

29 AGO. 1959

251401



P. 18.593.

243 B "Disub-diuretics"

251401

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

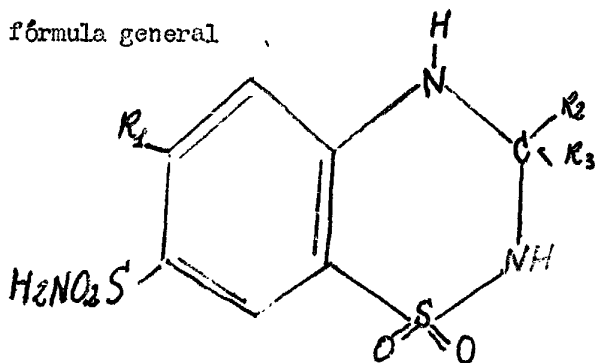
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LOVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 11, Ballerup Byvej, Ballerup, Dinamarca, por:

"UN METODO DE PREPARAR COMPUESTOS DIURETICOS"

Esta invención se refiere a un método para la producción de derivados de 7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido 3,3-disustituídos, de la fórmula general



5 en la que  $R_1$  es hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo, metilo, metoxi, nitro a nino;  $R_2$  es metilo o parte de un sustituyente espirocíclico; y  $R_3$  es un grupo alquilo inferior o halogenoalquilo inferior, carbalcoxi o carbalcoxi metilo inferior, o forma junto con  $R_2$  un sustituyente espiro-

251401

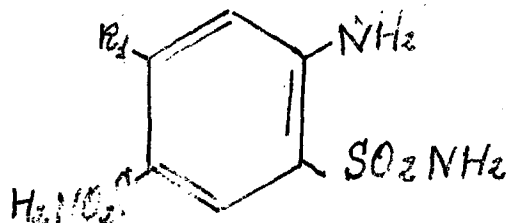


29

cíclico, que puede estar sustituido por halógeno y/o alquilo inferior o carbalcoxi inferior, y/o contine un doble enlace carbono-carbono.

Los mencionados compuestos son sustancias desconocidas hasta ahora, habiéndose encontrado que son capaces de producir efectos saluréticos intensos, cuando se administran por vía oral o parenteral a seres humanos. En la tabla III, se indica la actividad salurética de varios de los compuestos, según se ha encontrado en ensayos con ratas.

El método de acuerdo con la invención se caracteriza porque se hace reaccionar una 2,4-disulfamilanilina de la fórmula general



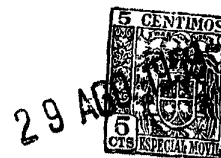
con una cetona de fórmula general  $R_2-CO-R_3$ , en cuyas dos fórmulas,  $R_1, R_2$  y  $R_3$ , tienen la significación definida anteriormente, después de lo cual, en el caso de que se desee transformar un grupo nitro en un grupo amino, se reduce el nitrocompuesto al correspondiente aminocompuesto.

La mencionada cetona puede estar sustituida por un derivado funcional reactivo de la misma; por ejemplo, un cetal o un enol-éster, o por una sustancia que, en las condiciones de reacción de que se trata, se convierte en la cetona; por ejemplo, el hidrosulfito o la cianhidrina de la cetona.

#### Ejemplo 1

3,3-dimetil-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dioxido. Se disolvieron 3,2 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina en 50 ml. de acetona, se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y se hirvió la solución a reflujo durante la noche. Posteriormente, se separó por destilación la mayor parte de la acetona, y se añadió agua sobre la solución concentrada. La sustancia deseada precipitó en forma cristalina, recristalizándola

251401



se después desde etanol/agua. La sustancia recristalizada tenía un p. de f. de 222,5-223,5° C.

Sustituyendo la acetona por 10 ml. de 2-metoxi-1-propileno y 20 ml. de dioxano y utilizando el procedimiento antes indicado, se obtuvo la misma sustancia.

#### Ejemplo 2

3,3-Dimetil-6-nitro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido.

Se disolvieron 3,0 gr. de 5-nitro-2,4-disulfamilanilina en 50 ml. de acetona. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se precipitó el producto de reacción añadiendo agua y luego se filtró. Recristalizando desde metanol/agua, se obtuvo la sustancia deseada con un p. de f. de 233-233,5° C.

#### Ejemplos 3-7

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos antes mencionados, pero empleando el reaccionante 2,4-disulfamilanilina indicado en la tabla I, se obtuvieron los siguientes derivados 3,3-dimetil-6-~~X~~-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,-dióxido:

TABLA I

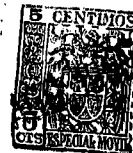
Ejemplo No	X	Reaccionante disulfamil-anilina	p. de f. ° C.	Recristaliza desde:
3	Cl	5-cloro-2,4-disulfamilanilina	230-231	Acetona/agua
4	Br	5-bromo-2,4-disulfamilanilina	228-229	Acetona/hexano
5	CH <sub>3</sub> O	5-metoxi-2,4-disulfamilanilina	240-240,5	Metanol
6	CH <sub>3</sub>	5-metil-2,4-disulfamilanilina	243-244	Acetona/éter
7	H	2,4-disulfamilanilina	242-242,5	Metanol/agua.

#### Ejemplo 8

3-metil-3-etil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-di-óxido. Se disolvieron 2,9 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina en 75 ml.

251401

29



de metiletilcetona. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-tolueno-sulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en vacío. Recristalizando desde metanol/agua, se obtuvo la sustancia buscada con un p. de f. de 231,5-233° C.

5

Ejemplo 9

3-Metil-3-etil-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, pero sustituyendo la 5-cloro-2,4-disulfamilanilina por la 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina, se obtuvo la sustancia buscada con un p. de f. de 212-213° C.

10

Ejemplo 10

3-Metil-3-clorometil-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Sobre una solución de 3,2 gr. de 5-trifluorometil 2,4-disulfamilanilina en 25 ml. de dioxano, se añadió una cantidad catalítica de ácido p-tuolenosulfónico y 5 ml. de cloro-acetona. La mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se añadió una mezcla de cloruro de metileno y hexano, y el precipitado que así se formó se recristalizó dos veces desde metanol/agua, con lo cual se obtuvo la sustancia buscada con un p. de f. de 227-227,5° C. (descomposición).

15

Ejemplo 11

3-metil-3-clorometil-6-nitro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 3,0 gr. de 5-nitro-2,4-disulfamilanilina y 5 ml. de cloroacetona en 35 ml. de dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-tuolenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se precipitó añadiendo una mezcla de cloruro de metileno y hexano. El precipitado así formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol y, por adición de agua, resultó la sustancia deseada con un p. de f. de 238,5-239,5° C.

25

Ejemplo 12

3-metil-3-carbotoxi-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-

251401

29



5 na-1,1-dióxido. Una solución de 3,2 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disulfamila-  
nilina, 5 ml. de piruvato de etilo y una cantidad catalítica de ácido p-tolue-  
nosulfónico en 25 ml. de dioxano se hirvió a reflujo durante la noche. Se eli-  
minó el dioxano por destilación en vacío, y el residuo se trituró con cloroformo.  
Se recogió la sustancia y se recrystalizó de acetato de etilo/hexano. Se  
obtuvo la sustancia buscada con un p. de f. de 191/194° C,

Ejemplo 13

10 3-metil-3-carbetoimetil-6-trifluorometil-7-sulfamil-1,4-dihidro-1,2,4-benzo-  
tiadiazina-1,1-dióxido.- Una mezcla de 3,2 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disul-  
famylanilina, una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y 50 ml. de  
acetato de etilo se calentó sobre baño de vapor durante la noche. Se sepa-  
ró por destilación en vacío el exceso de acetoacetato de etilo, y el residuo se  
trituró con cloruro de metileno. La sustancia cristalina así obtenida se recr-  
talizó desde dioxano/cloroformo/hexano, con lo cual se obtuvo la sustancia bus-  
cada con un p. de f. de 150-152° C.

Ejemplo 14

20 3-Metil-3-carbetoimetil-6-nitro-7-sulfamil-5,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-  
1,1-dióxido. Se disolvieron 5,9 gr. de 5-nitro-2,4-disulfamylanilina en 50 ml.  
de acetoacetato de etilo. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-tolueno-  
sulfónico, y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después se evapo-  
ró a sequedad la mezcla de reacción en vacío. El residuo se trató con cloruro  
de metileno y hexano y se recrystalizó de etanol de 99%. Por una nueva recr-  
talización de metanol/agua, se obtuvo la sustancia buscada con un p. de f. de  
218-219° C.

Ejemplo 15

25 Ciclopentano-1',3-espiro-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotia-  
diazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 3,2 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disulfami-  
lanilina y unos pocos cristales de ácido p-toluenosulfónico en 20 ml. de ciclo-  
pentanona, y la mezcla se hirvió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar,  
30 se vertió la mezcla de reacción en 150 ml. de éter de petróleo (límites de ebu-

251401



llición 105-120° C.) La sustancia aceitosa que así se separó cristalizó después de agitar un rato. Los cristales se separaron de la solución y se lavaron con éter de petróleo. El producto cristalino de color oscuro se purificó poniéndolo en suspensión en 15 ml. de etanol y separando por filtración la sustancia que queda sin disolver, que posteriormente se recrystalizó de etanol. Se obtuvo así la sustancia deseada con un p. de f. de 232,5-234° C.

Ejemplo 16

Ciclopentano-1',3-espiro-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 4 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina en 35 ml. de ciclopentanona. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y se hirvió la mezcla a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, se añadió una mezcla de cloruro de metileno y hexano, con lo cual precipitó el producto de la reacción. Se disolvió el precipitado en dioxeno caliente y, después de enfriar, precipitó por adición de una mezcla de cloruro de metileno y hexano. Recrystalizando desde etanol de 99%, resultó la sustancia buscada con un p. de f. de 234° C.

Ejemplo 17

Ciclohexano-1',3-espiro-6-bromo-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se hirvieron a reflujo durante 24 horas 5,0 gr. de 5-bromo-2,4-disulfamilanilina y 30 ml. de ciclohexanona. Por enfriamiento se separó cristalizado el producto de reacción. Después de filtrar, el precipitado, se lavó con éter y se secó. Recrystalizando desde metanol, se obtuvo la sustancia deseada con un p. de f. de 281-283° C.

Ejemplos 18-22

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, pero empleando el reaccionante 2,4-disulfamilanilina 5-sustituido indicado en la tabla II, en lugar de la 5-bromo-2,4-disulfamilanilina, y recrystalizando del disolvente indicado, se obtuvieron los siguientes derivados de ciclohexano-1',3-espiro-6-X-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido.



251401

TABLA II

Ejemplo N°	X	Reaccionante 2,4-disulfamilanilina	p. de f. ° C,	Recristalizado desde
18	CF <sub>3</sub>	5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina	261-262	Etanol
5	Cl	5-cloro-2,4-disulfamilanilina	283,5-285	Etanol
20	CH <sub>3</sub>	5-metil-2,4-disulfamilanilina	261,5-263	Etanol/hexano
21	CH <sub>3</sub> O	5-metoxi-2,4-disulfamilanilina	268,5-269,5	Dimetil-formamida/agua
22	NO <sub>2</sub>	5-nitro-2,4-disulfamilanilina	261,5	Formamida/agua

10

Ejemplo 23

15

20

2'-Metilciclohexano-1',3-espiro-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 4,0 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina en 20 ml. de 2-metil-ciclohexanona. Se agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, se precipitó el producto de reacción añadiendo 200 ml. de hexano. El precipitado se disolvió en 25 ml. de propanol normal. Evaporando, se separó por cristalización una primera fracción que contenía material de partida que no ha reaccionado. Continuando la evaporación, cristalizó la sustancia buscada. Recristalizando desde metanol, se obtuvo la sustancia pura con un p. de f. de 232-234° C.

25

Ejemplo 24

2'-metilciclohexano-1',3-espiro-6-bromo-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 4 gr. de 5-bromo-2,4-disulfamilanilina en 20 ml. de 2-metilciclohexanona. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después de enfriar se filtró la 5-bromo-2,4-disulfamilanilina que no había reaccionado y al filtrado se le añadió hexano hasta que precipitó el producto de reacción. El precipitado se disolvió en propanol normal y se reprecipitó añadiendo una mezcla de cloruro de metileno y hexano. Recristalizando desde metanol,

251401



agua, se obtuvo la sustancia buscada con un p. de f. de 231-233° C.

Ejemplo 25

2'-clorociclohexano-1',3-espiro-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 6,4 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina y 4,6 gr. de 1,1-dietoxi-2-clorociclohexano en 20 ml. de dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml. de hexano y el precipitado así formado se recristalizó dos veces desde metanol/agua. La sustancia deseada se obtuvo con un p. de f. de 218-219° C. (descomposición)

Ejemplo 26

2'-clorociclohexano-1',3-espiro-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 5,8 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina y 4,6 gr. de 1-cloro-2-dietoxiciclohexano en 50 ml. de dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se precipitó la mezcla de reacción en adición de hexano. El precipitado se disolvió en metanol y, añadiendo agua, cristalizó la sustancia deseada que, por recristalización desde dimetilformamida/agua, se obtuvo con un p. de f. de 223-225° C.

Ejemplo 27

4'-clorociclohexano-1',3-espiro-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 6,4 gr. de 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina y 2,9 gr. de 4-clorociclohexanona en 20 ml. de dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en 300 ml. de hexano. El precipitado que así se formó se recristalizó desde metanol/cloruro de metileno/hexano y posteriormente desde metanol/agua. Se obtuvo así la sustancia deseada con p. de f. 217-218° C. (descomposición).

- 8 -



251401

29 AGO

Ejemplo 28

4'-clorociclohexano-1',3'-espiro-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disolvieron 5,8 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamila-  
 5 nilina y 2,9 gr. de 4-clorociclohexanona en 50 ml. de dietilenoglicol dime-  
 tiléter. Se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico y se  
 calentó la mezcla a 125° C. durante la noche. Después de enfriar, se preci-  
 pitó el producto de reacción añadiendo hexano. El precipitado se disolvió en  
 metanol y se reprecipitó por adición de una mezcla de cloruro de metileno y  
 hexano. Recristalizando desde metanol/agua, se obtuvo la sustancia deseada con  
 10 un p. de f. de 219,5-220,5° C.

Ejemplo 29

3-metil-3-acetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-di-  
 óxido. Se disolvieron 5,8 gr. de 5-cloro-2,4-disulfamila-  
 15 nilina y 15 ml. de diacetilo en 50 ml. de dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de ácido  
 p-toluenosulfónico y la mezcla se hirvió a reflujo durante 5 horas. Se eva-  
 poró a sequedad la mezcla de reacción en vacío y el residuo se disolvió en  
 acetato de etilo y se reprecipitó por adición de hexano. Recristalizando desde  
 metanol/agua, se obtuvo la sustancia deseada con un p. de f. de 246-247° C.  
 (descomposición).

20 En una serie de ensayos con ratas, se determinaron los efectos saluréticos  
 de algunos de los compuestos de la invención. Los resultados se dan en  
 la tabla III.

Cada animal recibió una sola dosis oral de una solución de la sustancia  
 a ensayar, según se indica en la segunda columna de la tabla III. Se medía la  
 25 excreción de orina de un cierto número de ratas (estando constituido cada grupo  
 por tres ratas) durante las 6 primeras horas después de administrar la sustan-  
 cia de ensayo, y se determinaba el contenido de los iones sodio, potasio y clo-  
 ruro. A partir de estas cifras, se calcularon valores promedios para la excre-  
 ciones totales de los tres iones mencionados durante 6 horas, en microequivalen-  
 tes por grupo de tres animales.

251401



TABLA III

Ejemplo NO	Dosis mg./kg.	Número de grupos.	Excreciones en microequivalentes de:		
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
	Control		120	271	85
5	"		165	248	135
	"	12	100	229	76
	"	3	188	268	236
Valores promedios de los controles			151	248	149
	1	5,00	766	438	1016
10	2	1,25	469	334	671 <sup>+</sup> )
	3	5,00	615	432	690
	4	1,25	325	278	322
		5,00	453	384	537
	9	5,00	663	504	921
15	10	0,625	445	368	380
	13	1,25	458	313	432
		5,00	777	463	921
	15	5,00	734	455	1043
	17	0,078	313	230	262
20	18	1,25	883	535	1105
	19	1,25	1105	511	1358
	20	1,25	688	526	938
	22	1,25	697	485	873
	23	0,313	348	308	400
25		0,625	675	471	733
	25	0,625	468	367	372
	27	0,156	511	607	563

+ número de grupos = 3

29 AGO 1958  
6  
CENTIMOS  
028/SPECIAL MOT

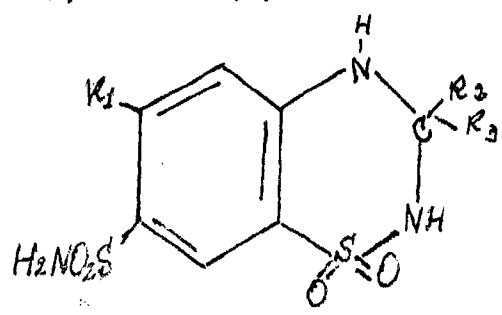
# 251401

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña el 13 de agosto de 1958, bajo el número 26.063/1958, 2 de septiembre de 1958, bajo el número 28.199/1958, 26 de septiembre de 1958, bajo el número 30.897/1958, 12 de noviembre de 1958, bajo el número 36.437/1958, 25 de noviembre -  
5 de 1958, bajo el número 37.997/1958, 21 de enero de 1959, bajo el número 2.314/1959 y 18 de junio de 1959, bajo el número 21.027/1959, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

## NOTA

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTIUN años, son los siguientes:

1º.- Un método para la producción de derivados 3,3-disustituídos de 7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido de fórmula general,

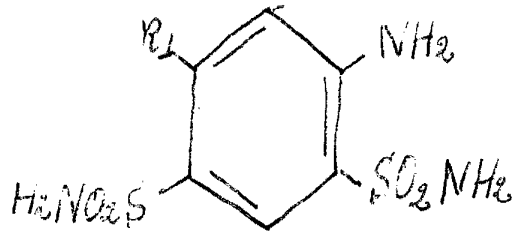


20 en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, fluor, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo, metilo, metoxi, nitro o amino; R<sub>2</sub> es metilo o parte de un sustituyente espirocíclico; y R<sub>3</sub> es un alquilo inferior o un grupo halogenoalquilo, carbalcoxi o carbalcoxi metilo inferior, o forma junto con R<sub>2</sub> un sustituyente espirocíclico, que puede estar sustituido por halógeno y/o alquilo inferior o carbalcoxi inferior y/o contiene un doble enlace carbono-carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una 2,4-disulfamilanilina de fórmula general

- 10 -



251401



5  
10

con una cetona de la fórmula general  $R_2-CO-R_3$ , o con un derivado funcional reactivo de dicha cetona, o con una sustancia que, en las condiciones de reacción en cuestión se convierte en una cetona de esta clase, teniendo  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  en las dos fórmulas la significación definida arriba, después de lo cual, en el caso de que se desee transformar un grupo nitro en un grupo amino, se reduce el nitrocompuesto al aminocompuesto correspondiente.

2º.- Un método de preparar compuestos diuréticos.

15

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

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

29 AGO 1959  
 Alberto Acuña  
 F. P. P. P.  
*[Handwritten signature]*