

25.78-757  
"Perhydro-1,2,4-Thiadiazine  
dioxides"



318143

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 5 de Octubre de 1965, con el Núm. 318.143

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

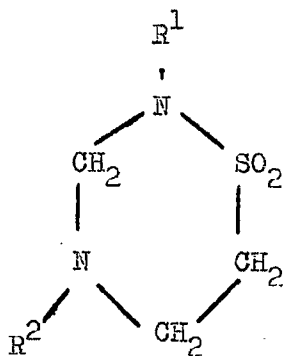
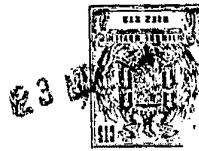
a nombre de ED. GEISTLICH SOHNE A.G. FÜR CHEMISCHE INDUS-  
TRIE, entidad suiza, establecida en Wolhusen, Lucerna,  
Suiza, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE  
PERHIDRO-1,2,4-TIADIAZINA DIOXIDOS-(1,1)"

=====

Este invento se refiere a nuevos compuestos que  
tienen actividad bactericida y fungicida, y a un procedi-  
miento para su preparación.

Según el presente invento, se crean perhidro-1, -  
5 2,4-tiadiacina dióxidos-(1,1) de fórmula general



318143<sup>I</sup>

10 (en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupos cicloalquilo, grupos aralquilo, grupos arilo o grupos heterocíclicos o junto con el anillo de perhidrotiadiacinadióxido al cual se unen, forman un anillo de núcleos de perhidrotiadiacinadióxido

15 separados por grupos metileno que unen los átomos de nitrógeno de núcleos adyacentes) y sus sales por adición de ácido, fisiológicamente aceptables.

20 Los nuevos compuestos, muestran una fuerte actividad bactericida contra las bacterias gram negativas y gram positivas y contra los hongos.

25 Son también activos contra muchas cepas resistentes a antibióticos, tales como la penicilina. La toxicidad de los compuestos es muy baja, y por ejemplo, el producto del Ejemplo 4 que se menciona posteriormente, tiene una DL<sub>50</sub> (dosis letal 50) por boca en ratones blancos de 2.000-2.500 mg/kg., así como también excelente actividad contra el Staph. aur haem.1, Strept. pyog. haem. 6293, Entrococcon 3, S. paratyphi -B 5, S. typhi 6, B. proteus vulg. 8, Pseudomonas aeruginosa 7, Shig. sonnei 12 b, E. coli 5494 y B. mesentericus, así como también Cándida

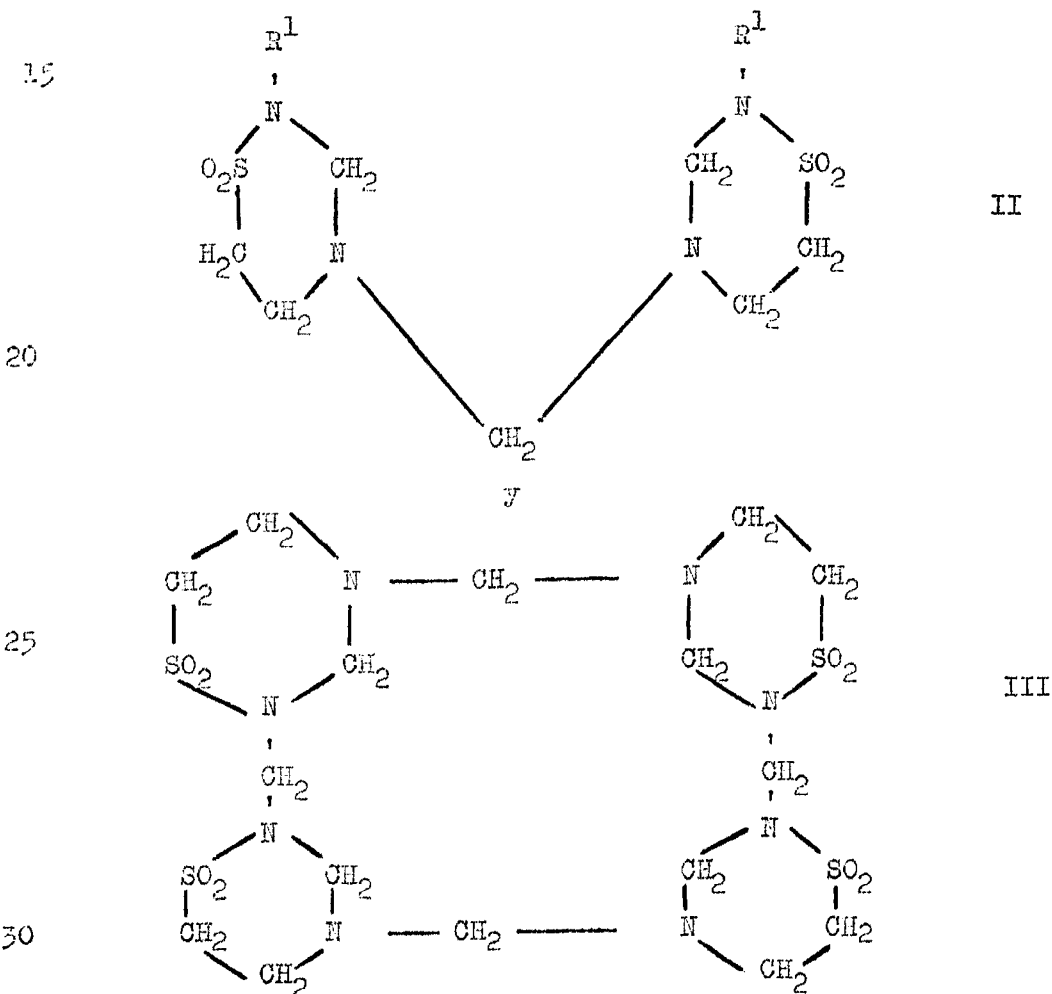
30



albicans, Aspergillus niger, Trichophyton gypseum y  
Apidermoph. interdigitale.

Los substituyentes  $R^1$  y  $R^2$  pueden llevar substituyentes, por ejemplo, átomos de halógeno o grupos hidroxil, amino, acilamido, carboxi, carboxi esterificado, alcohol o nitro, y en particular uno o ambos de los  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser un grupo metileno unido al átomo de nitrógeno en la posición 2 ó 4 de un anillo de perhidro-1,2,4-tiadiazinadióxido-(1,1), que lleva un substituyente  $R^1$  en el átomo de nitrógeno restante, en el cual  $R^1$  tiene el significado anterior incluyendo hidrógeno.

Así, se apreciará que el invento incluye compuestos tales, como



318143



en la cual  $R^1$  tiene el significado anterior.

En general, los compuestos de la fórmula II son preferidos por su útil actividad fisiológica y baja toxicidad.

5 Las sales por adición de ácido según el invento, incluyen por ejemplo, los halurohidratos, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, citratos, tartratos, maleatos o succinatos. Las sustancias en las cuales  $R^1$  es hidrógeno, tienden a formar betainas que no forman por sí mismas sales estables por adición de ácidos.

10 Los substituyentes  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser también, por ejemplo, además de los grupos heterocíclicos anteriores, grupos metilo, etilo, cloroetilo, hidroxietilo, aminoetilo, carboximetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 15 l-metilpropilo, butilo terciario, exilo, cicloexilo, metilcicloexilo, bencilo, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, cloronitrofenilo o dimetilnitrofenilo.

Compuestos particularmente preferidos que se caracterizan por su actividad bactericida, son los de la 20 fórmula II en la cual,  $R^1$  es hidrógeno o los de la fórmula I, en la cual  $R^1$  y  $R^2$  son ambos cicloexilo, ambos n-butilo o son un grupo fenilo y un grupo n-butilo respectivamente. Es preferible que, por lo menos, uno de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  sea hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, 25 arilo o heterocíclico.

Según una nueva característica del presente invento, se crean composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula I, en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados anteriores junto con uno o más 30 vehículos farmacéuticos o excipientes.



Así por ejemplo, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, grajeas, cápsulas, pastillas, supositorios, ampollas para inyección, jarabes, linimentos, unguentos, lociones, pastas, soluciones, pulverizaciones de aerosoles, etc.

Los vehículos o excipientes en tales composiciones, pueden ser por ejemplo, los convencionales para tales formas farmacéuticas y pueden incluir almidón, lactosa, estearato magnésico, talco, gelatina, agua esterilizada, materiales de suspensión, emulsionantes, dispersantes, espesantes o agentes para comunicar sabor, bases de unguento o impulsores de aerosoles.

Las formas unitarias dosificadas, tales como tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas, son las preferidas y cada unidad contiene preferentemente, de 10 a 1.000 mg. de sustancias activas, preferiblemente, de 100 a 200 mg.

En el caso del producto de la fórmula II, en la cual  $R^1$  es hidrógeno, una sustancia particularmente activa, se prefieren formulaciones farmacéuticas de aplicación tópica, como por ejemplo, polvos, unguentos, pulverizaciones, soluciones, etc.

Las composiciones y particularmente, las formas no dosificadas, como jarabes, unguentos, etc., contienen preferiblemente la sustancia activa en una concentración entre 0,10 y 20,00 en peso, preferiblemente, entre 0,5 y 2,00 para soluciones acuosas o pulverizaciones de aerosol, o hasta 10,0 para polvos y unguentos.

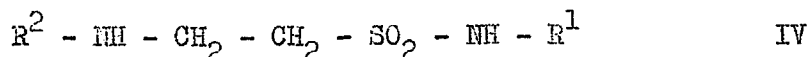
Los nuevos compuestos, según el invento, pueden prepararse en una forma conveniente. Además, según una

312143



nueva característica del invento, se crea un procedimiento para la producción de los compuestos de la fórmula general I, en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados anteriores, en la cual una taurinamida de fórmula general

5



o una sal por adición de ácido, se someten a cierre de anillo por reacción, por ejemplo con formaldehído o una substancia que libere formaldehído.

10

La reacción se efectúa preferiblemente, en un medio disolvente inerte, por ejemplo agua o un disolvente orgánico, tal como una amida substituída, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida, un ester por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, o dietileter, un hidrocarburo o nitro-hidrocarburo, por ejemplo, benceno o nitro-benceno, un alcanol, por ejemplo, metanol o etanol, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloroformo o dicloroetano. El formaldehído, se hace reaccionar preferiblemente en solución acuosa, pero un compuesto que libere formaldehído, tal como paraformaldehído, por ejemplo en solución en un disolvente orgánico, puede usarse también mezclado, si se desea, con agua.

15

20

25

Las condiciones de la reacción, variarán con la naturaleza de los reaccionantes, por ejemplo, si  $R^1$  y  $R^2$  son alifáticos o aromáticos, entonces la reacción transcurrirá en general entre 20° y 120°C. El pH de la mezcla reaccionante, es ventajosamente débilmente alcalino, por ejemplo pH 8,0 y puede ajustarse, si se desea, con bicarbonato por ejemplo.

30

La relación de formaldehído al compuesto de par



tida de taurinaamida, es preferiblemente 1:1 o superior. Cuando uno de los substituyentes  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno, es posible sin embargo, la reacción en los grupos cíclicos de NH, para formar, por uniones de puentes de metileno, dos anillos de dióxido de tiadiacina, como en los compuestos de la fórmula II, mientras que cuando ambos grupos  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno, pueden formarse los compuestos de fórmula III. Cuando se necesitan compuestos de fórmula II, la relación de formaldehído a taurinaamida, es preferiblemente de por lo menos 3:2, y cuando se necesitan compuestos de fórmula III, la relación es preferiblemente de por lo menos 2:1.

El tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 20 a 200 minutos, preferiblemente de 30 minutos aproximadamente.

Es posible también convertir los compuestos de fórmula II, en compuestos mononucleares de fórmula I, por hidrogenación catalítica, usando por ejemplo, un catalizador de óxido de platino a las presiones normales del hidrógeno.

Las taurinaamidas utilizadas como material de partida, en el procedimiento del invento, pueden prepararse haciendo reaccionar amoníaco o aminas primarias con sulfonamidas vinílicas de fórmula general  $CH_2 = CH - SO_2 - NH - R^1$ , en donde  $R^1$  tiene el significado dado anteriormente. La taurinaamida puede prepararse también haciendo reaccionar taurina con anhídrido ftálico para dar el derivado de ftalimido, el cual puede convertirse a continuación en amida pasando por el haluro de ácido seguido por separación del grupo ftalilo en la forma usual.

318143



Para que el invento pueda comprenderse bien, se dan los siguientes ejemplos solo a modo de ilustración:

Ejemplo 1

5                    4-n-butil-2-fenil-perhidro-1,2,4-tiadiacina-dióxido (1,1)

$C_{17}H_{20}O_2N_2S/268,15$

P.f.: 58-65°C.

Análisis: Calculado: C 58,19    H 7,51    N 10,44%

10                    Encontrado: 58,48    7,28    10,37%

Se disolvieron 15,0 gr. de n-butil-β-amino-etil-sulfonil-anilina en 100 ml. de alcohol de 96,5 y se hirvió con 20 ml. de formaldehído de 40,5 a reflujo; se añadió agua a continuación hasta opacidad completa. La mezcla de reacción se evaporó a vacío a sequedad, el residuo se recogió con éter, se lavó con agua y la solución etérea se secó y separó por destilación.

15

Se obtuvieron 15 gr. de aceite como un residuo que cristalizó en eter de petróleo, por reposo.

20                    Recristalizado en 400 ml. de exano:

Se obtienen 8,0 gr. del producto deseado como cristales puros blancos de p.f. 57-63°C.

Para análisis se recristalizó en exano. La n-butilamino-etil-sulfonil-anilina usada como material de partida, puede prepararse a partir de vinil-sulfonil-anilina por edición de n-butilamina.

25

Ejemplo 2.

30                    2,4-dicicloexil-perhidro-1,2,4-tiadiacina-dióxido (1,1)

318143


 $C_{15}H_{28}O_2N_2S/300,59$ 

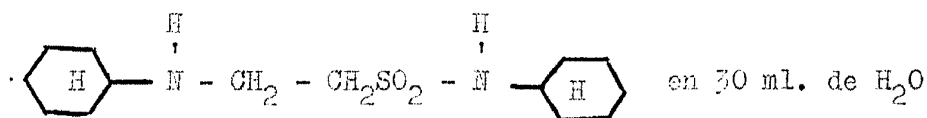
P.f.: 100-102°C.

Análisis:

Calculado: C 59,97 H 9,40 N 9,33%

5 Encontrado: 59,89 9,32 9,37%

Se disolvieron 1,1 gr. del compuesto



10 y 40 ml. de alcohol de 95%; se añadieron 5 ml. de formaldehído de 40%, se ajustó el pH con (un poco) de  $\text{NaHCO}_3$  a 8 y la solución se hirvió durante media hora a reflujo.

La solución, ligeramente turbia, se enfrió y el precipitado se filtró por succión.

15 Se obtuvieron 800 mg. del producto deseado como cristales blancos de p.f. 99-101°C.

-----  
Recristalizado en alcohol para análisis.

Ejemplo 3

20

2,4-Di-n-butil-perhidro-1,2,4-tiadiacinasdióxido-(1,1)

 $C_{11}H_{24}O_2N_2S/248,32$ 

Recogido a 140° / 0,1 mm.

25 Análisis:

Calculado: C 55,20 H 9,74 N 11,28%

Encontrado: 55,20 9,70 11,34%

30 Se hirvieron a reflujo durante 30 minutos 8,0 gr. de n-butil-β-amino-etil-sulfonil butilamina con 10 gr. de formaldehído de 40% en 50 ml. de agua y 0,5 gr. de

318143



NaHCO<sub>3</sub>. La solución, a continuación, se trató con eter a pH 7, y el eter se lavó con agua, se secó y se separó por destilación.

5 Se obtuvieron 7,7 gr. del producto deseado como un aceite transparente amarillo, como residuo, el cual se hirvió a alto vacío (140°C./0,1 mm.). Destilado a lato vacío:

1,6 gr. de un aceite ligeramente amarillo (residuo del material de partida)

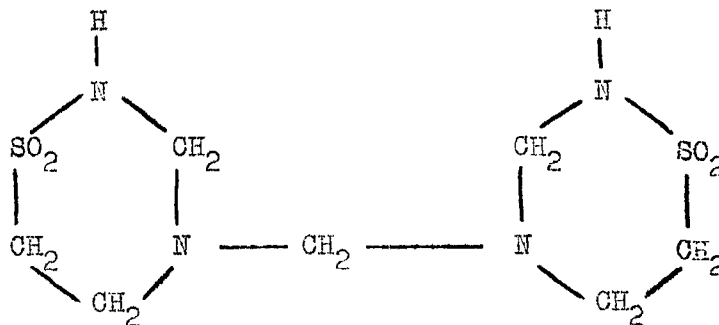
10

-----  
P. eb. 134°C./0,4 mm.

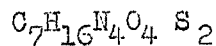
Recogido para análisis.

Ejemplo 4

15



20



P. Mol.: 284,369

P.f.: 154-158°C,

Análisis:

25

Calculado: C 29,55 H 5,67 N 19,70%

Encontrado: 29,99 6,51 19,92%

Se disolvieron 3,2 gr. de clorhidrato de taurina en 20 ml. de agua y se añadieron 2 gr. de NaHCO<sub>3</sub>. Se añadieron gota a gota 2 gr. de formaldehído de 38% y la mezcla de reacción se dejó reposar.

30



El precipitado se filtró con succión y el producto de la reacción se cristalizó lentamente.

Rendimiento: 1,9 gr. del producto deseado como cristales blancos de p.f. 154-158°C.

5

Ejemplo 5

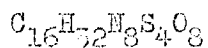
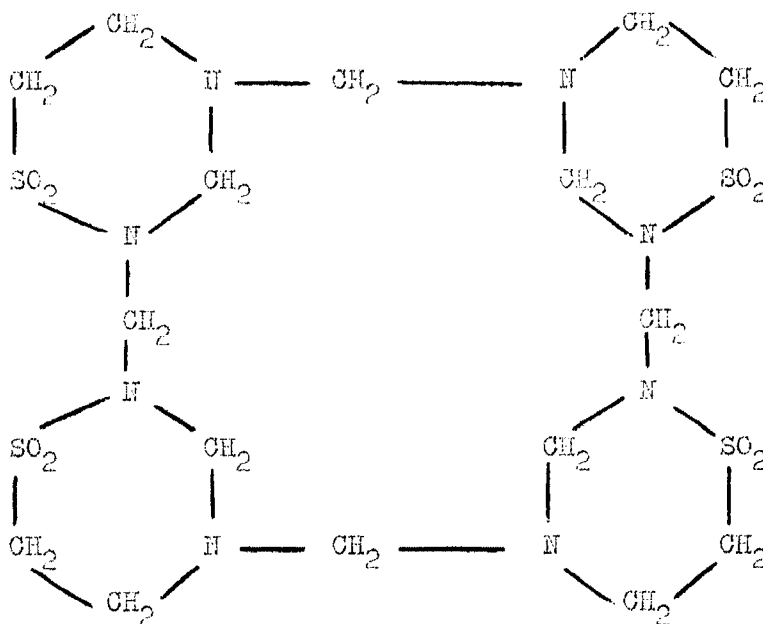
10

15

20

25

30



Peso molecular: 592,76

P.f.: 210-215°C.

Análisis:

Calculado: C 52,43 H 5,44 N 18,91%

Encontrado: 52,42 5,69 18,31%

Se disolvieron 8 gr. de clorhidrato de taurinaa mida en 50 ml. de agua y se añadieron 7,5 gr. de  $NaHCO_3$ . Se añadieron lentamente y gota a gota a la mezcla de reacción, 8,75 gr. de formaldehído de 40%, cuya mezcla se dejó reposar durante 48 horas. El precipitado cristalino se

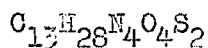
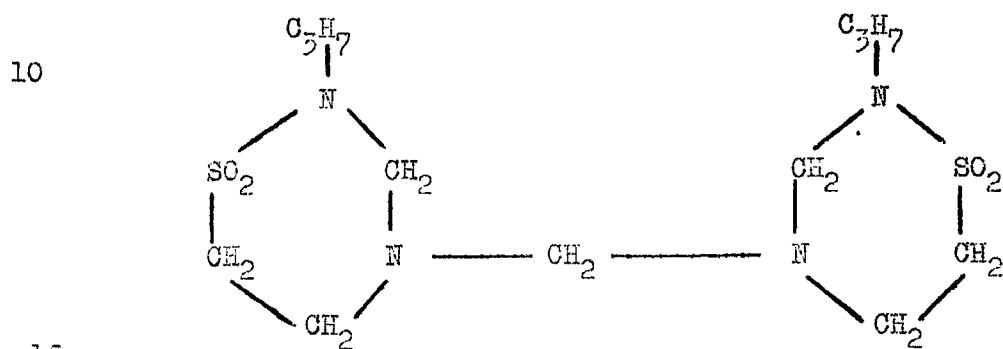
318143



precipitó con succión; se obtuvieron 8,7 gr. que se hirvieron con 700 ml. de acetona. Los componentes insolubles, se separaron por filtración y se recristalizaron en un poco de agua.

5 Se encontró una sustancia según el Ejemplo 4, de p.f. 154-158°C en las aguas madres de acetona.

### Ejemplo 6



Peso molecular: 368,531

P.f.: 112-115°C.

20

#### Análisis:

Calculado: C 42,37 H 7,66 N 15,25%

Encontrado: 42,59 8,39 15,39%

25

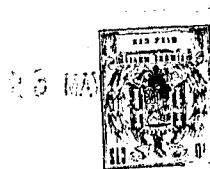
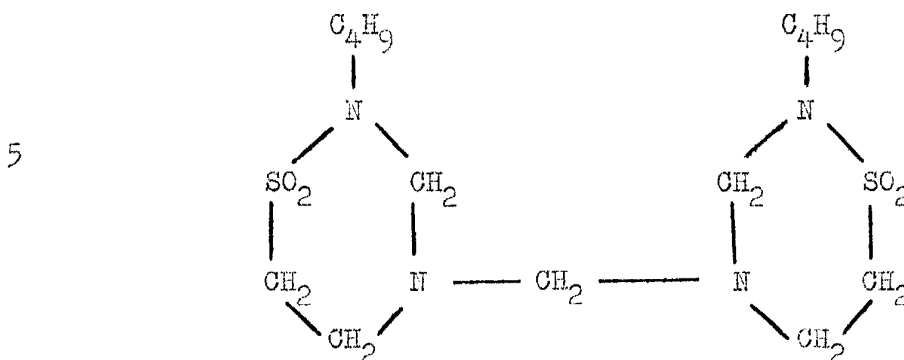
Se calentaron brevemente 5 gr. del compuesto HCl.NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> con 5 ml. de formaldehído de 38% en 10 ml. de agua y se evaporó a sequedad a vacío.

El residuo se extrajo con alcali diluido.

El producto de la reacción se precipitó y se recristalizó en alcohol absoluto.

30

Se obtuvieron 3 gr. del producto deseado como una sustancia cristalina.

Ejemplo 7

10  $C_{15}H_{22}N_4O_4S_2$  / 396,44

P.f.: 105-106°C.

Análisis:

Calculado: C 45,45 H 8,14 N 14,13%

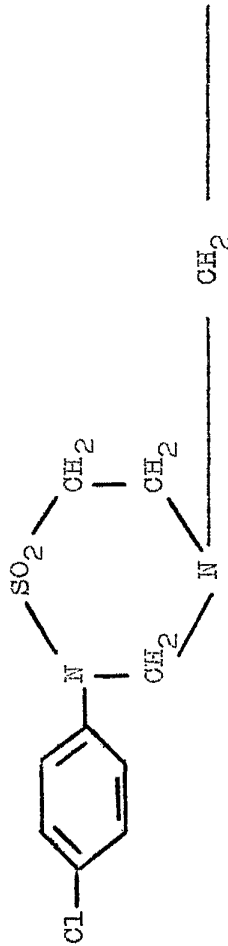
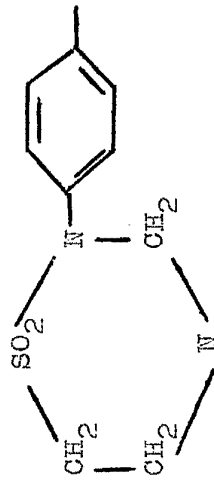
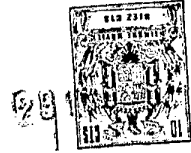
Encontrado: 45,41 8,15 14,08%

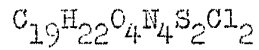
15 Se disolvieron 11 gr. del compuesto  $HCl \cdot H_2N-CH_2-$   
 $-CH_2-SO_2-NH-C_4H_9$  en 50 ml. de agua y se neutralizaron con  
 5 gr. de  $NaHCO_3$ . Se añadieron 15 ml. de formaldehído de  
 38% a la solución transparente que se dejó reposar a con-  
 tinuación durante varias horas. El producto de reacción  
 20 precipitado, se filtró con succión y se recristalizó en  
 alcohol absoluto.

Se obtuvieron 5 gr. del producto deseado de P.f.  
 105-106°C.

25 Ejemplo 8

318143





502,44


P.f.: 195-196°C.

Análisis:

5            Calculado: C 45,40    H 4,41    N 11,75%

Encontrado:    45,65        4,58        11,61%

Se disolvieron 2,34 gr. del compuesto

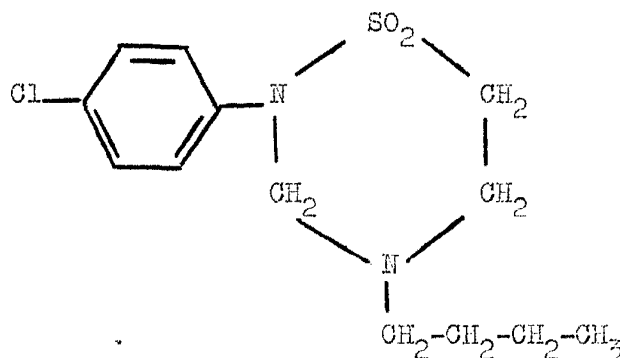
10            Cl--NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> en 100 ml. de agua calien

te, se calentó a reflujo durante 30 minutos junto con 9 ml. de formaldehído de 40% y se evaporó en vacío a sequedad.

15            El residuo disuelto en CHCl<sub>3</sub>, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en 100 ml. de agua caliente, y se filtró con succión.

Se recristalizó en alcohol.

20            Rendimiento: 2 gr. del producto deseado de p.f. 195-196°C.

Ejemplo 9

30            C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SCl / 302,819

318143




F.f.: 69-70°C.

Análisis:

Calculado: C 51,56 H 6,32 N 9,25%

Encontrado: 58,86 5,74 9,32%

5 Se disolvieron 17 gr. del compuesto  $C_4H_9-NH-$   
 $CH_2-CH_2-SO_2-NH-$  $-Cl$  con 15 ml. de formaldehído de  
30%.

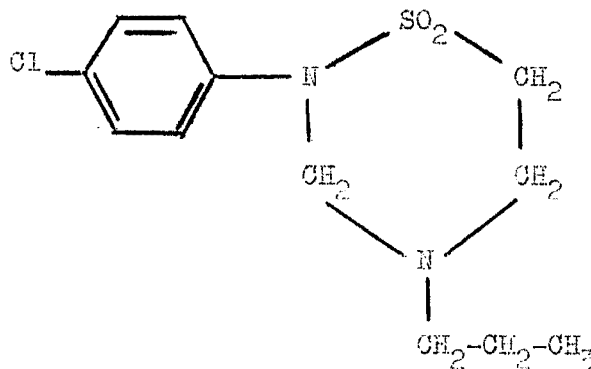
La mezcla se evaporó a sequedad; distribuyéndose  
entre éter y agua, el éter se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se eva-  
poró. El residuo se recristalizó en alcohol.

10

Rendimiento: 12 gr. del producto deseado de p.f.  
69-70°C.

Ejemplo 10

15



20

$C_{12}H_{17}O_2N_2S_2Cl$  / 283,815


25

F.f.: 71-72°C.

Análisis:

Calculado: C 49,90 H 5,95 N 9,70%

Encontrado: 49,85 6,04 9,81%

Se disolvieron 15 gr. del compuesto  $C_7H_7-NH-$   
30  $CH_2CH_2-SO_2-NH-$  $-Cl$  en 100 ml. de alcohol y junto con

318143



23 MAY

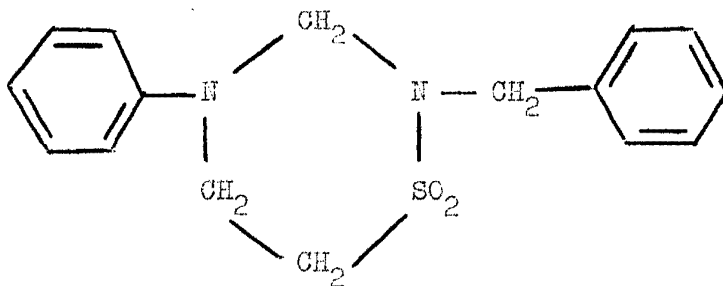
15 ml. de formaldehído de 30% se calentaron a reflujo durante 45 minutos. La solución de la reacción se evaporó a sequedad, se distribuyó entre éter y agua, y la fase etérea se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó.

5 El residuo se cristalizó en alcohol y se recristalizó en alcohol.

Rendimiento: 12 gr. del producto deseado de p.f. 71-72°C.

Ejemplo 11

10



15

$$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{S} / 302,32$$

P.f.: 103-105°C.

20

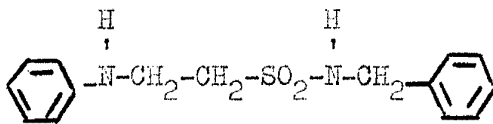
Análisis:

Calculado: C 63,56 H 6,00 N 9,27%

Encontrado: 63,02 5,80 9,07%

Se disolvieron 10,0 gr. del compuesto

25



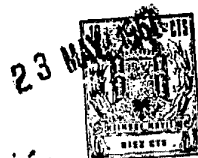
en 100 ml. de alcohol de

96% y se hirvió con 15 ml. de formaldehído de 40% durante 3 horas a reflujo.

30

Se añadió agua hasta turbidez completa decantándose a continuación; el aceite precipitado se recogió con

318143



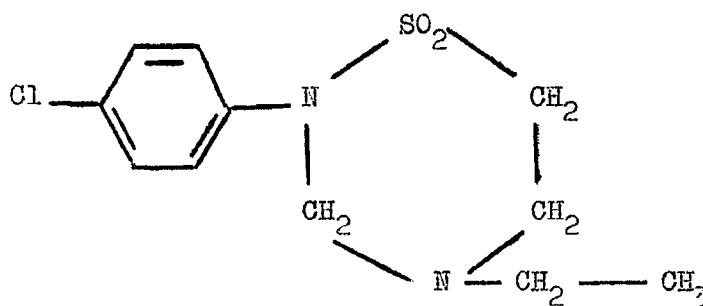
éter, se secó y separó por destilación.

Se disolvieron en alcohol 8,4 gr. de un aceite pardo, se enfrió y se filtró con succión.

Se obtuvieron 4 gr. del producto deseado como  
 5 cristales blancos de p.f. 98-103°C. los cuales se recris-  
 talizaron en alcohol para su análisis.

Ejemplo 12.

10



15

$C_{11}H_{15}N_2O_2SCl$  / 274,77

P.f.: 72-73°C.

Análisis:


Calculado: C 48,09 H 5,50 N 10,20%

20

Encontrado: 48,15 5,54 10,12%

Se disolvieron 12 gr. del compuesto

HCl

Cl--NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> en 100 ml. de alcohol  
 y se añadieron 1,6 gr. de NaOH disueltos en 5 ml. de agua  
 25 aproximadamente. A continuación, se añadieron 10 ml. de  
 formaldehído de 40% a la solución de la reacción que se  
 calentó durante 1 1/2 horas a reflujo.

A continuación, se evaporó a sequedad a vacío  
 y se recogió con CHCl<sub>3</sub>/agua. El cloroformo se secó y se  
 30 separó por destilación y el aceite se cristalizó lenta

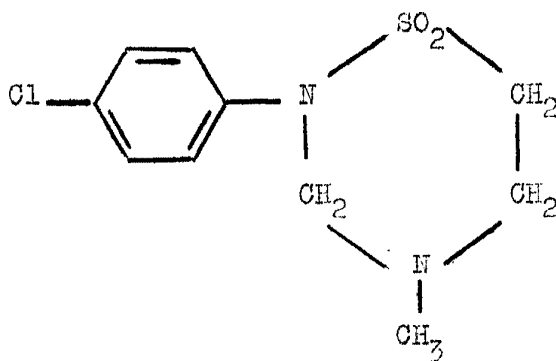


Se. El residuo se trituró con eter de petróleo, se filtró con succión y se recristalizó en alcohol/eter de petróleo. Se obtuvieron 7 gr. del producto deseado como cristales de p.f. 72-73°C.

5

Ejemplo 15

10



15

$C_{10}H_{15}N_2O_2SCl$  / 260,741

F.f.: 92-93°C.

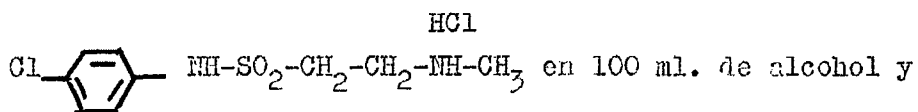
Análisis:

20

Calculado: C 46,06 H 5,02 N 10,75%

Encontrado: 46,21 5,05 10,65

Se disolvieron 11,4 gr. del compuesto



25

se añadieron 1,6 gr. de NaOH disueltos en 5 ml. de agua aproximadamente. El precipitado se filtró con succión y se añadieron 10 ml. de formaldehido de 40% a la solución transparente, la cual se calentó durante una hora a reflujo y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se extrajo con cloroformo y agua, el cloroformo se

30

318143

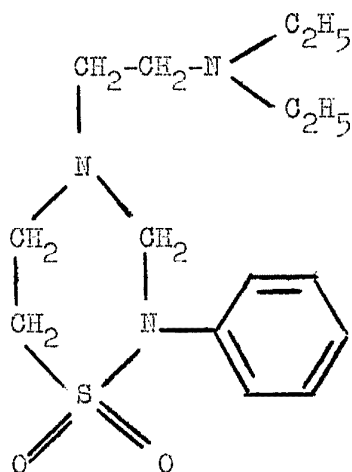


secó, filtró y se separó por destilación. Se obtuvieron 3,5 gr. de cristales del producto deseado, los cuales se recrystalizaron en alcohol/eter de petróleo.

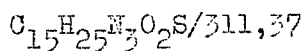
Ejemplo 14

5

10



15



P.f.: 0,1

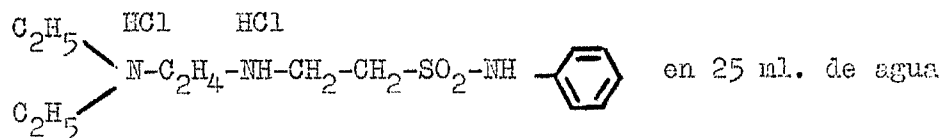
Análisis:

Calculado: C 57,86 H 8,09 N 13,50%

20

Encontrado: 57,95 8,06 13,47%

Se disolvieron 10 gr. de



25

caliente, se añadieron primero 4,5 gr. de NaHCO<sub>3</sub> y a continuación 25 ml. de alcohol; el cloruro sódico formado se separó por filtración. Luego se añadieron 2,2 gr. (1,1 moles) de formaldehído de 40%, y la solución de la reacción se calentó durante media hora a reflujo y se concentró ligeramente a vacío. El aceite se recogió con éter, se secó

30



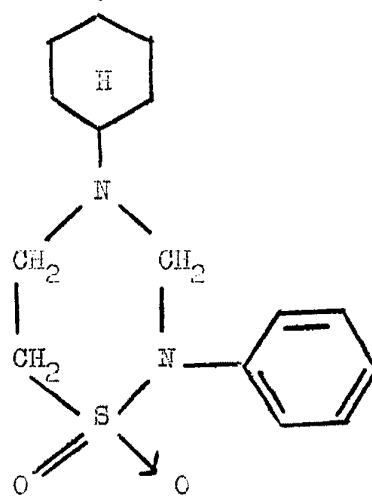
sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el éter se evaporó a vacío. Se obtuvieron 5,6 gr. del producto deseado (un aceite transparente e incoloro).

Ejemplo 15

5

10

15



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} / 294,34$

P.f.: 131-133°C.

Análisis:

20

Calculado: C 61,20 H 7,53 N 9,52%

Encontrado: 60,64 8,03 9,54%

Se disolvieron 14,0 gr. del compuesto

25

en 50 ml. de alcohol, y

se añadieron 15 ml. de formaldehído de 30%. La solución se calentó con agitación durante una hora a reflujo, se añadieron a continuación 80 ml. de agua y se obtuvo un producto blanco. El producto se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 14 gr. del producto deseado como un producto cristalizado blanco de p.f.

30

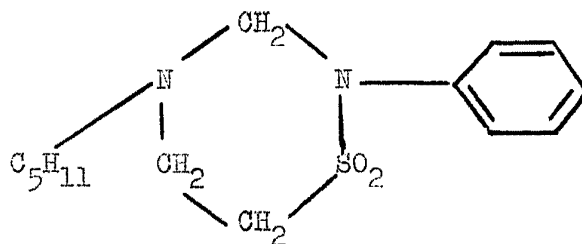
318143



131-133°C.

Ejemplo 16

5



10

$C_{14}H_{22}O_2N_2S$  / 282,39

P.f.: 74-76°C.

Análisis:

Calculado: C 59,55 H 7,85 N 9,92%

Encontrado: 59,61 7,80 9,92%

15

Se calentaron 14,5 gr. de N-n-amil- $\beta$ -amino-etil sulfonil anilina en 100 ml. de alcohol con 20 gr. de formaldehido de 40% durante dos horas a reflujo. La solución de la reacción se concentró a vacío, el residuo se recogió con éter, se lavó con agua, se secó y separó por destilación.

20

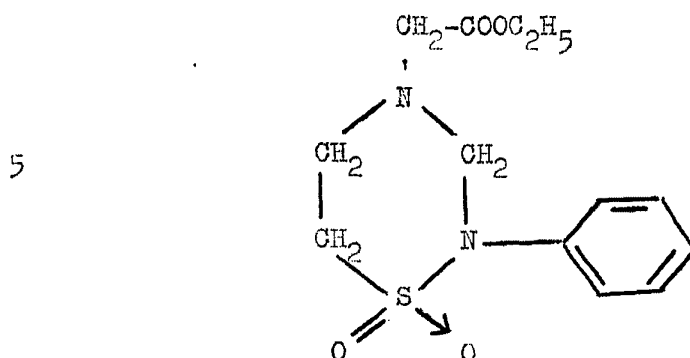
Se obtuvieron 13,6 gr. de aceite el cual se añadió exano.


Los 9,0 gramos resultantes de cristales, se recristalizaron dos veces en exano. Se obtuvieron 6,2 gr.

25

del producto deseado como cristales blancos de p.f. 70 - 72°C.

Se recristalizó en exano para su análisis.

Ejemplo 17

10 Se disuelven completamente 21,0 gr. del compues  
to  H  
N-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.HCl en 100 ml. de  
agua y 100 ml. de etanol (96,0) que contienen 9 gr. de  
NaHCO<sub>3</sub>.

15 Se añaden 2,0 gr. de formaldehido (40,0) y la so  
lución se deja reposar durante dos días a la temperatura  
ambiente. El precipitado de grandes cristales blancos se  
filtra a continuación con succión obteniéndose 8,1 gr. de  
cristales blancos de p.f. 75-80°C. cristalizándose para  
20 su análisis en eter/eter de petróleo para dar 5,7 gr. de  
cristales blancos de p.f. 77-79°C.

Análisis:

Calculado:	C	52,39	H	6,09	N	9,42,0
Encontrado:		52,36		6,09		9,48,0

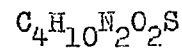
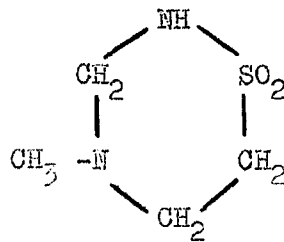
25 El compuesto de partida de taurinaamida (p.f.  
190-195°C) es un nuevo compuesto que puede prepararse por  
el método de Goldberg (J.C.S. 1945, págs. 464-467).

318143

Ejemplo 18

a)

5



P. Mol=150,2

Se disolvieron 5 gr. de clorhidrato de taurina-  
 amida en 50 ml. de ácido fórmico anhidro, se añadieron  
 6,1 gr. de formaldehído (40) y la mezcla se calentó duran-  
 te una hora a reflujo. El contenido del matraz se evaporó  
 a continuación a sequedad utilizando un evaporador rotacio-  
 nal obteniéndose un aceite que cristalizó por adición de  
 alcohol, dando 2,4 gr. de cristales blancos. Estos, se di-  
 solvieron en un poco de agua se neutralizaron con  $\text{NaHCO}_3$   
 y la base se extrajo por agitación con cloruro de metile-  
 no, se separó el disolvente y se secó a vacío. El residuo  
 se recristalizó en alcohol.

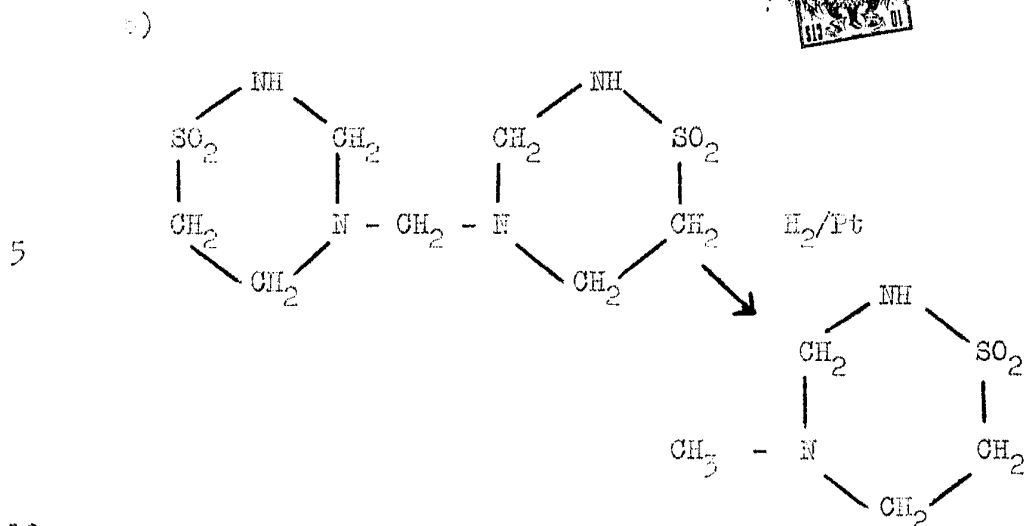
20

Rendimiento: 0,7 gr. de cristales blancos, p.f.  
 138,5-139,3°C.

Análisis:

Encontrado: C=32,16 H=6,85 N=18,59%

Calculado: C=31,99 H=6,71 N=18,66%



Se disolvieron 5 gr. del producto purificado del ejemplo 4, en 150 ml. de ácido acético, se añadió una pequeña cantidad de catalizador de  $\text{PtO}_2$  y la mezcla se hidrogenó a presión normal. El catalizador, se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo una vez con éter, se evaporó y el residuo se recristalizó en alcohol.

Rendimiento: 1,2 gr., p.f.: 157,5-159°C.

Mezclado con el compuesto obtenido en (a) anterior, el punto de fusión no mostró descenso.

El espectro IR (infrarrojo) realizado con cloruro de metileno, no muestra diferencias de absorción entre 5 y 15  $\mu$ .

#### Ejemplo 19

##### Composición para rociado

2,0 del producto del Ejemplo 4 (tamaño de grano de 5  $\mu$ )

5,0 de una mezcla de ésteres de ácidos grasos, por ejemplo, miristato de isopropilo, aceite de

318143



318143

purcelina, etc.

0,5% aceite de perfume.

El resto agregar 100 gr. de monofluor-diclorometano y difluor-diclorometano (50/50) o difluor-diclorometano solamente.

5

La composición se carga en recipientes para rociado de aerosol, bajo presión.

Ejemplo 20

10

Ungüento

- Producto del Ejemplo 4 100 gr.
- Lanolina 90 gr.
- Parafina filante blanca 900 gr.

15

La lanolina y la parafina se funden, se mezclan conjuntamente y se enfrían. A continuación el compuesto activo se mezcla con ellas.

Ejemplo 21

Tabletas

20

- Producto del Ejemplo 4. 50 gr.
- Lactosa 77,5 gr.
- Almidón de maíz 22,5 gr.
- Pasta de almidón de maíz 10% peso/volumen lo suficiente
- Estearato magnésico 1,0% peso/peso

25

Los polvos se mezclan y se humedecen con pasta de almidón seguido de granulación. Después de secos los gránulos, se mezclan con estearato magnésico y se comprimen en tabletas conteniendo cada una 50 mg. del compuesto activo.

Ejemplo 22Polvo

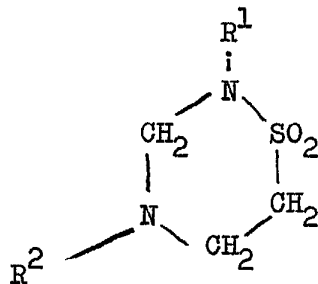
	Producto del Ejemplo 4	10 gr.
	Almidón	10 gr
5	Talco purificado	hasta 100 gr.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la Gran Bretaña, el 6 de Octubre de 1964, bajo el número 40734/64 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

## - N O T A -

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

1º.- Un procedimiento para la producción de compuestos de perhidro-1,2,4-tiadiazinadióxidos-(1,1) de la fórmula general

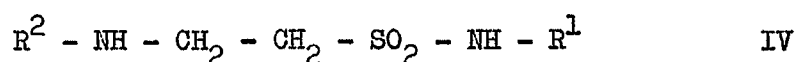


(donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno, grupos alcohilo que tienen de 1 a 8 átomos

318143



de carbono, grupos cicloalcohilo, grupos aralcohilo, grupos arilo o grupos heterocíclicos o, junto con el anillo de perhidrotiadiazinadióxido al cual están unidos, forman un anillo de núcleos de dióxido perhidrotiadiazina separados por grupos metileno que se unen a átomos de nitrógeno de núcleos adyacentes) y sus sales fisiológicamente aceptables de adición de ácido, procedimiento en el cual una taurinamida de la fórmula general



es hecha reaccionar con formaldehído o una sustancia que libere formaldehído.

2º.- Un procedimiento según el punto 1, en el cual la reacción se efectúa en un medio disolvente inerte.

3º.- Un procedimiento según el punto 2, en el cual el disolvente es agua, un disolvente de amidas sustituidas, un disolvente de éter cíclico o acíclico, un disolvente de hidrocarburo o nitro-hidrocarburo, un disolvente de alcanol o un disolvente de hidrocarburo halogenado.

4º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 3, en el cual la sustancia que libera formaldehído es paraformaldehído.

5º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 4, en el cual la temperatura de reacción es de 20 a 120°C.

6º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 5, en el cual el medio de reacción es débilmente alcalino.

7º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 6, en el cual la relación de formaldehído a taurinamida es de al menos 1 : 1.



82.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 7, en el cual un compuesto de la fórmula II se convierte en un compuesto de la fórmula I en el cual  $R^2$  es hidrógeno por hidrogenación catalítica.

5            92.- Un procedimiento según el punto 8, en el cual la hidrogenación se efectúa usando óxido de platino como catalizador.

10           102.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 9, en el cual el material de partida de taurinamida se prepara haciendo reaccionar amoníaco o una amina primaria  $R^2NH_2$  con una vinil sulfonamida de la fórmula general  $CH_2=CH-SO_2-NH-R^1$ , teniendo  $R^1$  y  $R^2$  los significados dados en el punto 1.

15           112.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 9, en el cual el material de partida de taurinamida se prepara haciendo reaccionar el derivado ftalimido de un haluro de ácido de taurina con una amina primaria seguido por eliminación del grupo ftalilo.

20           122.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar uno o más compuestos preparados por el procedimiento según el punto 1, en cantidad de sustancia activa, con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos.

25           132.- Un procedimiento según el punto 12, caracterizado porque se formula la composición farmacéutica en forma unitaria dosificada.

            142.- Un procedimiento según el punto 13, en el cual cada dosis unitaria contiene 10 a 1.000 mg. de sustancia activa.

30           152.- Un procedimiento según el punto 14, en el cual

318143

16 SEP.



cada dosis unitaria contiene 100 a 200 mg. de sustancia activa.

5 16º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 12 a 15, caracterizado porque se formula la composición farmacéutica en forma de tabletas, grageas, cápsulas, pastillas, supositorios, ampollas para inyecciones, jarabes, linimentos, ungüentos, lociones, pastas, soluciones o aerosoles.

10 17º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 12 a 16, en el cual el vehículo excipiente incluye uno o más de los siguientes: almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agua esterilizada, agentes de suspensión, emulsificación, dispersión, espesamiento o aromatizantes, bases de ungüento o impulsores paraaerosoles.

15 18º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 12 a 17, en el que del 0,10 al 20% en peso es material activo.

19º.- Un procedimiento para la producción de compuestos de perhidro-1,2,4-tiadiazinadióxidos-(1,1).

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

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

Madrid,

P.A.

16 SEP. 1960

Alberto de Echebur  
*[Handwritten signature]*