

14 ABR. 1965

307914

P.- 28.324

Aq1/78



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 8 de Enero de 1965, con el número 307.914

en

ESPAÑA

por VEINTE años

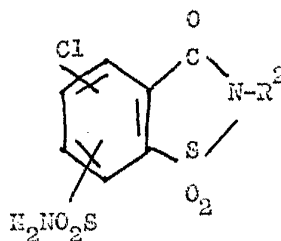
a nombre de N. V. NEDERLANDSCHE COMBINATIE VOOR CHEMISCHE INDUSTRIE, entidad holandesa, establecida en Wittenkade 78, Amsterdam, Holanda

por:

"UN METODO DE PREPARAR DERIVADOS CICLADOS DEL ACIDO O-CARBOXIBENCENOSULFONICO"

Este invento se refiere a nuevos derivados ciclados del ácido o-carboxibencenosulfónico y a un método para preparar los mismos.

Un gran número de derivados sulfamólicos de la sacarina diuretamente activos, representados parcialmente por la fórmula:

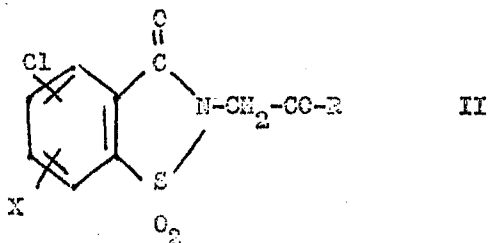


I

POOR QUALITY



se describen y reivindican en la patente E.U.A. 2,957,883. En dicha patente el significado de R^2 se define como seleccionado de entre el grupo que consta de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical alqueno inferior, un radical fenilalquilo inferior, un radical alcanilo inferior, un radical fenilo-alcanilo inferior, un radical omega-halo-alquilo inferior un radical omega-hidroxi-alquilo inferior, un radical omega-(mono-alquilo inferior-amino)-alquilo inferior, un radical omega-(di-alquilo inferior-amino)-alquilo inferior, un radical omega-piperidil-alquilo inferior, un radical omega-pirrolidil-alquilo inferior, un radical omega-morfolinil-alquilo inferior, un radical omega-carboxi-alquilo inferior, un radical omega-carbalcoxi-alquilo inferior, un radical omega-carboxi-alcanilo inferior, y un radical omega-carbalcoxi-alcanilo inferior. De los muchos significados bien definidos dados para R^2 , se podría llegar a la conclusión, que esta enumeración es limitativa con respecto a las propiedades diuréticas de los derivados sulfamoilicos del tipo descrito. Sin embargo, se ha encontrado que los compuestos representados por la fórmula:



20

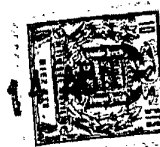
25

30

en la cual: R representa un radical alquilo o un radical arilo, aralquilo, bifenililo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo sustituido o no, que tiene hasta 12 átomos de carbono, y X representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente de sulfamoilo, son también valiosos agentes terapéuticos, que muestran principalmente propiedades diuréticas y/o saluréticas. La actividad diurética, se revela especialmente en compuestos que tienen el grupo sulfamoilo.

Además, se ha encontrado que varios de los nuevos compuestos, son útiles

307914



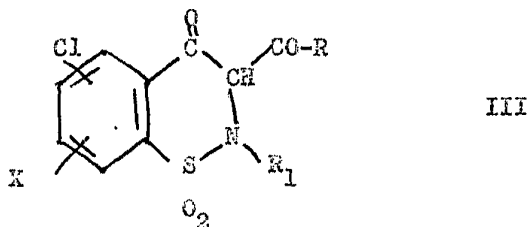
a causa de mostrar actividad antihipertensiva.

Correspondientemente, sin embargo, sacarinas N-sustituídas, que no tienen substituyentes en el núcleo bencénico, se describen por Kyuji Abe.

Así, la N-fenacil-sacarina se da a conocer en la patente japonesa 9.631 (1.958) (comparese C.A. 54, 5.575 e (1.960), mientras que la -benzoiletil-sacarina, se menciona en el J. Pharm. Soc. Japan, 76, 1058 (1.956).

Además de lo anterior, se ha encontrado que los derivados de sacarina, según el invento, pueden convertirse por reacciones sencillas en compuestos representados por la fórmula:

10

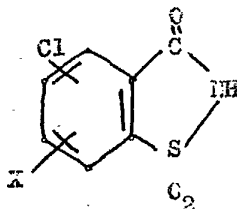


15 en la cual, R y X tienen los significados definidos anteriormente, y R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo o un alquilo o aralquilo ceto-sustituídos, que contienen hasta 9 átomos de carbono.

Además, estos compuestos son nuevos, y muestran efectos farmacológicos similares a los de los materiales de partida representados por la fórmula II. Se ha encontrado que, en general, la actividad de los derivados que contienen un anillo de seis miembros, es más fuerte que la de las sacarinas de cinco miembros. Los compuestos del invento son de particular interés a causa de su baja toxicidad.

25 Los nuevos derivados, se pueden preparar por los métodos conocidos per se, para compuestos análogos. Particularmente apropiado, es el método que comprende la condensación de una sal apropiada, preferiblemente una sal de metal alcalino, de derivados de sacarina de la fórmula:

30





con un ester reactivo de un alcohol $\text{HO-CH}_2\text{-COOR}$, teniendo R y R' los significados definidos anteriormente.

Los derivados de sacarina así obtenidos, pueden convertirse en las benzotiacinonas de la fórmula III, por analogía con un método indicado por Kyuji Ibe y otros, J. Pharm. Soc. Japan, 73, 1053 (1.953).

En este método, el derivado de sacarina se calienta en alcohol con un exceso de alcoholato sódico, después de lo cual la benzotiacinona formada se aísla. Sin embargo, se ha encontrado que puede ser útil efectuar la reacción en disolventes anhidros distintos del alcohol, tal como dimetilformamida o piridina. Haciéndolo así, los rendimientos tienden a incrementarse, al mismo tiempo que se obtienen productos más puros.

Si se desea, puede introducirse el sustituyente R_1 después, por los métodos usuales.

Algunos de los compuestos, según el presente invento, se han administrado a animales de ensayo, para determinar la influencia sobre la excreción de electrolito y agua en la orina. Se examinó al mismo tiempo la influencia sobre el pH de la orina. Los resultados obtenidos se indican en las tablas I y II; los valores indicados en ellas, representan las diferencias medias en la excreción entre los animales tratados y de control en las condiciones de selección. La excreción de electrolito se da en miliequivalentes y la excreción de agua, en mililitros, ambos por Kg. de peso del cuerpo de los animales ensayados.

En la columna última, se indica el grado de aumento o disminución del pH de la orina expulsada.

Para comparar las propiedades diuréticas con las de un compuesto de la técnica anterior, se determinan los mismos factores después de la administración de una dosis igual de clorotiacida, un diurético bien conocido del tipo de la benzotiacina. Los valores siguientes, se han encontrado en este compuesto en las condiciones de selección para Na, K, Cl, H_2O y Ph: 1,4 , 0,1 , 1,6 , 8 , y -0,4 respectivamente.

307914



Los efectos de los nuevos compuestos sobre la presión sanguínea, se han examinado en ratas experimentalmente hipertensivas (ratas Goldblatt). Para ello se midió la presión sanguínea por el método del rabo-pletismométrico, como se describe en la Acta Phys. Pharm. Neerl. 3, 472 (1.954).

5 Se han observado efectos significativos (esto es, una disminución en la presión sanguínea de 10 mm. de mercurio por lo menos) en los compuestos 2, 3, 4, 5, 7 y 8 de la tabla I, y en los compuestos 7, 9, 16, 17, 19 y 20 de la tabla II en una dosis oral de 40 mg/kg.

10 Los siguientes ejemplos, que describen más exactamente la preparación de algunos de los nuevos compuestos, según el invento, son sólo ilustrativos para los métodos que pueden usarse, y no tratan de limitar el invento a los métodos particulares o compuestos dados.

15 Con respecto a las tablas, se debe recalcar que los derivados mencionados en ellas no se indican con el fin de limitar el invento, sino solamente para mostrar las propiedades útiles de los compuestos dentro del propósito de la fórmula general.

EJEMPLO 1

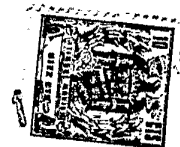
2-fenacil-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina

20 A una solución de 3 gramos de 5-cloro-6-sulfamoil-sacarina en 50 ml. de dimetilformamida, se añaden 1,3 gramos de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral. Después de completarse la reacción (entonces los granos de hidruro sódico han desaparecido y la efervescencia ha finalizado), se añaden 5,4 gramos de bromuro del fenacilo y la mezcla se agita durante una hora a una temperatura de 130°C. Después de enfriar, la
25 mezcla de reacción se vierte en 250 ml. de agua con agitación. La 5-cloro-6-sulfamoil-2-fenacil-sacarina precipitado, se cristaliza en dimetilformamida. Punto de fusión 251-252°C.

EJEMPLO 2

2-(p-bromofenacil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina

30 En la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, pero substituyendo el



bromuro de fenacilo por el bromuro de p-bromofenacilo, se obtiene la 2-(p-bromofenacil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina. Punto de fusión 239-270°C.

EjemPlo 3

2-(2-oxo-2-ciclopentil-etil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina

5 Se transforma una solución de 35,5 gramos de 5-cloro-6-sulfamoil-sacarina en 100 ml. de dimetilformamida, en una solución de la sal monosódica de dicha sacarina con la ayuda de una suspensión al 50% de hidruro sódico, en aceite mineral. A ésto, se añaden 17,6 gramos de ciclopentilclorometil
 10 cetona y la mezcla se calienta durante una hora entre 120 y 130°C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y el precipitado formado se lava con agua, se seca, se lava con éter de petróleo y se seca de nuevo. La 2-(2-oxo-2-ciclopentil-etil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina, obtenida se cristaliza en ácido acético. Punto de fusión 248-249°C.

EjemPlo 4

10 3-benzoil-3-cloro-7-sulfamoil-5,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido.

A una solución caliente de 0,6 gramos de metilato sódico en 4 ml. de alcohol absoluto, se añaden 1,5 gramos de 2-fenacil-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina. La mezcla se calienta a 60°C durante 3 minutos y después de ésto, se
 enfría a la temperatura ambiente.

20 La solución rojo intenso, se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta que el color cambia a amarillo. Por adición de agua a la mezcla, precipita el 3-benzoil-3-cloro-7-sulfamoil-5,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido formado. El compuesto se cristaliza en n-butanol. Punto de fusión 204°C.

25 EjemPlo 5

3-ciclopentilcarbonil-3-cloro-7-sulfamoil-5,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido.

30 Una solución caliente de 5,4 gramos de metilato sódico en 40 ml. de alcohol absoluto, se vierte en 3,1 gramos de 2-(2-oxo-2-ciclopentil-etil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina, después de lo cual la mezcla se calienta a

307914



302C durante 3 minutos. Después de enfriar, se acidifica la solución, con lo cual el color cambia de rojo a amarillo. Vertiendo la mezcla en agua, aparece un precipitado que consta de 3-ciclopentilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido. El compuesto se cris-
5 taliza en metanol acuoso. Punto de fusión 221 - 223°C.

EJEMPLO 6

3-(trimetilacetil)-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido

A una solución de 1,0 gramos de 2-(2-oxo-3,5-dimetil-butil)-3-cloro-6-sul-
10 famoil-sacarina en 5 ml. de dimetilformamida, se añaden con agitación 0,5
gramos de metilato sódico. La mezcla se calienta hasta que toma un color
oscuro. Después de unos 15 minutos, la mezcla se vierte en 50 ml. de a-
gua, a la cual se han añadido previamente 5 ml. de ácido clorhídrico 4 N.
El precipitado amarillo, se cristaliza en metanol acuoso, obteniéndose pu-
15 ro el 3-(trimetilacetil)-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-
4-ona-1,1-dióxido que funde a 262°C.

EJEMPLO 7

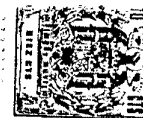
2-metil-3-ciclopentilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido

A una solución de 2,1 gramos de 3-ciclopentilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-
3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido en 4 ml. de dimetil forma-
20 mida, se añaden 0,24 gramos de una suspensión al 50% de hidruro sódico en
aceite mineral. Cuando el desprendimiento de hidrógeno ha terminado, se
añaden 2 ml. de yoduro de metilo, después de lo cual, la mezcla se calien-
25 ta a 35°C aproximadamente durante 1 hora.

La mezcla de reacción se vierte en agua fría y el precipitado que consta
de 2-metil-3-ciclopentilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-ben-
zotiazin-4-ona-1,1-dióxido, se recristaliza en metanol acuoso.

Punto de fusión 214-216°C.

30 EJEMPLO 8



2-bencil-3-acetil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido

En una mezcla de 20 ml. de agua y 2 ml. de hidróxido sódico acuoso 1 N, se disuelven 0,70 gramos de 3-acetil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido, después de lo cual se añaden 0,25 ml. de cloruro de bencilo. La mezcla se calienta con agitación a 60°C durante dos horas. Después de enfriar, la solución se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El precipitado formado, se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de acetona y éter de petróleo obteniéndose puro el 2-bencil-3-acetil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido.

Punto de fusión 242-243°C.

EJEMPLO 8

2-metil-3-propionil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido

De la misma forma que se describe en el Ejemplo 7, substituyendo sin embargo el derivado 3-ciclopentilcarbonílico por el 3-propionil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido, se obtiene el 2-metil-3-propionil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-4-ona-1,1-dióxido.

Punto de fusión 102-103°C.

EJEMPLO 10

2-(2-oxopropil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina

De la misma forma que se describe en el Ejemplo 1, substituyendo sin embargo el bromuro de fenacilo por el bromuro de 2-oxopropilo, se obtiene la 2-(2-oxopropil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina cruda. El compuesto se cristaliza en una mezcla de acetona y éter de petróleo.

Punto de fusión 246-248°C.

EJEMPLO 11

2-(2-oxohexil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina

307914



De la misma forma que se describe en el Ejemplo 1, substituyendo sin embargo el bromuro de fenacilo por el bromuro de 2-oxoheptilo, se obtiene la 2-(2-oxoheptil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina.

El compuesto crudo se recristaliza en metanol.

5 Punto de fusión 205-207°C.

EJEMPLO 12

3-isopropilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido

10 De la misma forma que se describe en el Ejemplo 4, substituyendo sin embargo el derivado de 2-fenacilo, por la 2-(2-oxo-3-metil-butil)-5-cloro-6-sulfamoil-sacarina, se obtiene el 3-isopropilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido, el cual se recristaliza en metanol.

Punto de fusión 256-259°C.

15 EJEMPLO 13

2-metil-3-isopropilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido

20 De la misma forma que se describe en el Ejemplo 7, substituyendo sin embargo el derivado de 3-ciclopentilcarbonilo por el 3-isopropilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido, se obtiene el 2-metil-3-isopropilcarbonil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido.

Punto de fusión 170-171°C.

EJEMPLO 14

25 2-metil-3-acetil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido

30 De la forma que se describe en el Ejemplo 7, substituyendo sin embargo el derivado de 3-ciclopentilcarbonilo por el 3-acetil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido, se obtiene el 2-metil-3-acetil-6-cloro-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido,



que funde a 250-251°C, después de la cristalización en metanol acuoso.

EJEMPLO 18

2-etil-5-acetil-3-cloro-7-sulfamoi-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido.

3 Usando el método descrito en el Ejemplo 7, la sal sódica del 5-acetil-3-cloro-7-sulfamoi-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido, preparada in situ con la ayuda de hidruro sódico, se etiló con yoduro de etilo en dimetilformamida como disolvente a 60°C.

Después de la cristalización en metanol, el 2-etil-5-acetil-3-cloro-7-sulfamoi-3,4-dihidro-1,2-benzotiacin-4-ona-1,1-dióxido obtenido, fundió a 250-250°C.

Los otros compuestos mencionados en la tabla, se han preparado de la misma forma como se describe específicamente anteriormente substituyendo los materiales apropiados de partida por los usados en los ejemplos precedentes.

307914



TABLA I

Influencia de los derivados de sacarina substituidos según la fórmula II, sobre la excreción de electrolito y agua y sobre el pH de la orina de rata, después de la administración oral de 15 mg/kg.

5

10

15

20

25

30



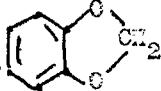
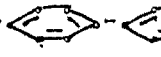
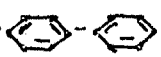
Compuesto ensayado	Posición y tipo de los substituyentes		Efectos medidos					
	R	C	C	Na	K	Cl	H ₂ O	pH
1	-C ₆ H ₅	Cl	SO ₂ NH ₂	0.8	0.4	1.0	0	0
2		"	"	-0.4	-0.3	-0.6	2	0.4
3	-C ₆ H ₅	"	"	1.5	0.1	1.6	7	-0.1
4		"	"	0.2	0.0	0.0	-2	0.0
5		"	"	0.0	0.0	-0.2	1	-0.3
6	-CH ₃	"	"	3.0	0.2	3.1	17	-0.1
7	-C ₆ H ₇	"	"	2.0	0.0	2.1	10	0.1
8	-CH ₃	"	H	-0.4	0.0	-0.3	-2	-0.1
9	-C ₄ H ₉	"	SO ₂ NH ₂	2.1	0.4	2.7	12	0.1
10	-C ₅ H ₁₁	"	"	2.5	0.1	2.6	14	-0.4
11	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	"	"	0.8	0.0	1.1	10	0.2
12	-CH ₂ -	"	"	0.1	0.4	0.3	5	0.2
13	-CH ₂ -C ₆ H ₅	"	"	1.2	0.0	1.5	7	0.1
14	-CH(CH ₃) ₂	"	"	1.2	-0.1	1.4	3	-0.2
15		"	"	2.1	0.3	2.5	12	0.0
16	-C(CH ₃) ₃	"	"	2.0	0.2	2.1	12	-0.2

307914








TABLA II

Influencia de los derivados de la benzotiacina sustituida según la fórmula III, sobre la excreción de electrolito y agua y sobre, el pH de la orina de ratas, después de la administración oral de 15 mg/kg.

Compuesto ensayado	Posición y tipo de los substituyentes				Efectos medidos				
	3	N=	6	7	Na	K	Cl	H ₂ O	pH
1		-C ₆ H ₅	Cl	SO ₂ Me ₂	4.3	0.9	4.3	20	0.1
2			Cl	"	3.2	0.4	3.3	10	-0.5
3	CH ₃		Cl	"	3.5	0.5	3.4	13	0.1
4		-C ₂ H ₅	Cl	"	1.7	0.4	1.8	8	-0.3
5	CH ₃	-C ₂ H ₅	Cl	"	3.5	1.3	3.2	30	1.5
6			Cl	"	0.5	0.2	0.5	1	-0.1
7			Cl	"	-0.1	-0.1	-0.5	0	-0.1
8	CH ₂ -C ₆ H ₅		Cl	"	0.4	0.2	0.2	1	0
9		-CH ₃	Cl	"	0.5	0.2	0.7	5	-0.1
10	CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₃	Cl	"	1.2	0.3	1.3	7	0
11	CH ₃	-CH ₃	Cl	"	3.9	0.3	3.8	14	1.0
12	C ₂ H ₅	-CH ₃	Cl	"	3.9	0.9	3.6	21	1.2
13	CH ₃	-C ₆ H ₅	Cl	"	3.1	1.0	2.5	18	1.3
14	C ₃ H ₇	-CH ₃	Cl	"	0.4	0.3	0.2	2	0.3
15	CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	Cl	"	0.2	0.2	0.0	1	0.5
16	CH ₂ -C=CH	-CH ₃	Cl	"	0.3	-0.1	0.5	3	0.1
17	CH ₂ COOCH ₃	-CH ₃	Cl	"	-0.1	0.0	-0.1	-1	-0.1
18	C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	Cl	"	5.0	0.0	4.0	20	1.2

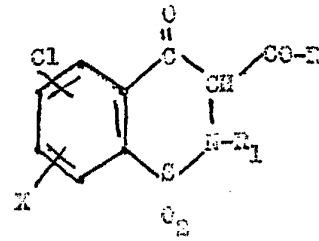
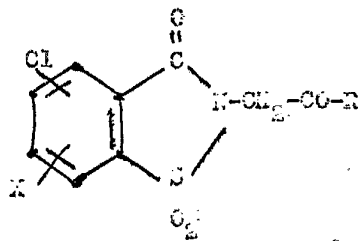
307914



Compuesto ensayado		Posición y tipo de los sustituyentes			Efectos medidos				
	2	R-	3	7	Na	K	Cl	H ₂ O	pH
5		-C ₃ H ₇	Cl	SO ₂ NH ₂	3.8	0.7	4.3	17	0.1
	CH ₃	-C ₃ H ₇	Cl	"	3.6	1.7	6.0	36	1.4
		-C ₄ H ₉	Cl	"	4.7	0.8	5.4	20	0
	CH ₃	-C ₄ H ₉	Cl	"	4.1	1.4	2.7	23	1.3
		-C ₅ H ₁₁	Cl	"	3.4	0.4	3.4	17	0.1
10	CH ₃	-C ₆ H ₁₁	Cl	"	2.6	0.8	1.5	11	2.2
		-C ₆ H ₁₃	Cl	"	0.8	0.2	0.8	3	0.7
	CH ₃	-C ₆ H ₁₃	Cl	"	1.6	0.2	1.6	8	3.4
		-C ₈ H ₁₇	Cl	"	1.4	0.2	1.5	8	0.1
	CH ₃	-C ₈ H ₁₇	Cl	"	2.1	0.4	2.1	13	0.6
15		-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	Cl	"	4.1	0.6	4.7	26	0.1
		-CH ₂ - 	Cl	"	-0.3	0.2	0.4	-4	-0.2
		-CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl	"	3.3	0.4	3.6	21	-0.1
	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	Cl	"	1.7	0.3	2.0	12	-0.1
		-CH ₃	Cl	H	-0.4	0.1	-0.2	0	0
20	CH ₃	-CH ₃	Cl	H	-0.7	0.1	-0.6	-4	-0.3
	CH ₃	-CH ₂ - 	Cl	SO ₂ NH ₂	2.2	0.6	1.2	11	1.3
	CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl	"	2.5	0.6	2.1	19	1.2
		- 	Cl	"	4.2	0.1	4.1	22	-0.1
		-CH(CH ₃) ₂	Cl	"	1.9	0.3	2.0	12	0.2
25	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	Cl	"	5.8	0.9	5.1	33	1.6
		- 	Cl	"	5.1	0.7	5.2	29	0.1
	CH ₃	- 	Cl	"	1.3	0.1	1.3	6	-0.2
		-C(CH ₃) ₃	Cl	"	2.1	0.5	2.6	16	0.2
30	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	Cl	"	4.2	0.3	4.7	13	-0.7



1. Un método de preparar derivados ciclados del ácido o-carboxibenzeno-sulfónico, caracterizado porque compuestos según una de las fórmulas

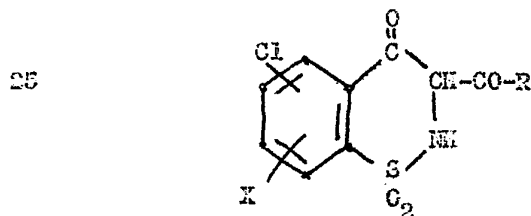


en las cuales

X se selecciona de entre la clase que consta de hidrógeno y el grupo sulfamilo,

R se selecciona de entre la clase que consta de radicales alquilo y radicales arilo, aralquilo, bifenililo, cicloalquilo, y cicloalquil-alquilo substituidos o no, que tienen hasta 12 átomos de carbono, y R₁ se selecciona de entre la clase que consta de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, aralquilo, y radicales alquilo y aralquilo ceto-substituidos, que contienen hasta 9 átomos de carbono, se preparan por la reacción de una sal de cloro-sacarina substituida o no por sulfamilo y un ester reactivo de un alcohol HC-CH₂-CO-R, en el cual R tiene el significado antes definido, con la ayuda de un agente de condensación apropiado, y seguido, si se desea, por conversión del producto obtenido en la correspondiente benzotiacinona, por medio de un exceso de alcoholato sódico, y seguido, si es necesario, por introducción del grupo R₁.

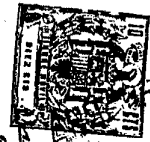
2. Un método de convertir una sacarina substituida de la fórmula



con un exceso de alcoholato sódico, efectuándose el paso de la reacción en un disolvente anhidro que no sea alcohol.

30

307914



3.- Un método, según la reivindicación 2, en el que el disolvente anhidrido se selecciona del grupo que consta de dimetilformamida, piridina y sulfóxido de dimetilo.

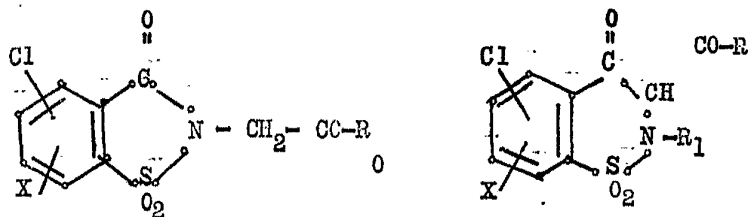
5

N O T A

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

1.- Un método de preparar derivados ciclados del ácido c-carboxibencenosulfónico, caracterizado porque compuestos según una de las formulas

15



20

en las cuales

X se selecciona de entre la clase que consta de hidrógeno y el grupo sulfamoylo,

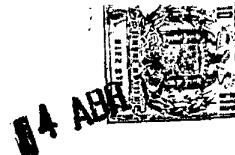
R se selecciona de entre la clase que consta de radicales alquilo y radicales arilo, aralquilo, bifenililo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo substituidos o no, que tienen hasta 12 átomos de carbono, y

25

R₁ se selecciona de entre la clase que consta de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, y radicales alquilo y aralquilo ceto-substituidos, que contienen hasta 9 átomos de carbono,

30

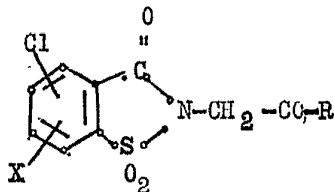
se preparan por la reacción de una sal de cloro-sacarina substituida o no por sulfamoylo y un ester reactivo de un alcohol HO-CH₂-CO-R, en el cual R tiene el significado antes definido, con la ayuda de un agente de condensación apropiado, y seguido, si se desea, por conversión



del producto obtenido en la correspondiente benzotiacinona, por medio de un exceso de alcoholato sódico, y seguido, si es necesario, por introducción del grupo R_1 .

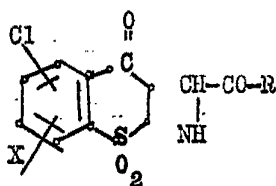
2.- Un método de convertir una sacarina substituída de la fórmula

5



en un derivado de benzotiacinona representado por la fórmula:

10



con un exceso de alcoholato sódico, efectuándose el paso de la reacción en un disolvente anhídrido que no sea alcohol.

15

3.- Un método, según la reivindicación 2, en el que el disolvente anhídrido se selecciona del grupo que consta de dimetilformamida, piridina y sulfóxido de dimetilo.

4.- UN METODO DE PREPARAR DERIVADOS CICLADOS DEL ACIDO O-CARBOXIBENCENSULFONICO.

20

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

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

25

Madrid,

P.A.

14 ABR. 1965

Reporte de Examen
Por Examen