



77 - 654

255845

## *Memoria Descriptiva*

*para*

una patente de INVENCIÓN, por veinte años,

*a favor de*

CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára RT.

-sociedad húngara-

*residente en*

Budapest IV - Hungría-

1 - 3, Tó utca

*por:*

- Procedimiento para la preparación de compuestos  
utilizables terapéuticamente. -

### Prioridad/

Sol.pte. húngara KO-1366 del día 17 Febrero 1959.

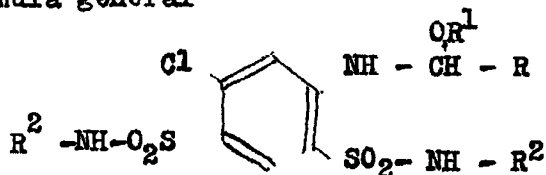
Sol. pte.húngara KO-1367 del día 19 Febrero 1959.

### Inventores/

Don Rezső KÜnig }  
Don Zoltán FÜldi } - nacionalidad húngara-

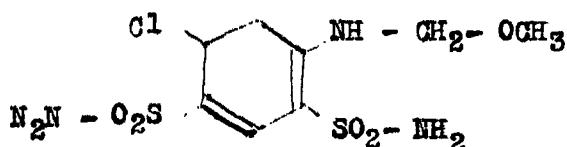


Hemos descubierto que los nuevos compuestos de la fórmula general



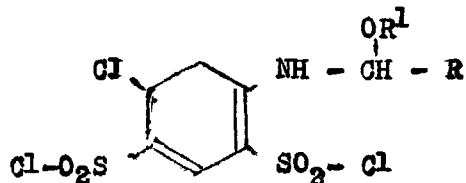
5 en que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, R y R<sup>2</sup> representan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, constituyen excelentes productos farmacéuticos que pueden emplearse por ejemplo como diuréticos en aplicación peroral, ofreciendo también algunos representantes un efecto hipotensivo. El representante preferido de estos compuestos tiene la fórmula

10



Estos compuestos se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

15



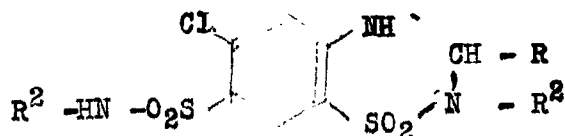
20

con amoníaco representando en la fórmula R y R<sup>1</sup> un grupo alquilo. Ofrece ventajas realizar la reacción en un medio como etanol o acetona. La temperatura de la reacción puede variar en alto grado; para comenzar la reacción se han comprobado como preferibles temperaturas de unos 0° C ó la temperatura del local, y finalmente al elevar la temperatura a unos 80° C para completar la reacción.



Otra forma preferida del procedimiento consiste en hacer reaccionar cloruro del ácido 3-cloro-N-metoximetil-anilina-4,6-disulfónico con amoniaco líquido anhidro. En este caso la temperatura de reacción es la del punto de ebullición del amoniaco o incluso inferior.

Si se quiere, los productos del presente procedimiento pueden además tratarse con compuestos que cedan protones, De este modo tiene lugar una ciclización y se forman compuestos de la fórmula



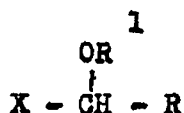
en que N representa hidrógeno o un grupo alquilo, R<sup>2</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo. Algunos de estos compuestos de dióxido de benzo-dihidro-tiadiazina pueden utilizarse como diuréticos administrados por vía peroral y alguno manifiesta también acción hipotensiva. Pueden también emplearse como productos intermedios para la preparación de otros productos farmacéuticos.

En una forma preferida para la fase de la ciclización la 1-( $\alpha$ -alcoxi-alquilamino)-benzeno-3-cloro-4,6-disulfonilamida se somete a la acción de agua, preferentemente a una temperatura de 80 a 100° C. Por ejemplo, se calienta con agua la 3-cloro-1-(metoxi-metil)-amino-benzeno-4,6-disulfonilamida. Como compuestos que cedan protones pueden también



emplearse ácidos en vez de agua, por ejemplo ácido clorhídrico gaseoso.

Los cloruros del ácido sulfónico que sirven de ma-  
teriales de partida para el procedimiento, son compuestos nue-  
vos desconocidos hasta ahora en la literatura química. Se pre-  
paran haciendo reaccionar cloruros del ácido 1-amino-3-cloro-  
4,6-benzeno-disulfónico con un éter <sup>1</sup> -halógeno. La fórmula  
general de los éteres <sup>1</sup> -halógenos es la siguiente:



en que X representa un átomo de halógeno y R <sup>1</sup> y R tienen el  
mismo significado que antes. Es preferible emplear éteres <sup>1</sup> -  
cloro, por ejemplo éter ( <sup>1</sup> -cloro-etil)-metílico, éter( <sup>1</sup> -  
cloro-etil)-etílico, etc. Resulta especialmente ventajoso em-  
plear un éter cloro-metil-alquílico, por ejemplo éter mono-  
cloro-metil-metílico, éter mono-clorometil butílico, etc.

Conviene realizar esta reacción a la temperatura  
del local en acetona como medio. La mezcla de reacción pueda  
trabajarse siguiendo los métodos ordinarios. Si el producto de  
reacción se separa cristalizado de la mezcla de la misma reac-  
ción, se le puede obtener por filtración y cuando no se presen-  
ta cristalización, es preferible eliminar el disolvente al va-  
cío. Sin embargo, los métodos antes mencionados pueden aplicar-  
se en la combinación que se quiera.

Con preferencia las tres fases de la reacción se



1-3-4-5

llevan a cabo sin aislar los productos intermedios, del modo siguientes:

5 Por ejemplo, el cloruro 3-cloro-anilina-4,6-disulfónico se somete a la acción de éter monocloro-dimetílico y el derivado N-metoxi-metílico resultante se hace reaccionar, sin aislarlo, con un exceso de amoníaco en alcohol o con un exceso de amoníaco líquido, se elimina el medio y el residuo se somete a la acción de agua, preferentemente agua acidificada.

10 Otros detalles del procedimiento se indicarán en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1º.

15 A 9,75 g de cloruro del ácido 3-cloro-anilina-4,6-disulfónico se agregan 6 ml de acetona seca y 3 ml de éter monoclorodimetílico. Al momento que se efectúa la disolución se inicia la cristalización. La mezcla de reacción se abandona durante la noche. La pulpa cristalina espesa se seca a presión reducida. Quedan unos 11 g de cristales. Estos cristales se trituran con 9 ml de cloroformo enfriado con hielo,  
20 se filtran por aspiración y se lavan con cloroformo. Se obtienen 10,1 g del derivado, N-(metoximetílico) del cloruro del ácido 3-cloro-anilina-4,6-disulfónico, que en este estado de pureza funde a unos 154º C con descomposición. Este producto es prácticamente puro. En lugar de triturar con cloroformo pueden  
25 utilizarse de modo análogo otros disolventes, por ejemplo ben-



55845

5 zeno, aunque no siempre es necesario el tratamiento con tales disolventes. Para la purificación se puede cristalizar 1 gramo del producto en 12 ml de benceno anhidro. El producto así obtenido funde a 165° C (descomposición). El contenido hallado de cloro (Carius) fué de 29,03 % y 29,15 %, (siendo el contenido teórico de 28,95 %).

10 1,85 g de cloruro de 3-cloro-N-(metoximetil)-anilina-4,6-disulfo (p.f. 165°) se incorporarán agitando a 12,5 ml de amoníaco alcohólico de 3,35 N abs., enfriado con hielo. Se continua la agitación hasta que desaparece el color amarillo de la mezcla de reacción. Esta mezcla de reacción se hierve luego durante una hora con reflujo y luego el alcohol se elimina al vacío. Se agregan al residuo 10 ml de acetona, se separa por filtración el cloruro amónico no disuelto, se  
15 lava luego con acetona y los filtrados reunidos se evaporan a sequedad al vacío. Sobre el residuo se vierten 5 ml de metanol anhidro, después de lo cual generalmente se inicia la cristalización. Se agregan luego 5 ml de agua y después de reposar la masa cristalina obtenida, se separa por filtración y se lava con alcohol al 50 %. Después de secar se obtiene 1 g de  
20 3-cloro-N-(metoximetil)-anilina-4,6-disulfonamida en forma de cristales blancos como la nieve, que funden a unos 170° con descomposición. El contenido metoxi del producto obtenido es de 9,4 %, perfectamente conforme con el teórico.

25

Por reposo se separan cristalinicos de las aguas



255845

madres 0,2 g del anterior producto.

1 g del producto se disuelve en 43 ml de hidróxido sódico N 0,1 enfriado con hielo y se acidifica con ácido acético, obteniendo así el producto de esta disolución.

5 Se vierten 3 ml de acetona seca sobre 1 g del producto y se hace pasar por el mismo ácido clorhídrico, se diluye luego poco a poco con 14 ml de éter, formándose 0,8 g de un producto cristalino blanco que en este estado funde a 253-255° C y es idéntico al dióxido 6-cloro-7-sulfonamido-  
10 benzo-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1.

El producto de este ejemplo tiene, administrado por la boca, un excelente efecto diurético y también hipotensivo.

2ª/.

15 3,7 g de cloruro del ácido 3-cloro-N-metixometil-anilina-4,6-disulfónico (p.f. 162° C) se agregan, agitando y enfriando, en 7 porciones, a 30 ml de amoníaco líquido enfriado con anhídrido carbónico sólido. El cloruro del ácido se disuelve con color amarillo, color que desaparece rápidamente.  
20 Después de acabar la adición se evapora el amoníaco en exceso. El residuo parcialmente cristalino y parcialmente amorfo se somete al vacío a 30° C. El peso del residuo es de 4,4 g. Agregando 15 ml de agua se precipita un producto que al principio es viscoso y que se desintegra por molturación en un polvo  
25 blanco después de agregar unas pocas gotas de ácido acético.



5 Se enfría en agua de hielo durante próximamente una hora, se vierte luego sobre un filtro de aspiración y se lava con 2 x 1 ml de agua. Secando a 10 mm, de presión sobre  $P_2O_5$ , se obtiene un producto con blancura de nieve (amida del ácido 3-cloro-N-metoximetil-anilina-4,6-disulfónico) que en este estado funde a  $166^{\circ} C$  con descomposición.

De las aguas madres acuosas pueden obtenerse más cantidades del producto cristalino.

10 La acción diurética observada en ratas blancas se indica en el siguiente cuadro:

(Véase en la hoja si -  
guiente cuadro).....



Dosis administradas per - oralmente  en miligramos por kg de peso del cuerpo	Aumento (en relación con el animal de control) de orina excretada durante cinco horas  en mililitros por kg de peso del cuerpo	Aumento (en relación con los animales de control) de ion cloruro excretado durante cinco horas  en miligramos por kg de peso del cuerpo
5  0,2 0,5 1,0 2,0	4 á 5 12 18 23	23 41 54 67

15

3<sup>a</sup>.-

20

25

A 19,5 g de cloruro del ácido 3-cloro-anilina-4,6-disulfónico se agregan 12 ml, de acetona anhidra y 5,4 ml de éter monocloro-dimetílico recién destilado, mientras se enfría con hielo y se agita a la temperatura del local energíca - mente. La mezcla de reacción se disuelve pronto. Por inocula - ción se inicia la cristalización. La mezcla se mantiene duran - te dos horas a la temperatura del local y luego se enfría en una mezcla refrigerante. Los cristales se cohan sobre un fil - tro de succión y se lavan con porciones de 3 x 3 ml y 3 x 2 ml de acetona anhidra, enfiada de antemano en una mezcla refri - gerante. Secando al vacío a 40° C se obtienen 18,1 g del deri -



vado N-metoxi-metilico del cloruro del ácido 3-cloro-anilina-4,6-disulfónico en forma de cristales blancos que en este estado de pureza funden a 162° C con descomposición. Evaporando las aguas madres acetónicas pueden obtenerse otras cantidades del producto.

1,85 g del cloruro del ácido 3-cloro-N-metoximetil-anilina-4,6-disulfónico (p.f. 165° C) se disuelven en 12,5 ml de amoníaco alcohólico anhidro, N 3,55 mientras se enfría con hielo. A continuación se hierve con reflujo y luego la mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío. Se vierten 12 ml de agua sobre el residuo que permanece en estado amorfo y que es la mezcla de amida del ácido 3-cloro-N-metoximetil-anilina-4,6-disulfónico y de cloruro amónico. Se forma un precipitado oleoso. Toda la mezcla se mantiene en baño de agua caliente con reflujo, después de lo cual se forma transitoriamente una disolución. Pronto se inicia la cristalización. Se mantiene durante una hora en un baño de agua caliente y luego se hierve durante otros 15 minutos sobre una tela de alambre. Luego se enfría, los cristales se echan sobre un filtro de succión y se lavan con agua hasta la eliminación del halógeno. Después de secar se obtienen 1,2 g de 6-cloro-7-sulfonamido-benzo-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dioxido en forma de cristales blancos como la nieve que en este estado funden a 257° C. Por reposo se separa de las aguas madres un 0,1 g cristalino del producto.



4a./

5 ml de acetona seca y luego 1,2 ml de éter (3-cloroetil)-metílico se agregan a 2,9 g de amida del ácido 3-cloro-anilina-4,6-disulfónico. Se agita enérgicamente mientras se enfría suavemente. Se forma una disolución, de la que después de unos 20 minutos se separan cristales y la mezcla de reacción se convierte poco a poco en una pulpa viscosa. Después de reposar durante 1,5 horas a la temperatura del local, se filtra sobre un filtro de succión, se lavan los cristales abundantemente con éter, y se secan en un desecador, obteniéndose 2,7 g de 3-metil-6-cloro-7-sulfonamido-benzo-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido, que funde a unos 248° C con descomposición.

5a./

1 gramo de amida del ácido 3-cloro-N-metoximetil-anilina-4,6-disulfónico (el producto del ejemplo 2°) se hierve durante 1,5 horas con reflujo. Luego se elimina la ligera alcalinidad con unas pocas gotas de ácido acético cristalizante y se continua la ebullición durante otra media hora. La mezcla de reacción que siempre contiene cristales, se enfría y el producto que cristaliza en plaquitas exagonales, se coloca sobre un filtro de succión, se lava con 2 x 1 ml de agua y luego se seca. Se obtienen 0,9 g de 6-cloro-7-sulfonamido-benzo-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dióxido que forma cristales blancos como la nieve y que funden a 256° C.

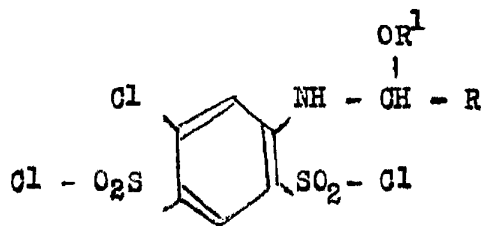


055245

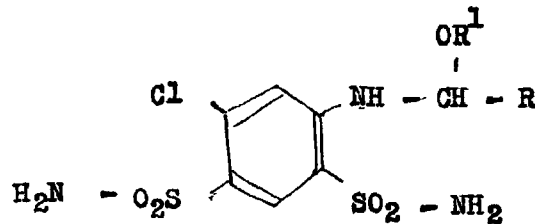
N O T A

Este registro consta de las siguientes reivindicaciones:

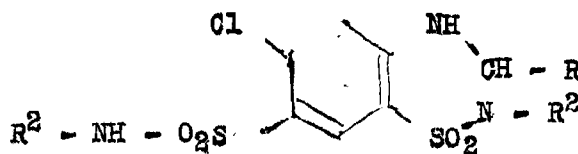
5 1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos utilizables terapéuticamente, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar compuestos de la fórmula general



10 en que R es hidrógeno o un grupo alquílico inferior y R<sup>1</sup> es un grupo alquílico inferior, con amoníaco, con lo que se obtienen compuestos de la fórmula



15 y, si se quiere, sometiendo estos compuestos a la actuación de compuestos que ceden protones, con lo que se obtienen compuestos de la fórmula general





255645

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar un cloruro del ácido 1-(metoximetil)-amino-3-cloro-benceno-4,6-disulfónico con amoníaco y el someter, si se quiere, la 1-(metoximetil)-amino-3-cloro-benceno-4,6-disulfonilamida así obtenida a la acción de compuestos que cedan protones, gracias a lo cual se obtiene 6-cloro-7-sulfonamido-benceno-3,4-dihidro-1,2,4-tiadiazina-1,1-dioxido.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la fase de reaccionar con amoníaco se realiza en un disolvente orgánico, preferentemente etanol o acetona como medio.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la fase de aminólisis se realiza con amoníaco líquido.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado por someter la 3-cloro-1-(metoximetil)-alquilaminobenceno-4,6-disulfonilamida a la acción de agua, preferentemente a 80-100<sup>o</sup> C.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 5<sup>a</sup>, caracterizado porque comprende el calentar con agua acidificada la 3-cloro-1-(metoximetil)-amino-benceno-4,6-disulfonilamida.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1<sup>a</sup> á 6<sup>a</sup>, caracterizado porque comprende el hacer reac -



255845

cionar el cloruro 3-cloro-N-metoxi-metil-anilina-4,6-disulfónico con un exceso de amoníaco alcohólico o líquido y someter el producto así obtenido, sin aislarlo, a la acción de agua acidificada.

5                   8ª.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1ª, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar el cloruro 3-cloro-anilina-4,6-disulfonílico con éter monocloro-dimetílico, el tratar el derivado N-metoximetílico así obtenido, sin aislarlo, con un exceso de amoníaco alcohólico o de amoníaco líquido, eliminar el medio de reacción y someter el residuo a la acción de agua, preferentemente de agua acidificada.

10                   9ª.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1ª, caracterizado porque comprende el empleo de ácido clorhídrico gaseoso como compuesto que cede protones.

15                   10ª.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1ª, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar el cloruro 3-cloro-anilina-4,6-disulfonílico con un éter de halógeno, por ejemplo éter cloro-etil-alquílico o éter monocloro-dimetílico.

20                   11ª.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 10ª, caracterizado porque comprende el efectuar la reacción en acetona, como disolvente.

                  12ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos utilizables terapéuticamente.

25                   Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

- 15 -



255345

La cual consta de 15 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Febrero 1960.