



336690

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-CICLO-
PENTENIL-2H-1,2,4-BENZOTIADIAZINA-1,1-BIOXIDOS", a favor de
la firma suiza SCHERICO LTD., residente en LUCERNA (Suiza),
Winkelriedstrasse 56.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA



- Esta invención se refiere a nuevos 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos y procedimientos para su producción. Esta invención en su aspecto de nuevo compuesto, puede ser descrita como residiendo en el concepto de un compuesto del grupo que
5. consiste en 3-ciclopentenil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos que tienen un miembro del grupo que consiste en cloro, bromo, trifluorometilo, nitro y metilo, en cada una de sus posiciones 6 y 7, bajo la condición de que cuando una de dichas posiciones está sustituida por nitro o metilo, la otra está
 10. sustituida por cloro, bromo o trifluorometilo, y sus tautómeros y sales no tóxicas, especialmente sus sales de metal alcalino.

- Bajo el término "ciclopentenilo" deben entenderse aquí aquellos radicales ciclopentenilo que contiene una doble unión
15. que no se encuentra en conjugación con el núcleo de 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, es decir un radical 2-ciclopentenilo o 3-ciclopentenilo. Además del radical ciclopentenilo en la posición 3, los presentes compuestos están de preferencia no sustituidos en la porción heterocíclica del núcleo.

20. Los compuestos preferidos según esta invención son los que llevan hidrógeno en las posiciones 5 y 8, especialmente 3-(3-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(3-ciclopentenil)-6-trifluorometil-7-cloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido y 3-(3-ciclopentenil)-6-cloro-7-
25. -trifluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido.

Se pueden usar estos compuestos en el tratamiento de hipertensión. Son sólidos cristalinos blancos de alto punto

336600



7. de fusión que son sustancialmente insolubles en agua. Sin embargo son solubles en álcali acuoso y otros solventes polares tales como alcoholes alifáticos inferiores. El examen de compuestos producidos de acuerdo con los procedimientos
5. que se describirán más adelante, revela por análisis espectrográfico ultravioleta e infrarrojo, datos espectrales que confirman la estructura molecular descrita más arriba. Por ejemplo, es evidente la característica de frecuencia $C = N$ del núcleo ciclizado. Las características físicas mencionadas antes, consideradas juntamente con la naturaleza de los
10. materiales de partida y el modo de síntesis, confirman positivamente la estructura de las composiciones de esta invención.

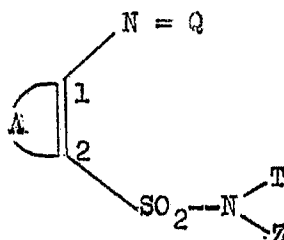
15. Se sabe que un 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido puede existir en una u otra de dos formas tautoméricas o también en ambas. En una de las formas, la doble unión se encuentra entre los átomos de las posiciones 3 y 4 mientras que en la otra forma la doble unión se encuentra entre los átomos de las posiciones 2 y 3. Se contempla una u otra o
20. ambas estructuras tautoméricas como comprendidas dentro del alcance de esta invención.

25. Se pueden preparar estos compuestos en cualquier manera conveniente, por ejemplo, mediante métodos de aplicabilidad general en la preparación de 2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos, sus tautómeros y sus sales no tóxicas.

Se los puede preparar muy convenientemente sometiendo una sustancia que tiene la fórmula general:



336600



5.

donde A juntamente con la doble unión C=C ilustrada representa un radical fenileno que tiene en su posición 5 un sustituyente X_1 y en su posición 4 un sustituyente Y_1 , donde X_1

10.

e Y_1 son miembros del grupo que consiste en cloro, bromo, trifluorometilo, nitro y metilo y fracciones moleculares convertibles a los mismos, bajo la condición que cuando una de las X_1 e Y_1 es nitro o metilo o una fracción molecular convertible a los mismos, la otra es cloro, bromo o trifluorometilo o una fracción molecular convertible a los mismos; Q

15.

es un miembro del grupo que consiste en (H,H), (H, R_1CO), (R_1CO, R_1CO) y R_1COR_2 , donde R_1 es ciclopentenilo o una fracción molecular convertible al mismo y R_2 es alquilo, de preferencia alquilo inferior. T es un miembro del grupo que

20.

consiste en hidrógeno y R_1CO , donde R_1 tiene el significado indicado antes; y Z es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, el sustituyente deseado en posición 3 y alquilo, de preferencia alquilo inferior; a una reacción de condensación mediante la cual se forma un $3R_1-6X_1-7Y_1-2H-1,2,$

25.

4-benzotiadiazina-1,1-bióxido seguido si fuera necesario, por conversión de X_1 e Y_1 a cloro, bromo, trifluorometilo, nitro o metilo y R_1 a ciclopentenilo, y si fuera conveniente



336690

- por transformación del 2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido así obtenido, a una sal no tóxica del mismo, de preferencia una sal de metal alcalino. Se comprenderá que las dos precedentes etapas que pueden seguir a la reacción de condensación propiamente dicha pueden ser llevadas a cabo en una sucesión arbitraria.
- 5.

- Los presentes nuevos compuestos son de carácter débilmente ácido y por lo tanto, se pueden preparar sus sales mediante métodos ya conocidos en la técnica para la preparación de una base fuerte con un ácido débil. Aunque se puede obtener la sal de metal alcalino por evaporación de una solución alcalina de un compuesto de esta invención, se prefiere emplear medios no acuosos. Por ejemplo, mezclado conjuntamente una solución alcohólica de un compuesto de esta invención con una solución alcohólica que contiene una cantidad estequiométrica de un alcóxido de metal alcalino y después de evaporar el solvente, se obtiene la correspondiente sal de metal alcalino.
- 10.
- 15.

- Quando en la precedente fórmula T es hidrógeno y Q es (H,H), se lleva de preferencia a cabo la condensación de la sustancia que debe ser condensada, mediante un segundo reactivo de la fórmula general $R_1-C\equiv B$, donde R_1 es como se definió antes y B representa 1 a 3 grupos funcionales que durante el curso de la condensación son separados por escisión conjuntamente con tres de los cuatro sustituyentes fijados a los dos átomos de nitrógeno indicados en la fórmula anterior.
- 20.
- 25.

Dicho segundo reactivo puede ser muy conveniente-



336690

mente un ácido carboxílico de la fórmula $RCOOH$ o un derivado del mismo, por ejemplo una sal de metal alcalino, un éster, por ejemplo un éster alquílico inferior simple o un ortoéster de la fórmula $RC(OR')_3$, un haluro de ácido, un anhídrido o una amida o un compuesto convertible al ácido o uno de sus derivados. Para cada uno de estos reactivos R es representativa del radical ciclopentenilo que se desea que aparezca en la posición 3 del núcleo de 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido y R' representa un alquilo inferior.

10. Según resultará evidente para los entendidos en la materia, mediante una leve variación de las condiciones de la precedente reacción con el segundo reactivo $R_1-C\equiv B$, se forman intermediarios de la fórmula anterior en que, por lo menos uno de los sustituyentes representados por Q y T, es distinto de hidrógeno. Se puede condensar estos intermediarios a benzotiadiazina-1,1-bióxidos de acuerdo con esta invención, por ejemplo, calentándolos a una temperatura que de preferencia no difiere en más de aproximadamente 30 °C de sus puntos de fusión. Aunque se preparan de preferencia
15. estos intermediarios mediante la reacción descrita más arriba, se comprenderá que se los puede preparar también mediante cualquier otro procedimiento conveniente conocido, por ejemplo, mediante un procedimiento del tipo como el descrito en los esquemas de reacción C y D, a los cuales se acompaña más adelante.
- 20.
- 25.

Por lo general se llevan a cabo las reacciones mencionadas más arriba, utilizando un segundo reactivo de

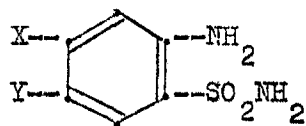


336690

- la fórmula $R_1-C\equiv B$, por encima de la temperatura ambiente (es decir $18^{\circ}C$) y por debajo de $150^{\circ}C$. En ausencia de un solvente la gama de temperatura estará de preferencia comprendida entre aproximadamente $40^{\circ}C$ y el punto de ebullición del segundo reactivo particular aplicado. Se prefiere particularmente una gama de temperatura de aproximadamente $80-130^{\circ}C$. Si se efectúa la reacción en presencia de un solvente orgánico inerte, se mantendrá por lo general la temperatura aproximadamente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Se prefieren solventes tales como dioxano, benceno, glicol dimetilénico y éter dimetílico, aunque se puede usar también otros solventes no reactivos apropiados.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- En particular cuando el reactivo $R_1-C\equiv B$ es un ácido carboxílico, un haluro de ácido o un anhídrido de ácido, se puede usar un catalizador para facilitar la obtención directa del 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido deseado. Cuando se le usa, el catalizador puede ser una sustancia básica, tales como los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o hidróxido de amonio, una sustancia ácida tal como ácido perclórico, o una amina terciaria tal como piridina, picolina o lutidina.
- En las formas preferidas de poner en práctica este procedimiento, la sustancia que se debe hacer reaccionar con el reactivo $R_1-C\equiv B$, es una o-sulfamilanilina de la fórmula general I:



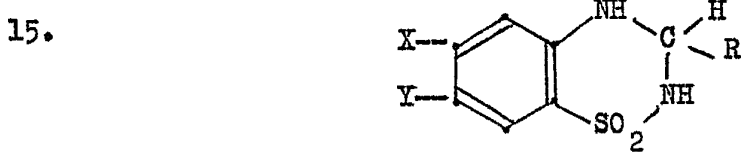
356690



I

5. donde X e Y son cloro, bromo, trifluorometilo, nitro o metilo, bajo la condición de que cuando una de las X e Y es nitro o metilo, la otra es cloro, bromo o trifluorometilo. Se puede preparar también los compuestos de esta invención introduciendo en el correspondiente 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido una doble unión entre los átomos en las posiciones 3 y 4.
- 10.

Por ejemplo, se puede convertir un compuesto de la fórmula general:



20. donde X, Y y R tienen los significados indicados antes, al correspondiente 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, de acuerdo con esta invención, por tratamiento con un agente de dehidrogenación conocido, tal como permanganato de potasio.

En otra forma de llevar a la práctica este tipo de procedimiento, se trata un compuesto de la fórmula inmediatamente anterior, que tiene W en vez de R en la posición 3, (donde W representa ciclopentenilo modificado por halóge-

336690

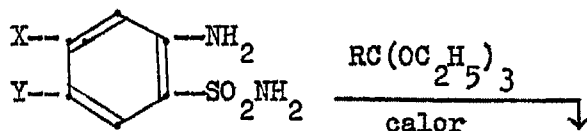


no en la posición a), con medios conocidos de dehidrohalogenación con lo cual se forma el correspondiente 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido de esta invención.

Se ilustran las reacciones preferidas mencionadas antes en los siguientes esquemas de reacción A-E. Se comprenderá que estos esquemas como así también la descripción que los aclara, no deberán ser interpretados como limitando en manera alguna el verdadero alcance de esta invención.

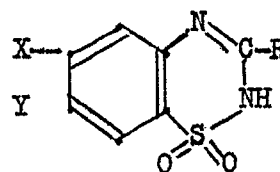
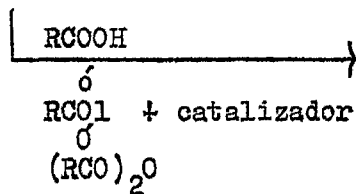
10.

A



(I)

15.



(II)

donde X e Y son cloro, bromo o trifluorometilo y R es ciclo-
20. pentenilo.

Aunque se ilustra el reactivo orto éster $RC(OC_2H_5)_3$ como siendo un éster etílico, resultará evidente que se puede emplear de manera similar otros ésteres sin cambiar el producto final, puesto que los grupos alcoxilo involucrados quedan eliminados durante la reacción.
25.

La descripción inmediatamente precedente corresponde a reactivos y reacciones que esencialmente en una sola



336690

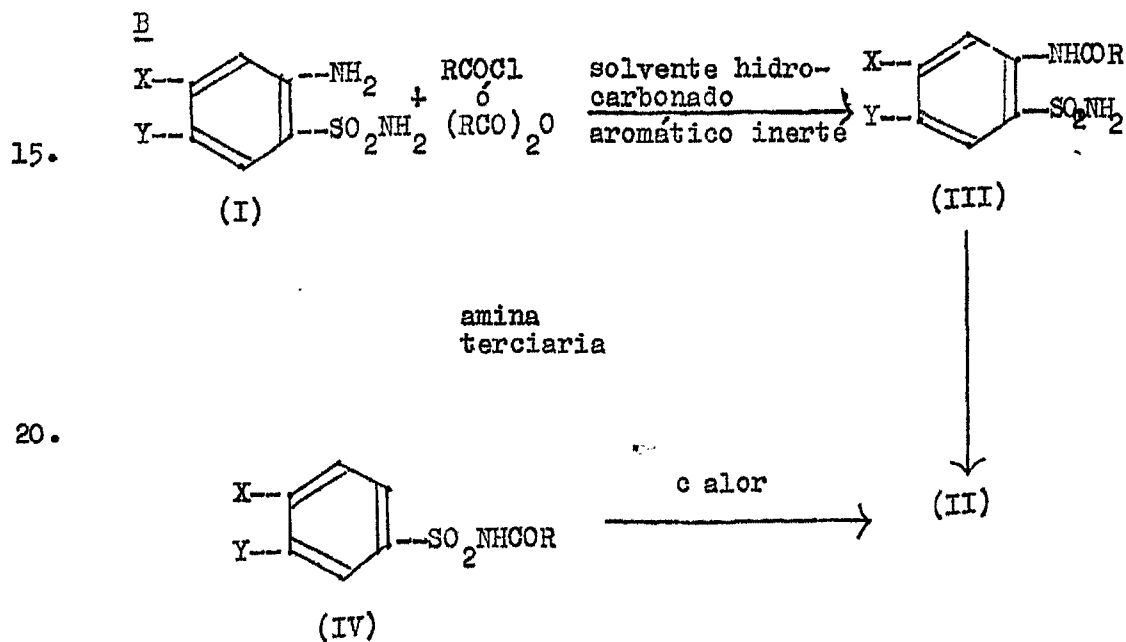
- etapa, producen un X,Y-sustituido-3-R-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido (II). Mediante leves variaciones en las condiciones, se pueden producir diversos intermedarios a los cuales se puede convertir a un solo producto final. Por ejemplo, si se omite el catalizador durante la reacción entre el material de partida o-sulfamilanila (I), y el haluro de ácido o anhídrido de ácido, se produce el intermedario o-sulfamilanilina correspondientemente N-acilado (III). En general se efectúa esta reacción en un solvente hidrocarbonado aromático inerte tal como benceno, tolueno, xileno y similares, de preferencia a temperaturas de reflujo. Se pueden usar también otros solventes tales como éteres dialquílicos, éter es cíclicos y similares. Se puede aislar el intermedario acilado y calentarlo por encima de su punto de fusión, con lo cual se produce ciclización formando el 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido apropiado (II). Un ejemplo de lo precedente es la reacción de 2-sulfamil-4,5-dicloranilina con cloruro de 2-ciclopenteno-1-carbonilo o anhídrido de ácido 2-ciclopenteno-1-carboxílico en tolueno a reflujo con lo cual se produce 2-sulfamil-4,5-diclorociclopentenilida. Por calentamiento de este intermedario, por encima de su punto de fusión, se produce 3-(2-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido. Resulta evidente que variando el material de partida o-sulfamilo o el agente acilante, se podrá preparar fácilmente los diversos compuestos finales comprendidos dentro del alcance de esta invención.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

336690



5. Cambiando el solvente en el procedimiento anterior por una amina terciaria tal como las piridinas, se produce un intermediario diacilado (IV); uno de los grupos acilo se encuentra sobre el átomo de nitrógeno de la anilina, mientras que el otro se encuentra sobre el átomo de nitrógeno del sulfamilo. Se puede ciclizar este intermediario diacilado al 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido en una manera similar, simplemente por calentamiento por encima de su punto de fusión. Estas reacciones pueden ser ilustradas en la siguiente manera de acuerdo con el Esquema de Reacción B:

10.

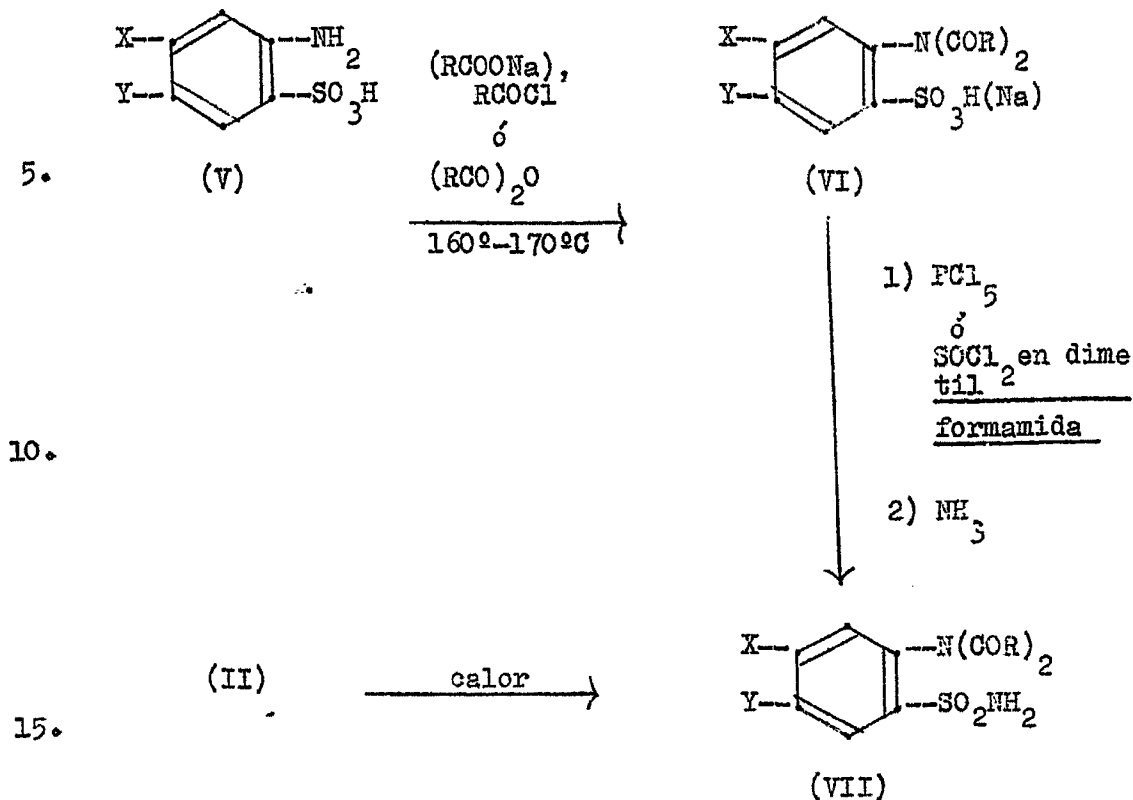


Una reacción equivalente que involucra una modificación del material de partida, es la ilustrada en el Esquema de Reacción C:

356690



C



En esta reacción se emplea como material de partida un ácido ortanílico X,Y-sustituido (V) y se le transforma en la manera descrita antes. La diacilación produce VI (bajo la forma de su sal de sodio cuando se ha utilizado RCOONa). Se puede transformar el Compuesto VI mediante métodos conocidos a la N,N-di-acil-sulfonamida VII, que puede ciclizarse espontáneamente a (II) o que puede ser convertida por calentamiento a los productos ciclizados de esta invención (II), lo cual depende de la naturaleza de los sustituyentes X, Y ó R.

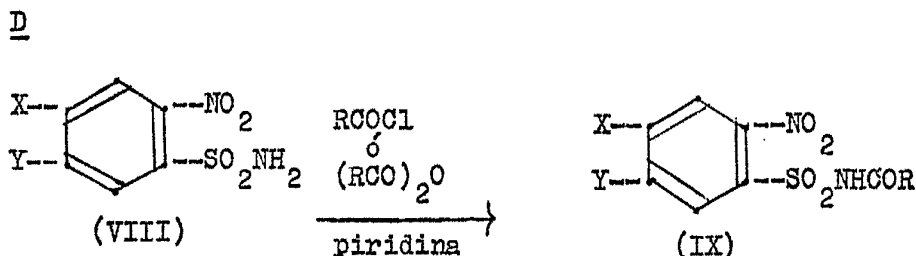
Los Esquemas de Reacción A, B y C emplean todos un



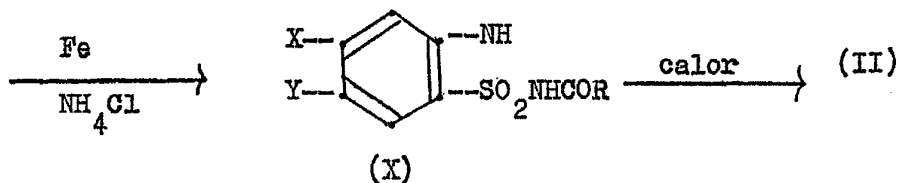
derivado anilina como material de partida. Bajo ciertas circunstancias puede ser deseable utilizar precursores de los compuestos de anilina tales como sulfanil nitrobenzenos (VIII).

5. Estas sustancias son convertibles a los nuevos productos finales (II) por reacciones químicamente equivalentes a A, B y C pero que proveen diferentes intermediarios. Se ilustra una transformación de esta clase en el Esquema de Reacción D:

10.



15.



20.

En este esquema de reacción se efectúa primeramente la acilación del grupo sulfonamida para obtener (IX) que por reducción forma el intermediario acilado (X). Corresponde observar que (X) es un isómero de (III), esquema B, y que se le puede convertir en una manera similar al producto final (II) por calentamiento.

25.

En los esquemas de reacción C y D, se ha ilustrado intermediarios sulfonamida (fórmulas VII y VIII) que se-

336690



gún se ilustra en el ejemplo de la fórmula (VII) pueden ser preparados haciendo reaccionar los respectivos cloruros de sulfonilo con amoniaco. Equivalentes a estas sulfonamidas N-no sustituidas son las respectivas N-alquilo y N-araquilo-sustituidas. Se las puede producir mediante aminación de los respectivos cloruros de sulfonilo con una alquilamina o araquilamina primaria, de preferencia bencilamina. Sus correspondientes productos de transformación llevarán este sustituyente al cual se elimina durante la conversión al 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido (II).

5.

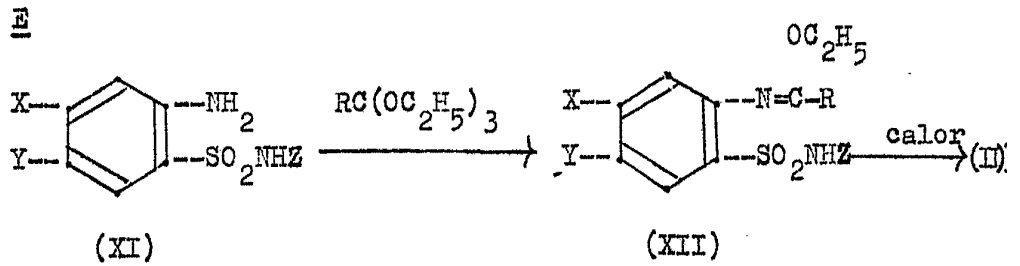
10.

15.

Por ejemplo, si se usa bencilamina el material de partida (I) en el esquema B poseerá un sustituyente bencilo sobre el átomo de nitrógeno del sulfamilo. Se puede acilar esta sustancia en la manera descrita y durante el calentamiento del producto acilado queda eliminado el grupo bencilo y se forma (II). Se produce una reacción análoga en los esquemas C y D y en aquella parte de A que pertenece a la reacción con ácidos carboxílicos o derivados de los mismos.

20.

En el esquema de reacción E se ilustra la reacción de orto éster del esquema A para un material de partida que contiene un bencilo o el sustituyente deseado en la posición 3 sobre el átomo de nitrógeno del sulfamilo. La reacción avanza entonces en dos etapas con la formación de un intermediario (XIV) que por calentamiento forma (II).



Z = bencilo o el sustituyente deseado en la posición 3.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar mejor el método preferido de preparación de los compuestos de esta invención.

10. Se describirá ahora la manera de usar estos compuestos.

Se sabe que ciertos 1,2,4-benzotiadiazinas-1,1-bióxidos, en su acción sobre el sistema vascular periférico, manifiestan significativos efectos anti-hipertensivos.

15. En efecto, en un tiempo se pensaba que estos compuestos abarcarían una amplia gama de aplicación en el alivio y control de la hipertensión esencial, hipertensión maligna, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynauds, y similares. Sin embargo, lamentablemente estos compuestos han manifestado

20. también propiedades de retención de electrólito o hiperglicémicas, que han afectado seriamente su utilidad general en el alivio y control de la hipertensión. Contrariamente a estos 1,2,4-benzotiadiazinas-1,1-bióxidos de la técnica anterior, los compuestos de esta invención manifiestan efectos

25. anti-hipertensivos más potentes sin los concomitantes efectos de retención de electrólito e hiperglicémicos.

Se llevaron a cabo diversos procedimientos far-



- macológicos para determinar las propiedades hipotensivas, de retención de electrólito e hiperglicémicas de los compuestos de esta invención. Por ejemplo, se evalúa primeramente la potencia hipotensiva de los compuestos administrando una amplia gama de dosis a grupos de ratas hipertensivas (preparadas mediante implantación de perlas de acetato de desoxicorticosterona, además de mantenimiento con solución salina).
5. De acuerdo con evaluaciones estadísticas de los efectos de esta serie de dosis, se determinan la dosis eficaz mínima
10. (DEM) para eficacia antihipertensiva. Sobre la base de este ensayo como así también otros procedimientos normalizados de evaluación tales como en el ensayo de tira aórtica (in vitro, se determina que los compuestos de esta invención manifiestan valores mejores de potencia con relación a los compuestos hasta ahora mencionados en la técnica anterior. En
15. una manera similar cuando se los evalúa de acuerdo con técnicas farmacológicas aceptables, se determina también que los compuestos de esta invención manifiestan propiedades significativamente reducidas de retención de electrólito e hiperglicémicas cuando se los compara con los 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos de la técnica anterior. En consecuencia, de
20. acuerdo con un análisis de los resultados de ensayos farmacológicos, se puede ver que los compuestos de esta invención representan una significativa mejora en el alivio y control de
25. la hipertensión. Bastante inesperadamente se ha comprobado también que los 3-ciclopentenil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-



bióxidos de esta invención, manifiestan efectos hipotensivos que son de duración significativamente más prolongada y de mayor potencia que los correspondientes 3-ciclopentil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos.

5. Se ha comprobado que los 3-ciclopentenil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos que tienen un sustituyente nitro o metilo en lugar de uno de los sustituyentes cloro, bromo y trifluorometilo en las posiciones 6 ó 7, darán por resultado compuesto en los cuales el perfil farmacológico no se ve materialmente afectado. Por consiguiente, dentro de los conceptos de esta invención, se consideran también abarcados los compuestos modificados tales como por ejemplo 3-(3-ciclopentenil)-6-cloro-7-metil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(3-ciclopentenil)-6-cloro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido.
- 10.
15. La dosis eficaz de los compuestos de esta invención depende de la severidad, la etapa y las características individuales de cada caso y serán determinadas por el diagnosticador que lo atiende. En general una gama de dosis desde 0,03 hasta aproximadamente 1 mg por kilogramo de peso del cuerpo por día constituye la gama total, para esta clase de compuestos.
- 20.
25. Se puede usar los nuevos compuestos de esta invención bajo la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo mezclado con un portador farmacéutico que es apropiado para administración enteral o parenteral. Estas preparaciones pueden encontrarse en forma sólida, como por ejemplo tabletas, cápsulas y supositorios

336690



o en forma líquida, por ejemplo, elixires, emulsiones e inyectables.

5. En la formulación de preparaciones farmacéuticas se pueden emplear sustancias de una clase que no reaccione con las sustancias activas, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, carbonato de calcio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, glicoles polialquilénicos y jalea de petróleo. El ingrediente activo está de preferencia presente en la preparación en proporciones tales en peso, que la proporción en peso de ingredientes activo en la formulación que se debe administrar está comprendida entre 0,1 y 50%.

10. A continuación se ilustran preparaciones representativas que son administrables desde una a varias veces por día.

Formulación de tabletas

La siguiente formulación permite la producción de 1000 tabletas.

20.	1) 3-(3-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido	25 g
	2) Lactosa, U.S.P.	181 g
	3) Almidón de maíz, U.S.P.	92,5 g
	4) Estearato de magnesio	1,5 g

25. Se granula completamente una mezcla de 72,5 g de almidón de maíz y la lactosa con una pasta que se prepara disolviendo 20 g de almidón de maíz en 100 ml de agua destilada caliente. Se seca la granulación resultante entre



40-45°C y se la hace pasar a través de un tamiz de malla N° 16. A la granulación secada y tamizada se agrega una mezcla del ingrediente activo (1) y el estearato de magnesio. Se mezcla completamente y se prensa entonces en forma de tabletas de 300 mg cada una.

Formulación cápsulas

La siguiente formulación permite la producción de 1000 cápsulas:

- | | | |
|-----|--|---------|
| 10. | 1) 3-(3-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H
1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido | 25 g |
| | 2) Lactosa | 273,5 g |
| | 3) Estearato de magnesio | 1,5 g |

Se mezcla el ingrediente activo (1) con la lactosa y se mezcla entonces con el estearato de magnesio. Se llenan cápsulas de gelatina dura cada una con 300 mg de la mezcla para producir cápsulas que contienen 25 mg de 3-(3-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido.

Formulación parenteral

La siguiente formulación permite la producción de 1000 frascos, cada una de los cuales contiene 10 mg. de ingrediente activo, bajo la forma de su sal de sodio:

- | | | |
|-----|---|---------|
| 20. | 1) Sal de sodio de 3-(3-ciclopentenil)-
6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina
-1,1-bióxido | 10,95 g |
| 25. | 2) Fosfato potásico monobásico | 6 g |
| | 3) Agua para inyección, U.S.P., c.s.p. | 1 lt |

Se disuelven los ingredientes (1), (2) y (3) en

336690



aproximadamente 80% del volumen de agua, y se filtra la solución resultante. Al filtrado se agrega suficiente cantidad de agua para lograr un volumen de 1000 ml. Se filtra la solución en forma estéril y se llena asépticamente frascos de 2 ml. cada una con una porción de 1 ml de la solución así preparada, y luego se liofiliza. Después de haberse secado asépticamente la torta liofilizada, se taponan los frascos con tapones de goma y se los cierra herméticamente.

5.

10.

Se comprenderá que en vez del ingrediente activo mencionado como ejemplo, se podrá usar cualquier otro de los compuestos activos de esta invención en los precedentes ejemplos de formulación.

Ejemplo 1

15.

3-(3-ciclopentenil)6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido.

20.

Se agrega 12,7 g de cloruro de oxalilo a una solución de 11,2 g de ácido 3-ciclopenteno-1-carboxílico en 10 ml de benceno. Después de 15 minutos a temperatura ambiente se calienta sobre baño de vapor durante 30 minutos. Se diluye con 300 ml. de benceno, se agregan 24,1 g. de 2-amino-4,5-diclorobencenosulfonamida y se somete a reflujo la mezcla resultante durante 6 horas. Se enfría y se separa por filtración la 2-(3-ciclopenteno-1-carboxamida)-4,5-diclorobencenosulfonamida resultante. Se agrega este material a 1500 ml de solución de hidróxido de amonio al 28% y se somete a reflujo durante 1,5 horas. Se enfría, se separa por filtración el producto crudo y se le recristaliza en metanol-acetona para ob-

25.

336690



- tener el producto de este ejemplo (punto de fusión 344-346°C). Sustituyendo la 2-amino-4,5-dicloro-bencenosulfonamida por cantidades equivalentes de 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonamida, 2-amino-4-bromo-5-trifluorometilbencenosulfonamido, 2-amino-4-trifluorometil-5-clorobencenosulfonamida, 2-amino-4,5-dibromo-bencenosulfonamida o 2-amino-4,5-ditri-
5. fluorometilbencenosulfonamida, y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento de reacción de este ejemplo, se producen 3-(3-ciclopentenil-6-cloro-7-trifluorometil-2H-1,2,4-benzo-
10. tiadiazina-1,1-bióxido, 3-(3-ciclopentenil)-6-bromo-7-trifluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(3-ciclopentenil-6,7-trifluorometil-7-cloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido), 3-(3-ciclopentenil)-6,7-dibromo-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(3-ciclopentenil)-6,7-ditri-
15. fluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, respectivamente.

Ejemplo 2

3-(2-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido

- Se agregan 12,7 g de cloruro de oxalilo a una solución de 11,2 g de ácido 2-ciclopentenil-1-carboxílico en
20. 10 ml de benceno. Después de 15 minutos a temperatura ambiente se calienta sobre baño de vapor durante 30 minutos. Se diluye con 300 ml de benceno, se agrega 24,1 g de 2-amino-4,5-diclorobencenosulfonamida y se somete a reflujo la mezcla
25. resultante durante 6 h. Se enfría y se filtra la 2-(2-ciclopentenil-1-carboxamido)-4,5-diclorobencenosulfonamida resultante. Se agrega este material a 1500 ml de solución de hidró-

336690



xido de amonio al 28% y se somete a reflujo durante 1,5 h. Se enfría, se separa por filtración el producto crudo y se recristaliza en metanol-acetona para obtener el producto de este ejemplo.

5. Sustituyendo la 2-amino-4-diclorobencenosulfonamida por cantidades equivalentes de 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilbencenosulfonamido, 2-amino-4-bromo-5-trifluorometilbencenosulfonamida, 2-amino-4-trifluorometil-5-clorobencenosulfonamida, 2-amino-4,5-dibromobencenosulfonamida, o 2-amino-4,5-ditri-
10. trifluorometilbencenosulfonamida, y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento de reacción de este ejemplo, se produce 3-(2-ciclopentenil)-6-cloro-7-trifluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(2-ciclopentenil)-6-bromo-7-trifluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(2-ciclopentenil)-6-trifluorometil-7-cloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, 3-(2-ciclopentenil)-6,7-dibromo-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, y 3-(2-ciclopentenil)-6,7-ditri-
15. fluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, respectivamente.

20. El siguiente ejemplo ilustra otro método para la preparación de las composiciones de esta invención:

Ejemplo 3

3-(3-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido

25. a) Orto-3-ciclopenteno-1-carboxilato de etilo.

Con agitación se agrega gota a gota 50 g de cloruro de 3-ciclopenteno-1-carbonilo a 1 lt de solución, de so-

336690



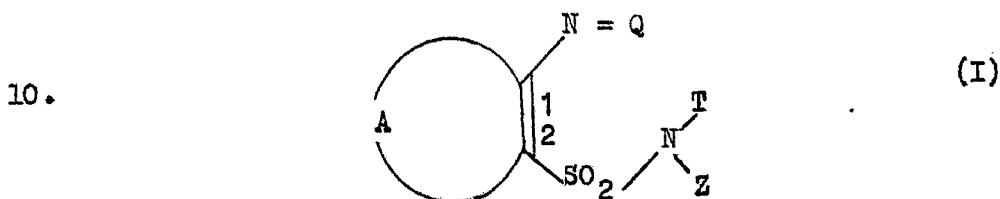
- lución de hidróxido de amonio al 28% enfriada en un baño de hielo. Después de 1 hora se separa por filtración la 3-ciclopenteno-1-carbonamida, se la lava con agua y se seca al aire, Se calienta una mezcla íntima de 40 g de la amida pulverizada
5. seca y 80 g de pentóxido fosforoso entre 100 y 250°C, y se separa por destilación el 3-ciclopenteno-1-cianuro con respecto a la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se disuelve 25 g del cianuro en 50 ml de etanol absoluto y se hace burbujear 10 g de gas de cloruro de hidrógeno a través
10. de la solución a 0°C. Se mantiene la solución a esta temperatura durante 7 días. Se agrega a la solución 500 ml de éter anhidro y se deja reposar a la temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de reacción a -40°C y se separa rápidamente por filtración el clorhidrato de imino éster sólido. Se
15. disuelve este último en 100 ml de etanol absoluto mediante agitación a temperatura ambiente y se diluye la solución con 200 ml de éter anhidro. Se somete a reflujo durante 16 h., se enfría, se separa por filtración el cloruro de amonio precipitado, se separa el solvente y se destila el residuo
20. bajo presión reducida para obtener orto-3-ciclopenteno-1-carboxilato de etilo.
- b) Se calienta una mezcla de 5 g de 2-amino-4,5-dicloro-bencenosulfonamida y 15 ml de orto-3-ciclopenteno-1-carboxilato de etilo entre 100 y 110°C durante 1,5 h. Se enfría, se filtra los sólidos y se recrystaliza el producto deseado en metanol-acetona para obtener 3-(3-ciclopentenil)-6,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido (punto de fusión 344-346°C.
- 25.

NOTA 336690



Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 526.725 del 11 de Febrero de 1966.

5. 1.-Un procedimiento para la preparación de 3-ciclopentenil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos, sus tautómeros y sus sales no tóxicas, caracterizado porque se somete una sustancia de la fórmula general I:



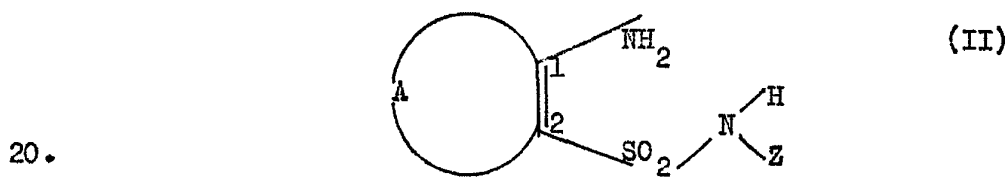
15. donde A juntamente con la doble unión ilustrada, representa un radical fenilo que tiene en su posición 5 un sustituyente X_1 y en su posición 4 un sustituyente Y_1 , siendo X_1 e Y_1 miembros del grupo que consiste en cloro, bromo, trifluorometilo, nitro y metilo y fracciones moleculares convertibles a los mismos, bajo la condición que cuando una de las X e Y_1 es nitro o metilo o una fracción convertible de los mismos, la otra es cloro, bromo o trifluorometilo o una fracción molecular convertible a los mismos; Q es un miembro del grupo que consiste en (H,H), (H, R_1CO), (R_1CO , R_1CO) y R_1CO_2 , donde R_1 es ciclopentenilo o una fracción molecular convertible al mismo y R_2 es alquilo, de preferencia alquilo inferior; T es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno y R_1CO , donde R_1 tiene el significado indicado antes; y Z es un miembro del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, el sustituyente deseado en posición 3 y alquilo, de preferencia alquilo inferior; a una reacción
- 20.
- 25.



de condensación mediante la cual se forma un $3R_1-6X_1-7Y_1-2H-1,2,4$ -benzotiadiazina-1,1-bióxido, seguido si fuera necesario por conversión de X_1 e Y_1 a cloro, bromo, trifluorometilo, nitro o metilo, R_1 a ciclopentenilo y si fuera conveniente por transformación del $2H-1,2,4$ -benzotiadiazina-1,1-bióxido, así obtenido, a una sal no tóxica del mismo, de preferencia una sal de metal alcalino.

10. 2.-Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por someter un compuesto de la fórmula I ilustrada, donde por lo menos uno de los sustituyentes representados por Q y T es distinto de hidrógeno, a tratamiento por calor para producir la condensación intramolecular de dicho compuesto.

15. 2.-Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha sustancia tiene la fórmula general II,



25. donde A y Z son como se definió en la reivindicación 1, y por el hecho de que se efectúa su condensación con un segundo reactivo de la fórmula general $R_1-C\equiv B$, donde R_1 es como se definió en la reivindicación 1, y B representa uno a tres grupos funcionales que durante el curso de la condensación quedan separados por escisión juntamente con tres de

- 26
336600



los cuatro sustituyentes fijados a los dos átomos de nitrógeno indicados en la fórmula anterior.

4.-,Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque Z es también hidrógeno.

5. 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, caracterizado porque dicho segundo reactivo es un ácido carboxílico de la fórmula general R-COOH, donde R es ciclopentenilo o un éster (incluidos los orto ésteres), anhídrido, amida o haluro de ácido del mismo.

10. 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción de condensación por encima de la temperatura ambiente y por debajo de 100°C.

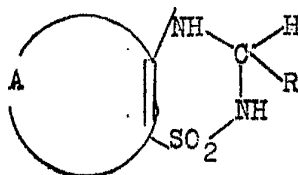
15. 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado porque se lleva a cabo la condensación en presencia de un catalizador.

8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado porque se lleva a cabo la condensación en presencia de un solvente orgánico inerte.

20. 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara dicho 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido, introduciendo en un correspondiente 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido una doble unión entre los átomos en las posiciones 3 y 4

25. 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicho 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxido tiene la fórmula III,

336690

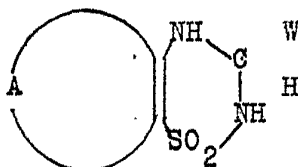


(III)

donde R es ciclopentenil y A es como se define en la reivindicación 1, y se le trata con un agente de dehidrogenación.

5.

11.-Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicho 3,4-dihidro-1,2,4-benzotriazina-1,1-bióxido tiene la fórmula IV,



10.

donde A es como se define en la reivindicación 1, y W representa ciclopentenilo modificado mediante halógeno en la posición a; y se le trata con medios de dehidrohalogenación.

15.

12.-Un procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto obtenido es del grupo que consiste en 3-ciclopentenil-2H-1,2,4-benzotriazina-1,1-bióxidos que tienen un miembro del grupo que consiste en cloro, bromo, trifluorometilo, nitró y metilo en cada una de sus posiciones 6 y 7, bajo la condición de que cuando una de dichas posiciones está sustituida por nitró o metil, la otra está sustituida por cloro, bromo, o trifluorometileno, y sus tautómeros y sales no tóxicas, especialmente sus sales de metal alcalino.

20.

25.

13.-Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho compuesto tiene cloro en cada una de sus posiciones 6 y 7.



14.- Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho compuesto tiene trifluorometilo en su posición 6 y cloro en su posición 7.

5. 15.-Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho compuesto tiene cloro en su posición 6 y trifluorometilo en su posición 7.

16. Un procedimiento para la preparación de 3-ciclopentenil-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-bióxidos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara

Madrid, a 10 FEB. 1967

p.a.

JAIMÉ ISESA

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ