

NO 1958

Expediente núm.



242753

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

242753

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

MERCK & CO. INC., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en RAHWAY (New Jersey)
calle de East Lincoln Avenue, núm. 126

por:

« Procedimiento para obtener compuestos de 1,1-dioxido de
benzotiadiazina »

Nº 8184

Agente Sr. BOLIBAR,

JE.

242753



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

a favor de

MERCK & CO., INC, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para obtener compuestos de 1,1-dioxido de benzotiadiacina".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a.

Este invento se refiere a un procedimiento nuevo para preparar compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiacina, con un sustituto sulfamilo en la porción bencenoide del núcleo. La fórmula estructural de los nuevos compuestos preparados por el procedimiento de este invento se ex-

5



242753

pone como se indica más adelante, en la hoja de fórmulas anexa a esta memoria. Debe observarse, sin embargo, que en los compuestos sin otro sustituto que hidrógeno en uno u otro nitrógeno del núcleo de benzotiadiacina, el enlace
5 doble es tautomérico, es decir, se halla entre los átomos de segunda y tercera posición, o entre los de tercera y cuarta. En los compuestos que tienen un sustituto en el átomo de nitrógeno de la cuarta posición, hay insaturación entre las posiciones segunda y tercera. Así, los compues-
10 tos pueden considerarse en general con la fórmula de constitución representada por la fórmula 1 de la hoja de fórmulas en la que R^1 representa hidrógeno; un halógeno, como cloro, bromo o flúor; alquilos ligeros, mejor con uno a cinco átomos de carbono; alcoxilos ligeros, también prefe-
15 ribles con uno a cinco átomos de carbono en la porción alquímica del radical, o un grupo nitro; R^2 es hidrógeno o un radical alquilo ligero, mejor, con uno a cinco átomos de carbono; y R^3 es hidrógeno o un radical metilo.

Estos compuestos preparados por el método original de este invento, son agentes quimioterápicos útiles,
20 principalmente en virtud de sus propiedades diuréticas y/o natriuréticas. Estos compuestos son eficaces administrados por vía bucal en forma de tabletas o cápsulas y similares, así como en inyección, disueltos en un medio alcalino diluido o en solución de polietilenglicol.
25

El procedimiento de este invento para preparar los precitados compuestos de benzotiadiacina comprende la acilación y el cierre anular (ciclisación) de un derivado de disulfamilanilina con la fórmula general de estructura
30 representada por la fórmula 2, en la que R^1 y R^2 tienen

242753



los significados antes expuestos, con una amida del ácido fórmico, por ejemplo, formamida o dimetrilformamida, o con una amida del ácido acético, como acetamida o dimetilacetamida, calentando entre unos 150° y 200°C, después de lo cual se separa el producto, ventajosamente enfriando y diluyendo con una cantidad al menos equivalente de agua. En la reacción se emplean por lo menos equivalentes molares del compuesto de disulfamilanilina y de la amida; pero en la práctica se emplea un exceso de esta última, por sus propiedades disolventes, aunque puede servir cualquier otro disolvente de los cuerpos reaccionantes, si se quiere.

Una modificación del procedimiento descrito, que forma asimismo parte de este invento, es la preparación del compuesto de disulfamilanilina in situ, introduciendo gas amoniacó seco en una solución del cloruro de disulfonilo elegido en una amida del ácido fórmico o una amida del ácido acético, si se desea en presencia de un disolvente; retirando luego el exceso de amoniacó y calentando la mezcla de reacción para cerrar el anillo. Se necesitan por lo menos cuatro equivalentes molares de amoniacó para la amoniólisis, aunque, como queda indicado, suele emplearse un exceso.

La acilación se puede efectuar con el derivado de disulfamilanilina (ya sea agregado como tal o preparado in situ) y la amida elegida y, si se quiere, un catalizador ácido como cloruro amónico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, y una resina ácida, como cualquiera de las resinas de polistireno sulfonado del tipo de las que expenden The Rohm & Haas Company con el nombre de IR-120, o The Dow Chemical Company con el nombre de Dowex 50. Por lo

10 JUN



general, indicios del catalizador ácido son suficientes, aunque puede emplearse con éxito 1% o más del catalizador para acelerar la rapidez de acilación del derivado de disulfamilanilina. El nuevo procedimiento de este invento se ilustra, aunque sin carácter limitativo, en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1º. Acilación con dimetilformamida.

Una solución de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina (5,72 g., 0,02 mol) y 4,5 g. de cloruro amónico en dimetilformamida (50 ml.) se calienta a unos 180-190°C durante una hora. La solución se enfría luego y se diluye con agua para obtener 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, que se recoge, se lava con agua y se deseca. Cristalizando en sulfónico de dimetilo diluido, se obtiene el producto en forma de agujas incoloras, que funden a 347-352°C.

EJEMPLO 2º. Acilación con formamida.

Una solución de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina (12 g) en formamida (50 ml). se calienta a unos 170-180°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfría luego y se diluye con agua, para precipitar 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina. El producto se separa por filtración, se lava con agua y se deseca. Después de recristalizar en dimetilformamida diluida, se obtiene el producto en forma de aguas incoloras, que funden a 342,5-343°C.

EJEMPLO 3º. Acilación con formamida.

Se introduce gas amoniaco seco en una solución



10 JUN 6

- 5 -

242753

de cloruro de 5-cloroanilin-2,4-disulfonilo (12 g.) en formamida (50 ml.) durante una hora. Una muestra del producto de reacción se analiza hidrolizando la formamida con hidróxido sódico acuoso al 30% y acidificando para precipitar 5-cloro-2,4-disulfamilanilina, que funde a 257,5-259,5°C.

La anterior mezola reaccionante se libera del exceso de amoniaco calentando la solución en vacío a unos 60°C, con agitación. Cuando cesa el desprendimiento de amoniaco, la solución se calienta durante una hora a 170°C. La mezola de reacción se enfría luego y se diluye con agua para precipitar 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina. La valoración potenciométrica da 98,9%* de pureza, con un pka de 6,7, característico del producto. El espectro ultravioleta señala un máximo a 225 mμ, un mínimo a 247 mμ, un máximo a 279 mμ, y una inflexión a 318 mμ, idéntico al de una muestra de referencia.

EJEMPLO 4º. Acilación con formamida.

Se añaden 12,0 g. de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina y 4,5 g. de cloruro amónico a 48 ml. de formamida, y se calienta todo a 170°C durante una hora. La mezcla de reacción se incorpora a 5 volúmenes de agua, se cura a 5°C durante una hora, se filtra, se lava bien con agua y se

NOTA: *Una muestra de 10 mg. requiere 13,85 ml. de hidróxido sódico 0,1 n para la valoración potenciométrica, frente a 14,0 ml. calculados.



deseca al aire. De este modo se obtiene 9,8 g. (79% de lo calculado) de 1,1-di-óxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina con 98,9%* de pureza, según valoraciones potenciométricas.

5

EJEMPLO 52. Valoración con dimetilacetamida.

Se calienta a unos 180-190°C, durante una hora, una mezcla de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina (0,02 ml), ácido sulfúrico concentrado (0,1 c.c.) y dimetilacetamida (0,1 mol). La mezcla de reacción se enfría, se le añade
10 agua, y el 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina así obtenido se recoge, se lava con agua y se deseca. El producto se purifica por recristalización en sulfóxido de dimetilo diluído.

EJEMPLO 62. Acilación con acetamida.

15 Se calienta durante una hora a unos 180-190°C una mezcla de 5-cloro-2-,4-disulfamilanilina (0,1 mol) y acetamida (0,2 mol). Luego se enfría la solución, se añade agua, y el 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina así formado se recoge, se lava con agua y se
20 deseca. El producto se purifica por cristalización en sulfóxido de dimetilo diluído.

Los anteriores ejemplos ilustran condiciones específicas para las fases de acilación y cierre anular al preparar un derivado particular de benzotiadiacina; pero
25 debe entenderse que las condiciones de reacción admiten modificaciones sin apartarse de la finalidad de este in-

NOTA: *Una muestra de 10 mg. requiere 13,85 ml. de hidróxido sódico 0,1 n para la valoración potenciométrica, frente a 14, ml. calculados o teóricos.

10 JUN



242753

5 vento. Además, en cualquiera de las reacciones expuestas en los ejemplos 1º a 3º se pueden emplear otros derivados de disulfamilanilina, con la fórmula general de constitución representada por la Fórmula 2 de la hoja de fórmulas, donde R¹ y R² tienen los significados que antes se les asignan. Por ejemplo:

- 4-cloro-2,5-disulfamilanilina,
- 5-bromo-2,4-disulfamilanilina,
- 5-metil-2,4-disulfamilanilina,
- 10 5-metoxi-2,4-disulfamilanilina,
- 5-cloro-N-metil-2,4-disulfamilanilina,
- 5-fluoro-2,4-disulfamilanilina,
- 5-nitro-2,4-disulfamilanilina.
- 2,4-disulfamilanilina

15 y sus análogos, ya sea agregados como derivados de disulfamilanilina o ya preparados in situ partiendo del cloruro de disulfonilo correspondiente, a fin de producir el respectivo derivado de 1,1-dióxido de benzotiadiacina, como 1,1-dióxido de 7-cloro-6-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, 20 1,1-dióxido de 6-bromo-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, 1,1-dióxido de 6-metil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, 1,1-dióxido de 6-metoxi-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, 1,1-dióxido de 6-cloro-4-metil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, 1,1-dióxido de 6-fluoro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, 25 1,1-dióxido de 6-nitro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, y 1,1-dióxido de 7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina.

Substituyendo por los precedentes compuestos de disulfamil-anilina la 5-cloro-2-,4-disulfamilanilina empleada en los ejemplos 5 y 6, se obtienen los correspon-



dientes derivados de 1,1-dióxido de 3-metil-1,2,4-benzotiadiazina, tales como

1,1-dióxido de 3-metil-7-cloro-6-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

1,1-dióxido de 3-metil-6-bromo-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

5 1,1-dióxido de 3,6-dimetil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

1,1-dióxido de 3-metil-6-metoxi-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

1,1-dióxido de 3,4-dimetil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

1,1-dióxido de 3-metil-6-fluoro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

1,1-dióxido de 3-metil-6-nitro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina y

10 1,1-dióxido de 3-metil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

N O T A

=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 1) Procedimiento para obtener compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiazina, que comprende la reacción
 - 15 de una disulfamilanilina con una amida del ácido fórmico o del ácido acético y en el cual la disulfamilanilina tiene la fórmula estructural representada por la Fórmula 2 de la hoja de fórmulas; donde R^1 se elige del grupo integrado por hidrógeno, halógenos, alquilo ligero, alcoxi-
 - 20 los ligeros y grupos nitro; y R^2 se elige del grupo formado por hidrógeno y un radical alquilo ligero; mientras que la amida tiene la constitución representada por la Fórmula 3, en la que R_3 designa hidrógeno o un radical alquilo ligero, R_4 es hidrógeno o un radical alquilo ligero, y
 - 25 R_5 es hidrógeno o un radical alquilo ligero.



2) Procedimiento para obtener compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiacina, que comprende la reacción de una disulfamilanilina y una amida del ácido fórmico; en el cual la disulfamilanilina tiene la fórmula de estructura representada por la Fórmula 2, en la que R^1 se elige del grupo integrado por hidrógeno, halógenos, alquilos ligeros, alcoxilos ligeros y grupos nitro; y R^2 se elige del grupo que forman el hidrógeno y un radical alquilo ligero; mientras que la fórmula de constitución de la amida es la representada por la Fórmula 4 en la que R_4 es hidrógeno y un radical alquilo ligero, y R_5 , hidrógeno o un radical alquilo ligero.

3) Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que se añade un catalizador ácido a la mezcla de reacción.

4) Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la benzotiadiacina resultante tiene la fórmula general de estructura representada por la Fórmula 5, donde R^1 y R^2 tienen los significados que se indican antes, y R^3 se elige del grupo integrado por hidrógeno, si se emplea una formamida, y metilo, si se emplea una acetamida en la reacción.

5) Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que la disulfamilanilina se prepara in situ en la mezcla de reacción, introduciendo gas amoníaco seco en una solución de un cloruro de disulfonilo de la fórmula general de constitución representada por la Fórmula 6, en la que R^1 se elige del grupo integrado por nitrógeno, halógeno, alquilo ligero, alcoxilo ligero y grupos nitro;



y R² se elige del grupo consistente en hidrógeno y un radical alquilo ligero; y el derivado de disulfamilanilina así formado se hace reaccionar con una amida elegida del grupo que comprende formamida, dimetilformamida, acetamida y dimetilacetamida, a una temperatura comprendida entre unos 150 y 200°C.

6) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 especialmente para preparar 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, en el cual se calientan entre unos 150 y 200°C 5-cloro-2-,4-disulfamilanilina y formamida.

7) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, especialmente para preparar 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, en el cual se introduce gas amoniaco en una solución de cloruro de 5-cloroanilina-2,4-disulfonilo en formamida, y la mezcla de reacción se calienta luego entre 150 y 200°C, para cerrar el anillo.

8) Procedimiento para obtener compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiacina.

Esta memoria consta de diez páginas escritas por una sola cara.

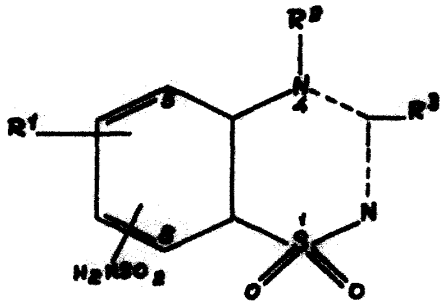
BARCELONA, 10 de Junio de 1958.

P. A.

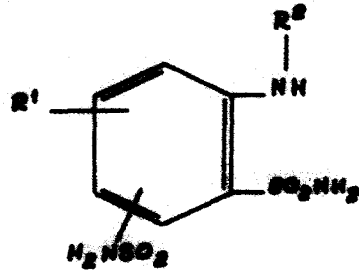


242758

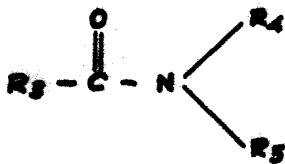
501 942



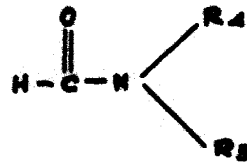
FORMULA 1



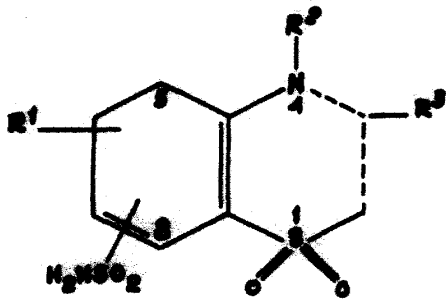
FORMULA 2



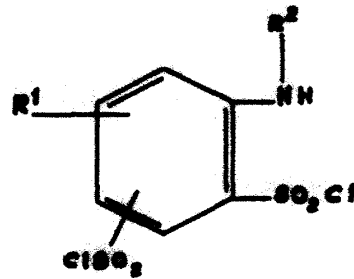
FORMULA 3



FORMULA 4



FORMULA 5



FORMULA 6

JOSE M. ...
P. P.