

28 JUL 1959

P.- 18.952  
U.S. Nº 778.050

253412



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

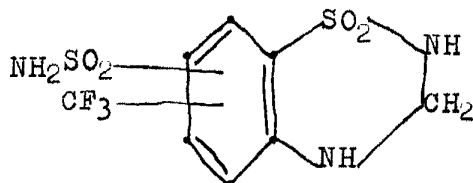
por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIHIDROBENZOTIADIAZINAS "

Esta invención se refiere a nuevos derivados de dihidrobenzotiadiazina, y más particularmente a nuevos derivados de trifluorometil dihidrobenzotiadiazinosulfonamida de la fórmula general

5.



35412



asi como a las sales de metal alcalino de los mismos.

Las nuevas dihidrobenzotiadiazinas de esta invención son compuestos fisiológicamente activos que poseen a la vez actividad diurética y actividad anti-hipertensora. Así, pues, estos compuestos pueden administrarse por vía parenteral y (preferiblemente, por via oral en el tratamiento del fallo cardiaco congestivo, siendo especialmente convenientes para estos y otros estados en que se desea actividad diurética y actividad antihipertensora. Además, se ha encontrado, con gran sorpresa, que los compuestos de esta invención son muchas veces más activos que los correspondientes derivados de benzotiadiazina sin reducir.

Los compuestos de esta invención se preparan por el procedimiento de esta invención que comprende esencialmente hacer reaccionar una amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ , -trifluorotoluenodisulfonamida, en la que por lo menos un grupo sulfonamida está en posición orto con respecto al radical amino, con un compuesto de la fórmula  $\text{CH}_2\text{X}_2$ , en la que X es halógeno (por ejemplo, bromo y cloro), alcoxi bajo (por ejemplo, metoxi o etoxi y los X conjuntamente son ceto (oxo)), a una temperatura elevada y recuperar el producto formado. Si se usa formaldehído, puede suministrarse como tal pero preferiblemente se hace en una forma comercialmente utilizable, por ejemplo, una solución acuosa (tal como formol) o en estado polímero (por ejemplo, trioxano y paraformaldehído). En el caso de formaldehído o de un acetal del mismo (por ejemplo metilal y dietoximetano), la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico acuoso diluido, fosfórico, p-toluenosulfónico, tricloroacético o sulfúrico. En el caso de dihaluro de metileno (por ejemplo dibromuro de metileno), la reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones básicas seguidas de tratamiento con un ácido.

253412



El dihidrobencenotiadiazina dióxido libre así formado puede tratarse luego, si se desea, con hidróxido de metal alcalino alcohólico ( por ejemplo, hidróxido potásico) con lo cual se forman las sales de metal alcalino.

5. Los reaccionantes amino-trifluoro tolueno disulfonamida incluyen 5-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-2,4tolueno-disulfonamida, 4-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-3,5-toluenodisulfonamida y 2-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-3,5-toluenodisulfonamida, que dan, respectivamente, los productos finales: 6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido; 7-(trifluorometil) 3,4-dihidro 2H-1,2,4-benzotiadiazina-5-sulfonamida 1,1- dióxido; y 5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.
- 10.

- Los siguientes ejemplos ilustran la invención ( todas las temperaturas indicadas son centígradas)
- 15.

Ejemplo 1

6-(Trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina 7-sulfonamida 1,1-dióxido

- Una solución de 8gr. de 5-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-2,4-tolueno-sulfonamida, 10 ml. de formol al 37 %, 100 ml. de etanol al 95 % y 10 ml. de ácido clorhídrico acuoso diluído se calienta a reflujo durante unas 2 horas y luego se concentra en baño de vapor hasta pequeño volumen. Al enfriar, se obtiene aproximadamente 7 gr. de producto, p. de f. aprox. 262-263°. Una recristalización desde agua hirviente eleva el p. de f. a 264-265° aproximadamente.
- 20.
- 25.

Ejemplo 2

- Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, excepto en lo que se refiere a la sustitución de la solución de formol por 3,9 gr. de paraformaldehído. El rendimiento de producto, idéntico al
- 30.

2524



formado en el Ejemplo 1, es de unos 6 gr.

### Ejemplo 3

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que se sustituye la solución de formol por 3,9 gr. de trioxano. El rendimiento de producto, idéntico al formado en el Ejemplo 1, es de unos 6,5 gr.

5.

### Ejemplo 4

Una solución de 8 gr. de 5-amino- $\alpha, \beta, \gamma$ -trifluoro-2,4-toluenodisulfonamida, 100 ml. de etanol al 95 % y 10 ml. de solución de formol al 37 % se calienta a reflujo durante 2 horas. Se añaden luego 10 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y la mezcla se calienta después a reflujo durante 1 hora más. Después se concentra la solución hasta un pequeño volumen dando unos 7 gr. de producto idéntico al formado en el Ejemplo 1.

10.

### Ejemplo 5

Una mezcla de 79,5 gr. de 5-amino- $\alpha, \beta, \gamma$ -trifluoro-2,4-toluenodisulfonamida, 43,5 gr. de bromuro de metileno, 39,5 gr. de carbonato potásico anhidro y 250 ml. de dimetilformamida se agita durante una hora a 100°. La mezcla se trata luego con una solución de 16 gr. de hidróxido potásico al 85 % en 20 ml. de agua y se calienta durante 1 hora más a 100°. Se concentra después la mezcla en vacío en baño de vapor y el residuo se dispersa en 500 ml. de agua. La dispersión se acidifica después con ácido clorhídrico acuoso diluido calentado sobre baño vapor durante unas 2 horas y luego se enfría dando unos 70 gr. del producto buscado.

15.

20.

25.

### Ejemplo 6

Sal dipotásica de 6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido

30.

Sobre una solución de 6,6 gr. de hidróxido potásico al

253412



85 % en 100 ml. de etanol al 95 % se añaden gradualmente con agitación 16,5 gr. de 6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido. El sólido se disuelve, la solución alcoholica resultante se concentra en vacío dando la sal dipotásica de 6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido en forma de polvo granular suelto.

5.

De un modo análogo, utilizando la cantidad equivalente de hidróxido sódico en lugar de hidróxido potásico, se obtiene la sal disódica. Además, si se utilizan solamente 3,3 gr. de hidróxido potásico al 80 % en el Ejemplo 6, se obtiene la sal monopotásica.

10.

Ejemplo 7

7-(Trifluorometil)3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-5-sulfonamida 1,1-dióxido

15. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando 8 gramos de 4-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-3,5-tolueno disulfonamida en lugar de la 5-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-2,4-tolueno disulfonamida, se obtiene 7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-5-sulfonamida 1,1-dióxido.

Ejemplo 8

20. 5-(Trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7sulfonamida 1,1-dióxido

25. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando 8 gr. de 2-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-3,5-toluenodisulfonamida en lugar de la 5-amino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-2,4-toluenodisulfonamida, se obtiene 5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1-dióxido.

La invención puede modificarse de otros modos incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

30. Esta solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 4 de Diciembre de 1.958, bajo el número 778.050, se acoge a los

203412



beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

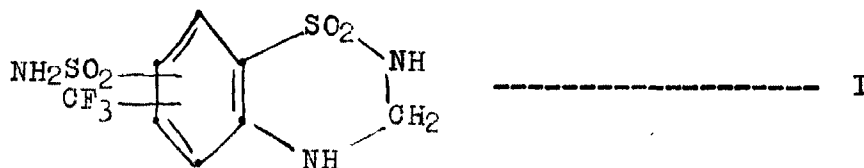
- N O T A -

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

10.

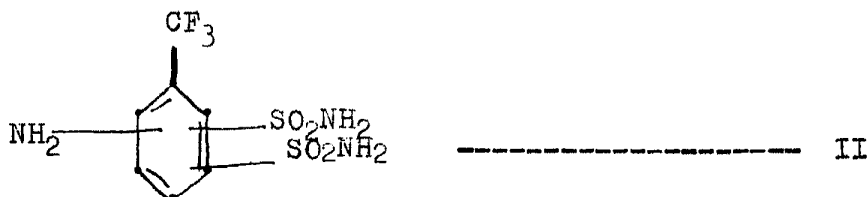
1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general

15.



que comprende hacer reaccionar una bencenodisulfonamida de la fórmula general

20.



25.

en la que por lo menos un grupo sulfonamida está en posición orto con relación al radical amino, a temperatura elevada, con un compuesto de fórmula  $CH_2X_2$ , donde X se selecciona del grupo constituido por halógeno, alcoxi inferior y los X conjuntamente son ceto.

30.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que  $CH_2X_2$  es formaldehido.

253412



- 3º.- Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que el formaldehído es formol, trioxano o paraformaldehído.
- 4º.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que  $\text{CH}_2\text{X}_2$  es dibromuro de metileno.
5. 5º.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la benceno disulfonamida es 5-amino-*o, o, o*-trifluoro-2,4-toluenodisulfonamida.
- 6º.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la bencenodisulfonamida es 4-amino-*o, o, o*-trifluoro-3,5-toluenodisulfonamida.
10. 7º.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la benceno disulfonamida es 2-amino-*o, o, o*-trifluoro-3,5-toluenodisulfonamida.
- 8º.- Un procedimiento para preparar dihidrobenzotiadiazinas.
- 15.

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

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

Madrid, 28 DIC. 1953

P. A.

Alfonso de Elizabara  
Por Poder.