

AÑO 1959

Expediente núm.



249603

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

249603

**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 preparar nuevos compuestos de 1,1  
..... dioxido de benzotiadiazina".  
.....

Nº 14344

Agente Sr. ..... **BOLIBAR**;

C. 6889.

JE.



24 96 03

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 española, domiciliada  
en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue -

por:

"Procedimiento para preparar nuevos compuestos de 1,1-  
dióxido de benzotiadiazina".

Memoria descriptiva.

El presente invento se refiere a un procedimiento  
para preparar nuevos compuestos de 1,1-dióxido de benzotia-  
diazina y especialmente para preparar los compuestos de es-  
ta clase que contienen un sustituyente sulfamílico y tam-



24 96 03

bién un substituyente trihalometilico en la parte bencenoide del núcleo. La estructura de estos compuestos es la representada por las Fórmulas 1 y 2 de la hoja de fórmulas anexa a esta memoria.

5            Cuando estos compuestos no tienen ninguna substitución distinta del hidrógeno en cualquiera de ambos nitrogénos del núcleo 1,1-dioxido de benzotiadiazina, la ligadura doble es tautómerica, es decir que puede hallarse ya sea entre los átomos de las posiciones 2 y 3 o entre los  
10            átomos de las posiciones 3 y 4. En aquellos compuestos que tienen un substituyente en el átomo de nitrógeno en la posición 4, la ligadura doble se halla entre las posiciones 2 y 3 (Fórmula 1) y cuando la substitución está en el átomo de nitrógeno de la posición 2, la ligadura doble se ha-  
15            lla entre las posiciones 3 y 4 (Fórmula 2).

          En estas dos Fórmulas 1 y 2, X representa un halógeno, tal como cloro o fluor, y tanto  $R^1$  como  $R^2$  representan hidrógeno o un radical acilo inferior que tenga preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono. El invento  
20            comprende también la preparación de las sales no tóxicas de los compuestos antes indicados, tales como sus sales con metales alcalinos, que se consideran como equivalentes a la base libre.

          Los compuestos nuevos del presente invento son agentes terapéuticos útiles, debido particularmente a sus propiedades diuréticas y/o netriouréticas. Debido a estas  
25            propiedades, los compuestos son utilizables en el tratamiento de condiciones edematosas y también son efectivos de por sí o como coadyuvantes para combatir la hipertensión y otras condiciones causadas por una retención anor-  
30            sión y otras condiciones causadas por una retención anor-

24 96 03



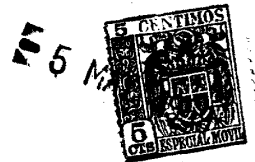
mal de sales en el organismo. Los compuestos que tienen la estructura precedente en los cuales tanto  $R^1$  como  $R^2$  representan hidrógeno han resultado tener una eficacia de orden particularmente elevado; y, de estos compuestos, aquel en el cual X representa flúor posee una actividad diurética y/o natriourética de orden particularmente elevado.

Los compuestos pueden ser administrados en vehículos comunes y en forma de comprimidos, pildoras, cápsulas u otras formas similares, pues estos compuestos son efectivos cuando se los administra por vía oral y también por inyección. Dado que los compuestos son solubles en un medio alcalino diluído y en soluciones de polietilen glicoles, pueden prepararse soluciones inyectables disolviendo el compuesto en un medio elegido al que pueden agregarse, en caso deseado, conservadores y otros ingredientes compatibles.

Un método adecuado para la preparación de los compuestos del presente invento comprende halosulfonar un ácido amino-trihalometilbenceno-sulfónico y agregar un agente halogenante, formando así un halogenuro de trihalometilani- lina-disulfonilo, el que puede ser amidado entonces y luego formilado y ciclado para formar un 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiazina que contiene un sustituyente sulfamílico y un sustituyente trihalometílico ligados a la fracción bence- noide.

La preparación de los compuestos nuevos mediante el método precedente es ventajosamente efectuada agregando un agente clorante, preferiblemente cloruro de tionilo, pero también cloruro de sulfurilo, tricloruro de fósforo, penta- cloruro de fósforo y otros similares a la mezcla de reac- ción del ácido amino-trihalometilbenceno-sulfónico y el ámi-

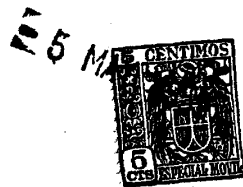
24 96 03



do clorosulfónico. Dado que el orden preferido de temperaturas de reacción de aproximadamente 125 a 160°C para la reacción entre el compuesto elegido de anilina y el ácido clorosulfónico es superior al punto de ebullición de la mayoría de los agentes clorantes cuando están disueltos con estos reactivos, resulta preferible efectuar la reacción inicial a 125-160°C, luego de lo cual la mezcla de reacción es enfriada, agregándose luego el agente clorante y continuando el calentamiento a una temperatura inferior al punto de ebullición del agente clorante hasta que se completa la reacción. Cuando el punto de ebullición del agente clorante es superior al orden preferido de temperaturas de la reacción entre el compuesto de anilina y el ácido clorosulfónico, puede agregarse el agente halogenante a la mezcla de reacción desde el comienzo si así se desea. Cuando se ha efectuado la clorosulfonación, la mezcla puede ser apagada con agua, ya sea en sentido directo o inverso, ventajosamente mientras se refría con hielo, recuperándose el producto mediante una mera filtración.

En lugar del ácido clorosulfónico y los agentes clorantes citados en el procedimiento precedentemente descrito puede utilizarse ácido flurosulfónico y un agente fluorante de los tipos arriba descritos en el procedimiento de halosulfonación.

Pueden aplicarse las mismas condiciones de la reacción de halosulfonación a las sales o a los derivados N-alcanoílicos inferiores del ácido amino-trihalometilbencenosulfónico o del ácido alcoilamino-trihalometilbencenosulfónico elegido para formar los correspondientes halogenuros de disulfonilo, pues el acilo y los grupos de sal son se-



parados durante la reacción de halosulfonación.

Los reactivos utilizados en la etapa de halosulfonación se hallan ventajosamente en la proporción de aproximadamente 5 equivalentes molares del ácido halosulfónico y aproximadamente dos equivalentes molares del agente halogenante por cada equivalente molar del material inicial constituido por el ácido amino-trihalometilbenceno-sulfónico. Para todo fin práctico, se prefiere emplear un exceso del ácido halosulfónico y/o del agente halogenante, particularmente debido a sus propiedades disolventes. Resulta especialmente ventajoso emplear un exceso del ácido halosulfónico a fin de lograr que la reacción se complete con mayor rapidez.

Entonces se amida al resultante halogenuro de trihalometilanilina-disulfónilo, preferiblemente con amoníaco que puede ser agregado ventajosamente en la forma de hidróxido de amonio acuoso o alcohólico, amoníaco líquido, o disolviendo el halogenuro de trihalometilanilina-disulfónilo en un disolvente orgánico e introduciendo amoníaco gaseoso por burbujeo en la solución para formar el compuesto de trihalometildisulfamilanilina. Se requieren por lo menos cuatro equivalentes de amoníaco para formar el derivado disulfamílico; aunque un exceso, particularmente un exceso del 50%, asegura una reacción total.

Entonces el compuesto de trihalometil-disulfamilanilina es acilado y ciclado mediante la reacción con un ácido orgánico o un derivado reactivo de éste, preferiblemente con calentamiento. Generalmente se emplea un exceso del agente acilante elegido o de mezclas de éstos para aprovechar sus propiedades disolventes y la mezcla de reacción

5 MAY. 1955

24 96 03

puede ser ventajosamente calentada a una temperatura de entre aproximadamente 100 y 150°C o a la temperatura de reflujo para efectuar la ciclación. Como ejemplos de agentes acilantes adecuados pueden mencionarse el ácido fórmico y también muchos derivados de ácido fórmico y otros ácidos superiores tales como ortoformiato etílico, ortoacetato etílico, ortobutirato etílico, ortopropionato metílico, ortoformiato amílico, formamida, dimetilformamida, acetamida, dietil-acetamida, dimetil-propionamida, butiramida, y otros similares.

En caso de que no pueda obtenerse fácilmente el material inicial constituido por el ácido amino-trihalometilbenceno-sulfónico, se lo puede producir introduciendo la trihalometilanilina en un exceso de ácido clorosulfónico y efectuando la sulfonación a una temperatura común o elevada, o haciendo reaccionar proporciones moleculares de ácido clorosulfónico y de la base en un disolvente orgánico inerte a una temperatura elevada. Son disolventes orgánicos adecuados los productos de sustitución halogénica de la serie aromática o alifática, tales como triclorobenceno, orto- o para-diclorobenceno, clorobenceno, clorxilenos, etanos, halogenados tales como tetracloretano y otros similares.

Alternativamente, pueden prepararse los compuestos nuevos del presente invento calentando un compuesto de 1,1-dióxido de trihalometilbenzotiadiazina y ácido clorosulfónico. El grupo de sulfonilo que es introducido en la parte bencenoide de la molécula es convertido en el grupo sulfamilo mediante la reacción con amoníaco.

En el procedimiento precedente puede reemplazarse el ácido clorosulfónico con ácido fluorosulfónico.

5 MAY

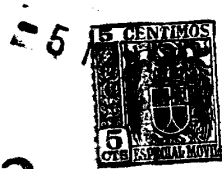


Se preparará el 1,1-dióxido de trihalometil-benzotiadiazina calentando un ácido ortanfílico trifluoro (o triclora) metil substituído con ácido clorosulfónico, ventajosamente en la presencia de un agente clorante, del tipo  
5 precedentemente descrito, a una temperatura de aproximadamente 100 a 125°C. El derivado de cloruro de sulfonilo así formado es amidado entonces con amoniaco a una alcoiloinferior-amina primaria para preparar el correspondiente derivado sulfamílico, al que se hace reaccionar entonces  
10 con ácido fórmico o un derivado reactivo del mismo, calentándolo para formar el producto ciclado.

Las sales de metales alcalinos de los compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiazina del presente invento pueden ser preparadas disolviendo el compuesto elegido en una solución acuosa o alcohólica del hidróxido del metal alcalino y, en caso deseado, aislando la sal evaporando el disolvente. Mediante este método, o con otros métodos que conocen los expertos en química orgánica, puede prepararse cualquier sal de los metales alcalinos comunes tales como  
15 las de sodio, potasio, litio u otra sal similar.

La preparación de estos compuestos se describe en forma más detallada en los ejemplos siguientes. Sin embargo, debe quedar entendido que los ejemplos tienen un mero carácter ilustrativo de los compuestos abarcados por el  
20 presente invento y de los métodos empleables para su preparación y que no debe considerarse que limitan el invento a los compuestos o métodos particulares que se describen específicamente.

Los puntos de fusión citados en los ejemplos siguientes están sin corregir.  
30



EJEMPLO 1.

24 98 03

1,1-Dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiazina.

Etapa A.

5 Acido 2-amino-4-trifluorometilbencenosulfónico (32 g.  
0,132 mol) es agregado en porciones con agitación a 100 ml  
de ácido clorosulfónico, enfriado en un baño de hielo du-  
rante un periodo de 5 a 10 minutos. La solución es calen-  
tada en un baño de aceite a 150°C durante 3 horas y luego  
es enfriada a 20°C. Se agrega cloruro de tionilo (40 ml)  
10 y la mezcla es calentada en un baño de vapor de agua duran-  
te una hora, y luego enfriado a 0°C y vertida cuidadosamen-  
te sobre hielo. El líquido acuoso es decantado y el material  
sólido residual es calentado en un baño de vapor de agua con  
500 ml de hidróxido de amonio al 28% durante 2 horas. Al  
15 enfriar, se aísla el producto sobre el filtro, se lo lava  
con agua y se lo seca. Para eliminar una cantidad vesti-  
gial de 2-sulfamil-trifluorometilanilina que se obtiene con-  
juntamente con el producto, el material que queda sobre el  
filtro es digerido con 500 ml de benceno hirviendo, filtra-  
20 do, y el material soluble en benceno es recristalizado en  
alcohol acuoso. En esta forma se obtiene 2,4-disulfamil-  
5-trifluorometil-anilina como agujas incoloras p.f. 241-  
242°C.

Etapa B

25 Una solución de 2 g de la así obtenida 2,4-disulfa-  
mil-5-trifluorometilanilina en 25 ml de ácido fórmico al 98-  
100% es calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después de  
eliminar de 10 a 15 ml de disolvente por destilación, la  
mezcla es enfriada en un baño de hielo y el producto final

24 96 03



es aislado y cristalizado en una mezcla de alcohol y hexano. Se obtiene 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina como agujas incoloras, p.f. 294-295°C.

Análisis: calculado para  $C_3H_6F_3N_3O_4S_2$ :

5 C, 29,18; H, 1,84; N, 12,76; S, 19,47  
determinado: C, 28,95; H, 2,24; N, 12,80; S, 19,08

Cuando el producto es recrystalizado en una mezcla de alcohol y agua, se obtiene 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina en forma de monohidrato, p.f. 294-295°C.

10

Análisis: calculado para  $C_3H_6F_3N_3O_4S_2 \cdot H_2O$ :

C, 27,67; H, 2,32; N, 12,10; S, 18,46  
Determinado: C, 27,95; H, 2,56; N, 12,07; S, 18,27

EJEMPLO 2.

15 1,1-dióxido de 4-metil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

Reemplazando el ácido 2-amino-4-trifluorometilbenceno-sulfónico utilizado en la etapa A del ejemplo 1 con una cantidad equimolecular de ácido 2-metilamino-4-trifluorometilbenceno-sulfónico y siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en las etapas A y B del ejemplo 1, se obtiene 1,1-dióxido de 4-metil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

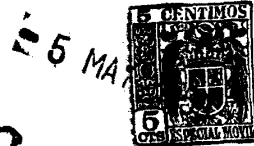
20

EJEMPLO 3.

25 1,1-Dióxido de 3-metil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

Dos gramos de 2,4-disulfamil-5-trifluorometilanilina, preparada en la forma descrita en la etapa A del ejemplo 1, son agregados a 25 ml. de ortoacetato etílico y la

24 96 03



mezcla es calentada bajo reflujo durante dos horas. Después de eliminar el exceso de ortoacetato etílico por destilación, la mezcla es enfriada en un baño de hielo y el producto precipitado es aislado por filtración para formar 1,1-dióxido de 3-metil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

EJEMPLO 4.

1,1-Dióxido de 6-triclorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina

Reemplazando el ácido 2-amino-4-trifluorometilbenceno-sulfónico empleado en la etapa A del ejemplo 1 con una cantidad equimolecular de ácido 2-amino-4-tricloro-metilbenceno-sulfónico y siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en las etapas A y B del ejemplo 1, se obtiene 1,1-dióxido de 6-triclorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

EJEMPLO 5.

1,1-Dióxido de 2-metil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

Etapas A.

Una mezcla de 10 g de 5-trifluorometil-2-metilsulfamilanilina y 25 ml. de ortoformiato etílico es calentada a aproximadamente 135°C durante 30 minutos. Se elimina entonces el ortoformiato etílico excedente mediante la destilación bajo vacío y se cristaliza el residuo en alcohol para formar 1,1-dióxido de 2-metil-6-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina.

Etapas B

Se calientan 10 g de 1,1-dióxido de 2-metil-6-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina con 100 ml de ácido clorosulfónico a 125-150°C durante 3 horas. La mezcla es concen-

24 96 03



trada a sequedad bajo vacío. El residuo es enfriado a la temperatura ambiente y extraído con tres porciones de 200 ml de éter. Los extractos etéreos son combinados y concentrados a un volumen de 300 ml. Se hace burbujear amoníaco anhidro por la solución durante 15 minutos. El precipitado es aislado, lavado con agua, secado y cristalizado en etanol para formar 1,1-dióxido de 2-metil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

La dosis de administración de los compuestos de 1,1-dióxido de trihalometil-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina del presente invento varía dentro de un amplio orden, y por esta causa pueden ponerse a disposición del médico comprimidos, tabletas, píldoras, cápsulas, jarabes, elixires, soluciones inyectables y otras formas similares que contienen aproximadamente de 100 a 500 mg. del ingrediente activo, para que el médico ajuste sintomáticamente la dosis según el paciente individual. Dado que estos compuestos pueden ser preparados en formas adecuadas de dosificación por medio de métodos que conocen los farmacéuticos, el siguiente ejemplo solo es ilustrativo de uno de los numerosos métodos que sirven para formar preparados que contengan a estos compuestos.

EJEMPLO 6.

Comprimido con 0,5 g del ingrediente activo.

	1,1-Dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina	500,0 g
25	Pasta de almidón al 12,5%, 100 cm <sup>3</sup> , son	<u>12,5 g</u>
		512,5 g
	Almidón de maíz U.S.P.	25,0 g
	Estearato de magnesio	<u>5,5 g</u>
		543,0 g

El 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-



benzotiadiazina es granulado con la pasta de almidón y, mientras está húmedo, es pasado por un tamiz de malla Iram nº 1410 secado a 45°C durante 20 horas, y luego pasado tres veces por un tamiz nº 1.410. Luego se deja caer al almidón, a través de un cedazo de malla Iram nº 162, sobre los gránulos y se mezclan acabadamente todos los ingredientes. Luego el estearato de magnesio es pasado por un cedazo nº 162 sobre los gránulos y estos ingredientes son mezclados, y después se forman comprimidos con los gránulos empleando un punzón ranurado, achaflanado y plano de 11 mm. obteniéndose 1.000 comprimidos cada uno de los cuales tiene un espesor de  $5,2 \pm 0,125$  mm, que pesan 0,543 g y que tienen una dureza, medida con el aparato de ensayo de la dureza de comprimidos de la Monsanto Chemical Company de aproximadamente de 5 a 6 kg. y un tiempo de desintegración de aproximadamente 10 minutos cuando se los ensaya con el aparato de desintegración de comprimidos U.S.P. (Farmacopea de los EEUU de América, XV, edición, página 937).

N O T A  
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para preparar nuevos compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiazina, especialmente para preparar 1,1-dióxido de trihalometil-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina, el cual comprende formular una trihalometil-disulfamilanilina que tenga por lo menos un sustituyente sulfamilo en posición orto en el grupo amino, y ciclar luego el producto obtenido en dicha reacción.

2) Procedimiento para preparar nuevos compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiazina, especialmente para preparar 1,1-dióxido de trihalometil-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina,



- 13 -

24 96 03

el cual comprende calentar un compuesto de 1,1-dióxido de trihalometil-benzotiadiazina con ácido clorosulfónico y luego amidar el producto obtenido en esta reacción.

3) Procedimiento para preparar nuevos compuestos de 1,1-dióxido de benzotiadiazina.

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

BARCELONA, - 5 MAY. 1959

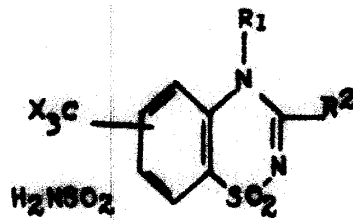
P. A.

JOSE M. HOLMAY

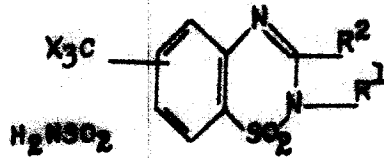


24 96 03

**FORMULA 1**



**FORMULA 2**



*P.A.*  
~~CONFIDENTIAL~~  
P.P.