

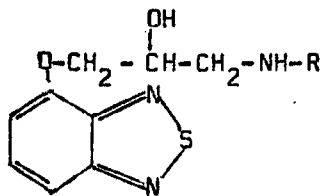
Int. No: CO7D//A61K

434126

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM G.m.b.H. de naciona-
lidad alemana, domiciliada en Mannheim-
Waldhof (Alemania); por : "PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS AMINICOS
DEL 4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol".

COMPROBADA
22 JUN. 1976

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados amínicos del 4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol de la fórmula general I



(I)

5 en la que R significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, o sus sales farmacológicamente compatibles.

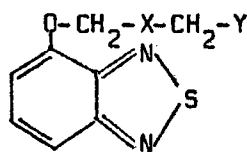
Los radicales alcoholo R son preferiblemente ramificados y pueden contener 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 4 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento según el invento y sus sales farmacológicamente compatibles producen una inhibición de β -receptores adrenérgicos y por lo tanto son apropiados para el tratamiento o profilaxia en enfermedades del corazón y de la circulación.

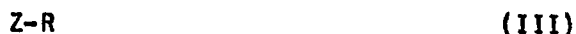
En la memoria de publicación alemana número 1.925.989 se describen 5- $\sqrt{3}$ -(amino sustituido)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -2,1,3-benzotiadiazoles que manifiestan propiedades bloqueadoras β -adrenérgicas. Los compuestos de la presente solicitud, son sorprendentemente activos con igual intensidad en una dosificación esencialmente menor que las sustancias antes descritas. Una comparación de las dosis eficaces con las dosis tóxicas manifiesta para las nuevas sustancias una relación mucho más favorable. Son especialmente bien activos y eficaces los compuestos de la fórmula I, en los que R significa un radical alcoholo ramificado, preferiblemente el grupo ter.-butilo o el grupo isopropilo.

La preparación de los nuevos compuestos está caracterizada porque, de manera en sí conocida

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



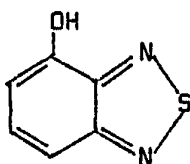
con un compuesto de la fórmula III



en que R tiene los significados arriba indicados, mientras que

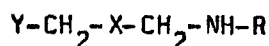
uno de los radicales Y y Z significa un grupo amino y el otro
representa un radical reactivo y X significa el grupo $>C=O$ ó
 $>CH-A$, pudiendo ser A un grupo hidroxilo o también juntamente
con Y un átomo de oxígeno; y en el caso en que X signifique el
5 grupo $C=O$ es reducido a continuación; o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



(IV)

con un compuesto de la fórmula general V



(V)

en la que X, Y y R tienen los significados arriba mencionados;
y en el caso en que X signifique el grupo $>C=O$, se reduce a con-
10 tinuación, y eventualmente los compuestos de la fórmula general
I, así obtenidos, se transforman en sus sales farmacológicamente
compatibles.

Radicales reactivos Y y Z en compuestos de las fórmu-
las II, III y V son especialmente radicales de ácidos, por ejem-
15 plo de hidrácidos halogenados y de ácidos sulfónicos.

La reacción de los compuestos de la fórmula II con
compuestos de la fórmula III de acuerdo con el modo de procedi-
miento a), así como de los compuestos IV con compuestos de la
fórmula V de acuerdo con el modo de procedimiento b), se efec-
20 túan convenientemente en un disolvente orgánico inerte en las
condiciones de la reacción, por ejemplo alcohol, n-butanol,
dioxano o dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo

también después de mezclar cantidades molares de los componentes de reacción, dejando reposar a la temperatura ambiente o calentando.

5 La reacción de los compuestos de la fórmula IV con las sustancias de la fórmula V de acuerdo con el modo de procedimiento b) se efectúa convenientemente con exclusión de oxígeno en presencia de un agente aceptador de ácidos. No obstante, puede emplearse también una sal de metal alcalino del compuesto hidroxílico de la fórmula IV.

10 La reducción del grupo $>C=O$, que eventualmente se ha de llevar a cabo, se efectúa por hidrogenación catalítica o mediante otro agente reductor apropiado, tal como hidruros metálicos complejos, por ejemplo borohidruro de sodio. No obstante, se lleva a cabo preferiblemente por hidrogenación catalítica
15 con catalizadores conocidos, por ejemplo catalizadores de metales nobles, catalizadores de níquel en disolventes usuales, por ejemplo alcohol, dioxano.

20 El invento concierne también al 1- $\sqrt{2}$,1,3-benzotiadiazol-(4"-il-oxi $\sqrt{7}$ -2,3-epoxipropano utilizado preferiblemente como material de partida, así como a las formas de realización del procedimiento según las cuales se utiliza una sustancia de partida en forma de una mezcla bruta formada en las condiciones de reacción, o en forma de una sal.

25 Para la transformación de los compuestos de la fórmula general I en sus sales farmacológicamente inocuas, se hacen reaccionar éstas, preferiblemente en un disolvente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfó-

rico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico.

5 Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes farmacéuticas, sustancias aromáticas, saporíferas y colorantes apropiadas, y por ejemplo son moldeadas en forma de tabletas o grageas, o son suspendidas o disueltas, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en un aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva.

10 Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales pueden ser administradas por vía enteral o parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en soluciones para inyección tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución o agentes tampón. 15 Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato y de citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) con el fin de regular la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas. 20 son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes. 25

El invento es explicado con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 1.

4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2,1,3-benzotiadiazol.

5 5,2 g (25 milimoles) de 4-(2,3-epoxi-propiloxi)-2,1,3,
-benzotiadiazol son calentados a reflujo durante 4 horas en 60 ml
de dioxano con 30 ml de isopropilamina. Luego se concentra por
evaporación y el residuo se cromatografía sobre una columna de
10 gel de sílice (gel de sílice de tamaño de granos 0,063 - 0,200 mm;
agente eluyente, metanol con una pequeña adición de ácido acéti-
co glacial). El residuo obtenido después de haber concentrado
por evaporación las fracciones, es recristalizado en diisopropil-
éter. Rendimiento : 4,1 g (62% de la teoría) de 4-(3-isopropil-
amino-2-hidroxi-propiloxi)-2,1,3-benzotiadiazol de punto de fusión
15 100-102°C.

El 4-(2,3-epoxi-propiloxi)-2,1,3-benzotiadiazol utili-
zado como material de partida puede ser preparado del siguiente
modo:

20 7,6 g (50 milimoles) de 4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol
son disueltos en 100 ml de dioxano, mezclados con 50 ml de epi-
clorhidrina y 55 ml de lejía de sosa 1 N y agitados a 55-60°C
durante 4 - 5 horas. Después de terminada la reacción se diluye
con 300 ml de agua y se extrae con cloroformo. La solución en
cloroformo secada es concentrada por evaporación y el residuo
25 es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (agente
eluyente, cloroformo). El residuo obtenido después de haber con-
centrado por evaporación las fracciones, cristaliza al tratar
con diisopropiléter; rendimiento : 7,2 g (69% de la teoría) de

4-(2,3-epoxipropiloxi)-2,1,3-benzotiadiazol de punto de fusión 65-67°C.

Ejemplo 2.

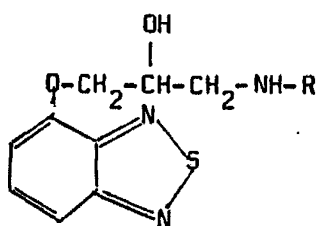
4-(3-ter.-butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2,1,3-benzotiadiazol

5 12,5 g (60 milimoles) de 4-(2,3-epoxi-propiloxi)-2,1,3-
-benzotiadiazol son disueltos en 150 ml de n-butanol y tras añadirse 40 ml de ter-butilamina son calentados a reflujo durante 3 horas. Después de terminada la reacción se concentra por evaporación, y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel
10 de sílice tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento :
9,6 g (57% de la teoría) de 4-(3-ter.-butilamino-2-hidroxi-propiloxi)-2,1,3-benzotiadiazol de punto de fusión 89-91°C.

-- N O T A --

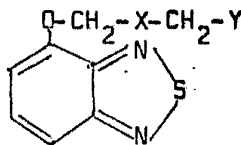
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

15 1. Procedimiento para la preparación de derivados amínicos del
4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol de la fórmula general I



(I)

en la que R significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, así como de sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



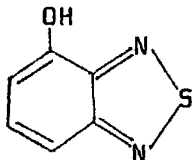
(II)

con un compuesto de la fórmula III



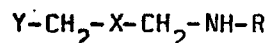
(III)

5 en que R tiene los significados arriba indicados, mientras que uno de los radicales Y y Z representa un grupo amino y el otro representa un radical reactivo y X significa el grupo $>C=O$ o $>CH-A$, pudiendo ser A un grupo hidroxilo, o también juntamente con Y un átomo de oxígeno, y en el caso de que X signifique el grupo $>C=O$ se reduce a continuación; o b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



(IV)

con un compuesto de la fórmula general V



(V)

10 en la que X, Y y R tienen los significados arriba mencionados, y en el caso en que X signifique el grupo $>C=O$, se reduce a continuación, y eventualmente los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transforman en sus sales farmacológicamente compatibles.

2. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS AMINICOS DEL
4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 24 ENE. 1975

J. G. G.