

251788

P. 18.681

REHECHA I



251788

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

e n

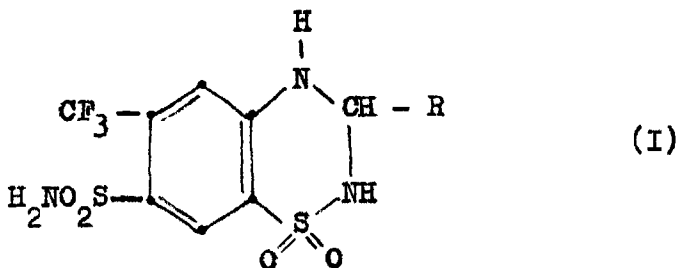
E S P A Ñ A

1er. CERTIFICADO DE ADICION

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

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" Núm. 251.400, presentada el 12 de Agosto de - 1959, por:"Un método de preparar compuestos diuréticos"

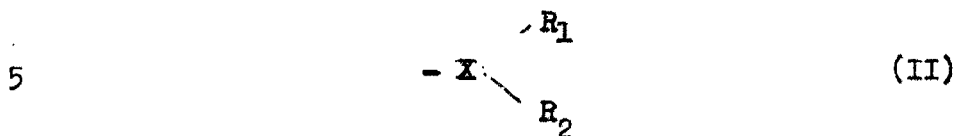
La patente nº 251.400 se refiere a un método para la producción de 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido y derivados del mismo, cuyos compuestos tienen la fórmula general



251788



donde R es (1) hidrógeno; o (2) un grupo carbalcoxi bajo; o (3) un grupo ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, benzoilo, furilo o piridilo; o (4) un grupo que tiene la fórmula



10 en la que X es un grupo hidrocarbonado normal o ramificado, que puede contener un doble enlace carbono-carbono; R₁ es hidrógeno, fenilo o un grupo carbalcoxi bajo; y R₂ es (a) hidrógeno, (b) - fluor, cloro o bromo, (c) un grupo hidroxilo que puede estar este-
 15 rificado o eterificado, (d) un grupo acilo bajo, (e) un grupo carbalcoxi bajo, (f) un grupo nitro, (g) un grupo amino, (h) un grupo fenilo que puede estar sustituido por fluor, cloro o bromo, o por uno o más grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, (i) un -
 20 grupo fenoxi que puede estar sustituido por fluor, cloro o bromo, o un grupo alquilo, un grupo nitro o un grupo amino, (j) un grupo mercapto, (k) un grupo piridilo, o (l) un grupo furilo. Dicho método se caracteriza porque se hace reaccionar 5-trifluorometil-2,
 4-disulfamilanilina con (I) un aldehído que tenga la fórmula general RCHO, en el que R tiene la misma significacion indicada arriba, o (II) con un derivado reactivo de dicho aldehído, o (III) con una sustancia que, en las condiciones de reacción de que se trata, se convierte en un aldehído del grupo definido en (I), o en un derivado reactivo de un aldehído de este tipo, o (IV) con una sustan-
 25 cia que es tambien capaz de reaccionar de modo análogo a dicho aldehído; después de lo cual, en el caso de que se desee transformar un grupo nitro en un grupo amino, el nitrocompuesto se reduce al correspondiente aminocompuesto.

30 La presente invención se refiere a una modificación de di-

251788



cho método, y la modificación consiste en que el compuesto de la fórmula general (I), en la que R es hidrógeno, se obtiene a partir de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido sometiéndolo a la acción de un agente reductor.

5 Como agente reductor, puede utilizarse hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como PtO_2 y Pd, así como hidruros complejos de metal alcalino, tales como el $LiAlH_4$ y $NaBH_4$.

10 Puede obtenerse 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido a partir de m-trifluorometilanilina haciendo reaccionar dicho compuesto con ácido clorosulfónico para dar cloruro de 5-trifluorometilanilina-2,4-disulfonilo, tratando este último compuesto con amoniaco para producir 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina y haciendo reaccionar este compuesto de disulfamilo con ácido fórmico para producir la sustancia deseada. Esta
15 reacción es análoga a la descrita en la patente americana 2.809.194 para la producción del correspondiente 6-cloroderivado.

Ejemplo 1

20 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Se disuelven 658 mg. de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido en 8 ml. de 2-metoxietanol y se hidrogenan a la temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 65 mg. de un catalizador de óxido de platino. Cuando se ha absorbido un mol de hidrógeno por mol de la sustancia de partida, se
25 separa el catalizador por filtración y el producto de la reacción se precipita del filtrado añadiendo agua. Se filtra el precipitado, se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después - con agua, y se seca. Se obtiene así el compuesto buscado con un
30 p. de f. de 269-270° C. Recristalizando de metanol/agua, se aumen-



251788

ta el p. de f. a 271-272° C.

Ejemplo 2

5 6-Trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-
dióxido. Sobre una solución de 1,97 gr. de 6-trifluorometil-7-sul-
famil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido en 20 ml. de metanol se
añade gota a gota, mientras se agita, una solución de 750 mg. de
borohidruro sódico en 10 ml. de agua y la mezcla se hierve a re-
flujo durante 1 hora. Después de enfriar, se acidifica la mezcla
10 con ácido acético y el producto de reacción se precipita añadien-
do 150 ml. de agua. El precipitado se separa por filtración, se la-
va con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después con -
agua, y se seca. Recristalizando de metanol-agua, se obtiene el
compuesto buscado con un p. de f. de 271-272° C.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bre-
taña el 2 de Septiembre de 1958, bajo el Número 28.199/58, se aco-
ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.



20 - N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan pa-
ra que sean objeto de este ler. Certificado de Adición en España,
son los siguientes:

25 1º.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 251.400, por: "Un método de preparar compuestos diuréticos",
que comprenden la modificación que consiste en que el com-
puesto de la fórmula general (I) en la que R es hidrógeno, se ob-
tiene a partir de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadia-
zina-1,1-dióxido someténdolo a la acción de un agente reductor.
30

251788



2º.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, según las cuales el agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

5 3º.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, según las cuales el agente reductor es un hidruro complejo de metal alcalino.

4º.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 251.400.

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

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

Madrid,

15 MAR. 1960
P.A.
Alberto de Eizaburu
Por medio de

AVS.