

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

① ES	① NUMERO	⑩ AI
	② FECHA DE PRESENTACION	

442.149
28-10-75

PATENTE DE INVENCION

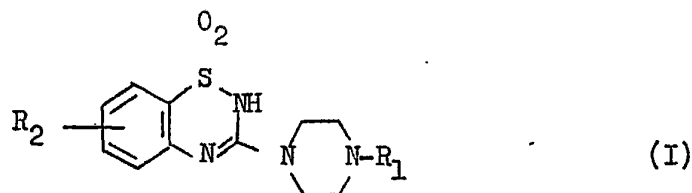
P.- 61.623

F3130-K29(DP)/YE

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
125.135/74 15.050/75	29-10-74 4-2-75	Japón Japón
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
④④ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 1,2,4-BENZO TTADIAZINO-1,1-DIOXIDO"		
⑦① SOLICITANTE (S)		
DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
25, 3-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
⑦② INVENTOR (ES)		
Haruki Nishimura, Masanao Shimizu, Naonobu Hatano, Katsuyoshi Nakatsuzi, Hiroaki Kinugasa e Hiroko Kon		
⑦③ TITULAR (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZAIURU MARQUEZ		

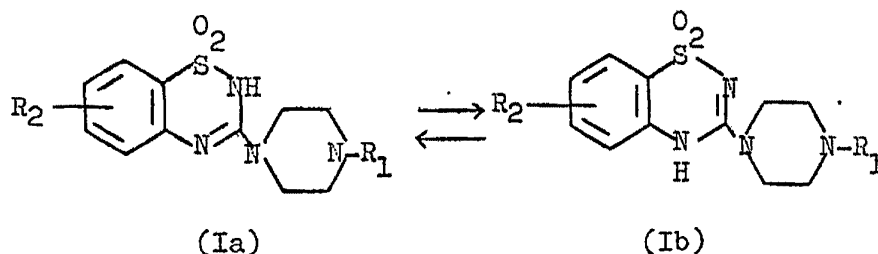
1 Este invento se refiere a nuevos derivados de 1, 2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, y más particularmente a de
 rivados de 3-(1-piperazinil sustituido o no sustituido en
 4)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido y a sales farmacéuti
 5 camente aceptables de los mismos, a un procedimiento para
 preparar estos derivados o sales de los mismos, y a su uti-
 lización como medicinas.

El invento crea nuevos derivados de 1,2,4-benzotia
 diazino-1,1-dióxido de la fórmula general siguiente:



15 en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 cohilo inferior, y R_2 representa un átomo de hidrógeno o de
 halógeno o un grupo trifluorometilo, y sus sales farmacéuti
 camente aceptables.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse
 en la forma de uno o ambos de dos tautómeros de fórmulas
 (Ia) y (Ib)



30 Los compuestos de este invento incluyen uno o am

1 bos de los tautómeros, pero por razones de conveniencia en
la descripción, todos los compuestos serán descritos en la
presente solicitud haciendo referencia a la forma de fórmula
la (Ia), y serán nombrados de acuerdo con ello.

5 En la fórmula (I), el grupo alcoholo inferior es
de cadena recta o de cadena ramificada, y contiene hasta 5
átomos de carbono, preferiblemente hasta 3 átomos de carbono.
Ejemplos de éste son metilo, etilo, y n-propilo o iso-
propilo, siendo especialmente apropiado el metilo. El átomo
10 de halógeno puede ser, por ejemplo, cloro o bromo. Se pre-
fiere especialmente cloro en la posición 7.

Compuestos de fórmula (I) preferidos son los si-
guientes:

15 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzo
tiadiazino-1,1-dióxido;

3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazini-
no-1,1-dióxido;

7-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzo
tiadiazino-1,1-dióxido;

20 7-cloro-3-(1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazini-
no-1,1-dióxido; y

6-trifluorometil-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,
2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

25 De estos, se prefieren en especial los dos prime-
ros.

Los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad
antihipertensiva superior. Dado que la actividad antihiper-
tensiva de estos compuestos está separada de las activida-
des diurética, antidiurética e hiperglicémica, éstos son muy
30 útiles como medicinas para el tratamiento de hipertensión

1 que están libres de efectos secundarios.

Se utilizan ahora dos tipos de derivados de 1,2,4-
-benzotiadiazino-1,1-dióxido para el tratamiento de la hiper
tensión. Un tipo incluye agentes del tipo de tiazida, que
5 son agentes antihipertensivos que poseen una acción diurética,
ca, y el otro tipo es el diazóxido (7-cloro-3-metil-2H-1,2,
4-benzotiadiazino-1,1-dióxido) que es un agente antihiperten
sivo que no tiene actividad diurética. Es bien sabido que los
agentes antihipertensivos diuréticos de "tiazida", en el ca
10 so de administración a largo plazo, inducen con frecuencia
hipocalemia y provocan una disminución en la tolerancia pa
ra la glucosa, lo cual a su vez induce diabetes latente o
diabetes agravada. Por otro lado, el diazóxido manifiesta
marcados efectos hiperglicémicos y efectos antidiuréticos
15 (es decir efecto retentor de sodio y de agua), y es conside
rado como inapropiado para administración por vía oral a lan
go plazo.

Se han efectuado con anterioridad un cierto núme
ro de informes en cuanto al 3-amino-2H-1,2,4-benzotiadiazini
20 no-1,1-dióxido y sus derivados como compuestos que tienen
un esqueleto 2H-1,2,4-benzotiadiazina [véase, por ejemplo,
la patente de los Estados Unidos 3.269.906; la patente ale
mana 1.470.316; Farmaco Ed. Sci. 17, 974-87 (1962); *ibid.*
20, 647-61 (1965); J. Med. Chem. 11, 136-38 (1968); Acta
25 Chem. Scand. 27, 2655-60 (1973); Farmaco Ed. Sci. 29. 411-23
(1974)]. De algunos de estos compuestos se ha informado que
tienen actividad antihipertensiva. No obstante, estos infor
mes no hacen ninguna mención de que la actividad antihiper
tensiva de este compuesto esté separada de sus actividades
30 diurética, antidiurética e hiperglicémica.

1 Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos
3.269.906 menciona que el 6-trifluorometil- y el 6,7-dicloro-3-amino-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido son útiles
compuestos que tienen actividad antihipertensiva. No obstante,
5 te, se informa que el primero tiene sustancialmente el mismo grado de actividad antihipertensiva que el diazóxido, pero también muestra una actividad antidiurética similar a la del diazóxido [Acta Chem. Scand. 27, 2655-60 (1973)]. Este último no es enteramente satisfactorio debido a su actividad
10 hiperglicémica, tal como se mostrará por los resultados de los experimentos de los inventores que se van a dar más abajo.

 Se conocen algunos derivados de 1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido que contienen un grupo amino cíclico en la
15 posición 3 como los compuestos de fórmula (I). Estos compuestos conocidos muestran pequeña o ninguna actividad antihipertensiva. Por ejemplo, se informa que el 3-morfolino-6-trifluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido y el
6,7-dimetoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido no manifiestan actividad antihipertensiva
20 [véase Acta Chem. Scand. 27, 2655-60 (1973) y J. Med. Chem. 11, 136-38 (1968)]. Por otro lado, se informa que el 3-piperidino-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido exhibe ligera actividad antihipertensiva en administración intravenosa
25 [Farmaco Ed. Sci. 17, 974-87 (1962)], pero tal como se mostrará por los resultados de los experimentos de la solicitante que se van a dar seguidamente, este compuesto no manifiesta actividad antihipertensiva en administración por
vía oral.

30 Ninguno entre el 3-amino-2H-1,2,4-benzotiadiazino-

1 -1,1-dióxido y sus derivados arriba descritos han sido utilizados realmente para el tratamiento de hipertensión.

En general, en el tratamiento de la hipertensión, se deben administrar de modo continuo agentes antihipertensivos a los pacientes durante un largo período de tiempo y, por lo tanto, la presencia de efectos secundarios plantea un grave problema al administrarlos como medicinas. Correspondientemente, compuestos que provoquen una disminución gradual en la presión sanguínea por administración oral y que 5
10 tengan pequeños efectos secundarios son muy deseables como agentes antihipertensivos.

Con este fundamento en la técnica, se ha encontrado que compuestos de fórmula (I) son excelentes agentes antihipertensivos que satisfacen todos los requisitos arriba 15
mencionados. Dado que los compuestos de fórmula (I) provocan una disminución gradual y exacta en la presión sanguínea, especialmente en administración por vía oral, pueden ser utilizados como excelentes agentes antihipertensivos que no provocan hipotensión ortostática.

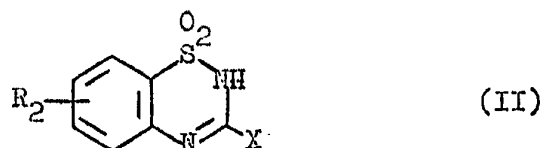
20 Los nuevos compuestos de este invento, tal como se mostrará por los resultados experimentales que se van a dar seguidamente, tienen una toxicidad extremadamente baja, y no manifiestan actividad diurética ni antidiurética. En administración a largo plazo, además no manifiestan actividad hiperglicémica ni provocan ninguna reducción en la tolerancia 25
para la glucosa. Por lo tanto, son compuestos farmacéuticos muy útiles, libres de los defectos arriba mencionados de los agentes antihipertensivos diuréticos convencionales del tipo de tiazida o de diazóxido.

30 De acuerdo con el presente invento, los compues-

1 tos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables
 pueden ser preparados con facilidad por un procedimiento que
 comprende

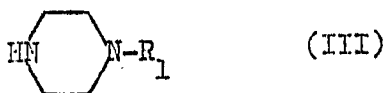
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10 en donde X es un átomo o grupo sobrante activo, y R₂ repre-
 senta un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluo-
 rometilo, con un compuesto de la fórmula:

15



20 en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 cohilo inferior; y, si se desea, convertir el compuesto re-
 sultante de fórmula (I) en una de sus sales farmacéutica-
 mente aceptables.

25 El átomo o grupo sobrante activo (X) en la fórmu-
 la (II) designa cualquier átomo o grupo que pueda ser sepa-
 rado en la forma de HX en las condiciones de reacción jun-
 tamente con el átomo de hidrógeno unido a la posición 4 del
 compuesto de piperazina de fórmula (III). Ejemplos del áto-
 mo o grupo sobrante activo (X) incluyen átomos de halógeno
 tales como cloro o bromo, un grupo amino, un grupo mercapto,
 grupos alcohilitio inferior, preferiblemente los que contie-
 30 nen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metiltio, etiltio,

1 propiltio o butiltio; grupos arilsulfoniloxi, especialmen-
te grupos bencenosulfoniloxi en los cuales el anillo bence
no está sustituido opcionalmente con un grupo nitro, un át
mo de halógeno, un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 át
5 mos de carbono o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 4 át
mos de carbono, tal como bencenosulfoniloxi, para-tolueno-
sulfoniloxi o meta-nitrobencenosulfoniloxi, y grupos alco-
hilsulfoniloxi tales como metanosulfoniloxi. De estos, se
prefieren especialmente los átomos de halógeno y los grupos
10 alcohiltio inferior.

De acuerdo con la forma de realización del proce
dimiento de este invento, el compuesto de fórmula (II) es
hecho reaccionar con el compuesto de piperazina de fórmula
(III).

15 La reacción del compuesto de fórmula (II) con el
compuesto de piperazina de la fórmula (III) se puede llevar
a cabo generalmente en la presencia o en la ausencia de un
disolvente inerte. Disolventes apropiados incluyen, por ejem
plo, agua, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol
20 o n-butanol, cetonas tales como acetona o metil-etilcetona,
hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ligroína,
hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, dicloro
benceno o cloroformo, éteres tales como diglima, tetrahidro
furano o dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, y dimetil
25 formamida. Estos compuestos pueden ser utilizados o bien
solos o bien en combinación de dos o más de ellos.

La cantidad del compuesto de piperazina de fórmu
la (III) no es crítica, y puede ser hecha variar a lo largo
de un amplio margen dependiendo del tipo del compuesto de
30 fórmula (II) o de las condiciones de reacción. Generalmente,

1 se utiliza por lo menos en una cantidad equimolar, y se puede
de utilizar también en un gran exceso (preferiblemente de
1,1 a 4 moles). Los compuestos de fórmula (III) pueden ser
utilizados en la forma de hidratos o de sales tales como
5 clorhidratos o sulfatos. Cuando el compuesto de piperazina
se utiliza en la forma de una de sus sales, la reacción se
lleva a cabo preferiblemente en la presencia de una base tal
como un alcoholato de metal alcalino (por ejemplo metilato
de sodio o etilato de sodio), un hidróxido de metal alcali-
10 no (por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio),
un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de so-
dio o carbonato de potasio), un bicarbonato de metal alcali-
no (por ejemplo bicarbonato de sodio o bicarbonato de pota-
sio) o una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o piri-
15 dina).

Las condiciones de reacción empleadas en esta reac-
ción pueden ser hechas variar dependiendo, por ejemplo, del
tipo de los compuestos de fórmula (II) y/o (III). Por ejem-
plo, cuando se utilizan como materiales de partida compues-
20 tos de fórmula (II) en que X es un átomo de halógeno o un
grupo arilsulfoniloxi o alcohilsulfoniloxi, se prefiere lle-
var a cabo la reacción en la presencia de una base como un
agente fijador de ácidos, tal como las bases inorgánicas u
orgánicas arriba descritas. Ahora bien, es posible utilizar
25 el compuesto de piperazina de fórmula (III) en exceso con
el fin de hacer que sirva también como un agente fijador de
ácidos. La temperatura de reacción es usualmente de 0 a
150°C, preferiblemente de 20 a 70°C.

30 Cuando se utilizan como materiales de partida com-
puestos de fórmula (II) en que X es un grupo amino, mercapto

1 o alcoholtio inferior, la reacción se lleva a cabo preferible
mente en la ausencia de un disolvente, aunque pueden utilizar
se como medio de reacción un alcohol tal como etanol, 2-pro-
panol o n- butanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o di-
5 clorobenceno. La temperatura de reacción apropiada es de 130
a 190°C.

Los compuestos de partida de fórmula (II) en que X
son un átomo de halógeno son nuevos, y pueden ser preparados
haciendo reaccionar el correspondiente 3,4-dihidro-3-oxo-2H-
10 -1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, que se obtiene por el
procedimiento descrito en J. Chem. Soc. 1950, 1760-63, con
un oxihalogenuro de fósforo en la presencia de 2,6-lutidina.
Otros compuestos de partida de fórmula (II) son conocidos o
son preparados con facilidad por procedimientos conocidos.
15 Por ejemplo, compuestos de fórmula (II) en que X es un grupo
amino, mercapto, alcoholtio inferior, arilsulfoniloxi o alco-
hilsulfoniloxi, pueden ser preparados por los métodos descri-
tos en J. Org. Chem. 28, 2313-19 (1963), Farmaco Ed. Sci. 17
320-30 (1962), e ibid. 16, 3-13 (1961).

20 Los compuestos de fórmula (I) preparados por los
anteditos procedimientos pueden ser aislados y purificados
por cualquier método convencional tal como recristalización
o reprecipitación. Estos compuestos pueden ser obtenidos en
la forma de una sal o de una base libre dependiendo, por ejem-
25 plo, de los materiales de partida seleccionados y de las con-
diciones de reacción seleccionadas. Cuando el compuesto de
fórmula (I) es obtenido en la forma de una sal, puede ser
convertido con facilidad en su base libre por un método con-
vencional, por ejemplo tratando la sal con una base tal como
30 un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de so

1 dio o hidróxido de potasio). Por otro lado, cuando el compuesto de fórmula (I) es obtenido como una base libre, el compuesto puede ser convertido, si se desea, en sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de fórmula (I) son anfóteros y sus sales de metales alcalinos y sales por adición de ácido pueden ser preparadas, por lo tanto, por un método convencional. Por ejemplo, las sales de metales alcalinos pueden ser obtenidas disolviendo los compuestos de fórmula (I) en una solución acuosa o alcohólica inferior (por ejemplo, en metanol
10 o en etanol) que contenga una cantidad estequiométrica de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) o un alcoholato de metal alcalino (por ejemplo metilato de sodio), y evaporando el disolvente.
15 Las sales por adición de ácido pueden ser obtenidas haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido
20 fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido benzoico o ácido metanosulfónico. La formación de sal se puede llevar a cabo en medios acuosos o no acuosos tales como etanol.

25 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos de acuerdo con este invento tienen una excelente actividad antihipertensiva. Las propiedades farmacológicas de algunos de los compuestos típicos de fórmula (I) son demostradas por los siguientes experimentos:

30 Los compuestos ensayados son los siguientes:

1 (Los compuestos de este invento)

Compuesto A:

7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

5 Compuesto B:

3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

(Compuestos de referencia)

Compuesto 1:

10 6,7-dimetoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido [descrito en J. Med. Chem. 11, 136-38 (1968)]7.

Compuesto 2:

15 3-piperidino-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido [descrito en Farmaco Ed. Sci. 17, 974-87 (1962)]7

Compuesto 3:

Diazóxido

Compuesto 4:

Hidroclorotiazida

20 Compuesto 5:

6,7-dicloro-3-imino-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido [descrito en la patente de los Estados Unidos número 3.269.906 y Farmaco Ed. Sci. 17, 974-87 (1962)]7.

25 (1) Actividad antihipertensiva

Se utilizaron ratas macho espontáneamente hipertensivas [REH, Jap. Circ. J. 27, 282-93 (1963)]7 de 18 a 23 semanas de edad y que tenían niveles de presión sanguínea sistólica de 170-190 mm de Hg. Cada uno de los compuestos de ensayo fué suspendido en una solución acuosa al 0,5% de tra

30

1 gacanto y fué administrado oralmente en una dosis de 10 mg/
kg/día por tubo estomacal a las REH una vez por día durante
10 días sucesivos. Se midió la presión sanguínea de REH cons-
cientes antes de dosificación y 5 horas después de adminis-
5 tración. Se midió también una vez por día durante un período
de 7 días después del final del período de tratamiento. La
medición de la presión sanguínea se efectuó por un método de
pletismógrafo y cola [Jap. Circ. J. 27, 282-93 (1963)]⁷. Los
10 resultados están resumidos en la Tabla I.

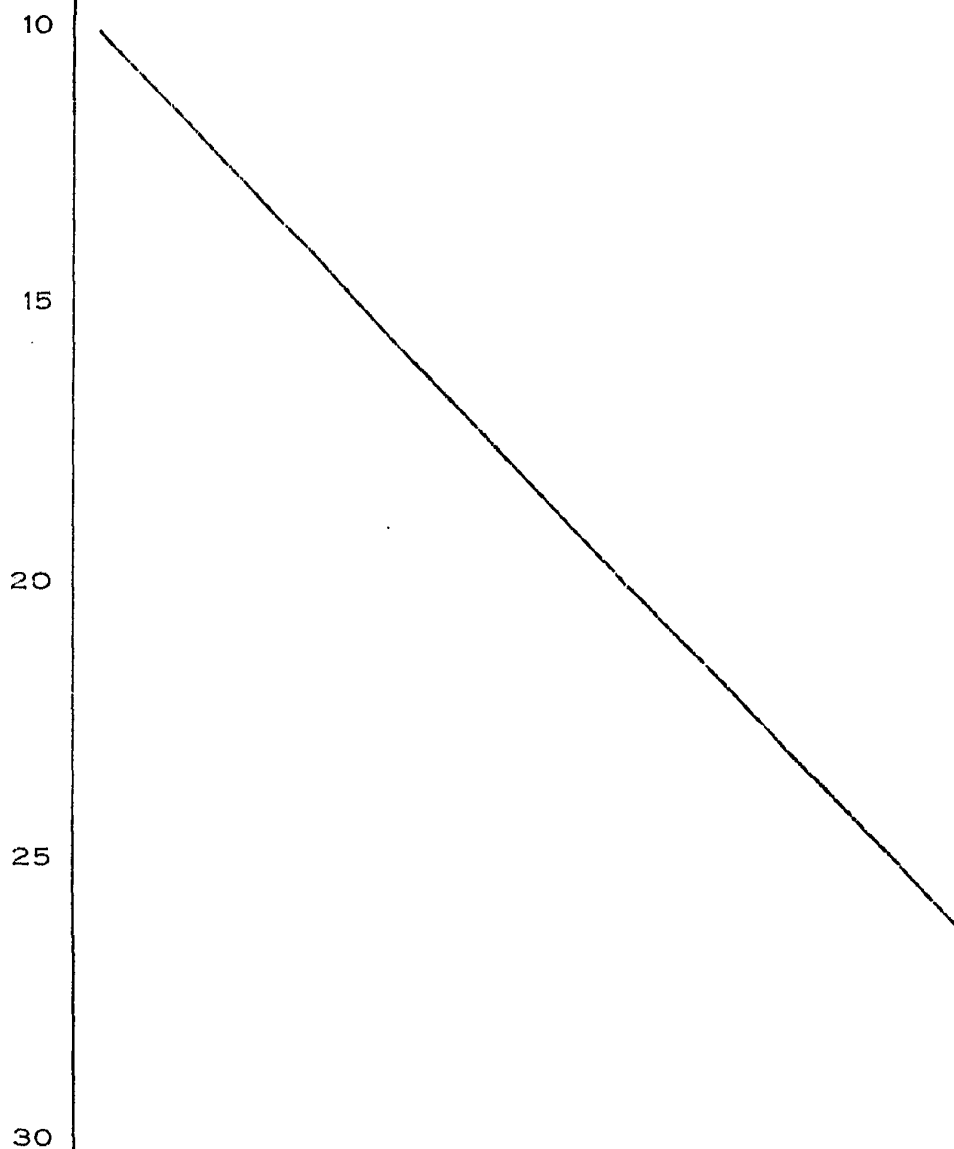


Tabla I

Compuento de ensayo	Número de ratas	Presión sanguínea (mm de Hg) después del período indicado											
		0 ^a)		2		4		6		8		10	14
		0 ^b)	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0 ^c)	0 ^d)
A	5	172 ±5	172 ±4	172 ±3	155 ±7	158 ±6	151 ±7	144 ±4	131 ±6	143 ±5	135 ±6	139 ±9	165 ±5
B	5	159 ±2	167 ±3	167 ±3	161 ±3	159 ±2	154 ±2	160 ±2	144 ±8	149 ±3	136 ±5	146 ±4	166 ±3
1	5	189 ±2	188 ±2	187 ±3	186 ±4	185 ±3	184 ±3	187 ±3	184 ±3	189 ±2	187 ±3	187 ±3	188 ±3
2	5	187 ±5	180 ±4	186 ±4	181 ±4	182 ±5	183 ±5	186 ±6	186 ±5	186 ±4	183 ±4	184 ±4	182 ±6
3	5	173 ±4	155 ±2	166 ±5	146 ±7	159 ±7	151 ±3	150 ±5	143 ±5	153 ±5	137 ±3	144 ±6	175 ±7
4	5	172 ±2	168 ±6	163 ±2	152 ±2	150 ±3	150 ±5	151 ±5	138 ±8	152 ±1	140 ±7	153 ±6	165 ±4
Testigo ^e)	5	177 ±3	173 ±3	172 ±5	174 ±2	171 ±2	169 ±3	172 ±3	171 ±4	176 ±3	171 ±4	174 ±3	174 ±4

- 25 a) el comienzo del tratamiento;
 - b) "0": antes de dosificación "5": 5 horas después de administración;
 - c) 24 horas después del tratamiento final;
 - d) 120 horas después del tratamiento final;
 - e) al grupo testigo se administró la solución al 0,5 % de tragacanto sólo.
- Los valores de la tabla son el error típico medio ±

1 Tal como se muestra en la Tabla I, los compuestos
de este invento en una dosis de 10 mg/kg/día provocaron una
disminución mantenida en la presión sanguínea sin fluctuacio
nes diarias marcadas. Se encontró que el efecto antihiperten
5 sivo de estos compuestos era tan potente como el del diazóxi
do y el de la hidroclorotiazida en la misma dosis en REN. La
presión sanguínea comenzó a disminuir en 3 a 5 días después
del comienzo de la administración de los presentes compues-
tos y manifestó una caída máxima de 30 a 40 mm de Hg. No obs
10 tante, los compuestos 1 y 2 no provocan ninguna caída impor
tante en la presión sanguínea en la misma dosis.

Además de ello, los presentes compuestos en una do
sis de 30 mg/kg/día p.o. exhibieron un efecto antihiperten-
sivo importante tanto en ratas hipertensivas renales [pre-
15 paradas por el método descrito en Can. Med. Assoc. J. 49,
88-92 (1943)] y en ratas hipertensivas DOC [preparadas por
el método descrito en Am. J. Physiol. 225, 1513 (1973)].

(2) Efecto sobre el volumen de orina y la excre-
ción de electrolito.

20 Fueron utilizadas ratas Wistar machos que pesaban
de 220 a 260 gramos. Cada compuesto de ensayo fué suspendi-
do en una solución de tragacanto disuelta en una concentra-
ción de 0,5 % en una solución salina al 0,9% de manera que
el volumen de la suspensión resultante a administrar fuere
25 siempre de 25 ml/kg. Los compuestos de ensayo fueron adminis-
trados por vía oral por el tubo estomacal a los animales en
la dosis prescrita. Los animales fueron colocados luego en
una jaula de metabolismo y la orina fué recogida durante un
período de 5 horas. Se determinaron mediante un autoanaliza-
30 dor, fabricado por Technicon Instruments Corporation las can

1 tidades totales de sodio, potasio y cloruro excrecionales.
Los resultados están resumidos en la Tabla II.

Tabla II

5	Compues- to de ensayo	Núme- ro de ratas	Dosis (mg/kg)	Volu- men de orina (ml)	Na ⁺ (mEq)	K ⁺ (mEq)	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻ (mEq)
10	A	5	100	3,58 ±0,60	0,78 ±0,12	0,40 ±0,04	1,93 ±0,24	0,90 ±0,12
	B	5	100	3,06 ±0,29	0,64 ±0,08	0,48 ±0,05	1,34 ±0,10	0,89 ±0,07
	3	5	100	1,35 ±0,10	0,17 ±0,04	0,37 ±0,05	0,51 ±0,13	0,20 ±0,04
15	4	5	1,0	6,07 ±0,57	1,14 ±0,06	0,51 ±0,04	2,28 ±0,08	1,38 ±0,06
	Testigo ^{II}	39	-	3,55 ±0,17	0,71 ±0,04	0,54 ±0,03	1,32 ±0,04	0,93 ±0,04

20 n Al grupo testigo se administró sólo la solución al 0,5 %
de tragacanto en una dosis de 25 ml/kg.

Los valores en la tabla son errores típicos medios ±

25 Tal como se muestra en la Tabla II, el compuesto
B no provocó ningún cambio importante ni en el volumen de
orina ni en la excreción de electrolito después de una do-
sis de 100 mg/kg. Por otro lado, en la misma dosis que la
del compuesto B, el compuesto A provocó algún aumento de
Na⁺/K⁺ pero ningún cambio importante ni en el volumen de ori-
na ni en la excreción de electrolito. Los resultados indi-
30 can que el compuesto A no tenía sustancialmente ningún efec

1 to sobre la excreción de electrolito.

En cuanto a los compuestos de referencia, la dosis oral de 100 mg/kg de diazóxido redujo notablemente el volumen de orina y la excreción de sodio y de potasio. En
5 contraste con el efecto antidiurético del diazóxido, en una dosis de sólo 1 mg/kg, la hidroclorotiazida provocó un marcado aumento en el volumen de orina, en la excreción de sodio y en Na^+/K^+ .

(3) Efecto sobre glucosa en la sangre.

10 (a) Se utilizaron ratas Wistar machos que pesaban 190-210 g. Cada compuesto de ensayo fué suspendido en una concentración de 150 mg/ml en una solución acuosa al 0,5% de tragacanto y fué administrado por vía oral en una dosis de 300 mg/kg por el tubo estomacal. Las muestras de
15 sangre fueron tomadas antes de la dosificación y 1, 3, 6 y 10 horas después de la administración desde el plexo venoso retroorbital, y los niveles de glucosa en el plasma fueron determinados por el método de O. H. Lowry [J. Biol. Chem. 239, 18 (1964)7].

20 (b) Se utilizaron ratas Wistar machos que pesaban 260-285 g. Cada compuesto de ensayo fué disuelto en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y fué diluido con ácido clorhídrico 1 N para dar una solución en el margen de pH de 10,7 - 11,1 y una concentración de 75 mg/ml. A los animales se administraron intraperitonealmente 4 ml/kg de la
25 solución antedicha de cada compuesto de ensayo. Las muestras de sangre fueron tomadas antes de la dosificación y 1, 3 y 6 horas después de la administración y los niveles de glucosa en el plasma fueron determinados de una manera similar
30 a la descrita en (a).

Los resultados de estos dos experimentos (a) y (b) están resumidos en las Tablas III y IV respectivamente.

Tabla III

Compuesto de ensayo	Número de ratas	Glucosa en la sangre (mg/dl) después del período indicado (horas)				
		0	1	3	6	10
A	8	105 ±1	105 ±1	107 ±1	103 ±1	110 ±2
B	8	106 ±1	107 ±1	109 ±2	104 ±2	110 ±2
3	8	111 ±2	126 ±2	125 ±3	146 ±4	148 ±8
4	8	104 ±1	114 ±2	111 ±2	112 ±2	113 ±2
5	8	101 ±2	105 ±2	132 ±4	133 ±4	132 ±5
Testigo ^{II}	10	107 ±2	115 ±2	110 ±2	116 ±2	107 ±3

^{II} Al grupo testigo se administró sólo la solución al 0, 5 % de tragacanto en una dosis de 2 ml/kg.

Tabla IV

Compuesto de ensayo	Número de ratas	Glucosa en la sangre (mg/dl) después del período indicado (horas)			
		0	1	3	6
A	6	94 ±1	102 ±2	103 ±2	111 ±3
B	6	100 ±2	111 ±2	115 ±2	125 ±3
3	6	100 ±3	361 ±7	599 ±16	675 ±28
4	6	100 ±2	257 ±10	220 ±15	144 ±16
5	6	104 ±2	323 ±10	412 ±24	301 ±27
Testigo ^x	6	97 ±1	100 ±1	99 ±1	103 ±1

x Al grupo testigo se administró sólo la solución acuosa alcalina de pH 10,7 - 11,1 en una dosis de 4 ml/kg.

Los valores en las Tablas III y IV son errores típicos medios ±

En las dosis de 300 mg/kg p.o. y 300 mg/kg i.p., el compuesto A y el compuesto B no tenían sustancialmente ningún efecto sobre el nivel de glucosa en la sangre de ratas. Por otro lado, el diazóxido y el compuesto 5 en las

1 mismas dosis provocaban un marcado aumento de la glucosa en la sangre. La dosis intraperitoneal de 300 mg/kg de hidroclo-
rotiazida provocó también un aumento importante y considera-
ble.

5 (4) Ensayo de tolerancia en glucosa.

Se utilizaron ratas espontáneamente hipertensivas que pesaban de 360 a 400 g. Cada uno de los compuestos fué
suspendido en una solución acuosa al 0,5% de tragacanto y fué
administrado por vía oral a los animales en una dosis de 300
10 mg/kg una vez por día durante 22 días consecutivos. Al grupo
testigo se administró sólo la solución acuosa al 0,5% de tra-
gacanto. Después de la administración final, se hizo ayunar
a los animales durante 20 horas y se les sometió a un ensayo
de tolerancia de glucosa por una administración por vía oral
15 de 1,25 g/kg de glucosa.

Como resultado de ello, el grupo al que se adminis-
tró compuesto A, después de administración de glucosa, mani-
festó el mismo cuadro de tolerancias de glucosa que el grupo
testigo, y no se observó ninguna anormalidad en la tolerancia
20 de glucosa. Por otro lado, el grupo al que se administró dia-
zóxido e hidroclorotiazida manifestó niveles de glucosa en
la sangre significativamente altos después de la administra-
ción de glucosa en comparación con el grupo testigo, y se ob-
servó anormalidad en la tolerancia para la glucosa en estos
25 grupos.

(5) Toxicidad.

Se utilizaron ratones de raza JCL-ICR machos y hem-
bras, que pesaban 20-30 g (cada grupo 8 ratones), y ratas de
raza JCL-SD machos y hembras, que pesaban 150-250 g (cada gru-
30 po 8 ratas). Después de haber administrado el compuesto A los

animales fueron observados durante 7 días y luego se calculó la DL_{50} por el método de Litchfield-Wilcoxon. Los resultados están mostrados en la siguiente Tabla V.

Tabla V

Animal	Vía	Sexo	DL_{50} (mg/kg)
Ratas (JCL-SD)	p.o. ^{II}	Machos	>5000
		Hembras	>5000
	s.c. ^{III}	Machos	>1000
Hembras		>1000	
	i.v. ^{II}	Machos	551,0 (626,5 - 484,6)
		Hembras	740,1 (869,9 - 629,7)
Ratones (JCL-ICR)	p.o. ^{II}	Machos	>5000
		Hembras	>5000
	s.c. ^{III}	Machos	>2412
Hembras		>2412	
	i.v. ^{III}	Machos	266,8 (327,8 - 217,2)
		Hembras	241,5 (287,2 - 203,1)

Los datos entre paréntesis representan los límites de confianza de 95%.

^{II} El compuesto A fué suspendido en solución acuosa al 0,5% de tragacanto.

^{III} El compuesto A fué disuelto en agua que contenía la cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio.

Por lo tanto, los compuestos de este invento tienen excelente efecto antihipertensivo y una toxicidad bastante baja, y pueden ser utilizados como agentes antihipertensivos para el tratamiento de hipertensión tal como hipertension-

1 sión esencial, hipertensión renal, o hipertensión maligna.
Los compuestos pueden ser administrados por una vía oral o
parenteral, pero preferiblemente por vía oral.

5 La dosificación clínica de los compuestos de este
invento depende, por ejemplo, del peso corporal, de la edad
y de las condiciones de los pacientes, y de la vía de admi-
nistración que se escoge. Usualmente, son administrados en
una dosis de 1 a 10 mg/kg/día por vía oral. La dosificación
total puede ser administrada una vez por día o en menores
10 porciones dos, tres o cuatro veces por día.

Los compuestos de este invento pueden ser utiliza-
dos en la forma de preparados farmacéuticos que contienen
el ingrediente activo en mezcla con un excipiente orgánico
o inorgánico, sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable,
15 que es convencional en el sector farmacéutico y es apropia-
do para administración por vía enteral o parenteral. Los ex-
cipientes farmacéuticamente aceptables son sustancias que
no son capaces de reaccionar con los presentes compuestos y,
por ejemplo, pueden ser agua, gelatina, lactosa, almidón,
20 celulosa (preferiblemente celulosa microcristalina), carbo-
ximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio y
metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona,
sorbitol, ácido silícico anhidro ligero, estearato de magne-
sio, talco, grasas o aceites vegetales, aceite endurecido,
25 alcohol bencílico, gomas, propilenglicol o polialcoholengli-
coles. Los preparados farmacéuticos pueden estar, por ejem-
en una forma sólida tal como tabletas, cápsulas, gránulos,
polvos o supositorios, o en una forma líquida tal como solu-
ción, suspensión o emulsión. Pueden contener además otras
30 sustancias terapéuticamente valiosas. La preparación se efec

1 túa por métodos convencionales.

La preparación de los compuestos del presente invento y sus composiciones se ilustran por los siguientes ejemplos, que no han de ser considerados de ninguna manera como
5 limitativos del alcance del invento.

Ejemplo 1.-

7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-
-1,1-dióxido:

10 Una mezcla de 3,2 g de 7-cloro-3-metiltio-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido y 1,1 g de 1-metil-piperazina es calentada con agitación en un baño de aceite a 140°C durante 2 horas. Después de enfriar, el sólido resultante es recristalizado en una mezcla de dimetilformamida y agua para
15 dar 3,1 g del producto deseado, punto de fusión por encima de 300°C.

Análisis - Calculado para $C_{12}H_{15}ClN_4O_2S$:

C, 45,78; H, 4,80; Cl, 11,26; N, 17,80; S, 10,18

Encontrado:

20 C, 45,55; H, 4,70; Cl, 11,38; N, 17,59; S, 10,08

IR \downarrow $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} :

3340 (NH); 1615, 1574 (N=C-NH); 1277, 1134 (SO_2)

Ejemplo 2.-

25 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

A una suspensión agitada de 10,0 g de 3,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido en 100 ml de agua se añaden 8,0 g de 1-metilpiperazina, al tiempo que la mezcla
30 es enfriada en un baño de hielo. Después de la adición, la

1 mezcla es agitada a 60°C durante 1 hora. El precipitado cris-
talino recogido es recristalizado en una mezcla de dimetil-
formamida y agua para dar 11,0 g del producto deseado, punto
de fusión por encima de 300°C.

5

Ejemplo 3.-

3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido:

A una suspensión agitada de 10,7 g de 3-cloro-2H-
10 -1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido en 100 ml de metanol se
añaden 9,9 g de 1-metil-piperazina y la mezcla es calentada
a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el precipita-
do cristalino es recogido mediante filtración con succión y
recristalizado en una mezcla de dimetilformamida y agua para
15 dar 10,0 g del producto deseado, punto de fusión 265-267°C.

Análisis - Calculado para $C_{12}H_{16}N_4O_2S$:

C, 51,42; H, 5,75; N, 19,99; S, 11,42

Encontrado:

C, 51,21; H, 5,79; N, 19,97; S, 11,34

20 IR) $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1}$:

3290 (NH); 1613, 1578 (N=C-NH); 1260, 1152 (SO₂)

Ejemplo 4.-

25 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-
-1,1-dióxido:

Una mezcla de 3,0 g de 3-amino-7-cloro-2H-1,2,4-
-benzotiadiazino-1,1-dióxido y 2,5 g de 1-metilpiperazina es
calentada a 185°C en un tubo cerrado durante 8 horas. Después
de haber eliminado la 1-metilpiperazina remanente por desti-
30 lación a presión reducida, el sólido residual es recristali-

1 zado en una mezcla de dimetilformamida y agua para dar 2,8 g del producto deseado, punto de fusión por encima de 300°C.

Ejemplo 5.-

5 3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

A una suspensión agitada de 1,0 g de 3-(meta-nitro
bencenosulfoniloxi)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido en
10 ml de acetona se añaden gota a gota 0,53 g de 1-metilpiper
10 razina, mientras que la mezcla es enfriada en un baño de hielo.
Después de la adición, la mezcla es agitada a la temperatura
ambiente durante 1 hora. Después de haber eliminado acetona
por destilación bajo presión reducida, se añaden al residuo
15 30 ml de agua. El precipitado cristalino es recogido mediante
filtración con succión y tratado con 2 ml de una solución acuosa
al 10% de hidróxido de sodio. Después de haber eliminado los
materiales insolubles mediante filtración con succión, el filtrado
es ajustado a un pH 8,0 con ácido clorhídrico diluido. El
precipitado cristalino es recogido mediante filtración con succión
20 y recristalizado en una mezcla de dimetilformamida y agua para
dar 0,2 g del producto deseado, punto de fusión 265-267°C.

Ejemplo 6.-

25 7-cloro-3-(1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

A una solución agitada de 3,4 g de piperazina anhidra
en 25 ml de metanol se añaden 5,0 g de 3,7-dicloro-2H-
-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido al tiempo que la mezcla
30 es enfriada en un baño de hielo. Después de la adición, la

1 mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas.
 El precipitado cristalino es recogido mediante filtración
 con succión y tratado con una mezcla de 2 ml de ácido clor-
 5 hídrico concentrado y 40 ml de agua. Después de haber elimi-
 nado los materiales insolubles mediante filtración con suc-
 ción, el producto filtrado es ajustado a un pH de 8,0 con
 una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio para dar
 3,9 g del producto seco, punto de fusión 292-295°C (con
 descomposición).

10 Análisis - Calculado para $C_{11}H_{13}ClN_4O_2S$:
 C, 43,93; H, 4,36; Cl, 11,79; N, 18,63; S, 10,66
 Encontrado:
 C, 43,87; H, 4,34; Cl, 11,81; N, 18,44; S, 10,73
 IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. \text{cm}^{-1}$:
 15 3300 (NH); 1607, 1570 (N=C-NH); 1246, 1125 (SO_2)

Ejemplo 7.-

Se preparan los siguientes compuestos, sustancial-
 mente de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 6.

20 7-bromo-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzo-
 tiadiazino-1,1-dióxido, punto de fusión por encima de 300°C.

Análisis - Calculado para $C_{12}H_{15}BrN_4O_2S$:
 C, 40,12; H, 4,21; Br, 22,24; N, 15,60; S, 8,93
 Encontrado:
 25 C, 39,97; H, 4,09; Br, 22,33; N, 15,67; S, 8,80
 IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. \text{cm}^{-1}$:
 3320 (NH); 1608, 1570 (N=C-NH); 1270, 1133 (SO_2)

6-trifluorometil-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,
 2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, punto de fusión por encima
 30 de 300°C.

1 Análisis - Calculado para $C_{13}H_{15}F_3N_4O_2S$:

C, 44,82; H, 4,34; F, 16,36; N, 16,08; S, 9,21

Encontrado:

C, 44,79; H, 4,30; F, 16,15; N, 16,26; S, 9,51

5 IR) $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix} \text{ cm}^{-1}$:

3325 (NH); 1620, 1585 (N=C-NI); 1282, 1129 (SO₂)

Ejemplo 8

10 Clorhidrato de 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-
-benzotiadiazino-1,1-dióxido:

A una suspensión de 3,0 g de 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido en 12 ml de agua se añaden gota a gota 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla es calentada sobre un baño de vapor hasta que se convierte en una solución transparente, que deja precipitar cristales al enfriar. Se obtienen 3,1 g del producto deseado, punto de fusión 277-281°C (con descomposición).

15 Los siguientes compuestos se preparan sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo antedicho:

20 Hemisulfato de 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, punto de fusión: 227-229°C.

25 Tartrato de 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, punto de fusión: 234-236°C (con descomposición).

Clorhidrato de 3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, punto de fusión 272-276°C (con descomposición).

Ejemplo 9.-

Sal sólida de 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido:

7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido (3,15 g) es disuelto en una solución de metilato de sodio preparada añadiendo 0,23 g de sodio metálico a 30 ml de metanol anhidro. La solución resultante es evaporada hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un polvo hidrosκόpico, punto de fusión 210-220°C.

Los materiales de partida utilizados en los Ejemplos anteriores se preparan del siguiente modo:

Ejemplo de referencia

3,7-dicloro-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido:

A una suspensión agitada de 8,0 g de 7-cloro-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido en 80 g de oxocloruro de fósforo se añaden gota a gota 7,4 g de 2,6-lutidina, al tiempo que la mezcla es enfriada en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla es calentada a reflujo durante 12 horas y concentrada a presión reducida. Al residuo se añaden 400 ml de hielo/agua y la mezcla resultante es agitada durante 30 minutos. El precipitado cristalino es recogido mediante filtración con succión, lavado con agua y luego con 2-propanol, y recristalizado en 2-propanol para proporcionar el producto deseado, punto de fusión: 242-244°C.

Los siguientes compuestos se preparan sustancialmente de la misma manera que en el ejemplo de referencia antedicho:

3-cloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, pun

1 to de fusión: 238-239°C.

7-bromo-3-cloro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, punto de fusión: 269-271°C.

5 3-cloro-6-trifluorometil-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido, punto de fusión 295-300°C.

Ejemplo 10.-

	<u>por 1000 tabletas</u>
10 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)- -2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido	25 g
Almidón	31 g
Lactosa	20 g
Celulosa microcristalina	20 g
Hidroxipropil-celulosa	2 g
15 Estearato de magnesio	2 g

Los componentes antedichos son mezclados, granulados y convertidos en tabletas por un método convencional. Se forman 1000 tabletas, cada una de las cuales pesa 100 mg.

20 Ejemplo 11.-

	<u>por 1000 cápsulas</u>
25 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)- 2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido	50 g
Almidón	46 g
Hidroxipropil-celulosa	2 g
Estearato de magnesio	2 g

Los componentes antedichos son mezclados, granulados y cargados en 1000 cápsulas por un método convencional.

30

Ejemplo 12.-

7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)- -2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido	10 g
Almidón	89 g
Acido silícico anhidro ligero	1 g

Los componentes antedichos son mezclados y convertidos en polvo por un método convencional.

Ejemplo 13.-

Se repitieron los mismos métodos que en los Ejemplos 10, 11 y 12, excepto que se utilizó 3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido en lugar del 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido. De tales modos, se prepararon respectivamente tabletas, cápsulas y polvos.

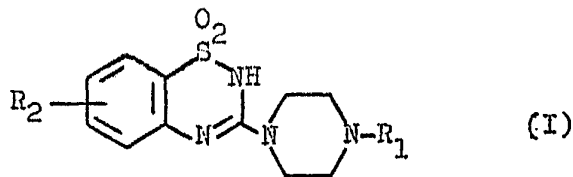
La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, el 29 de Octubre de 1.974, número 125.135/74 y 4 de Febrero de 1.975, número 15.050/75, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre

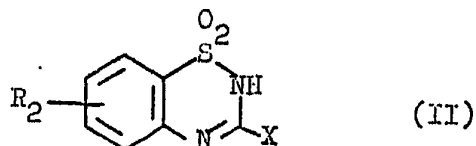
1 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re
cogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos deri-
vados de 1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido de la fórmula



10

en que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
coholo inferior, y R₂ representa un átomo de hidrógeno o
de halógeno o un grupo trifluorometilo, y sus sales farma
15 céuticamente aceptables, que comprende: hacer reaccionar
un compuesto de la fórmula



20

en que X es un átomo o grupo sobrante activo, y R₂ es igual
a como se define arriba, con un compuesto de la fórmula

25



30

en que R₁ es igual a como se define arriba, y, si se desea,

1 se convierte al compuesto resultante de la fórmula (I) en
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª pa
ra preparar 7-cloro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-ben
5 zotiadiazino-1,1-dióxido y sus sales farmacéuticamente acep
tables.

3ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, pa
ra preparar 3-(4-metil-1-piperazinil)-2H-1,2,4-benzotiadia
zino-1,1-dióxido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 4ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª en
que X en la fórmula (II) es un átomo de halógeno o un gru
po alcohílico inferior.

5ª.- Procedimiento para preparar nuevos derivados
de 1,2,4-benzotiadiazino-1,1-dióxido.

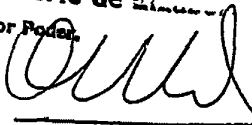
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escri
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19. MAY 1976

20

P.A.

Alberto de Alarcón
Por Poder


25

30
EEL.