

P- 21.005

A-52650  
Case 18153 LH (LJR)



266396

266396

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 7 de Abril de 1961, con el nº 266.396

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,  
establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados  
Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR BENZOTRIAZINAS HALOGENADAS"

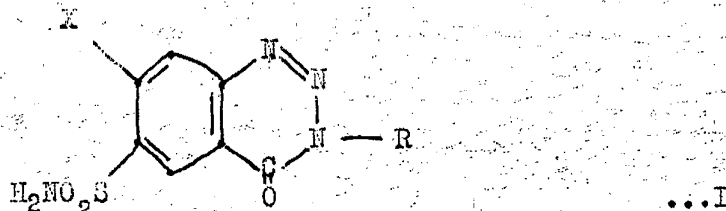
Este invento se refiere a nuevos compuestos orgá-  
nicos. Más en particular se refiere a 7-halo-6-sulfamyl-1,2,3-  
benzotriazin-4-(3H)onas y a métodos de preparación de las mis-  
mas.

5 anteriormente, se han descrito 1,2,3-benzotriazin-  
(3H)-4-onas 3-sustituídas (Van Heyninga, J. Am. Chem. Soc.  
77, 6562 (1955). Los compuestos anteriores, sin embargo, no  
tienen sustituyentes en la parte bencénica del núcleo de ben-  
zotriazina y, por otra parte, no tienen las propiedades fisio-  
lógicas que poseen los compuestos presentes.

266396



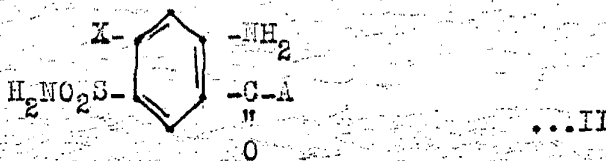
Los nuevos compuestos del presente invento pueden ilustrarse mediante la fórmula general siguiente:



10 en la que X es un halógeno o radical trifluorometilo y R es un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, ar-alcoholo inferior, amino di-alcoholo inferior aminoalcoholo ó α-alcoholo inferior bencilidenamino, y sales de los mismos.

15 De acuerdo con este invento, se consigue un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que comprende:

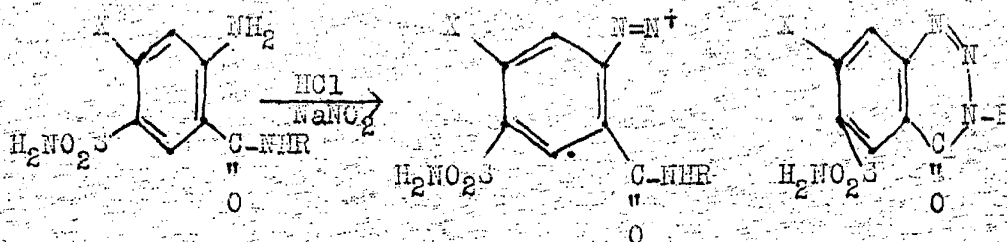
(a) diazotar un derivado del ácido antranílico, de la fórmula:



25 en la que A es el grupo -NHR, o es un grupo que sea convertible en -NHR, y R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior o ar-alcoholo inferior, amino, di-alcoholo inferior aminoalcoholo ó α-alcoholo inferior bencilidenamino, y X tiene el significado definido anteriormente, formando un derivado de diazonio intermedio, de la fórmula:

30





en la que X y R se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo, generalmente, diazotando una 4-halo-5-sulfamyl- ó 4-trifluorometil-5-sulfamyl-antranilamida en condiciones acuosas, ligeramente ácidas, mediante la adición de una solución acuosa de un nitrito de un metal alcalino. Esta adición se lleva a cabo, generalmente, a una temperatura en el intervalo desde unos  $-5^{\circ}$  a  $15^{\circ}\text{C}$ , durante un período de tiempo que oscila desde unos minutos a una hora o más. Puede ser conveniente, a veces, agitar durante un período adicional después de la adición, para permitir que la reacción sea completa. La diazotación se efectúa por medio de ácido nitroso bien añadido como tal o preparado in situ. Ordinariamente, el producto insoluble precipita de la solución y puede obtenerse por filtración.

25 Una variación del método de este invento se indica en el ejemplo VI, a continuación. Aquí se diazota el éster metílico del ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico y se añade después bencilamina a la mezcla de reacción, formando la 3-bencil-7-cloro-6-sulfamyl-1,2,3-benzotriazina-(3H)-4-ona desecada.

30 Los ácidos 4-halo-5-sulfamylantranílicos son compuestos conocidos. La preparación de ácidos 4-halo- ó trifluorometil-5-sulfamylantranílicos sustituidos, en los que R de la fórmula general tiene diferentes sustituyentes, se descri-

266396



be aquí en los ejemplos.

Los compuestos del presente invento poseen actividad como diuréticos. Por ejemplo, el compuesto 6-sulfamilo-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona tiene una actividad mayor que la del 1,1-dioxido de 6-cloro-7-sulfamilo-2(H)-1,2,4-benzotriodiazina. Este último es un diurético bien conocido y extensamente utilizado. Los diuréticos se utilizan para eliminar agua en los tejidos originada, a menudo, por un estado cardíaco. Se utilizan, asimismo, para aliviar la tensión premenstrual y períodos análogos de tensión. Los diuréticos ayudan frecuentemente, a rebajar la tensión sanguínea en una cierta extensión cuando se halla presente la hipertensión, junto con edema.

Los compuestos presentes pueden administrarse en forma de tabletas, píldoras, cápsulas u otras formas farmacéuticas, cuando se formen composiciones con cargas apropiadas, excipientes, diluyentes y similares.

Los ejemplos que siguen describen la preparación de compuestos representativos del presente invento. Las partes son en peso, a menos que se indique otra cosa.

#### EJEMPLO I

Una mezcla de 1,3 g. (0,0052 moles) de ácido 4-cloro-5-sulfamiloantranílico, 10 ml. de metanol reactivo y 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado se calientan a la temperatura de reflujo durante 18 horas. El metanol se evapora a presión reducida y el residuo se vierte en 50 ml. de agua helada. La mezcla se alcaliniza con bicarbonato sódico y el precipitado blanco se separa por filtración. Pesa 1,30 g. (93%) del ester deseado, punto de fusión 225-230°C. La recristalización de

26 63 96



una muestra de 200 mg. tres veces de etanol produce 100 mg. del producto analítico, 4-cloro-5-sulfamylantranilato de metilo, punto de fusión 223-227°C.

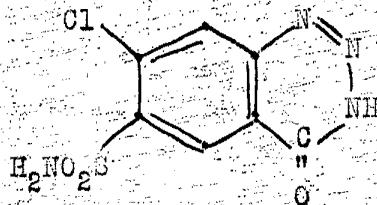
Una solución de 0,20 g (0,00076 moles) de 4-cloro-5-sulfamylantranilato de metilo en 2 ml. de metanol se trata con 10 ml. de hidróxido amónico, se tapa y se deja estar durante 72 horas a temperatura ambiente. La solución se evapora a sequedad reducida y el residuo se tritura con 2 ml. de bicarbonato sódico al 5%. El precipitado insoluble se separa por filtración y se lava con agua fría, dando 0,12 g (63,2%) de la amida deseada, punto de fusión 260-268°C (desc. ef.). Una muestra recristalizada una vez de etanol funde a 272-274°C (desc. ef.). El espectro I.R. de este compuesto es idéntico al de una muestra auténtica. La acidificación del lavado de bicarbonato con ácido clorhídrico concentrado produce 50 mg. (25%) de ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico, punto de fusión 255-257°C (desc. ef.).

Una suspensión agitada de 2,5 g. (0,010 moles) de 4-cloro-5-sulfamylantranilamida, en 5 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 30 ml. de agua, se enfría a 5°C y se añade gradualmente durante 10 minutos una solución de 1,0 g. (0,015 moles) de nitrito sódico en 20 ml. de agua. La mezcla de reacción se aclara dando un líquido de color paja y pronto empieza a aparecer un precipitado. En este momento, la mezcla de reacción se alcaliniza con hidróxido sódico 10 N y, a continuación, se vuelve a acidular inmediatamente al papel rojo congo con ácido clorhídrico concentrado. La temperatura de reacción durante todas estas operaciones se mantiene entre 5-10°C. El precipitado sólido se separa por filtración, se lava con una cantidad mínima de agua helada y, a



266396

5 continuación, se seca al aire; pesa 2,5 g. (96%). Una muestra de 0,50 g. del material anterior, recristalizada de 90 ml. de agua hirviente, produce 0,28 g (56%) de 7-cloro-6-sulfamilo-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, sólido blanco cristalino que funde a 270-272°C (desc.). Este compuesto es muy activo como diurético y tiene la fórmula estructural:



EJEMPLO II

15 A una solución enriquecida con hielo dá 10 ml (50% en volumen) de etilamina acuosa (0,076 moles) y 1 ml de metanol, se le añaden 1,32 g (0,00500 moles) de 4-cloro-5-sulfamylantranilato de metilo y el matraz de reacción tapado se deja estar a temperatura ambiente durante 90 horas. La solución transparente se evapora a presión reducida dando un sólido blanco. Este se tritura con 25 ml. de solución de bicarbonato sódico al 5% y el material insoluble se separa por filtración, se lava con una cantidad mínima de agua fría y se seca al aire; pesa 1,0 g (73%); punto de fusión 207-211°. El filtrado y los lavados combinados producen por acidificación con ácido clorhídrico diluido un sólido blanco (0,3 g), que funde a 250-256°C (desc.) y se identifica como el ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico, comparando su espectro I.R. con el de una muestra auténtica. Una muestra de 0,2 g de la N-etil-4-cloro-5-sulfamylantranilamida bruta produjo, por una recristalización de etanol, 0,15 g (75%) de un sólido blanco cris-

20

25

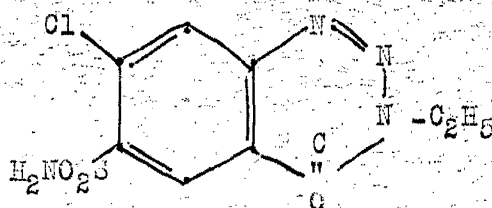
30

266396



salino, que funde a 215-217° C.

Una suspensión emulsionada con miel (20°) de 2,8 g (0,10 moles) de N-etil-4-cloro-5-sulfamylantranilamida en 50 ml. de ácido clorhídrico 3 N se trató rápidamente con una solución de 0,7 g (0,01 moles) de nitrato sódico en 7 ml. de agua. La solución resultante de color paja, por agitación durante una hora a la temperatura del agua helada, deposita pronto un sólido blanco, que se separa por filtración, se lava con una cantidad mínima de agua helada y se seca al aire; pesa 2,0 g. punto de fusión 180-184° C. Del filtrado se obtienen otros 0,5 g. de sólido que funde a 182-185° C. Rendimiento total 2,5 g (89%). Una muestra se preparó disolviendo 2,5 g. del material anterior en etanol acuoso y aclarando la solución con carbón activo. El producto obtenido es 1,9 g (76%) de un sólido blanco brillante, la 7-cloro-3-etil-6-sulfamil-1,2,5-benzotriazin-4-(3H)-ona, que funde a 186-187° C. Este compuesto posee una elevada actividad diurética y tiene la fórmula estructural siguiente:



### EJEMPLO III

A una suspensión agitada de 4,9 g (0,020 moles) de 4-cloro-5-sulfamylantranilato de metilo, en 50 ml. de ácido clorhídrico 3 N, se le añaden 1,4 g (0,022 moles) de nitrito sódico en 10 ml. de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 10° C. Se continúa la agitación durante 20 minutos,

266396



después de que la adición es completa, y la mezcla se neutraliza añadiendo gota a gota 25 ml de hidróxido sódico 5 N, seguidos de la adición de 4,0 ml (0,040 moles) de bencilamina, teniendo cuidado de que la mezcla se mantenga a 5-10°C. Se continúa la agitación durante 1 hora y el precipitado blanco insoluble se separa por filtración, produciendo 1,2 g (24,6%) recuperados del ester de partida, punto de fusión 223-226°C (transparente). La fase acuosa se extrae a fondo con eter que, por evaporación a sequedad a presión reducida, produce 1,2 g (17,8%) del producto deseado, la 3-bencil-7-cloro-6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona, punto de fusión 193-195°C (desc., ef). Dos recrystalizaciones de etanol (carbon activo) producen una muestra analítica; punto de fusión 193-194°C (transparente).

#### EJEMPLO IV

Una solución de 2,5 g (0,010 moles) de 4-cloro-5-sulfamilantranilato de metilo, en una mezcla de 10 ml de metanol, 10 ml de *N,N*-dimetilamino-etilamina y 5 ml de agua, se deja estar en un matraz tapado, a temperatura ambiente, durante 48 horas. La solución se evapora a presión reducida, dando un jarabe de color ámbar. El jarabe se tritura con 20 ml de bicarbonato sódico al 5% y se enfría, dando un sólido pegajoso. El sólido se disuelve en 10 ml de etanol caliente y se acidula con 5 ml de ácido clorhídrico alcohólico, produciendo 1,1 g (31,5%) de un precipitado blanco granular; *N,N*-*N,N*-dimetilamino)-etil-4-cloro-5-sulfamilantranilamida HCl, punto de fusión 258-260°C (desc., ef.). Dos recrystalizaciones de etanol acuoso al 95%, que contenía una gota de ácido clorhídrico diluido, dieron un 50% de recuperación.

206336



de una muestra analítica, punto de fusión 269-272°C. (desc., ef.). La acidificación de los lavados en bicarbonato sódico produce 0,40 g (20%) del ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico, punto de fusión 255-257°C (desc.).

5 Una suspensión agitada de 1,0 g (0,0028 moles) de N-( $\beta$ -dimetilamino)etil-4-cloro-5-sulfamil-antranilamida HCl, en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, se enfría a 0°C y se trata durante un periodo de 10 minutos con una solución de 0,18 g (0,0026 moles) de nitrito sódico en 5 ml de agua, manteniendo una temperatura de 5-10°C. Se forma casi inmediatamente una solución amarilla transparente. Se continúa la agitación durante una hora y el precipitado blanco, que se forma en la mezcla de reacción, se separa por filtración. La reacción da 0,60 g (60%) de producto; punto de fusión 10 280-283°C (desc. ef.). Dos recristalizaciones de una muestra de 100 mg. de etanol acuoso al 95% que contiene una gota de ácido clorhídrico alcohólico, produce 65 mg de producto; 7-cloro-3-( $\beta$ -dimetilamino)-etil-6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona HCl, punto de fusión 286-287°C (desc., ef.).

20  EJEMPLO V

Una solución de 5,0 g (0,018 moles) de 4-cloro-5-sulfamylantranilato de metilo, 50 ml de metanol y 200 ml de metilamina acuosa al 25%, se deja estar a temperatura ambiente en un matraz tapado durante 64 horas. La evaporación a sequedad a presión reducida de la solución, seguida de trituración con 100 ml de bicarbonato sódico al 5%, produjo un sólido blanquecino. Rendimiento: 4,4 g (93,7%) de punto de fusión 276-280°C. Dos recristalizaciones de una muestra de 100 mg. de etanol (aproximadamente, 100 ml),

266396



producen 60 mg de un sólido cristalino blanco brillante:

N-metil-4-cloro-5-sulfamylantranilamida, punto de fusión 274-276°C.

5

Una suspensión agitada de 3,6 g. (0,014 moles) de N-metil-4-cloro-5-sulfamylantranilamida, en 50 ml de ácido clorhídrico 3 N, se enfría a 0°C y se trata con 1,0 g (0,015 moles) de nitrito sódico en 25 ml de agua, manteniendo una temperatura por debajo de 10°C. Se forma rápidamente una solución amarilla transparente, seguida de precipitación

10

de un sólido amarillo claro. Después de agitar a 10°C durante 2 horas, el precipitado se separa por filtración. El sólido se tritura con 500 ml de etanol caliente y, como el compuesto es bastante insoluble en etanol, el sólido que queda se separa por filtración y se seca al aire. El sólido blanquecino pesa 2,0 g, punto de fusión 246-248°C (desc., ef.)

15

La solución en etanol se trata con carbon activo y se enfriando una muestra analítica del producto: 7-cloro-3-metil-6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona; peso 0,26 g, punto de fusión 247-250°C (desc., ef.). La evaporación del filtrado etanólico hasta 100 ml produce otros 0,55 g de sólido

20

blanco, punto de fusión 246-249°C (desc., ef.). El rendimiento total del producto deseado es de 2,8 g (75%).

#### EJEMPLO VI

25

Una solución de 0,50 g (0,0020 moles) de 4-cloro-5-sulfamylantranilato de metilo, en 10 ml de hidrato de hidrazina, se deja estar a temperatura ambiente durante 90 horas. Después de evaporar a sequedad a presión reducida, el residuo se tritura con 15 ml de bicarbonato sódico al 5% y el sólido se separa por filtración y se lava a fondo con

30

26 63 96



agua. La recristalización de grandes cantidades de etanol produce 0,21 g (41%) de la hidrazida deseada, 4-cloro-5-sulfamilantranilhidrazida, punto de fusión 238-241°C (desc., ef.).

Una mezcla de 1,8 g (0,0068 moles) de 4-cloro-5-sulfamilantranilhidrazida, 0,79 ml (0,0068 moles) de acetofenona y 0,15 ml de ácido acético glacial, en 150 ml de etanol, se refluje durante una hora. Puesto que no se disuelve toda la hidrazida, se añaden otros 100 ml de etanol y se continúa el reflujo durante 3 horas. La solución amarillo-clara resultante se deja estar a temperatura ambiente durante el fin de semana. El sólido amarillo pálido que precipita se separa por filtración. La evaporación del filtrado hasta 50 ml a presión reducida dá lugar a una segunda fracción de cristales que, cuando se combina con la primera, produce 2,2 g (86%) de la hidrazona deseada, punto de fusión 257-260°C (desc., ef.). La recristalización de una muestra de 100 mg de este producto desde etanol produce 65 mg de N<sup>1</sup>-4-cloro-5-sulfamilantranil-N<sup>2</sup>-( $\alpha$ -metil-benciliden)-hidrazina, punto de fusión 258-261°C (desc., ef.).

Una mezcla de 2,0 g (0,0054 moles) de N<sup>1</sup>-4-cloro-5-sulfamilantranil-N<sup>2</sup>-( $\alpha$ -metilbenciliden)-hidrazina, en 10 ml de ácido acético glacial y 3 ml de agua, se enfría a 0°C y se trata con 0,46 g (0,0066 moles) de nitrito sódico en 3 ml de agua, manteniendo una temperatura de 0-5°C. La mezcla se agita a 5°C durante una hora, pero como no se obtiene una solución transparente, se deja que se caliente a temperatura ambiente y se agita durante otras dos horas y media. La mezcla se filtra para eliminar el precipitado sólido que se calienta, a continuación con 50 ml de etanol, y el sólido que no se disuelve, se separa por filtración. Esta fracción



insoluble en etanol se identifica como material de partida, 1,5 g (75%), punto de fusión 250-253°C (desc., ef.). La solución etanólica por enfriamiento produce 0,14 g (7%) del producto, 7-cloro-3-( $\alpha$ -metilbenciliden)-amino-6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona, punto de fusión 228-230°C (desc., ef.). Dos recristalizaciones de una muestra de 100 mg de etanol, produce 40 mg de láminas de color amarillo brillante, punto de fusión 237-240°C (desc., ef.).

#### EJEMPLO VII

Una suspensión de 0,30 g (0,0079 moles) de 7-cloro-3-( $\alpha$ -metilbenciliden)-amino-6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona, en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, se calentó en baño de vapor, con agitación durante 15 minutos. El sólido se filtró de la solución caliente. Se observó un fuerte olor de acetofenona, por lo tanto, el precipitado se lavó con 10 ml de éter para eliminar las trazas de acetofenona presentes. Rendimiento de 3-amino-7-cloro-6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona, 0,16 g; punto de fusión 222-222,5°C (ef.). Dos recristalizaciones de etanol de una muestra de 100 mg produjeron una recuperación del 60% de la muestra, punto de fusión 230-231°C (desc., ef.).

#### EJEMPLO VIII

La reacción de 10 partes de N-acetil-5-carboxitoluidina con un exceso de tetrafluoruro de azufre, a 120-150°C, en un tubo cerrado, según el método de Smith y Col., J. Amer. Chem. Soc., 81, 3165 (1959), da la N-acetil-5-trifluorometiltoluidina como producto principal.

La clorosulfonación, seguida de aminación con amo-

8396



niaco, de 10 partes de N-acetil-5-trifluorometil-toluidina (preparada anteriormente) con ácido clorosulfónico a 80-100°C, según el método de Cohen y Col., J. Amer. Chem. Soc. 81, 5508 (1959) produce N-acetil-4-sulfamil-5-trifluorometiltoluidina.

5

La oxidación de 10 partes de N-acetil-4-sulfamil-5-trifluorometil-toluidina (preparada anteriormente) con permanganato potásico por el método de Cohen y Col., J. Amer. Chem. Soc., 81, 5508 (1959), produce el ácido 5-sulfamil-4-trifluorometil-N-acetil-antranílico.

10

Una mezcla de 5 partes de ácido 5-sulfamil-4-trifluorometil-N-acetil-antranílico, 10 ml de metanol y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, calentada a reflujo durante 20 horas, produce 5-sulfamil-4-trifluorometil-antranilato de metilo. Una solución de 2 partes de 5-sulfamil-4-trifluorometil-antranilato de metilo, 20 partes de metanol y 100 partes de amoníaco concentrado, tapadas y en reposo durante 72 horas a temperatura ambiente, produce la 5-sulfamil-4-trifluorometil-antranilamida, según se describió en el procedimiento del ejemplo I.

15

20

Una suspensión agitada de 25 partes de 5-sulfamil-4-trifluorometil-antranilamida, en 50 partes de ácido clorhídrico concentrado y 300 partes de agua, se hace reaccionar con 15 partes de nitrito sódico en 25 partes de agua a 5°C durante un período de 10 minutos. Después de la adición de la solución de nitrito, la mezcla de reacción se alcaliniza con hidróxido sódico y, a continuación, se vuelve a acidular inmediatamente con ácido clorhídrico concentrado al papel congo. El precipitado que se forma se recoge, se lava con agua fría y se seca al aire. El producto es la 6-sulfamil-

25

30

266396



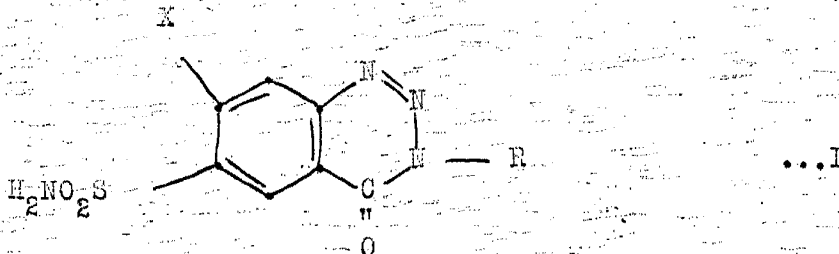
-7-trifluorometil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-ona.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A. el 26 de abril de 1960, con el nº 24664 (parcial) se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

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

1º.- Un procedimiento de preparar 6-sulfamil-1,2,3-benzotriazin-4-(3H)-onas 7-sustituídas de la fórmula:



20 donde X es un halógeno o un radical de trifluorometilo y R es un átomo de hidrógeno o un alcoholo inferior, aralcoholo inferior, amino, dialcohol (inferior) aminoalcoholo o alfa-alcoholo (inferior) benzilidenamino, y sales de las mismas, caracterizado por (a) diazotar un derivado de ácido antra-nílico de la fórmula





20 03 96

zado porque la diazotización se efectúa por medio de ácido nitroso que se prepara in situ.

5 3º.- Un procedimiento según los puntos 1º o 2º, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es un éster y A se convierte en el grupo -NHR en el curso de la diazotización.

10 4º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la alcoholación en la fase (b) se efectúa por medio de sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, yoduro de metilo, o yoduro de etilo en un medio alcalino.

15 5º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque el agente alcoholador es un haluro de dialcoholo (inferior) aminoalcoholo en un medio alcalino.

6º.- Un procedimiento de preparar benzotriazinas halogenadas.

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

20 Esta memoria consta de diecisiete hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

24 JUN 1967

E.A.

ANEXO A LAS ESCRITURAS  
Pase Fidei.

CLM