

954767



PATENTE DE INVENCION

CIBA Case SU 181/A/1-4/Cont.2/3.

## Memoria Descriptiva

sobre:

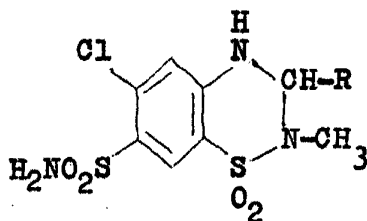
"Procedimiento para la obtención de derivados del  
1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina".

=====

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obten-  
ción de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina  
de la fórmula



- 2 -  
954767



donde R significa el resto isobutílico o clorometílico, y las sales del mismo, especialmente sales de metal alcalino, tal como sales sódicas o potásicas.

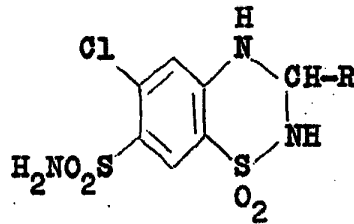
5. Los nuevos compuestos muestran un elevado efecto diurético y sodiurético y se han de emplear como medicamentos. Entre estos compuestos se destaca, por su eficacia especialmente elevada, especialmente el 1,1-dióxido de 2-metilo-3-isobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina, así como sus sales de metal alcalino.
10. Los nuevos compuestos se han de emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con sustancias vehículo farmacéuticas, sólidas o líquidas, orgánicas o inorgánicas, adecuadas para la aplicación enteral, por ejemplo oral,
15. o parental. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos,
20. goma, glicol propilénico, glicoles polialquilénicos y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado
25. estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o ahuecadores. También pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas, por ejemplo, medios hipotensivos,
30. tal como alcaloides de rauwolfia o veratrum, por



254767

- ejemplo reserpina, rescinamina, deserpidina, análogos de rauwolfia semi-sintéticos, por ejemplo siringopina, germina o protoveratrina, medios hipotensivos sintéticos, por ejemplo hidralacina, dihidralacina o bloqueadores de ganglios, tal como cloroisondamina.
- 5.

Los nuevos compuestos se obtienen, si un 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina de la fórmula



- donde el resto R tiene el significado arriba indicado, o una sal de metal alcalino del mismo, <sup>se</sup> reacciona con un éster reaccionable de metanol y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en sus compuestos libres y/o los compuestos libres obtenidos en sus sales. Preferentemente se emplean aquí los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina en forma de sus sales de metal alcalino, por ejemplo sales de litio, sodio o potasio, pudiéndose formar también estas sales en el transcurso de la reacción, efectuando por ejemplo la reacción con el éster reaccionable en presencia de un medio formador de sales de metal alcalino. Tales medios son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o hidruros o amidas de metal alcalino, o alcanolatos de
- 10.
- 15.
- 20.



954767-5

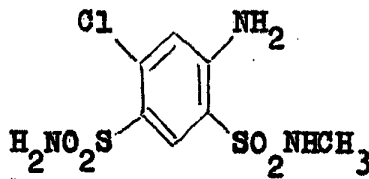
- metal alcalino, por ejemplo metanolato sódico o potásico o etanolato sódico o potásico. Como ésteres reaccionables del metanol sean mencionados preferentemente aquellos con ácidos minerales fuertes, por ejemplo con ácido clorhídrico,
5. ácido bromohidrogénico, ácido yodohidrogénico o ácido sulfúrico, o con ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, por ejemplo ácido toluolsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido 2-hidroxietanosulfónico. Preferentemente se emplea cloruro metílico, bromuro
10. metílico o yoduro metílico, sulfato dimetílico, sulfonato metilo-paratoluólico, sulfonato metilometánico, sulfonato metiloetánico o sulfonato metilo-2-hidroxi-etánico. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente, tal como agua, alcanoles bajos, por ejemplo,
15. metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, o butanol de terc. o mezclas/estos alcanoles bajos con agua. También se pueden emplear otros disolventes miscibles con agua tal como por ejemplo glicoles, por ejemplo éter dimetílico del glicol dietilénico, alcanones bajos, por ejemplo
20. acetona o cetona etilometílica, o formamida dimetílica. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura de ambiente, si es necesario se puede aumentar la temperatura para completar la reacción. Los productos finales deseados se aíslan de la mezcla de reacción, en caso dado
25. después de separar los compuestos 2-metilo-7-N-metilo-sulfamílicos, debido a las distintas solubilidades, según los métodos usuales. Los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina que en el presente procedimiento se emplean como material inicial, ya son conocidos o se
30. pueden obtener según métodos conocidos.

954767

-5 EN



Los nuevos compuestos se obtienen también si una anilina 2,4-disulfamílica de la fórmula



- se reacciona con un aldehído de la fórmula R - CHO donde R tiene el significado arriba indicado, o un polímero o derivado reaccionable del mismo, y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres y/o los compuestos libres obtenidos en sus sales. Preferentemente se efectúa la reacción con el aldehído en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo un ácido halogenohidrogénico, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromohidrogénico o ácido sulfúrico, si se desea en forma libre de agua. El aldehído de la fórmula R-CHO se puede emplear también en forma de uno de sus polímeros o derivados funcionales reaccionables, tal como de un acetal con alcoholes, por ejemplo 1,1-dimetoxi-3-metilo-butano, 1,1-dietoxi-3-metilo-butano, 1,1-dimetoxi-2-cloroetano, u otros derivados funcionales del dioxi-R-metano en que se basan éstos. La reacción se efectúa en primer lugar con cantidades aproximadamente equivalentes de los componentes de reacción. Mediante mayores cantidades de aldehído se reducen, en caso dado, los rendimientos por la formación de productos de condensación mayores. Si se emplea el aldehído en forma de uno
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.

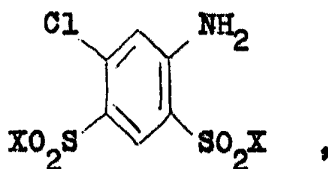


254767

ENE 1961

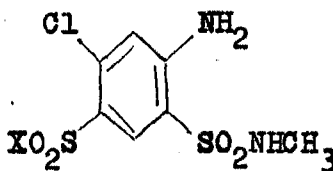
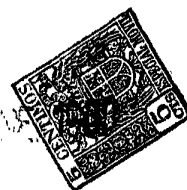
- de sus derivados reaccionables, entonces se efectúa la reacción preferentemente en presencia de un ácido, por ejemplo uno de los arriba mencionados. Pero también se puede trabajar con ausencia o presencia de un medio de condensación, por ejemplo de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, empleándose el aldehído preferentemente como tal. La reacción se puede efectuar en ausencia, o preferentemente en presencia de disolventes, tal como de un éter, por ejemplo p-dioxano o éter dimetílico de glicol dietilénico, de un alcohol, tal como metanol o etanol, de una formamida, por ejemplo formamida dimetílica, o mezclas acuosas de los mencionados disolventes con agua, a temperatura de ambiente o temperatura más elevada y a presión normal o aumentada, en presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de 2-(N-metilosulfamilo)-4-sulfamilo-5-clorcanilina, que se emplean como materiales iniciales, son nuevos y se pueden obtener si un halogenuro 2,4-disulfónico de anilina de la fórmula
- 20.



donde X está por átomo de halógeno, especialmente por cloro, se reacciona con un equivalente de aproximadamente 2 mol. de una amina de la fórmula  $\text{CH}_3\text{-NH}_2$  y los compuestos obtenidos de la fórmula

954767

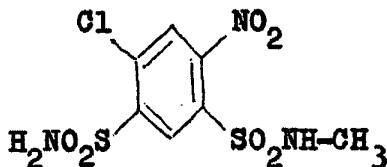


- se dejan reaccionar con amoníaco. El primer paso de esta reacción se puede efectuar en un disolvente, tal como un alcano halogenado, por ejemplo cloroformo o cloruro metilénico, o alcanona, por ejemplo acetona. Los halogenuros 4-sulfonílicos de anilina 2-metilosulfamílica
5. se pueden separar de las anilinas 2,4-disulfamílicas, en caso dado formadas, debido a la distinta solubilidad, en un disolvente determinado. Así se puede precipitar por ejemplo la 5-cloro-2,4-bis-(N-metilosulfamilo)-anilina
10. y separar por filtración, mientras que el halogenuro 4-sulfonílico de la 5-cloro-2-(N-metilosulfamilo)-anilina deseada se queda en el filtrado. Este último se reacciona entonces con amoníaco. Para ello se puede emplear amoníaco líquido que simultáneamente puede servir también como
15. disolvente, o el compuesto se disuelve con un disolvente orgánico, tal como acetona o, menos favorablemente, en agua, y se reacciona con una solución acuosa concentrada de amoníaco. Aquí se puede efectuar también la separación del compuesto mono-N-metilosulfamílico del compuesto bis-(N-metilo-sulfamílico), eventualmente formado,
20. después de la reacción con amoníaco.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que un nitrobenzol de la fórmula

954767

-5 ENE



- se reacciona con un aldehído de la fórmula R-CHO, donde R tiene el significado arriba indicado y se reduce. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente, especialmente de un disolvente miscible con agua, tal como de un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, de un éter, por ejemplo éter dimetílico de glicol etilénico, tetrahidrofurano, de una formamida, tal como la formamida misma o formamida N,N-dietílica, de un alcanona, tal como acetona o mezclas, especialmente mezclas acuosas con los disolventes mencionados.
- 5.
- 10.
- El aldehído de la fórmula R-CHO se puede emplear como tal o como un medio cededor de este aldehído, por ejemplo como polímero o como derivados funcional reaccionable, tal como un acetal con un alcohol, por ejemplo
- 15.
- 20.
- 25.

254767



mente en cantidades aproximadamente equivalentes. Para completar la reacción se puede emplear también un exceso en aldehído.

- La reducción se efectúa preferentemente mediante
5. tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado. Como catalizador entra aquí en consideración un metal del 8º grupo del sistema periódico, tal como níquel por ejemplo Raney-níquel, o uno de los otros catalizadores de metal equivalentes. Aquí tan solo se ha de prestar atención a
  10. que no se disocie ninguno de los demás grupos tal como el cloro aromáticamente ligado. La reacción se efectúa preferentemente bajo presión atmosférica, si es necesario, también a presiones más elevadas, Asimismo se pueden emplear pequeñas cantidades de reactores alcalinos, tal
  15. como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, agregándose sin embargo el aldehído preferentemente como tal. La reacción se puede efectuar a temperatura de ambiente o también a temperatura más elevada. La reducción se puede efectuar también quí-
  20. micamente, por ejemplo por un metal en presencia de un ácido, tal como por ejemplo cinc, estaño o hierro, en presencia de un ácido, especialmente de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhidrogénico o ácido sulfúrico. Según las condiciones escogidas y los metales
  25. seleccionados se puede efectuar la reacción enfriando o calentando.

- El material inicial empleado en este procedimiento se obtiene si 2,4-dihalógeno-5-cloro-nitrobenzol se reacciona con un mercaptano de la fórmula  $R_1-SH$ , donde  $R_1$
30. representa un resto hidrocarburo alifático o aralifático,



954767

- por ejemplo metilo, etilo o especialmente bencilo, o un halogenuro de la fórmula  $R_1$ -Hal en presencia de tiourea, los 2,4-Di- $R_1$ -mercapto-5-cloronitrobenzoles obtenidos se oxidan a los ácidos 2,4-sulfónicos, por ejemplo con
5. peróxido de hidrógeno, y con un medio de halogenización, por ejemplo pentacloruro de fósforo, se transforma en los halogenuros 5-cloro-nitrobenzol-2,4-disulfónicos. Si los 2,4- $R_1$ -mercapto-5-cloro-nitrofenoles se oxidan con un halógeno o en presencia de un halógeno, se obtienen
10. directamente los disulfohalogenuros. Estos últimos se pueden transformar entonces por tratamiento con amina metélica y amoníaco en los compuestos di-sulfamílicos.

- Según las condiciones de reacción se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus
15. sales. Las sales metálicas obtenidas se pueden, por ejemplo por reacción con agentes ácidos acuosos, tales como ácido mineral, por ejemplo ácido halogenohidrogénico, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, transformar en los compuestos libres. Estos a su vez se pueden
20. transformar en las sales metálicas, tal como sales de metal alcalino, mediante tratamiento por ejemplo con un hidróxido de metal, tal como hidróxido sódico o potásico, en un disolvente, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, o en agua y ulterior evaporación del disolvente,
25. Aquí se pueden formar las mono- o polisales,

- La invención se refiere especialmente a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de aquellos materiales iniciales y se procede de manera que se obtengan los compuestos mencionados al
30. principio como especialmente valiosos.

954767



La invención se refiere también a las formas de ejecución del procedimiento en las que se parte de los compuestos que en cualquier etapa del procedimiento se obtienen como productos intermedios y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o en los cuales un material inicial se forma bajo las condiciones de reacción.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

10. EJEMPLO 1.

A una solución de 1,9 g de 5-cloro-2-(N-metilo-sulfamilo)-4-sulfamilo-anilina en 50 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol dietilénico se agregan 0,37 g de aldehído cloroacético y 0,25 cm<sup>3</sup> de éter etílico del ácido acético saturado con ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 80-90°; se evapora después hasta secar y al residuo se le agrega agua. Se filtran los cristales obtenidos y se recristalizan una vez de agua y una vez de etanol acuoso (al 50 %). El 1,1-dióxido de 2-metilo-3-clorometilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina obtenida funde a 208-210°.

Si en lugar de 0,37 g de aldehído cloroacético se emplean 0,59 g de 1,1-dimetoxi-2-cloroetano, se obtiene un compuesto igual. Si los 0,37 g de aldehído cloroacético se sustituyen por 0,4 g de aldehído isovalérico se obtiene el 1,1-dióxido de 2-metilo-3-isobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del P.F. 241-244°.

El material inicial empleado en este ejemplo se puede obtener como sigue:

30. A una solución de 17,7 g de cloruro 5-cloro-

954767



- anilina-2,4-disulfónico en 250 cm<sup>3</sup> de cloroformo se agregan a 3,1 g de amina metílica (como solución acuosa al 25%). La mezcla de reacción se agita durante 1½ horas a temperatura de ambiente, las partes sólidas se filtran, que principalmente se componen de 5-cloro-2,4-bis-(N-metilo-sulfamilo)-anilina, el filtrado se evapora hasta secar, se agrega hexano y se filtra el cloruro 5-cloro-2-(N-metilo-sulfamilo)-anilina-4-sulfónico. Este se recristaliza de una mezcla de éster etílico del ácido acético y hexano y funde a 158-162°.
- 5.
- 10.

- A 25 cm<sup>3</sup> de amoníaco líquido se agregan 3,6 g de cloruro de 5-cloro-2-(N-metilosulfamilo)-anilina-4-sulfónico, la mezcla de reacción se deja reposar hasta que el amoníaco se haya evaporado, el residuo se vierte en agua se separa la precipitación cristalina por filtrado y se recristaliza de etanol acuoso (al 50 %). La 5-cloro-2-(N-metilosulfamilo)-4-sulfamilo-anilina funde a 175-180°.
- 15.

EJEMPLO 2.

- 10,6 g de 1,1-dióxido de 6-cloro-3-isobutilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina se disuelven en 66 cm<sup>3</sup> de solución de hidróxido sódico acuoso 1-n y 120 cm<sup>3</sup> de agua. La solución se enfría a 10°, se agregan lentamente 3,85 g de sulfato dimetílico y la mezcla se agita durante 1 hora a 10° y durante otra hora a temperatura de ambiente. La precipitación se filtra y se la desecha. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico, la precipitación se disuelve en 300 cm<sup>3</sup> de etanol hirviendo acuoso (al 50%) y se enfría. La precipitación se filtra y se recristaliza de etanol acuoso al 50%. El 1,1-dióxido de 2-metilo-3-isobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-
- 20.
- 25.
- 30.

954767



1,2,4-benzotiadiacina se obtiene por extracción de la precipitación obtenida con poco etanol y evaporación del disolvente. P.F. 241-244<sup>o</sup>.

5. El material inicial empleado en este ejemplo se obtiene como sigue:

Se dejan reaccionar 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol dietilénico con 0,9 g de aldehído isovalérico en presencia de 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico del ácido acético a 80-90<sup>o</sup>, se concentra por evaporación a presión reducida, se precipita con agua un producto aceitoso, se decanta y al aceite restante se le agrega etanol. El 1,1-dióxido de 3-isobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina cristaliza y funde, después de recrystalizar de formamida dimetílica y agua, a 241-245<sup>o</sup>.

EJEMPLO 3.

A una mezcla de 13,8 g de 1,1-dióxido de 3-clorometilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina en 50 cm<sup>3</sup> de agua, que contiene 2 g de hidróxido sódico, se agregan 150 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla se agita hasta la solución total, se enfría a 10-20<sup>o</sup> y agitando se agregan a esta temperatura 6 g de sulfato dimetílico. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura de ambiente, la precipitación cristalina se filtra, se lava con agua y se recrystaliza de una mezcla de metanol y agua. Se obtiene así el 1,1-dióxido de 6-cloro-3-clorometilo-2-metilo-7-(N-metilo-sulfamilo)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina del P.F. 228-230<sup>o</sup>. Del filtrado se puede obtener una segunda parte cristalina que se recrystaliza de una mezcla de etanol-agua. El

254767<sup>-5</sup> EN



1,1-dióxido de 2-metilo-3-clorometilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina así obtenida funde a 208-210<sup>o</sup>.

5. El material inicial empleado en este ejemplo se obtiene como sigue:

Una mezcla de 3,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 1,53 g de acetal dietílico de aldehído clorcacético y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de clorohidrógeno en éster etílico del ácido acético y 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol dietilénico se calienta durante 1 hora a 80-90<sup>o</sup> y después se concentra por evaporación bajo presión reducida. Se agregan agua y éter al residuo, que lentamente cristaliza. El 1,1-dióxido de 3-clorometilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina se recrystaliza de etanol acuoso y funde a 235<sup>o</sup> bajo descomposición.

15.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas patentes presentadas en Norteamérica con fecha 12 de enero de 1959, n<sup>o</sup> 786.062, y 16 de octubre de 1959, n<sup>o</sup> 846.779, acogien-

20.

25. dose por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

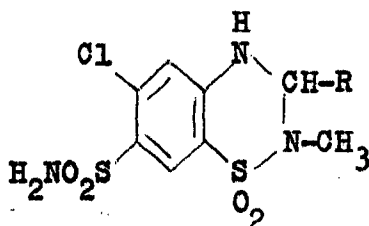
30. "Procedimiento para la obtención de derivados del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina"; carac-

954767

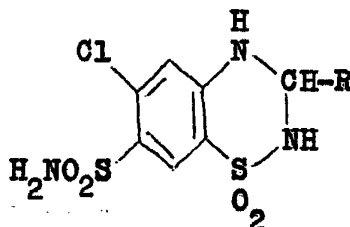


terizándose por lo siguiente:

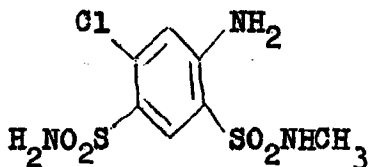
1º- Procedimiento para la obtención de derivados del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, de la fórmula



5. donde R significa el resto isobutílico o clorometílico, y sales del mismo, caracterizado porque un 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de la fórmula



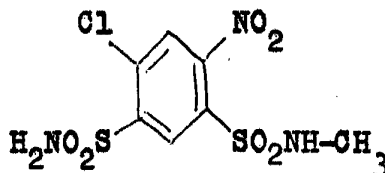
10. donde el resto R tiene el significado arriba mencionado, o una sal metálica del mismo, se reacciona con un éster reaccionable de metanol o una 2,4-disulfamilo-anilina de la fórmula



954767



se reacciona con un aldehido de la fórmula R-CHO o un nitrobenzol de la fórmula



5. se reacciona con un aldehido de la fórmula R-CHO, donde R tiene el significado arriba indicado y se reduce y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres y los compuestos libres obtenidos en sus sales.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como éster reaccionable de metanol se emplea sulfato dimetílico.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el aldehido de la fórmula R-CHO se emplea en forma de polímero o un derivado reaccionable del mismo.

15. 4ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -5 ENE 1960  
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GÓMEZ ACEBU Y MORA  
P. P.