



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	450.875	13 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION	20-8-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
10911/75	22-8-75	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ AG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 Basle, Suiza

72 INVENTOR (ES)

Peter Neumann, Alemán.

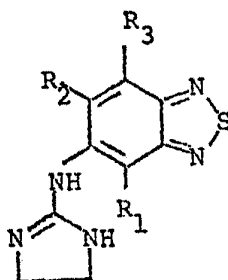
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I,



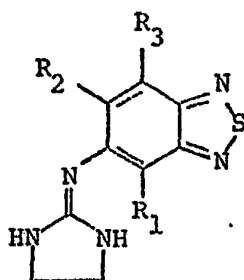
I

5 en donde cada una de R_1 , R_2 y R_3 , independientemente, significa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi o alquiltio, conteniendo los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y sus formas tautoméricas, así como con un procedimiento para la producción de los mismos.

10 En los compuestos de fórmula I halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o cloro. Los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono. Uno o dos de los substituyentes R_1 , R_2 o R_3 preferentemente significa hidrógeno. R_1 significa particularmente halógeno. R_2 significa particularmente hidrógeno, halógeno o

metilo. R_3 significa particularmente hidrógeno, metilo o cloro.

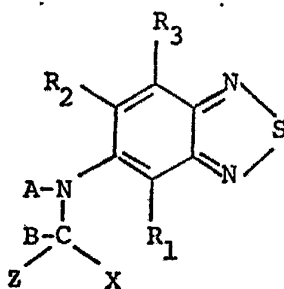
Los compuestos de fórmula I pueden existir en su forma tautomérica, representada por la fórmula Ia,



Ia

5 Con fines de simplicidad, los compuestos de fórmulas I y Ia han sido congregados bajo la fórmula I. Lo mismo vale para los compuestos iniciales de fórmulas II y III mencionados a continuación.

10 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante un procedimiento caracterizado porque se reaccionan compuestos de fórmula II,



II

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente indicados, y

o A es hidrógeno y

B, Z y X junto con el átomo de carbono al que están ligadas, significan el grupo $-C\equiv N$,

o A y B juntas significan un segundo enlace entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono,

10 y cada una de X y Z, independientemente, significa un grupo capaz de ser disociado,

o la forma tautomérica de los mismos, con etilendiamina.

Los compuestos de fórmula I obtenidos de acuerdo con la invención pueden convertirse en sus sales y viceversa.

El procedimiento puede llevarse a cabo en forma conocida para la producción de compuestos análogos, por ejemplo tal como descrito en la memoria de la patente de invención alemana 2 322 880.

20 X y Z son idénticas o diferentes y significan convenientemente un grupo R_4S- , un grupo R_4NH- , un grupo R_4O- o el grupo O_2NNH- , en donde R_4 es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de

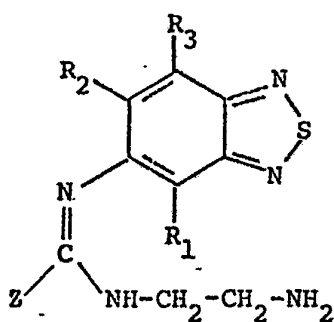
carbono, o cada una de ellas significa cloro. X preferentemente significa SCH_3 y Z NH_2 .

Es preferible emplear una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula II, por ej. el yodhidrato, y la etilenodiamina en forma de base libre, o el compuesto de fórmula II en forma de base libre y una sal de adición de monoácido de la etilenodiamina, por ej. el tosilato.

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre 0 y 200°C , preferentemente entre 60 y 160°C . Como disolventes son adecuados los alcoholes con 1 a 8 átomos de carbono, tales como metanol, etanol o n-pentanol, dioxano, nitrobenzeno o xileno.

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse y purificarse en forma de por si conocida.

Se supone que en la reacción de acuerdo con la invención se forman compuestos intermedios de fórmula III,



III

en donde R_1 , R_2 , R_3 y Z tienen los significados
previamente indicados,
o sus tautómeros, los que forman los compuestos de
fórmula I mediante cierre del anillo.

5 Por lo tanto, la presente invención se
relaciona igualmente con un procedimiento para la pro-
ducción de compuestos de fórmula I mediante cierre de
anillo en los compuestos de fórmula III.

El procedimiento puede llevarse a cabo en
10 forma conocida para las reacciones de cierre de anillo.
Por ejemplo, pueden emplearse los valores preferidos
para Z, los disolventes y las temperaturas previamente
citados. Los compuestos de fórmula III se forman pre-
ferentemente in situ a partir de los compuestos de fór-
15 mula II, pero también pueden producirse a partir de
otros compuestos.

Los compuestos iniciales de fórmula II pue-
den producirse en forma análoga a un procedimiento de
por sí conocido, por ej. tal como descrito en la memo-
20 ria de la patente de invención alemana 2 322 880,
usando derivados de 5-amino-2,1,3-benzotiadiazol.

Los compuestos básicos de fórmula I pueden
convertirse en sus sales de adición de ácido mediante
reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

Para este fin son adecuados como ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico y como ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético y el ácido maleico.

5 Los compuestos de fórmula I producidos de acuerdo con la invención se caracterizan por propiedades farmacodinámicas. Los compuestos de fórmula I especialmente tienen un efecto contra el rigor y un efecto miotonolítico.

10 Los compuestos de fórmula I también pueden aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido, teniendo éstas el mismo grado de actividad como las bases libres.

15 La aplicación de compuestos de fórmula I o de sus sales puede efectuarse ya sea por vía oral en forma de tabletas, granulados, cápsulas o grageas, o por vía parentérica en forma de soluciones inyectables.

En los Ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 4-cloro-5-(2-imidazolin-2-ilamino)-
2,1,3-benzotiadiazol

A una solución de 9,5 g de yoduro de S-
metil-N-(4-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-isotio-
5 uronio en 70 cc de metanol se le añade 1,7 cc de
etilenodiamina y la mezcla se calienta hasta ebullición
durante una hora. A continuación se separa el disol-
vente mediante evaporación, se le añade 10 cc de n-
pentanol al residuo y se calienta hasta 150° durante
10 una hora. La mezcla enfriada se diluye con 100 cc de
éter, el precipitado se filtra y se lava con un poco de
éter. El residuo se disuelve en 70 cc de metanol, la
solución se trata con carbón activo, se filtra, se alcali-
niza con solución acuosa 2 normal de hidróxido de
15 sodio, se diluye con 100 cc de agua y se concentra has-
ta la mitad de su volumen. Después de enfriar, el pre-
cipitado resultante se separa mediante filtración, se
lava con agua y se hierve junto con 200 cc de metanol,
con lo cual se obtiene, al enfriar, el compuesto del tí-
20 tulo con un P.F. de 232-235°.

El compuesto inicial empleado en este Ejem-
plo se obtiene como sigue:

A una solución de 6 g de tiocianato de
amonio en 200 cc de acetona se le añade en un baño de

hielo, 7 cc de cloruro de benzoilo y se agita durante 10 minutos. A esta solución se le añade una solución de 6 g de 4-cloro-5-amino-2,1,3-benzotiadiazol en 200 cc de metanol y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 2 horas, se enfría luego, con lo cual se obtiene N-benzoil-N'-(4-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)tiourea (P.F. 220-222° de metanol). El precipitado se separa mediante filtración y se hace hervir rápidamente con 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio. Después de un tiempo de ebullición de 5 minutos, la solución se enfría, se filtra y se acidifica ligeramente con ácido acético glacial. El precipitado formado se separa mediante filtración, se lava con agua, se hierve con un poco de metanol y se lava con éter. La N-(4-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)tiourea así obtenida (P.F. 210-213) se calienta hasta ebullición junto con 5 g de yoduro de metilo en 100 cc de metanol durante una hora y la mezcla se evapora luego hasta sequedad, con lo cual se obtiene yoduro de S-metil-N-(4-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)isotiouronio, bruto, (P.F. 175-179° de metanol), el que se usa para la reacción previamente descrita sin mayor purificación.

EJEMPLO 2:

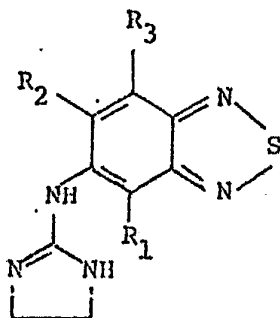
Los compuestos de fórmula I siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, empleando los materiales iniciales correspondientes en partes aproximadamente equivalentes:

- 5 a) 5-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de 200-201°,
- b) 4-bromo-5-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzo-
10 tiadiazol con un P.F. de 234-236°.

En resumen la Patente de Invención que se solicita recerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

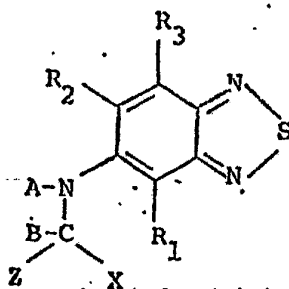
1. Un procedimiento para la producción de nuevos derivados de benzotiadiazol de fórmula I.



I

en donde cada una de R_1 , R_2 y R_3 , independientemente, significa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi o alquiltio, conteniendo los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y sus formas tautoméricas, caracterizado porque se reaccionan compuestos de fórmula II,



II

