

JE.

253842



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 la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-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 nuevo procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina. En particular, este invento concierne a la preparación de los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidrobenzotiadiacina mediante reducción de un compuesto de



1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina.

Investigadores precedentes en este campo han informado sobre un intento de transformar 1,2,4-benzotiadiacinas a la correspondiente 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina por reducción catalítica en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal. Esta reducción no ha resultado factible, ni siquiera a escala de laboratorio, pues solo se ha obtenido un indicio de la 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina. Sin embargo, se ha comprobado con sorpresa, como característica de este invento, que empleando rutenio como catalizador para reducir un 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina, es fácil la reducción, y se obtienen elevados rendimientos, del orden de 83% y más, del 3,4-dihidroderivado que se busca.

De conformidad con el procedimiento de este invento, el 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina se hidrogena en presencia de un catalizador de rutenio, para producir el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina. Este procedimiento se puede emplear para reducir cualquier 1,2,4-benzotiadiacina no substituída o con uno o más substitutos ligados a la fracción heterocíclica o a la bencenoide de la estructura anular de benzotiadiacina. Como es natural, si los substitutos fuesen de un tipo que se redujera asimismo durante el procedimiento, esto no estorbaría la saturación de la porción heterocíclica del núcleo de benzotiadiacina, y tanto el núcleo como el grupo substitutivo se reducirían si la reducción se prolongara hasta la absorción suficiente de hidrógeno.

Aunque es importante el empleo de rutenio como catalizador en el procedimiento de reducción de este in-



5 vento para obtener rendimientos comerciales del dihidro-
derivado, puede ser utilizado en cualquiera de sus formas
activas. Por ejemplo, sirve como catalizador rutenio ac-
tivado, como el dióxido de rutenio, o bien puede adsor-
berse el rutenio sobre carbón activado, en forma de car-
bón vegetal, negro de humo y sus análogos, o sobre gel
de aluminio o de sílice u otros vehículos corrientes. La
cantidad de rutenio empleada viene a ser con preferencia
de 5% del peso de la materia prima benzotiadiacina, aun-
10 que puede emplearse más o menos rutenio, si se quiere.

15 La reducción se efectúa con ventaja en presen-
cia de un disolvente como alcohol, por ejemplo, metanol
o etanol, o de algún otro disolvente, como 1,2-dimetoxie-
tano, tetrahidrofurano, dioxano o análogos, y a una tem-
peratura hasta el punto de descomposición del material de
benzotiadiacina de partida. Para todos los fines prác-
ticos, la reducción se efectúa generalmente a temperatu-
ra ordinaria, aunque puede acelerarse aumentando la tem-
peratura hasta unos 150°C.

20 Aunque no es esencial realizar la reducción a
una presión determinada, por lo regular se practica a la
presión atmosférica; pero pueden emplearse presiones has-
ta 100 atmósferas para acelerarla.

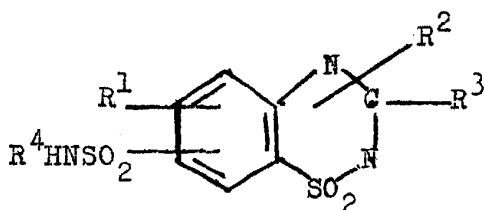
25 Después de reducir, la mezcla de reacción puede
tratarse de cualquiera de los modos usuales para separar
el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina del
catalizador y del disolvente. Un método práctico de se-
paración del dihidroderivado, que proporciona un excelen-
te modo de separar íntegramente el producto final, com-
prende calentar la mezcla de reacción a su punto de ebu-
30



llición y retirar el catalizador por filtración. Para que no quede nada del dihidroderivado en el filtro con el catalizador, el material sólido se puede lavar con uno de los disolventes ya mencionados, y se reúnen y concentran todos los filtrados para precipitar el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

El procedimiento del invento ha resultado especialmente útil para preparar 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazinas que contengan un sustituto sulfamílico ligado a la porción bencenoide del núcleo, y además uno o varios sustitutos tales como un halógeno, un radical halogenoide, o un radical alquilo, alcoxilo, nitro, amino o similar ligado a dicha porción bencenoide. Los substitutos se pueden fijar asimismo a las posiciones 2 ó 4, y a la posición 3 del núcleo de benzotiadiazina, sin estorbar el procedimiento de reducción del invento. Este procedimiento se puede realizar eficazmente con todos los compuestos antes mencionados, para saturar el doble enlace de la porción heterocíclica del compuesto de benzotiadiazina y obtener el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina que interesa.

Los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina preparados por el procedimiento de reducción de este invento, que contengan un sulfamilsustituto y al menos otro sustituto ligado a la porción bencenoide de la estructura, sirven, entre otros fines, como agentes diuréticos y/o saluréticos. Entre este grupo de compuestos, los que poseen un grado sobresaliente de actividad tienen la siguiente estructura general:



253842

donde R^1 representa un halógeno o halogenoide, como cloro, bromo, flúor; un trihalometilo, como trifluorometilo, triclorometilo y análogos; un radical alquilo ligero con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxilo ligero con 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo amino; R^2 , ligado al átomo de nitrógeno en posición 2 ó 4, es hidrógeno o un radical alquilo ligero con 1 a 5 átomos de carbono; R^3 , hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 11 átomos de carbono, y no sustituido o sustituido como un haloalquilo, por ejemplo, trifluorometilo, triclorometilo y sus análogos, o bien un radical fenilo o bencilo; y R^4 , hidrógeno o un radical alquilo ligero con 1 a 5 átomos de carbono, sustituido o no sustituido, que contenga, por ejemplo, un grupo hidroxilo ligado a uno de los carbonos de la cadena alquímica.

La estructura precedente ilustra un grupo de compuestos que pueden prepararse por el procedimiento de este invento, pero este procedimiento puede servir para reducir cualquier 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotriadiazina y obtener un 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotriadiazina.

El procedimiento de este invento se describe más ampliamente en los ejemplos que siguen. Debe entenderse, sin embargo, que los ejemplos tienen por objeto ilustrar los diversos compuestos que pueden prepararse por el pro-



cedimiento de este invento y las diversas condiciones en que la reducción es factible con éxito, pero sin limitar el invento a la preparación de los compuestos específicamente descritos ni a las condiciones particulares expuestas, pues solo es esencial el uso de rutenio como catalizador de la reducción para obtener grandes rendimientos del dihidrocompuesto que interesa.

EJEMPLO 1º

Se suspenden 3 g. de 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina en 100 ml. de metanol. Luego se añade 1,0 g. de un catalizador de rutenio al 5% sobre carbón vegetal, y la mezcla se reduce a temperatura ambiente y a una presión de 39 libras/pulgada cuadrada en la caldera. La cantidad teórica de hidrógeno para formar el 3,4-dihidroderivado se absorbe en un lapso aproximado de diez horas.

La mezcla de reacción se calienta luego hasta ebullición, y se filtra en caliente para retirar el catalizador. Este se lava con un poco de metanol, y el filtrado reunido se concentra a un volumen de unos 25 ml. por evaporación en baño de vapor. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separan cristales blancos, que se filtran, se lavan con agua y se secan en vacío a temperatura ambiente sobre pentóxido de fósforo durante la noche. El peso del 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina obtenido es de 1,26 g., p.fus. 268,5-270°C. La dilución de este filtrado con agua hasta un volumen aproximado de 125 ml. da un segundo lote de producto con el mismo punto de fusión y 1,22 g. de peso, lo cual compone un rendimiento conjunto de 83%. Mezclando



el producto con una muestra auténtica de 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina preparada por otro método, el punto de fusión no disminuye.

EJEMPLO 2º.

5 Una suspensión de 1,1-dióxido de 6-metil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina (5 g.) en 100 ml. de tetrahidrofurano se agita en atmósfera de hidrógeno, en presencia de 100 mg. de dióxido de rutenio, a presión atmosférica y 50°C, hasta que se absorbe la cantidad teórica
10 de hidrógeno requerida para saturar el doble enlace.

La mezcla de reducción se calienta luego hasta ebullición y se filtra en caliente para separar el catalizador. Este se lava con un poco de tetrahidrofurano, y el filtrado reunido se concentra hasta sequedad en vacío.
15 La recristalización del residuo en alcohol da 1,1-dióxido de 6-metil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina.

EJEMPLO 3º.

20 Se suspenden 3 g. de 4-alil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina en 100 ml. de dioxano. Luego se añade 1 g. de un catalizador de rutenio al 5% sobre aluminio, y la mezcla se reduce a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se absorban 2 equivalentes
25 moleculares de hidrógeno.

La mezcla de reducción se calienta hasta ebullición y se filtra en caliente para eliminar el catalizador. Este se lava con una pequeña cantidad de dioxano, y los filtrados reunidos se concentran hasta sequedad en vacío.

La recristalización del residuo en alcohol y
30 agua da 1,1-dióxido de 4-propil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,



4-benzotiadiacina.

253842

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

5 1) Procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina; que comprende reducir catalíticamente un 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina, en presencia de rutenio, para obtener el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina correspondiente.

10 2) Procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina; que comprende reducir catalíticamente un 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina en presencia de rutenio, sobre carbón vegetal, para obtener el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina correspondiente.

15 3) Procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina, que comprende reducir catalíticamente un 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina, en presencia de rutenio sobre carbón vegetal, para obtener el 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina correspondiente.

4) Procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina.

25 Esta memoria consta de ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 13 NOV. 1959

P. A.