los nuevos compuestos por transformaci3n de una 2,4-disulfamilo-anilina de la f3rmula



con un aldehido de la f3rmula (CH₂)_n-CH₂-CHO, donde n tiene el significado antes mencionado. Preferentemente

15.

se efect3a la transformaci3n mediante el aldehido en presencia de un 3cido tal como un 3cido mineral, por ejemplo un 3cido de hal3geno-hidr3geno, por ejemplo 3cido clorh3drico o 3cido de hidr3geno br3mico o 3cido sulf3rico, si se desea en forma libre de agua. Se

20.

puede emplear el aldehido como tal o en forma de un agente dando estos aldehidos, por ejemplo, como derivado polimerico o funcional y capaz de reacci3n , tal como en forma de un acetal con alcoholes, por ejemplo 1,1-dimetoxi-2-ciclohexilo-etano, 1,1-dietoxi-2-ciclohexilo-

25.

etano, o bien otros derivados funcionales de los 1,1-dioxi-2-ciclo-alquilo-etanos que forman base de ello. Se efect3a

255386



la reacción, en primer lugar, mediante cantidades aproximadamente equivalentes a los componentes de reacción.

En caso dado, disminuyen los rendimientos por la formación de productos elevados de condensación, por cantidades elevadas

- 5. de aldehído. Si se emplea el aldehído en forma de uno de sus derivados capaces de reacción, se efectúa la reacción preferentemente en presencia de un ácido, por ejemplo de uno de los arriba mencionados.

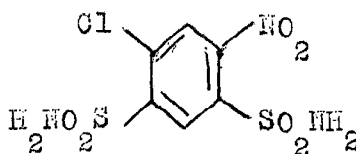
Se puede trabajar también en ausencia o presencia de un

- 10. agente de condensación, por ejemplo, una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, donde se emplea el aldehído preferentemente como tal. La reacción se puede efectuar en ausencia o preferentemente en presencia de disolventes,

- 15. tales como un éter, por ejemplo p-dioxano o éter de dietileno-glicol-dimetilo, alcohol, tal como metanol o etanol, una formamida, por ejemplo formamida de dimetilo, o mezclas acuosas de los disolventes mencionados o agua, a temperatura ambiente o elevada, y a presión normal

- 20. o elevada, en caso dado en presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno.

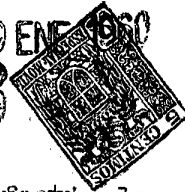
Otro procedimiento para preparar los nuevos compuestos consiste en reducir y transformar un nitrobenzol de la fórmula



- 25. con un aldehído de la fórmula $(CH_2)_n-CH-CH_2-CHO$, donde n

355386

29 EN 1960



- tiene el significado arriba mencionado. Se efectúa la reacción preferentemente en presencia de un disolvente, particularmente de un disolvente que se puede mezclar con agua, tal como de un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, un éter, por ejemplo un éter de etileno-glicol-dimetilo, tetrahidrofurano, de una formamida, tal como la propia formamida o formamida de N,N-dietileno, de un alcanono, tal como acetona, agua o mezclas, particularmente mezclas acuosas, con los mencionados disolventes.
- 5.
10. Se puede emplear este aldehído como tal o en forma de un agente dando este aldehído, por ejemplo como derivado polimérico o derivado funcional y capas de reacción, tal como ^{de} un acetal, con un alcohol, por ejemplo 1,1-dimetoxi-2-ciclopentilo-etano o ciclonexilo-etano, u
15. otros derivados funcionales de los 1,1-dioxi-2-cicloalquilo-etanos que forman base de ellos. Estos derivados se emplean preferentemente si se efectúa la reducción químicamente en presencia de un ácido, tal como un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Sin embargo, se puede
20. añadir también a la mezcla de reacción el aldehído en reacción, donde puede emplearse como disolvente uno de los disolventes orgánicos anteriormente mencionados o agua. Se emplean los componentes de reacción, es decir, el
25. derivado de sulfonilo-nitrobenzol y el aldehído o uno de sus derivados preferentemente en cantidades aproximadamente equivalentes. Para completar la reacción se puede emplear también un exceso de aldehído.
30. Se puede efectuar la reducción preferentemente por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado.

- 7 - 255386²⁰



- En este caso se aplica como catalizador un metal del grupo 8^o del sistema periódico, tal como níquel, por ejemplo níquel Raney, u otro catalizador metálico equivalente. Se efectúa la reacción preferentemente bajo
5. presión atmosférica, si es necesario también bajo presiones elevadas. Se pueden añadir también pequeñas cantidades de agentes de reacción alcalinos, tales como hidróxidos alcalimetálicos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, donde, sin embargo, se añade preferentemente
10. aldehído como tal. La reacción se efectúa a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Se puede efectuar también la reacción químicamente, por ejemplo por medio de un metal en presencia de un ácido, tal como por ejemplo cinc, estaño o hierro en presencia de un
15. ácido particularmente de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido de bromo hidrogénico o ácido sulfúrico. Según las condiciones elegidas y los metales empleados se puede efectuar la reacción bajo refrigeración o calentamiento.
20. La materia de partida empleada en este procedimiento se puede obtener transformando un 2,4-dihalógeno-5-cloro-nitrobenzol con un mercaptano de la fórmula R-SH, donde representa R un radical de hidrógeno carbónico alifático o aralifático, por ejemplo, metilo, etilo o
25. particularmente bencilo, o con un halogenuro de la fórmula R-Hal en presencia de una tio-urea, oxidándose los 2,4-di-R-mercapto-5-cloro-nitrobenzoles formando los ácidos 2,4-sulfónicos, por ejemplo con peróxido de hidrógeno, y transformándose con un agente halogenante, por ejemplo,
30. pentacloruro de fósforo, en los halogenuros 5-cloro-nitro-benzol-

255882



2,4-disulfónicos. Si se oxidan los 2,4-R-mercapto-5-cloro-nitrobenzoles con un halogeno o en presencia de un halógeno, se llega directamente a los halogenuros disulfónicos. Estos últimos pueden transformarse entonces en el compuesto ^{de} di-sulfamilo por tratamiento con amoniaco.

Segun las condiciones de reacción se obtienen nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus sales. Sales metálicas obtenidas pueden transformarse mediante reacción con agentes ácidos acuosos, tales como ácido mineral, por ejemplo ^{ácido} halogeno-hidrico, por ejemplo, ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico, en los compuestos libres. Estos, a su vez pueden transformarse en las sales metálicas, tales como sales alcali-metálicas, por tratamiento con por ejemplo, un hidróxido metálico, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol o en agua y con evaporación ulterior del disolvente. En esto se pueden formar tambien sales mono o poli.

El invento se refiere tambien a formas de ejecución del procedimiento segun las cuales se parte de compuestos obtenidos como productos intermedios en cualquier fase del procedimiento efectuando las etapas del procedimiento restantes, o a aquellas en las que se toma una materia de partida bajo las condiciones de reacción.

El invento se describe más concretamente en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1.

Una mezcla de 1,0 gr. de ciclopentilo-

255386



- 9 -

5. acetaldehído, 2,6 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 1 com. de una solución concentrada de ácido clorhídrico en éster etílico de ácido acético y 15 com. de éter dietileno-glicol-dimetilo se hierve en un baño de vapor durante 2,5 a 3 horas, dejándola reposar durante la noche. Se reduce esta solución de reacción bajo presión disminuida a un volumen pequeño, se vierte el residuo en agua, bajo agitación y se filtra el precipitado. El 3-ciclo-
10. pentilo-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido se derrite después de la recristalización del etanol acuoso a 225°.

Ejemplo 2.

15. Una mezcla de 2,5 gr. de ciclohexilo-acetaldehído, 5,8 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 3 com. de una solución concentrada de ácido clorhídrico en éster etílico de ácido acético y 50 com. de éter dietileno-glicol-dimetilo se hierve en un baño de vapor durante 3 horas. Se evapora la mayor parte del disolvente, se vierte el residuo oleoso en agua, bajo fuerte agitación y se filtra
20. el precipitado. El 3-ciclohexil-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido se funde después de la recristalización del etanol, que contiene poca agua, a 224-226°.

N O T A

25. Describa 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 alteren su principio fundamental. También se
30. hace constar que el invento corresponde a una solicitud

255386

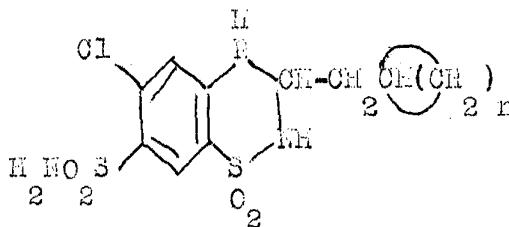


- 10 -

de patente presentada en los Estados Unidos de America, con fecha 4 de febrero de 1959, nº Ser.791.044, accogiéndose, 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

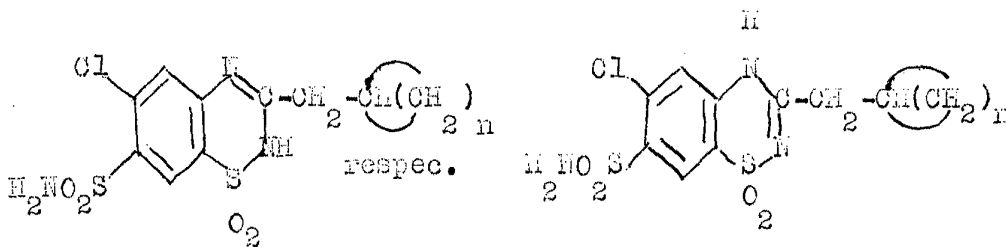
5. Patente de Invención, por 20 años, en España: "Procedimiento para preparar derivados del 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- Procedimiento para preparar derivados del 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de la fórmula



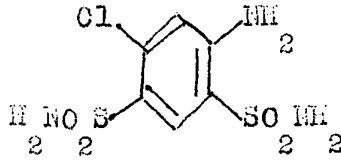
donde n significa 4 ó 5, y de sales de éstos, caracterizado porque en 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxidos de

15. la fórmula

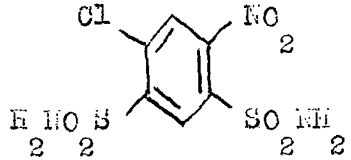


donde n tiene el significado arriba mencionado, se reduce la bivalencia C=N o se transforma una 2,4-disulfamilo-anilina de la fórmula

255386



con un aldehído de la fórmula $(CH_2)_n-CH-CH_2-CHO$, ó se transforma un nitrobenzol de la fórmula



con un aldehído de la fórmula $(CH_2)_n-CH-CH_2-CHO$, donde n tiene el significado arriba mencionado y se reduce el mismo, y si se desea, se transforman sales obtenidas en los compuestos libres, o los compuestos libres obtenidos en sus sales.

2º.- Procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado porque se emplea el aldehído en forma de un derivado polimérico o capaz de reacción del mismo.

3º.- Procedimiento para preparar derivados del 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

29 ENERO 1960

G. I. P. A., Société Anonyme.
 J. GOMEZ ACEBO Y MODET
 P. P.