

280793

PATENTE DE INVENCIÓN

Case SU 320/E.

14 SEP.



Memoria Descriptiva

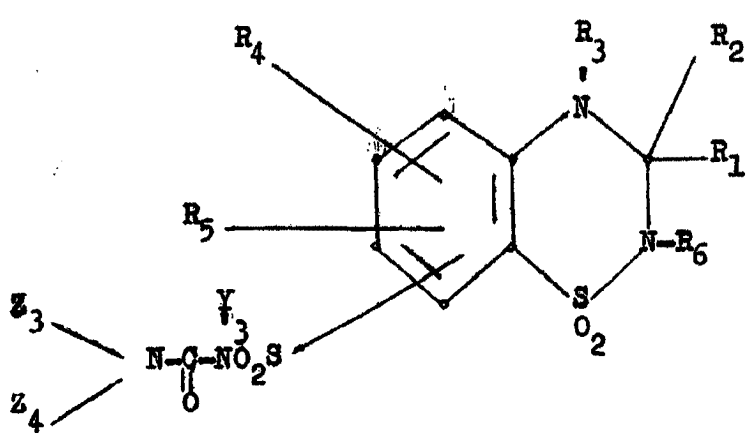
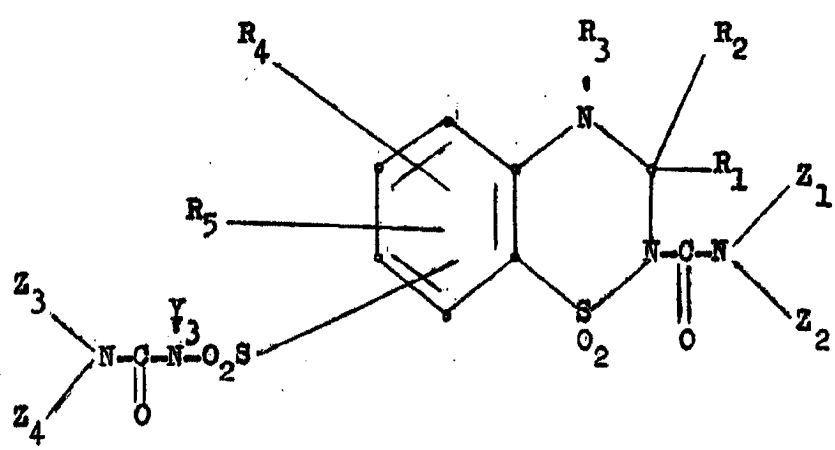
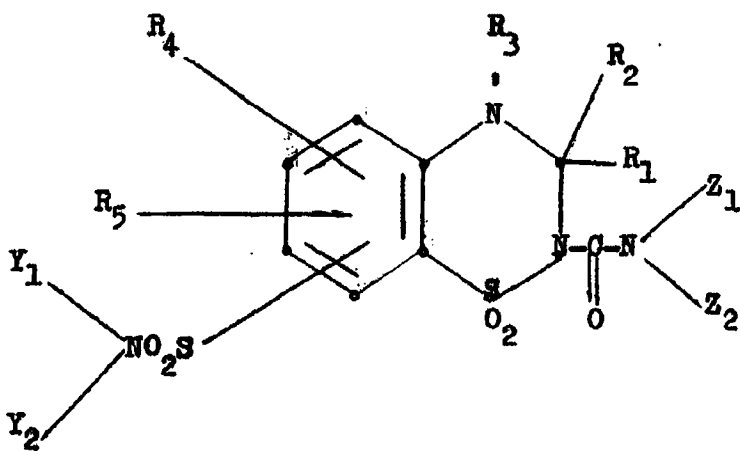
sobre:

" Procedimiento para la obtención de nuevos derivados
del ácido carbamínico".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza.
residente en:
BASILEA, Suiza.

El objeto de la invención es la obtención
de 1,1-dióxidos de la Benz-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-
benzotiadiazina de las fórmulas I, II ó III.

793



donde cada uno de los grupos R_1 y R_2 significa hidrógeno o un resto alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático o aralifático o un resto heterocíclico de carácter aromático que también puede estar li-



- gado por un resto alifático al anillo tiadiazínico, ó donde ambos juntos representan un resto alifático bivalente, donde además cada uno de los grupos Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 significan hidrógeno o un resto alifático o cicloalifático o Z_1 y Z_2 , Z_3 y Z_4 juntos significan un resto alifático bivalente, y donde R_3 significa un resto alifático, preferentemente, sin embargo, hidrógeno, R_4 significa hidrógeno, un resto alifático, un grupo hidroxílico eterizado o un grupo nitro, ante todo, sin embargo, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometílico, R_5 tiene el mismo significado que R_4 y aquí representa especialmente hidrógeno o también alquilo bajo o halógeno, y donde cada uno de los grupos Y_1 , Y_2 y Y_3 representan un resto alifático, y preferentemente, sin embargo, hidrógeno, y R_6 significa un resto alifático, así como de sus sales.
- 5.
- 10.
- 15.

- Preferentemente representan los restos R_1 y R_2 en la posición 3 hidrógeno. Si uno de ellos, o ambos son restos alifáticos, entonces entran en consideración aquí, ante todo, restos de alquilo bajo con 1 a 7, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo sec. o butilo tero., pero también n-pentilo, isopentilo, neopentilo ó n-hexilo. Como restos alifáticos entran también en consideración otros grupos alquilénicos bajos, tal como alililo, ó grupos de alquinilo, tal como grupos de etinilo. Estos restos, ante todo los grupos de alquilo bajo, pueden llevar también sustituyentes, tal como por ejemplo, átomos de halógeno, tal como fluoro, bromo o yodo, de manera que el resto R_1 y/o R_2
- 20.
- 25.
- 30.



- puede ser un resto de clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo o 2-cloroetilo, o un resto de trifluorometilo. Además entran en consideración, como sustituyentes por ejemplo, los grupos hidroxílicos esterizados, ante todo los grupos de alcoxi bajo, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi o isopropiloxi, o grupos de alqueniloxi bajos, tal como grupos de aliloxi o grupos de arilo- o aralquiloxi, tal como grupos de feniloxi o benciloxi, en los cuales los restos fenílicos pueden llevar uno o varios sustituyentes, iguales o distintos, tal como átomos de halógeno, grupos de alquilo bajo o alcoxi, grupos de nitro, trifluorometilo o amina. Otros sustituyentes son los grupos de mercapto esterizados correspondientes a los grupos de hidroxil esterizados indicados, tales como por ejemplo, grupos de alquilomercapto, alquenilmercapto o grupos de halogenoalquilomercapto, tal como el grupo 2,2,2-trifluoroetilomercapto o arilomercapto o aralquilomercapto, tal como los grupos de fenilmercapto, bencilmercapto o 1- o 2-feniletilmercapto, donde los restos aromáticos pueden estar sustituidos como arriba indicado.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Si uno o ambos restos R_1 y R_2 significan un resto cicloalifático, entonces se han de entender bajo ello aquellos monociclos que contienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo y que, según la magnitud del anillo, pueden contener 1 o 2 uniones dobles. Ante todo entran en consideración restos cicloalquílicos de 3 a 7, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono, tal como restos de ciclopentilo ó ciclohexilo, ó también de ciclopropilo, ciclobutilo o restos de cicloheptilo, o res-
- 25.
- 30.

14 SEP.



280793

tos de cicloalqueno de 5 a 7, preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono, tal como 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo o 2-cicloheptenilo.

5. Como restos cicloalifáticos-alifáticos en la posición 3 entran preferentemente en consideración aquellos que tienen de 3 a 8, y preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, y, según la magnitud del anillo, en caso de una o dos uniones dobles, y donde el
10. resto alifático es especialmente un resto de alquilo bajo con 1 a 3 átomos de carbono, tal como por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1- ó 2-ciclopentiletilo, 1- ó 3-ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, 1- ó 2-ciclohexiletilo, 1- ó 3-ciclohexilpropilo o cicloheptilmetilo. Además, 1-ciclopentilmetilo, 2-ciclopentilmetilo, 3-ciclopentilmetilo, 2-(2-ciclopentenil)-etilo, 2-ciclohexilmetilo, 3-ciclohexilmetilo, 1-(3-ciclohexenil)-etilo, 2-(2-ciclohexenil)-etilo ó 3-(2-ciclohexenil)-propilo. En los res-
15. tos cicloalifáticos indicados pueden los átomos de carbono de anillo estar también sustituidos, por ejemplo, por los restos de alquilo bajo arriba indicados.
20. Como restos aromáticos en la posición 3 son de mencionar especialmente los restos de fenilo o naftilo. En forma correspondiente entran como restos aralifáticos en consideración los restos de fenilo- ó naftilo-alquilo bajo, tal como por ejemplo, restos de bencilo-, 1- ó 2-feniletilo, grupos de 3-fenilpropilo o restos de 1-naftilmetilo. En estos sustituyentes pueden estar sustituidos los anillos aromáticos, por ejemplo
25. 30.



como arriba indicado para los grupos de aralcoxi.

5. Como grupos heterocíclicos o heterocíclicos-alifáticos en la posición 3 son de mencionar ante todo aquellos en los cuales el anillo heterocíclico de caracter aromático contiene 5 ó 6 miembros de anillo, tal como por ejemplo, restos de piridilo, tienilo, furilo ó quinolina, que pueden estar ligados por restos de alquilo bajo, ante todo metilo, al anillo triacínico, y como sustituyentes de anillo pueden con-
10. tener por ejemplo, grupos de alquilo bajo o alcoxi ó átomos de halógeno.

15. Si R_1 y R_2 forman juntos un resto alifático bivalente, entonces entran para ello especialmente en consideración restos de butileno-1,4, pentileno-1,5 o hexileno-1,6.

20. Los grupos $Z_1 - Z_4$ pueden representar todos hidrógeno. Preferentemente será sin embargo cada vez uno de los restos Z_1 y Z_2 , respectivamente Z_3 y Z_4 un resto cicloalifático, ante todo sin embargo un resto alifático, dándose preferencia a los compuestos en los cuales Z_1 y Z_3 representan cada vez uno de los restos orgánicos mencionados, y Z_2 y Z_4 son hidrógeno. Como restos alifáticos son de mencionar además de los restos de alquenoilo o alquinilo arriba indicados, ante todo y
25. en primer lugar los restos de alquilo bajo, tal y como se han mencionado más arriba, especialmente el resto n-butílico. Como restos cicloalifáticos son de mencionar los arriba indicados.

30. En caso de que los restos Z_1 y Z_2 y/o Z_3 y Z_4 representen juntos restos alifáticos bivalentes,



entonces entran para ello en consideración, ante todo, los restos de alquileo bajo con 4-6 átomos de carbono, tal como butileno-1,4, pentileno-1,5 ó hexileno-1,6.

5. En caso de que R_3 signifique un resto alifático, entonces se ha de pensar en primer lugar en un resto de alquilo bajo, tal como metilo o etilo.

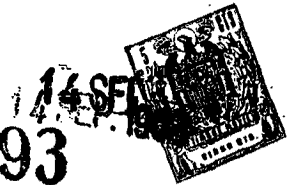
10. El resto R_4 está ventajosamente ligado al átomo de carbono del anillo en la posición 6 y representa preferentemente cloro, bromo ó trifluorometilo. Otros significados dignos de mención para R_4 son los restos de alquilo bajo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono.

15. R_5 es en primer lugar hidrógeno. En caso de que R_5 represente un sustituyente orgánico, entonces es especialmente uno de aquellos como los que han sido destacados para R_4 , R_5 está entonces ventajosamente en la posición 5.

20. El grupo sulfamílico se encuentra ventajosamente en la posición 7 del anillo benzotiadiazínico. Los sustituyentes Y_1 , Y_2 e Y_3 son preferentemente hidrógeno, ó en segundo lugar grupos de alquilo con 1-7 átomos de carbono o restos de alquileo bajo o alquinilo con 3-5 átomos de carbono o grupos aralifáticos, tal y como por ejemplo, se han nombrado antes.

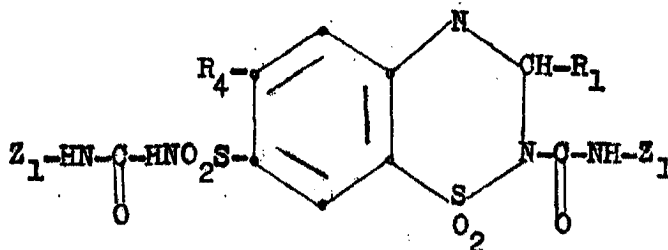
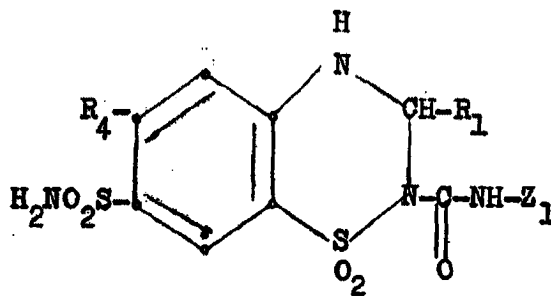
25. El resto alifático R_6 es ante todo uno de los grupos de alquilo bajo arriba mencionados con 1-7 átomos de carbono. Además puede ^{re}presentar también un resto de alquileo bajo o alquinilo o un resto aralifático, por ejemplo, de la clase arriba mencionada.

30. Los compuestos de la presente invención tie-

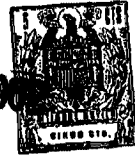


- nen propiedades diuréticas y saluréticas, ante todo sodiuréticas y se pueden emplear como diuréticos o saluréticos, ante todo como sodiuréticos, especialmente en los síntomas con retención incrementada de agua y sal, tal y como se producen por ejemplo, por las enfermedades de riñón o corazón. Los nuevos compuestos muestran también fuertes efectos antihipertensivos y se pueden emplear por lo tanto para presión sanguínea más elevada, tal y como se presenta con la retención aumentada de agua y sal. Los nuevos compuestos se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de nuevos compuestos valiosos.
- 5.
- 10.

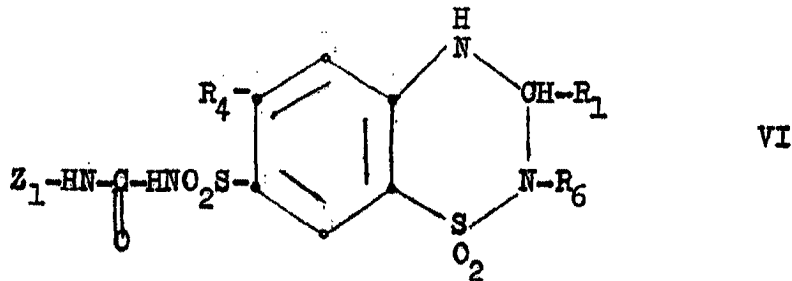
Especialmente valiosos son los compuestos de las fórmulas siguientes:



14 SEP. 19



280793



donde R_1 representa hidrógeno, un resto de alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo ó isobutilo, un resto de halógeno-alquilo bajo, tal como clorometilo, diclorometilo, 2-cloroetilo ó bromoetilo, o un resto de alcoxi-alquilo bajo, tal como etoxi-metilo o un resto de alquilo-mercapto-alquilo bajo, tal como el 2-metilo-mercapto-etilo, o un resto de halogeno-alquilo-mercapto-alquilo bajo, tal como el 2,2,2-trifluoro-etilo-mercapto-metilo, ó un resto de fenilo-alquilo bajo-mercapto-alquilo bajo, tal como el benoilmercaptometilo, un resto de alqueno bajo, tal como 1-propenilo, un resto de cicloalquilo con 5-6 átomos de carbono de anillo, un resto de cicloalqueno con 5-6 átomos de carbono de anillo, ó un resto de cicloalquilo-alquilo bajo con 5-6 átomos de carbono de anillo, tal como ciclo-pentilo- ó hexilo-metilo ó -etilo, o un resto de cicloalqueno-alquilo bajo con 5 - 6 átomos de carbono de anillo, tal como 2-ciclopentenilo- ó hexenilo-metilo ó 3-ciclopentenilo- ó hexenilo-etilo, o un resto de fenil-alquilo bajo, tal como un resto de bencilo ó 1- ó 2-feniletilo, o un resto tienfílico, y donde el grupo Z_1 significa un resto de alquilo bajo con 1-7 átomos de carbono, especialmente un resto n-butílico, R_4 está

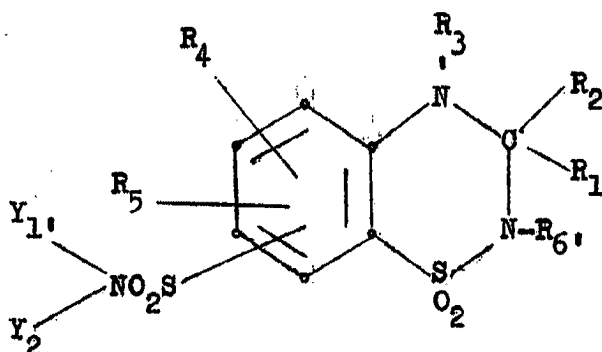
14 SEP.

280793



por halógeno, especialmente cloro o bromo o por trifluorometilo, y R_6 significa un resto de alquilo bajo, así como las sales alcalinas de este compuesto. Son de destacar especialmente el 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y el 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-7-[N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil]-6-cloro-3-clorometilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y sus sales de metal alcalino.

10. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos. Así por ejemplo, se pueden los compuestos de la fórmula VII



VII

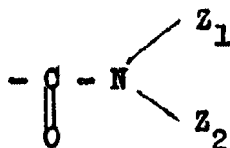
15. donde $R_1 - R_5$ e Y_2 tienen el significado indicado para la fórmula I, y por lo menos uno de los restos Y_1 , R_6 , representa hidrógeno, mientras el otro tiene el significado indicado al principio para Y_1 , R_6 , ó una sal de los mismos, hacer reaccionar con un compuesto que sea capaz de sustituir un átomo de hidrógeno ligado a un átomo de sulfamil-nitrógeno por el grupo carbamílico de la fórmula

20.

14 SEP. 1960



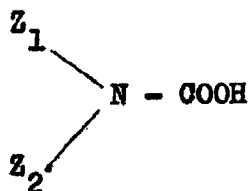
280793



donde Z_1 y Z_2 tienen el significado indicado por la fórmula I, y, si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales.

5.

Como compuestos que son capaces de introducir un resto carbamílico de la clase mencionada son de señalar especialmente los derivados reaccionables del ácido carbamínico de la fórmula



10.

tal como por ejemplo, sus ésteres, por ejemplo, el éster de alquilo bajo o sus halogenuros o en caso dado sus anhídridos internos, es decir, isocianatos.

15.

Así pues, se puede para la introducción del resto carbamílico N-insustituído partir especialmente de isocianatos de metal, especialmente de isocianatos de alcali o de isocianatos de alcali terroso. En esta reacción se trabaja convenientemente en presencia de un ácido, especialmente de un ácido mineral y en presencia de un disolvente inerte, tal como p-dioxano, éster dietilglicoldimetílico o otros diluyentes utilizables. En presencia de ácido se



forma aquí ácido cianúrico, que naturalmente también se puede emplear como material de partida.

5. Para la obtención de compuestos con grupo carbamílico N-monosustituido se emplean convenientemente los correspondientes isocianatos sustituidos, tal como por ejemplo, los isocianatos de alquilo bajo, ante todo el isocianato n-butílico.

10. Los halogenuros del ácido carbamínico propuesto para la reacción se emplean ventajosamente en presencia de medios de condensación ligadores de ácido, tales como aminas terciarias. También se pueden formar en el transcurso de la reacción, por ejemplo, bajo el empleo simultáneo de fosgeno y amoníaco o el amina deseado.

15. Los ésteres de alquilo bajo del ácido carbamínico se emplean convenientemente en presencia de un medio de condensación adecuado, por ejemplo, alcánolato bajo de aluminio, tal como isopropilato de aluminio, ventajosamente en presencia de un disolvente inerte.

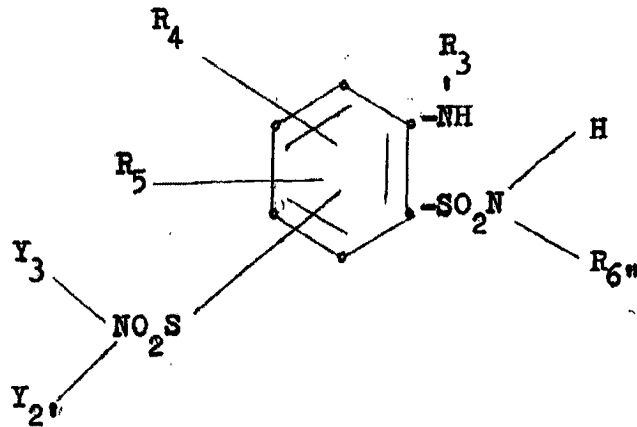
20. En la reacción mencionada se pueden, según la benzotiadiacina empleada y las proporciones de cantidad, sustituir tanto R_6 , como también H_1 , por el grupo carbamílico, pudiéndose introducir también dos restos de carbamilo distintos. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en si conocidos.

25. Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que sulfonamidas de la fórmula

4 SEP.

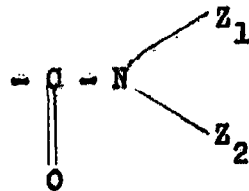


280793

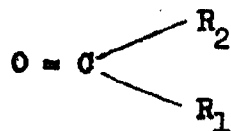


VIII

donde R_6'' significa R_6 ó el grupo carbamílico de la fórmula



5. y $R_3 - R_6$ tienen el significado señalado para la fórmula I, y Y_2 , representa bien Y_2 ó el mencionado grupo carbamílico, donde por lo menos uno de los restos R_6'' y Y_2 , está por el mencionado grupo carbamílico, ó una sal de las mismas, se reaccionan con un compuesto carbonílico de la fórmula



10. donde R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la fórmula I, o un derivado reaccionable del mismo. Como deri-



- vados reaccionables de los compuestos carbonílicos entran especialmente los cetales ó acetales en consideración, por ejemplo, aquellos con alcanoles bajos, tal como metanol o etanol, los dioles de alquileo bajo, tal como el glicol etilénico. Compuestos carbonílicos preferentes son aquí los aldehidos, es decir, los compuestos en los cuales por lo menos uno de los restos R_1 y R_2 es hidrógeno. La reacción se puede realizar en presencia o ausencia de medios de condensación, tal como por ejemplo, ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, en caso dado en forma anhídrica o en presencia de una base, tal como por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, e también de amoniaco. Si se emplea un derivado reaccionable del compuesto carbonílico, tal como un acetal o cetal, entonces es conveniente emplear un medio de condensación ácido. La reacción carbonílica se emplea preferentemente por ejemplo, en cantidad equimolecular. Sin embargo también se puede emplear en exceso. Los aldehidos se pueden utilizar también en forma de sus polimeros, tal como por ejemplo, p-formaldehido, trioxano, o metaldehido, o en forma de compuestos que pueden liberar el aldehido durante la reacción, tal como por ejemplo, hexametenotetramina. Aquí se puede emplear con ventaja un medio de condensación ácido.

La reacción se efectua ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un éter, tal como tetrahidrofurano, p-dioxano, éter dietileno-glicol-dimetílico, de alcanoles bajos, de forma-



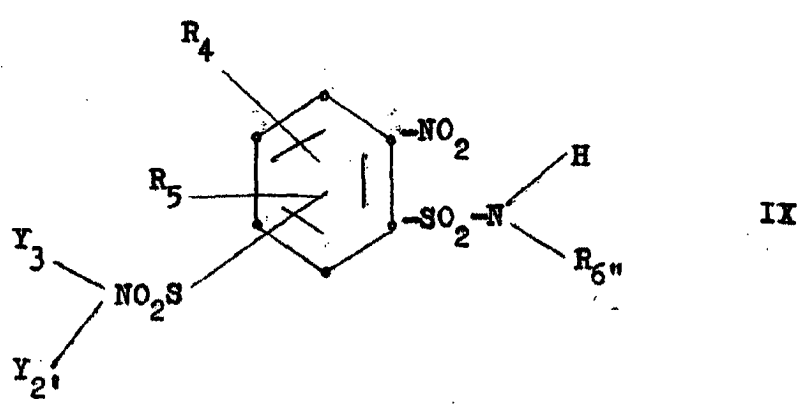
280793

midas, tal como formamida dimetilica o mezclas acuosas de tales disolventes, o de agua.

50. Los materiales de partida se pueden obtener según métodos ya conocidos reaccionando los compuestos de la fórmula VIII, donde Y_2 , está sustituido por Y_2 y R_6 , por R_6 , donde por lo menos uno de ellos representa hidrógeno, se reaccionan según la reacción arriba descrita con un medio que sea capaz de intercambiar un átomo de sulfonamida-hidrógeno por un grupo carbámico. Es-
10. tos son nuevos y representan asimismo un objeto de la invención.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte del compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas que faltan, o en el cual un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un hidrato o sal.

20. Así se puede por ejemplo, partir de los compuestos de la fórmula IX



donde los símbolos tienen el significado indicado en la

SEP.



fórmula VIII y, como indicado, reaccionar con el compuesto carbonílico arriba mencionado así como un medio de reducción. Convenientemente se procede aquí efectuando la reacción con el compuesto carbonílico en presencia del medio de reducción. Como compuestos carbonílicos entran aquí en consideración los arriba indicados. Como medios de reducción se emplean en primer lugar hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador que contenga un metal del grupo 8^o del sistema periódico, tal como níquel, debiéndose tener cuidado que no se disocie el halógeno aromáticamente ligado eventualmente existente. La hidrización se puede efectuar por ejemplo, bajo presión más aumentada y en presencia de bases, tal como una pequeña cantidad de alcali, prefiriéndose la reacción carbonílica en forma libre o en forma de un polímero. Otros medios de reducción son por ejemplo, metales en presencia de un ácido, tal como por ejemplo, cinc, estaño o hierro en presencia de un ácido mineral. Los materiales de partida aquí empleados se obtienen asimismo en forma en sí conocida de los correspondientes grupos carbamílicos - compuestos libres por carbamización. Son nuevos y representan asimismo un objeto de la invención.

Los nuevos compuestos, así como los materiales de partida nuevos, se obtienen según la ejecución del procedimiento en forma libre o como sales. Una sal metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino se puede transformar en la forma usual, por ejemplo, mediante tratamiento con un medio ácido, tal como un ácido mineral, en el compuesto libre, mientras que los



compuestos libres se pueden transformar en la forma usual mediante tratamiento con un compuesto metálico adecuado, tal como hidróxido de metal alcalino en un disolvente, en las sales metálicas. Las sales pueden servir también para la limpieza de las bases.

5.

Los racematos o mezclas de racematos obtenidos se pueden descomponer en la forma usual en los estereomeros, respectivamente, en los distintos antípodas.

10.

En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los productos finales, especialmente valiosos mencionados al principio. Las reacciones se efectúan en la forma usual, a temperatura más baja, normal o aumentada en ausencia o convenientemente en presencia de diluyentes en recipiente abierto o, si se desea, en recipiente cerrado, en caso dado, bajo una atmósfera de nitrógeno.

15.

20.

Los nuevos compuestos se han de emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con vehículos farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral o parental. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como agua,

25.

gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes benzoílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colesteroína u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas grageas, cáps-

30.



280793 SEP. 14 1962

- sulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación, emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales de valor terapéutico, tal como por ejemplo, medios antihipertensivos, ante todo alcanoides de Rauwolfia, tal como reserpina, res-tinamina o deserpidina y compuestos similares, tal como
5. siro-singopina, alcaloides Veratrum tal como germina o protoveratrina o antihipertensivos sintéticos, tal como hidralacina, dihidralacina y guanetidina o bloqueadores de ganglios, tal como clorosondamina.
- 10.

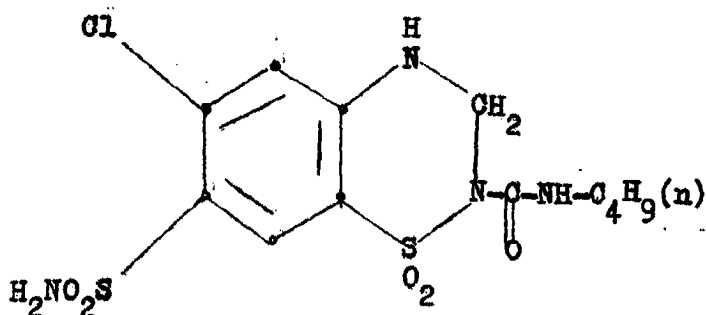
- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
- 15.

E j e m p l o - 1

- Una solución de 7,5 g de 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y 1,0 g de hidróxido sódico en una mezcla de 80 cm³ de agua y 100 cm³ de acetona se enfría a 10° y goteando se agregan 2,5 g de isocianato n-butílico. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos, se filtra el material sólido 2/3 del filtrado se evaporan bajo presión reducida. El material sólido se filtra, el filtrado se acidifica con ácido acético y la precipitación se recoge. El 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina así obtenida, de la fórmula
- 20.
- 25.

14 SEP 1951

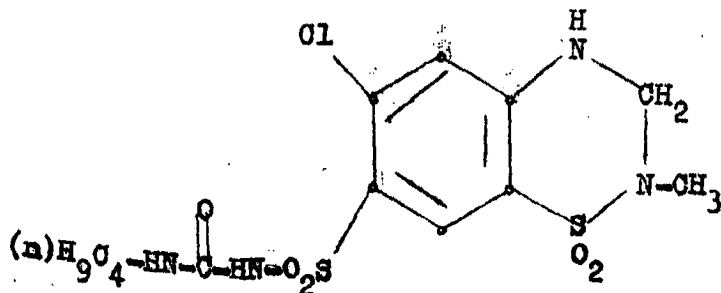
280793



se limpia disolviendola en hidróxido sódico acuoso y precipitando con ácido clorhídrico. P.F. 174s.

E j e m p l o - 2.

5. A una solución de 2,0 g de 1,1-dióxido de 6-cloro-2-metilo-7-sulfamyl-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriadiazina y 0,3 g de hidróxido sódico en 40 cm³ de agua y 50 cm³ de acetona, se agregan a una temperatura de 10s, gota a gota, 0,32 g de isocianato n-butílico. La mezcla de reacción se elabora como indicado en el
10. ejemplo 1. Se obtiene así el 1,1-dióxido de la 7-[N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamyl]-6-cloro-2-metilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriadiazina deseado de la fórmula



que se limpia mediante precipitación con ácido clorhídrico de una solución de hidróxido sódico acuosa. Su

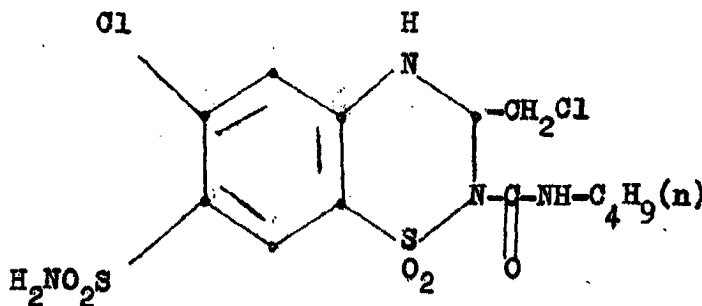
14 SEP



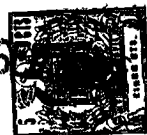
espectro de absorción infrarrojo muestra una banda fuerte en 1707 cm^{-1} y una banda mediana en 1675 cm^{-1} , que indica la presencia de un grupo carbámico.

Ejemplo - 3.

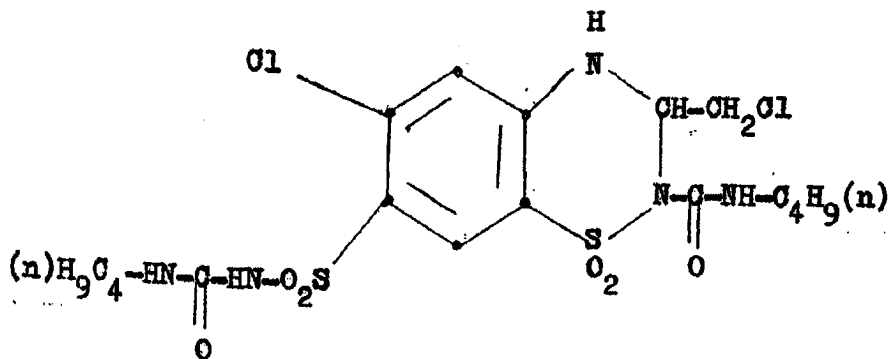
5. A una solución fría de 4,3 g de 1,1-dióxido de 6-cloro-3-clorometilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y 1,0 g de hidróxido sódico en 72 cm^3 de agua y 90 cm^3 de acetona se agregan gota a gota 2,5 g de isocianato n-butílico y se elabora como en el
10. ejemplo 1. La precipitación obtenida se disuelve, el amoníaco acuoso y la solución se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico. El 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbámico)-6-cloro-3-clorometilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de la fórmula



15. se precipita en primer lugar (P.F. 160 - 165º) mientras que el 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbámico)-7- \int N-(N-n-butilo-carbámico)-sulfamilo \int -6-cloro-3-clorometilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de la fórmula



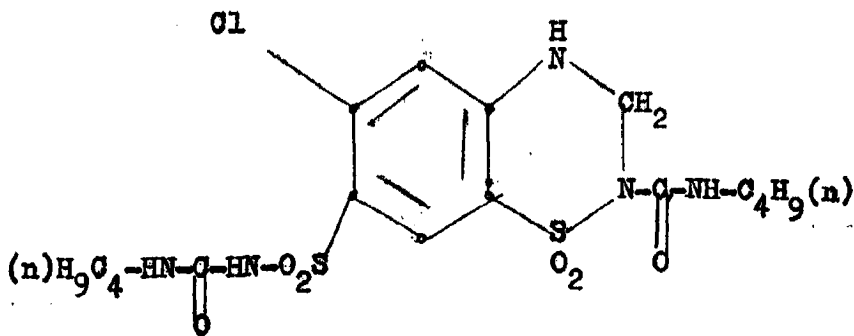
280753



se obtiene como segunda cristalización (P.F. 137-140°).

E j e m p l o - 4

5. Se calienta una solución de 2,4 g de 2,4-bis-
 [N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamilo]-5-cloroanilina y
 0,15 g de paraformaldehido en 25 cm³ de éter dietileno-
 glicol-dimetílico con un ligero contenido en ácido clor-
 hídrico conc. durante 2 horas a 80-90°. El disolvente
 se evapora y el residuo se trata con agua. Se obtiene
 así el 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-7-
 10. [N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamilo]-6-cloro-3,4-
 dihidro-1,2,4-benzotriacina deseado de la fór-
 mula.





que en el espectro infrarrojo muestra bandas características en aproximadamente 1707 cm^{-1} (fuerte) y 1675 cm^{-1} (medianamente fuerte).

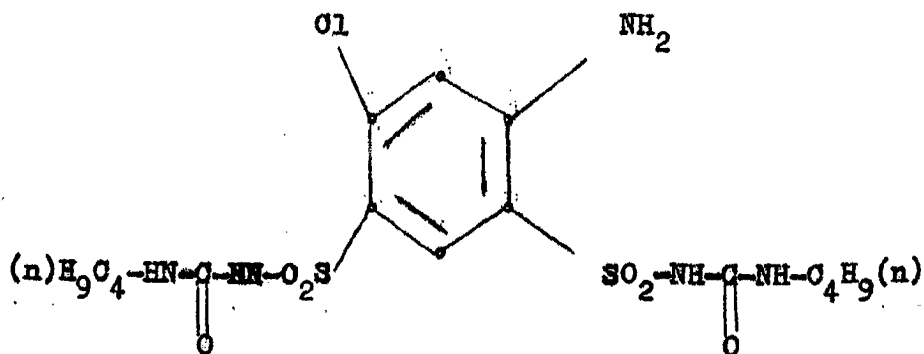
El material de partida se puede obtener

5. como sigue:

A una solución de 4,0 g de hidróxido sódico en 100 cm^3 de acetona y 80 cm^3 de agua se agregan 14,3 g de 5-cloro-2,4-disulfamil-anilina; la mezcla se enfría a 10°, y se agregan 9,9 g de isocianato n-butílico.

10. Después de agitar durante 20 minutos se filtra el material sólido, se evaporan 2/3 del disolvente bajo presión reducida, se retira la precipitación y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico. La precipitación, que representa la 2,4-bis- γ -N-(N-n-butilcarbamil)-sulfamil-5-cloro-anilina deseada de la

15. fórmula



se recristaliza de una mezcla de etanol-agua P.F. 170-171°.

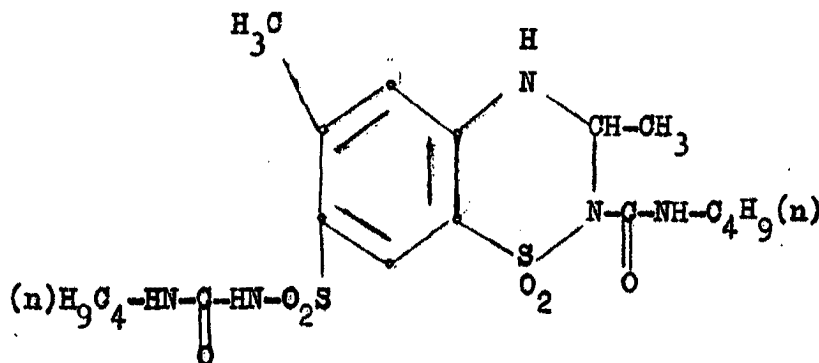
E j e m p l o - 5

20.

Se reacciona una mezcla de 4,0 g de 2,4-



- bis- \square -N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil \square -5-metilo-anilina y 0,8 g de dimetoxietano en 25 cm³ de éter dietileno-glicol-dimetílico, que contiene una pequeña cantidad de clorohidrógeno, y se elabora como en el ejemplo 4. El
5. 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-7- \square -N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil \square -3,6-dimetil-3,4-dihidroxi-1,2,4-benzotiadiazina deseado de la fórmula



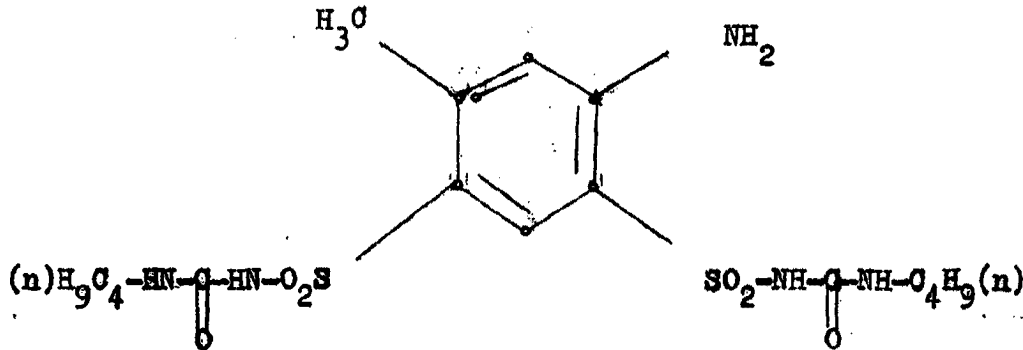
- muestra en el espectro de absorción infrarrojo bandas carbanílicas características en aproximadamente 1707 cm⁻¹ y 1675 cm⁻¹.
- 10.

- El material de partida se puede obtener por ejemplo, por reacción de una solución fría de 6,6 g de 2,4-disulfamil-5-metilo-anilina y 2,0 g de hidróxido sódico en 70 cm³ de agua y 90 cm³ de acetona con 5,0 g de n-butilo-isocianato según el procedimiento descrito en el ejemplo 4. La 2,4-bis- \square -N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil \square -5-metilo-anilina obtenida de la fórmula
- 15.

14 SEP. 1962



280793



funde a 162 - 164°.

E j e m p l e - 6.

5. A una mezcla de 2,5 g de 2,4-bis- \square N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamyl-5-cloro-nitrobenzol y 1,5 g de níquel Raney en 30 cm³ de etanol y 4 cm³ de agua, que contiene 0,05 g de hidróxido sódico, se agregan 0,39 cm³ de una solución formaldehídica al 36,3%. La mezcla se introduce en un autoclave de hidratación y se trata con hidrógeno a aproximadamente 10. 3 atm. de presión. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se neutraliza y se evapora hasta secar. El residuo se cristaliza y se obtiene el 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-7- \square N-n-butilo-carbamilo)-sulfamyl-6-cloro-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina deseado que es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 4.

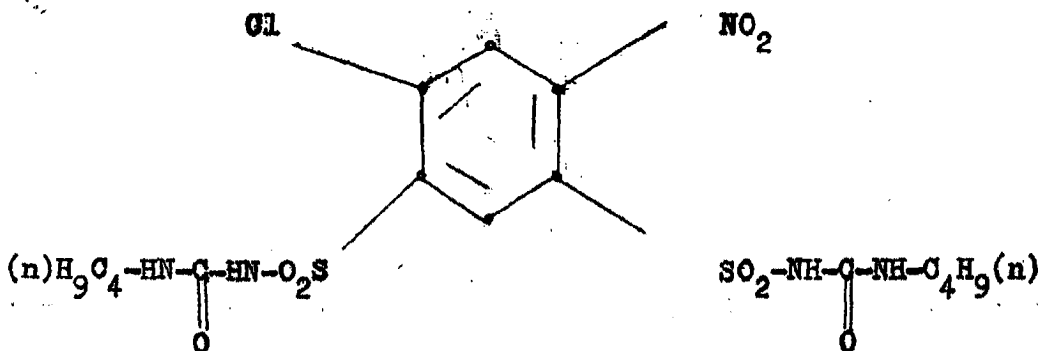
El material de partida se obtiene por ejem-



14 SEP. 1962

280793

5. plo por reacción de 5-cloro-2,4-disulfamil-anilina y 2,0 g de hidróxido sódico en 70 cm³ de agua y 90 cm³ de acetona con 5,0 g de isocianato n-butílico, a una temperatura de aproximadamente 10°. El 2,4-bis- \int N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil \int -5-cloro-nitrobenzol deseado de la fórmula



funde a 177-179°.

Ejemplo - 7.

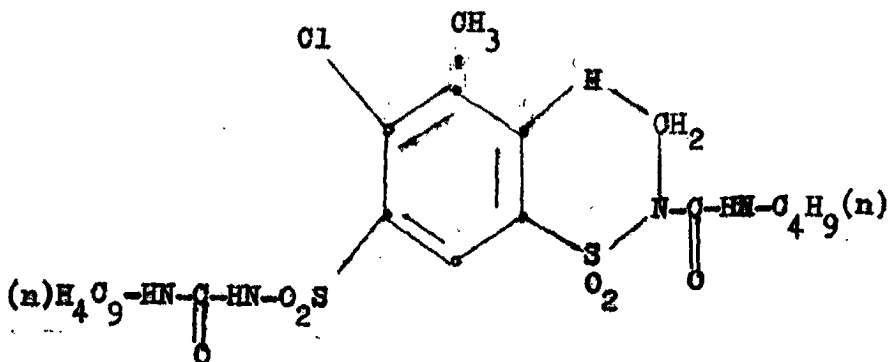
10. Una mezcla de 1,5 g de 2,4-bis- \int N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil \int -5-cloro-6-metilo-anilina y 0,1 g de paraformaldehído en 20 cm³ de éster dietileno-glicol-dimetílico, que contiene una pequeña cantidad de ácido clorhídrico, se reacciona como indicado en el ejemplo 4. El 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-7- \int N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil \int -6-cloro-5-metilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina obtenida de la fórmula

15.

14 SEP. 1950



280793



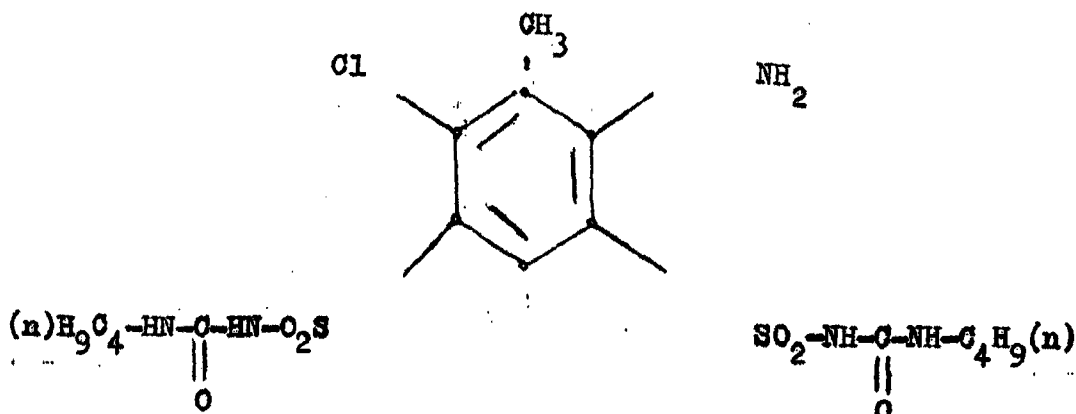
se aísla según el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y muestra las bandas de absorción características infrarrojas en aproximadamente 1707 cm^{-1} y 1675 cm^{-1} .

El material de partida se puede obtener por ejemplo mediante reacción de 6,0 g de 5-cloro-2,4-disulfamyl-6-metilo-anilina y 1,6 g de hidróxido sódico en 70 cm³ de agua y 90 cm³ de acetona con 4,0 g de isocianato n-butílico, como descrito en el ejemplo 4. La 2,4-bis-[N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamyl]-5-cloro-6-metilo-anilina deseada de la fórmula

14 SEP.



280793

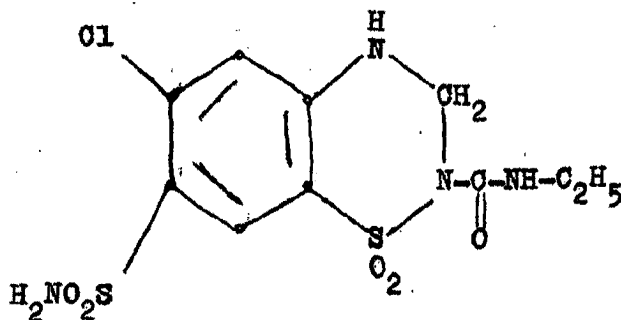


funde a 200 - 202°.

Ejemplo - 8.

5. Una solución de 7,5 g de 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y 1,0 g de hidróxido sódico en 72 cm³ de agua y 90 cm³ de acetona se enfrían a 10° y se tratan con 1,8 g de isocianato etílico; la mezcla de reacción se elabora según indicado en el ejemplo 1. Se obtiene así como hidrato el 1,1-dióxido de la 6-cloro-2-(N-etilo-carbamilo)-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de la fórmula

10.



14 SEP. 19



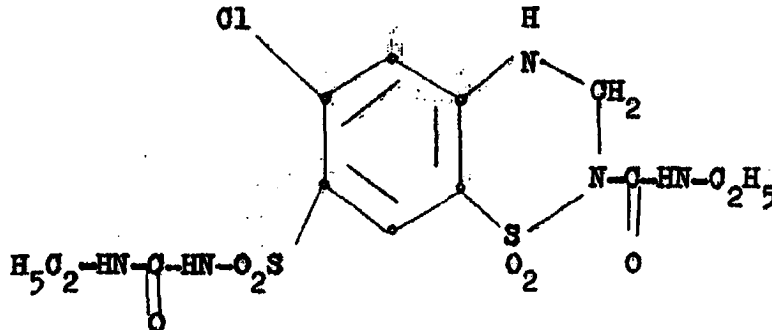
280793

que funde a 200°.

Ejemplo - 9.

=====

5. A una mezcla de 3,2 g de 5-cloro-2,4-bis-
 10. Δ -N-(N-etilo-carbamilo)-sulfamil-7-nitrobenzol y 2,0
 g de níquel Raney en 40 cm³ de etanol y 5 cm³ de agua
 conteniendo 0,07 g de hidróxido sódico se agregan
 0,58 cm³ de una solución de formaldehído acuosa al
 36,3%. Seguidamente se trata con hidrógeno como des-
 crito en el ejemplo 6. Se obtiene así el 1,1-dióxido
 de la 6-cloro-2-(N-etilo-sulfamil)-7- Δ -N-(N-etilo-
 carbamilo)-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadia-
 cina deseada de la fórmula



que en el espectro de absorción infrarrojo muestra las bandas características de carbamilo.

15. El material de partida se obtiene por ejemplo, como sigue mediante reacción de 6,3 g de 5-cloro-2,4-disulfamil-nitrobenzol y 2,0 g de hidroxido sódico en 72 cm³ de agua y 90 cm³ de acetona con 2,9 g de isocianato etílico según el procedimiento descrito en el ejemplo 4. El 5-cloro-2,4-bis- Δ -N-(N-etilo-carbamilo)-sulfamil-7-nitrobenzol de la fórmula

20.

14 SEP



280775

Una solución de 1,0 g de esta sal en 10 cm³ de agua se acidifica con ácido clorhídrico 2-N acuoso a un pH de 4. Se precipita el 1,1-dióxido de la 7-N-(N-butilo-carbamilo)-sulfamil-6-cloro-2-etilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina amorfo, se filtra, se lava con agua y se seca.

El material de partida empleado en el ejemplo de arriba se obtiene como sigue: A una solución de 12,2 g de 1,1-dióxido de la 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en una mezcla de 50 cm³ de hidróxido sódico acuoso 1-n y 200 cm³ de agua se agregan 6,9 cm³ de sulfato dietílico. La mezcla de reacción se agita a 10 - 20° durante aproximadamente 5½ horas y se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente. El material viscoso se separa de la solución y se disuelve en una pequeña cantidad de etanol; el material de partida no reaccionado se filtra. Después de dejar reposar durante algún tiempo a temperatura de ambiente se filtra el 1,1-dióxido de la 6-cloro-2-etilo-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina cristalino y se recristaliza de etanol acuoso P.F. 195-198°.

E j e m p l o - 11.

25.	1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina	5,0 g
	Lactosa	880,0 g
	Sacarosa	20,0 g
	Tragant	20,0 g
	Glicol polietilénico 6000	40,0 g
30.	Talco	30,0 g



280723

Estearato de magnesio

5,0 g

5. El glicol polietilénico se disuelve en 100 cm³ de etanol al 50%, el dióxido se mezcla con los demás ingredientes, se criba y la mezcla se humecta con una solución del glicol polietilénico en etanol. Se seca en aire caliente (38°) y se presan tabletas de 0,1 g.

N O T A

10. Descrita 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 hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en

15. Norteamérica con fecha 15 de septiembre de 1961 nº 1387280, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento

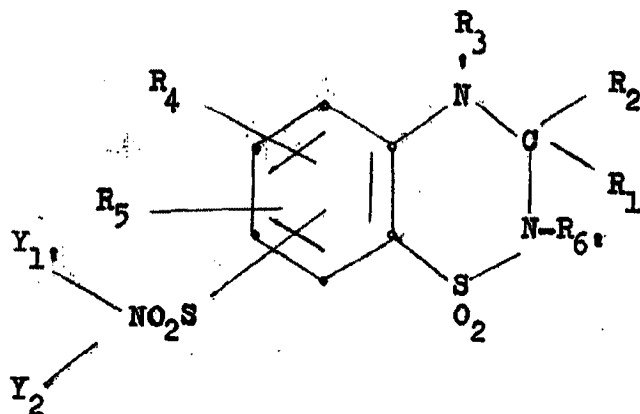
20. y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO CARBAMINICO"; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido carbamínico, caracterizado porque los compuestos de la fórmula VII

14 SEP

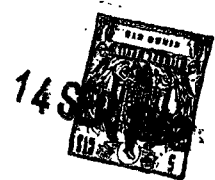


280793

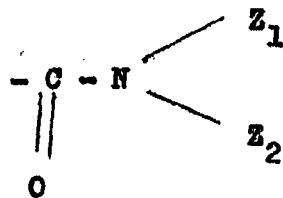


VII

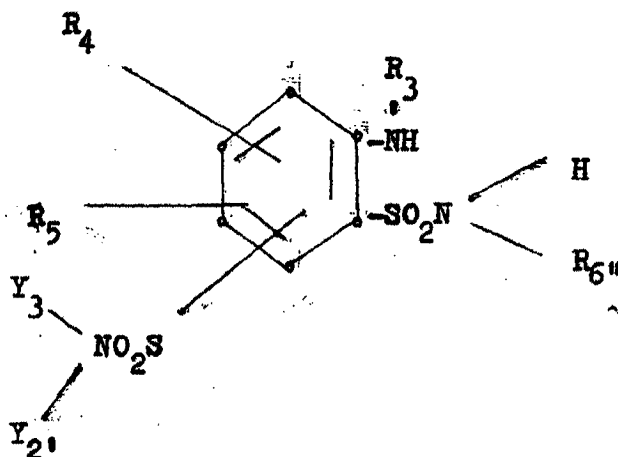
5. donde cada uno de los grupos R_1 y R_2 significa hidrógeno o un resto alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático aralifático o un resto heterocíclico de carácter aromático, que también puede estar ligado por un resto alifático al anillo tiadiazínico, e donde ambos juntos significan un resto alifático bivalente y donde R_3 es un resto alifático y preferentemente, sin embargo, hidrógeno, R_4 significa hidrógeno, un resto alifático, un grupo hidroxílico eterizado o un grupo nitro, preferentemente, sin embargo, un átomo de halógeno o el grupo trifluorometílico, R_5 tiene el mismo significado como R_4 y donde Y_2 representa un resto alifático o hidrógeno y por lo menos uno de los restos Y_1 , y R_6 representa hidrógeno, mientras que el otro representa hidrógeno o un resto alifático, o una sal de los mismos, reaccionan con un compuesto que sea capaz de sustituir un átomo de hidrógeno ligado a un átomo de sulfamilo-nitrógeno por el grupo carbamílico de la fórmula
- 10.
- 15.



280793

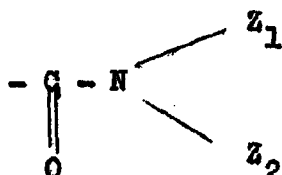


donde Z_1 y Z_2 significan hidrógeno o restos alifáticos o cicloalifáticos o juntos un resto alifático bivalente, ó porque las sulfonamidas de la fórmula



donde $R_{6''}$ significa R_6 o el grupo carbamílico de la fórmula

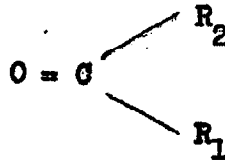
5.



y $R_3 - R_6$ tienen el significado indicado para la fórmula VII, y Y_2 o bien representa Y_2 o el mencionado grupo carbamílico, donde por lo menos uno de los restos $R_{6''}$ y



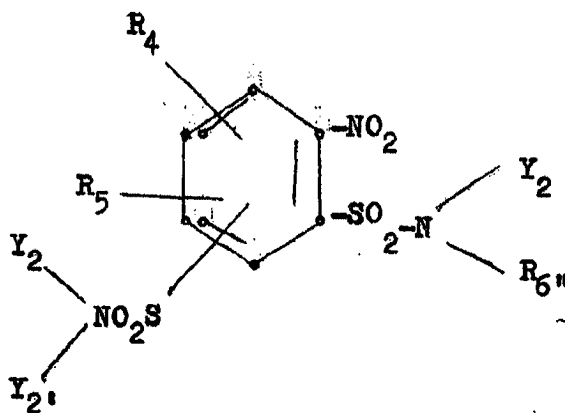
Y_2 , está por el grupo carbamílico mencionado, o una sal de las mismas, se reaccionan con un compuesto carbonílico de la fórmula



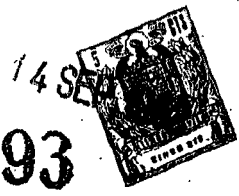
5. donde R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la fórmula VII, o un derivado reaccionable del mismo, y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o, si se desea, los compuestos libres en sus sales.

10. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª, caracterizado porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

15. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2ª, caracterizado porque los compuestos, de fórmula



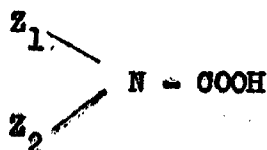
donde R_4 , R_5 , R_6 , Y_2 y Y_2 , tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª, reaccionan con el com-



puesto carbonílico mencionado en la reivindicación 1ª, así como con un medio reductor,

5. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3ª, caracterizado porque la reacción con el compuesto carbonílico se efectúa en presencia del medio reductor.

10. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque como compuestos introductores del resto carbamílico de la fórmula mostrada en el ejemplo 1 se emplean derivados reaccionables del ácido carbamínico de la fórmula



donde Z_1 y Z_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.

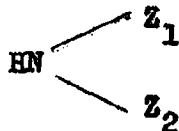
15. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5ª, caracterizado porque se emplean ésteres, halogenuros o en caso dado anhídridos internos del ácido carbamínico mencionado en la reivindicación 5ª.

20. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6ª, caracterizado porque se emplean isocianatos de metal o isocianatos de la fórmula $Z_1-N=C=O$, donde Z_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª.

25. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6ª, caracterizado porque los halogenuros del ácido carbamínico se forman en el transcurso de la reacción.



9ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8ª, caracterizado porque los halogenuros del ácido carbamínico se forman de fosgeno y compuestos de la fórmula



5. donde Z_1 y Z_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.

10. 10ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto carbonílico se emplea en forma de un cetal o un acetal.

15. 11ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el aldehído empleado como compuesto carbonílico se utiliza en forma de un polimero o en forma de compuestos que en la reacción le puedan liberar.

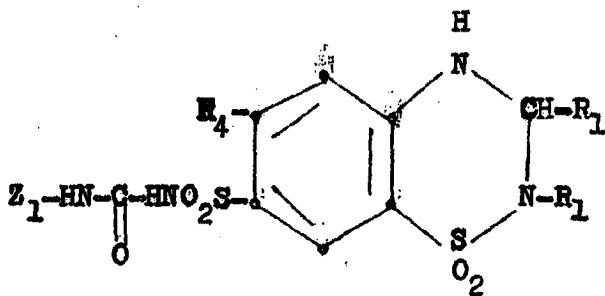
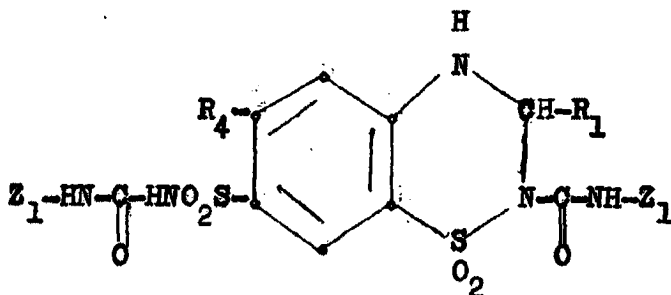
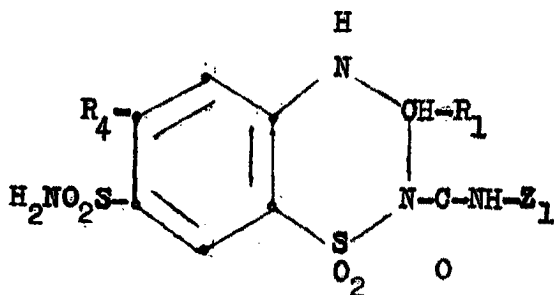
12ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3ª, caracterizado porque como medio reductor se emplea hidrógeno catalíticamente activado o un metal en presencia de un ácido.

20. 13ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-12 caracterizado porque se obtienen los compuestos de las fórmulas.

14 SEP.



280793



- o sales de metal alcalino de los mismos, donde R_1 está por hidrógeno o un resto de alquilo bajo, un resto de halógeno-alquilo bajo, un resto de alcoxi, alquilo bajo; un reste de alquilo-mercapto-alquilo bajo, un resto de halógeno-alquilo-mercapto-alquilo bajo, un resto de fenil-alquilo- bajo-mercapto-alquilo bajo, un resto alquenílico bajo o un resto de cicloalquilo o cicloalquenilo con 5 - 6 átomos de carbono de anillo, que
- 5.



también puede estar ligado por un resto de alquilo bajo al anillo tiadiscínico, o representa un resto de fenilalquilo bajo o un resto tienflico, y donde el grupo Z_1 significa un resto de alquilo bajo con 1-7 átomos de carbono, R_4 está por halógeno y R_6 per un resto de alquilo bajo.

14a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13a, caracterizado porque se obtiene el 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina o una sal de metal alcalino de la misma.

15a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13a, caracterizado porque se obtiene un 1,1-dióxido de la 2-(N-n-butilo-carbamilo)-7- Δ -N-(N-n-butilo-carbamilo)-sulfamil-6-cloro-3-clorometil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina o una sal alcalina del mismo.

16a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-15a, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que siguen o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de un hidrato o de una sal.

17a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido carbamínico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME
I. SOMMER, ACCESO 4 MOSES