

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 21	NUMERO 462852	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 01.OCT.1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 41 742.9	19.9.75	Rep.Fed.A1.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	451.514

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-CARBALCOXIAMI NO-1H-2,1,4-BENZOTIADIAZINA"

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 250 C)

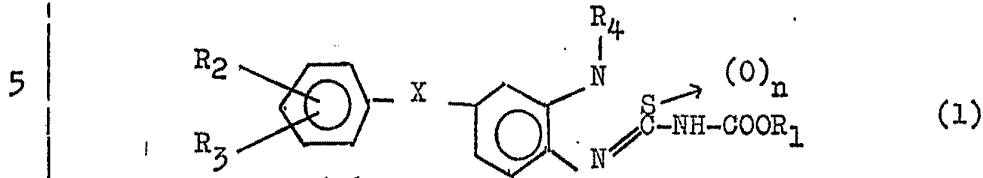
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Heinz Loewe, Josef Urbanietz, Dr. Dieter Düwel y Dr. Reinhard Kirsch

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67118)

1 Es objeto del invento un procedimiento para preparar derivados de 3-carbalcoxiamino-1H-2,1,4-benzotiadiazina activos como antihelmínticos de la fórmula (1)



10 en la que R_1 significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 y R_3 en cada caso independientemente entre sí significan hidrógeno, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o ciano, R_4 significa hidrógeno, un radical acilo con 2 a 4 átomos de carbono o un radical benzóilo, n significa los números 0 ó 1 y X significa las agrupaciones $-O-SO_2-$ o $-SO_2-O-$.

15 Como radicales alcoholo en los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 entran en consideración: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario.

20 Como grupos alcoxi en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. Como átomos de halógeno en los sustituyentes R_2 y R_3 entran en consideración: flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula (1), en los cuales R_1 significa metilo, etilo, propi

1 lo o butilo, R_2 significa hidrógeno y R_3 significa hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi, encontrándose R_3 de modo especialmente ventajoso en posición 3 del anillo fenilo.

5 De acuerdo con el invento, un procedimiento para la preparación de derivados de 1H-2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula (1), en donde R_1 , R_2 y R_3 así como X tienen los significados arriba mencionados y n representa 1 y en donde R_4 significa hidrógeno, se caracteriza porque se oxida
10 con un perácido una 2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula -- (1), en donde R_1 , R_2 y R_3 así como X tienen los significados arriba indicados y n representa 0 y en donde R_4 significa hidrógeno.

15 El procedimiento del invento se realiza convenientemente tratando una solución del correspondiente derivado de 1H-2,1,4-benzotiadiazina en un disolvente orgánico polar con un perácido a una temperatura entre 10 y 30°C. Como perácido entran en consideración en primer término ácido meta-cloro-perbenzoico en un disolvente, ventajosamente en cloroformo o dioxano o ácido peracético en --
20 ácido acético glacial. El S-óxido de la 1H-2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula (1) es aislado por ejemplo diluyendo la mezcla de reacción con agua en el caso de la oxidación con ácido peracético y filtración con succión del precipitado resultante.
25

- 1 Como sustancias de partida para el procedimiento entran en consideración especialmente los siguientes derivados de 1H-2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula (1):
- 5 éster fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 10 éster 2-cloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 2,5-dicloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3,5-dicloro-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 15 éster 4-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 20 éster 2-bromo-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- éster 3-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 25

- 1 éster 2-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 4-ter.-butil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 5 éster 2,4-dimetil-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 2-cloro-4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 2-cloro-6-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 10 éster 3-cloro-4-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 3-cloro-6-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 15 éster 4-cloro-2-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 4-cloro-3-metil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 3-trifluorometil-fenílico de ácido 3-carbometoxiami
no-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 20 éster 4-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
éster 3-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
- 25 éster 2-metoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-

- 1 --(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
 éster 4-propoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
 --(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
 éster 4-isopropoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-
5 -7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
 éster 4-butoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
 --(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
 éster 4-isobutoxi-fenílico de ácido 3-carbometoxiamino-7-
 --(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
10 éster fenílico de ácido 3-carboetoxiamino-7-(1H-2,1,4-ben
 zotiadiazin)-sulfónico
 éster fenílico de ácido 3-carbopropoxiamino-7-(1H-2,1,4-
 -benzotiadiazin)-sulfónico
 éster fenílico de ácido 3-carboisopropoxiamino-7-(1H-2,1,4-
15 -benzotiadiazin)-sulfónico
 éster fenílico de ácido 3-carbobutoxiamino-7-(1H-2,1,4-
 -benzotiadiazin)-sulfónico
 éster fenílico de ácido 3-carboisobutoxiamino-7-(1H-2,1,4-
 -benzotiadiazin)-sulfónico
20 éster fenílico de ácido 3-carbo-ter.-butoxiamino-7-(1H-
 -2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
 3-carbometoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotiadia
 zina
 3-carbometoxiamino-7-(4-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
25 -benzotiadiazina

- 1 3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(2-cloro-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 5 3-carbometoxiamino-7-(2,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3,4-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3,5-dicloro-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
- 10 3-carbometoxiamino-7-(4-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 15 3-carbometoxiamino-7-(2-bromo-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(4-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
- 20 3-carbometoxiamino-7-(2-metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(4-ter.-butil-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
- 25 3-carbometoxiamino-7-(2-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-

- 1 -1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(2-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-4-metil-fenilsulfoniloxi)-
- 5 -1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3-cloro-6-metil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(4-cloro-2-metil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 10 2-carbometoxiamino-7-(4-cloro-3-metil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(4-metoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
- 15 -2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(3-metoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(2-metoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
- 20 3-carbometoxiamino-7-(4-propoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(4-isopropoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
3-carbometoxiamino-7-(4-butoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
- 25 -2,1,4-benzotiadiazina

- 1 3-carbometoxiamino-7-(4-isobutoxi-fenilsulfoniloxi)-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina
3-carboetoxiamino-6-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotia
zina
- 5 3-carbopropoxiamino-6-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotia
diazina
3-carboisopropoxiamino-6-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzo
tiadiazina
3-carbobutoxiamino-6-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzotia
diazina
- 10 3-carboisobutoxiamino-6-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-benzo
tiadiazina
3-carbo-ter.-butoxiamino-6-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-ben
zotiadiazina
- 15 3-carboetoxiamino-6-(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-
-1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carboisopropoxiamino-6-(3-trifluorometil-fenilsulfonilo
xi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
3-carboisobutoxiamino-6-(3-trifluorometil-fenilsulfonilo
xi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina
- 20

De este modo se prepararon:

éster fenílico de ácido 1-acetil-3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico

así como sus derivados que se forman en el grupo éster fe
nílico en el sentido de la precedente enumeración

25

- 1 éster fenílico de ácido 1-propionil-3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
así como sus derivados que se forman en el grupo éster fe
nílico en el sentido de la precedente enumeración
- 5 éster fenílico de ácido 1-benzoil-3-carbometoxiamino-7-
-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
así como sus derivados que se forman en el grupo éster
fenílico en el sentido de la precedente enumeración
- 10 éster fenílico de ácido 1-acetil-3-carboetoxi (carbopropo
xi) carboisopropoxi, carbobutoxi, carboisobutoxi)-amino-
-7-(1H-2,1,4-benzotiadiazin)-sulfónico
1-acetil-3-carbometoxiamino-7-fenilsulfoniloxi-1H-2,1,4-
-benzotiadiazina
así como sus derivados que se forman en el grupo fenilsul
foniloxi en el sentido de la precedente enumeración y aná
logamente los correspondientes derivados de 1-benzoil --
(propionil)-3-carboetoxi (carbopropoxi, carboisopropoxi,
carbobutoxi, carboisobutoxi)-amino-7-fenilsulfoniloxi-1H-
-2,1,4-benzotiadiazina en el sentido de la precedente enu
meración.
- 20

25. Los derivados de 1H-2,1,4-benzotiadiazina de
acuerdo con el invento de la fórmula (1) son activos como
antihelmínticos. Además de ello los derivados de 1H-2,1,4-
-benzotiadiazina de la fórmula (1) son valiosos productos
intermedios para la preparación de otros derivados de ben

1 cimidazol con efecto antihelmíntico.

Los nuevos compuestos de la fórmula (1) son especialmente activos contra un gran número de helmintos, por ejemplo Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertegia, --
5 Strongyloides, Cooperia, Chabertia, Oesophagostomum, Hyos
trongylus, Ankylostoma, Ascaris y Heterakis. Es especial-
mente pronunciada la actividad contra estrombilidos gas-
trointestinales, por los cuales son atacados sobre todo
los rumiantes. Además son activas contra el distono he-
10 pático (fasciola hepática).

Las sustancias activas son administradas por
vía oral o subcutánea juntamente con disolventes o exci-
pientes farmacéuticos apropiados, prefiriéndose, depen-
diendo de las circunstancias, una u otra de las formas de
15 administración mencionadas.

Las sustancias activas de la fórmula (1), de-
pendiendo de la gravedad del caso, son administradas en
una dosificación entre 0,5 y 50 mg por Kg de peso corpo-
ral durante 1 a 14 días.

20 Para la administración por vía oral entran en
consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granu-
lados o pastas, que contienen las sustancias activas jun-
to con sustancias auxiliares y excipientes usuales tales
como almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de mag-
25 nesio, azúcar, gelatina, carbonato de calcio, ácido silí-

1 cico finamente dividido, carboximetilcelulosa o sustancias
similares.

Ejemplo

5 Una solución de 240 mg de ácido m-cloroperben
zoico en 10 ml de dioxano es agregada con agitación a una
solución de 0,54 g de 3-carbometoxiamino-7-(3-trifluoro
metil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadiazina en 50 ml
de dioxano. Se agita durante un cuarto de hora, se dilu-
ye con 100 ml de agua la mezcla de reacción, se la neutra
10 liza con solución de bicarbonato de sodio y la totalidad
se extrae por agitación con acetato de etilo. Después de
separar por lavado el extracto en éster con solución de
cloruro de sodio se concentra intensamente la solución en
éster y se aísla por filtración el 3-carbometoxiamino-7-
15 -(3-trifluorometil-fenilsulfoniloxi)-1H-2,1,4-benzotiadia
zin-S-óxido. Rendimiento 120 mg.

Los restantes compuestos de la fórmula general
(1) se obtienen según modos de procedimiento análogos.

20

25

29097

1

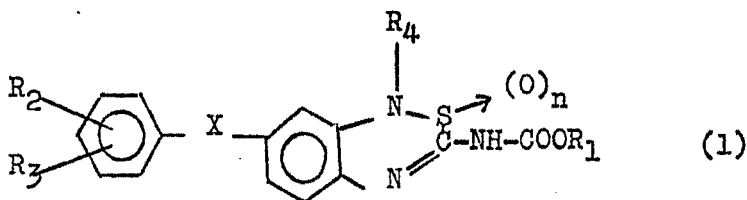
REIVINDICACIONES

5

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

10

1a.- Procedimiento para la preparación de derivados de 3-carbalcoxiamino-1H-2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula (1)



15

20

25

en la que R_1 significa alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 y R_3 , en cada caso independientemente entre sí, significan hidrógeno, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, trifluorometilo, alcohol con 1 a 4 átomos de carbono o ciano, R_4 significa hidrógeno, n significa los números 0 ó 1 y X significa las agrupaciones $-O-SO_2-$ ó $--SO_2-O-$, caracterizado porque se oxida con un perácido una 2,1,4-benzotiadiazina de la fórmula (1), en donde R_1 , R_2 y R_3 así como X tienen los significados arriba indicados y n representa 0 y en donde R_4 significa hidrógeno.

1

2a.- "Procedimiento para la preparación de derivados de 3-carbalcoxi-amino-1H-2,1,4-benzotiadiazina".

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

5

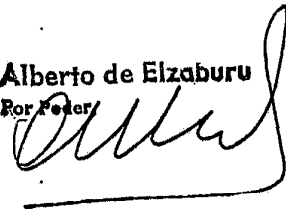
Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Feder



10

15

20

JAG.

25

29097

