



2061

Scherico Ltd.
Caso 820-R

270593

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS CON ACTIVIDAD DEPRESORA DE LA PRESION SANGUINEA", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., domiciliada en Falkengasse 2, LUCERNA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se sabe que ciertas clases de compuestos sulfonamida manifiestan una significativa actividad diurética. Estos compuestos se denominan a veces "sulfonamido diuréticos", expresión que se utiliza también más adelante.

5)

Muchos de los conocidos sulfonamido diuréticos pertenecen a la gran clase que consiste en las benzotiadiazinas y los productos de hidrogenación de las mismas, por ejemplo los diuréticos de la serie de la clorotiazida e hidrociorotiazida (por ejemplo clorotiazida e hidrociorotiazida mismas, ciclopentiazida, hidroflumetiazida y triclorometiazida), otras 3-oxo-benzotiadiazinas, tales como 1,1-bióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3-oxo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina; otros valiosos sulfonamido diuréticos pertenecen a la clase de las 4-quinazolonas y las isoindolinas, tales como 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-clorofenil)-3-hidroxi-isoindolina y su derivado N metilado. Esta lista no pretende ser completa.

10)

3341

MA/EM

Se ha mencionado en la literatura pertinente que ciertos de estos



270593

- 2 -

5. sulfonamido diuréticos, además de su actividad diurética, reducen suavemente la presión sanguínea en los pacientes que tienen hipertensión, pero este efecto antihipertensivo es motivo de controversia y, dentro de lo confirmado, los autores creen que la actividad diurética es un pre-requisito para la acción antihipertensiva. En efecto, no se logró todavía "aislar" una de otra las dos actividades mencionadas.

10. Se ha comprobado que ciertos análogos des-sulfamilados de sulfonamido diuréticos, es decir compuestos, que difieren de los respectivos sulfonamido diuréticos en que el grupo $-SO_2-NH_2$ está ausente, manifiestan actividad depresora de la presión sanguínea, a pesar del hecho de que no poseen ninguna actividad diurética. En efecto, no solo no son diuréticos sino que en algunos casos pueden aún tener efectos antidiuréticos. Es particularmente notable que esta actividad depresora de la presión sanguínea, en el caso de dichos compuestos des-sulfamilados, puedan aún observarse

15. cuando se trata pacientes con presión sanguínea normal. Como consecuencia de esta comprobación, se ha investigado muchos análogos des-sulfamilados de sulfonamido diuréticos bastante diferentes con respecto a su actividad fisiológica y se ha comprobado resultados bastante similares. Se puede por lo tanto deducir que los análogos des-sulfamilados de sulfonamido diuréticos son muy en general agentes depresores potenciales de la presión sanguínea sin actividad diurética. Como era de esperar, hay excepciones de esta

20. regla; sin embargo, esta última permite al experto obtener una gran cantidad de compuestos que son activos, tal como se describió más arriba, mediante simples ensayos en serie no inventivos.

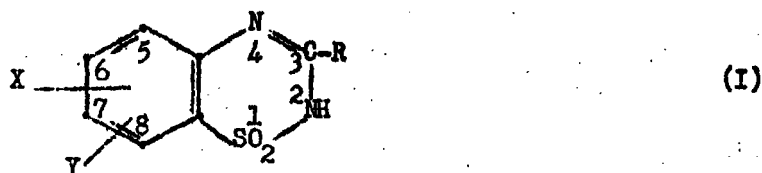
25. Sobre la base de la regla precedente, es una finalidad de la pre-



270593

- 3 -

presente invención desarrollar un grupo de estos compuestos con actividad aislada depresora de la presión sanguínea, a saber los compuestos de la siguiente fórmula general:



10. donde R representa un residuo de hidrocarburo alifático o alicíclico inferior, preferentemente saturado, X indica sustitución de una de las posiciones 6, 7 y 8 mediante un átomo de halógeno o mediante un residuo trifluorometilo e Y indica substitución de una de las posiciones 6, 7 y 8 mediante un grupo trifluorometilo o alquilo inferior, un átomo de halógeno o, si X es distinta de halógeno en la posición 6, un átomo de hidrógeno, sus sales no tóxicas y particularmente sus sales de metal alcalino incluídas (se sabe que los 1,1-bióxidos de 1,2,4-benzotriazina pueden existir en ya sea una o ambas de las dos formas tautoméricas; en una forma la doble unión está entre las posiciones 3 y 4, mientras que en la otra forma está entre las posiciones 2 y 3. Aunque dentro de esta descripción se muestra solamente el primer tautómero mencionado, se contempla ambos tautómeros como comprendidos dentro del alcance de la presente invención).

20. Tal como se usa aquí, la expresión "residuo de hidrocarburo alifático o alicíclico inferior" significa radicales alquilo inferior de cadena recta y ramificada y sus manifestaciones ciclizadas, ilustradas por metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, ciclobutilo, amilo, isoamilo y ciclopentilo. El término "halógeno" incluye

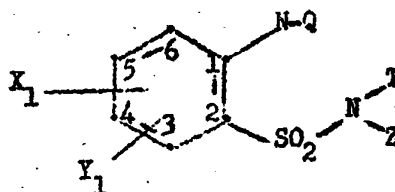


270593

todos los halógenos, pero preferentemente cloro y bromo.

Los compuestos definidos más arriba, de acuerdo con la presente invención, se preparan mediante cualquier método conocido. En general se los prepara mediante la etapa o etapas que comprenden calentar una sustancia de la fórmula general:

5.



(VA)

10.

donde Q es un miembro del grupo representado por (H,H), (H,R₁CO), (R₁CO,R₁CO) y R₁-C(=O)-R₂ (siendo R₁ como R definida más arriba o una agrupación que puede transformarse a R mediante métodos conocidos, y R₂ es un grupo alquilo inferior); X₁ indica substitución en una de las posiciones 3, 4 y 5 mediante un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo o mediante una agrupación que puede transformarse en uno u otro de dicho substituyente

15.

de acuerdo con métodos conocidos; Y₁ indica substitución en una de las posiciones 3, 4 y 5 mediante hidrógeno o un átomo de halógeno, mediante un grupo trifluorometilo o alquilo inferior o mediante una agrupación que puede transformarse en uno u otro de dichos substituyentes de acuerdo con métodos conocidos; T representa un átomo de hidrógeno o un grupo R₁CO; y Z

20.

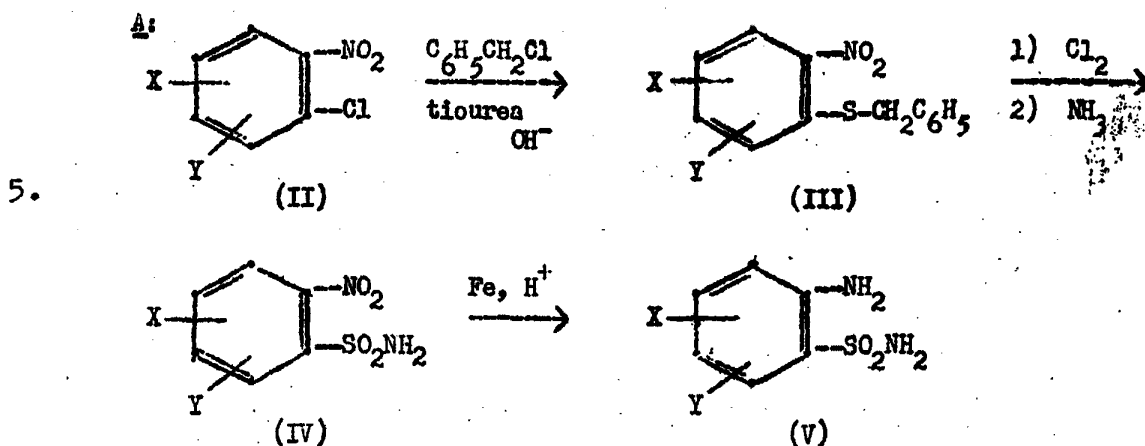
es un miembro del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos bencílico y residuos de hidrocarburo alifático inferior que, si Q es R₁-C(=O)-R₂, debe contener por lo menos 3 átomos de carbono; por lo que, si Q es (H,H) y T es hidrógeno, condensar dicha sustancia con un segundo reactivo de la fórmula general R₁-C=A, donde A representa uno de los tres grupos funciona-



270593

- 3 -

- les que, en el curso de la condensación, se desprenden juntamente con tres de los cuatro substituyentes unidos a los dos átomos de nitrógeno de la fórmula VA; o preparar en una manera análoga un correspondiente compuesto 3,4-dihidro e introducir en este último mediante medios conocidos de reacción una doble unión entre los átomos en las posiciones 3 y 4; y, si es necesario, convertir luego R_1 , X_1 y/o Y_1 de acuerdo con métodos conocidos a R, X y/o Y respectivamente; y transformar, si se desea, el respectivo 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina R,X,Y-substituida a una de sus sales no tóxicas, particularmente a una sal de metal alcalino del mismo.
- 5.
10. A fin de preparar los nuevos compuestos definidos más arriba, se emplea como materiales de partida, de acuerdo con procedimientos preferidos descriptos más adelante, *p*-sulfamilanilinas X,Y substituidas, donde X e Y están de acuerdo con lo definido más arriba bajo la condición de que cada una de las agrupaciones representadas esté unida a una de las posiciones 3, 4 y 5.
15. Estas *p*-sulfamilanilinas X,Y substituidas pueden por ejemplo prepararse de acuerdo con un procedimiento que comprende tratar los correspondientes *p*-cloro-nitrobenzenos X,Y substituidos (II) con una mezcla de tioúrea, cloruro de bencilo y álcali, obteniéndose los correspondientes *p*-bencil-tioéteros (III) que se tratan luego sucesivamente con cloro en ácido acuoso, y luego amoníaco, para obtener la correspondiente nitrosulfonamida (IV). Se reduce esta última, por ejemplo con hierro en solución de cloruro de amonio, para obtener la correspondiente *p*-sulfamilanilina X,Y substituida (V). Esta reacción general de preparación se muestran en el siguiente esquema de reacción A:
- 20.
- 25.



10. (Cuando no se conoce un *p*-nitroclorobenceno particular (II) se le puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos análogos usuales bien conocidos).

15. Las *p*-sulfamylanilinas (V) pueden transformarse directamente a los correspondientes 1,1-bióxidos de 1,2,4-benzotiadiazina (I) o transformarlas primero a intermediarios que pueden ciclarse para formar el producto final deseado (I). La forma usual de producir dicha transformación es condensar la *p*-sulfamylanilina (V) con un compuesto de la fórmula general $\text{R}-\text{C}=\text{A}$, donde A es como se definió más arriba. Expresado más concretamente, se condensa la *p*-sulfamylanilina (V) con un reactivo tal como un ortoéster, 20. $\text{RC}(\text{OR}_2)_3$; un α -alcoxi-aldehído-acetal $\text{R}_3\text{O}-\text{CH}(\text{R}')-\text{CH}(\text{OR}_2)_2$; un ácido carboxílico, $\text{R}-\text{COOH}$, o un derivado del mismo tal como un haluro ácido, anhídrido, amina o un simple éster alquílico inferior o, según se define en detalle más adelante, con otro compuesto químicamente equivalente que, en las 25. condiciones de reacción, se convierte al mismo. Para cada uno de estos reactivos, R es representativa del radical hidrocarburo que se desea que aparezca en la posición 3 de los compuestos de la invención, y R_2 y R_3 re-



2. 0593

presentan alquilo inferior. En el caso de la reacción acetal, la mitad (R')CH- es el radical hidrocarburo (menos un átomo de hidrógeno) que finalmente aparece como sustituyente en posición 3 (durante la reacción el sustituyente completa su requisito hidrógeno).

5. En estas reacciones todos los reactivos son esencialmente equivalentes produciendo finalmente el mismo producto final (I). Por lo tanto, la reacción de 2-sulfamil-4-cloro-anilina con ortoacetato de etilo, α -metoxiacetaldehído-dietilacetal, ácido acético, cloruro de acetilo, anhídrido acético o acetato de etilo dará por resultado final la formación de 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina. Se comprende que pueden precisarse variaciones menores en las condiciones de reacción para efectuar la transformación, dependiendo dichas variaciones de la naturaleza del reactivo R-C=A como se indica más abajo. Los nuevos 1,1-bióxidos de 1,2,4-benzotiadiazina (I) se preparan preferentemente calentando la correspondiente *p*-sulfamylanilina (V) con ortoésteres, ácidos carboxílicos, haluros ácidos, anhídridos ácidos ó α -alcoxi-acetales. Al usar un ácido carboxílico, haluro ácido o anhídrido ácido como reactivo R-C=A, es en general necesario un catalizador para producir directamente el 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina adecuado sin formar primero una sustancia intermediaria, pero en ciertos casos se puede formar directamente el producto calentando los reactivos a temperaturas mucho más altas sin usar catalizador. Cuando se le usa, puede ser básico, tal como sales de metal alcalino de los ácidos carboxílicos involucrados a una amina terciaria (por ejemplo piridina, picolinas o lutidinas), o ácido, tal como ácido perclórico.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Cuando se hace reaccionar la *p*-sulfamylanilina (V) con un orto-



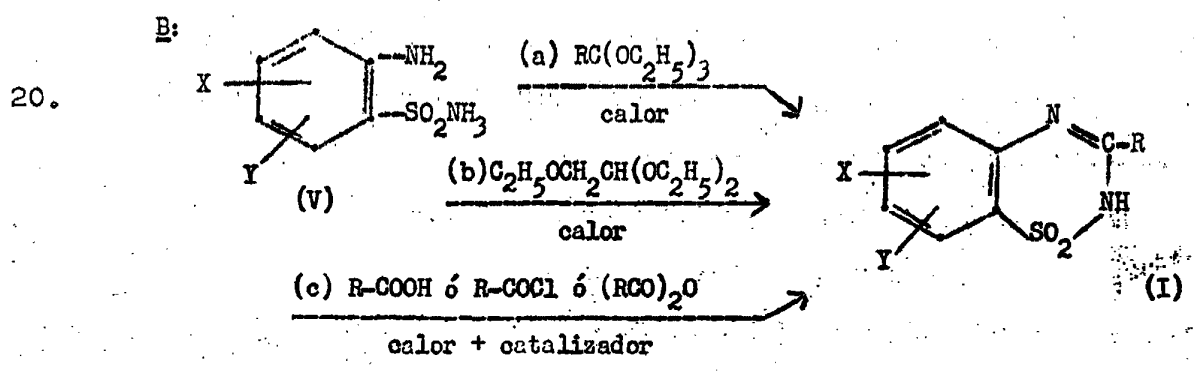
270593

éster, la reacción se lleva generalmente a cabo por encima de la temperatura ambiente. En ausencia de un solvente, la temperatura está generalmente comprendida en la gama de aproximadamente 40 °C al punto de ebullición del ortoéster particular, aunque se prefiere una gama de temperatura de aproximadamente 80-130 °C. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico inerte, la temperatura se mantiene en general aproximadamente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Se prefiere solventes tales como dioxano o éter dimetilico de dimetilen glicol pero se puede usar también otros solventes no reactivos apropiados.

10. Con un reactivo ácido carboxílico, la reacción se efectúa de preferencia con catalizadores, bajo presión, y con temperatura aumentada en la gama de aproximadamente 130-200 °C, aunque se prefiere el uso de temperaturas comprendidas entre aproximadamente 160 y 170 °C.

15. Con un reactivo haluro ácido o anhídrido ácido, se calienta dicho reactivo en exceso con la *o*-sulfamylanilina (V) en presencia de uno de los catalizadores descriptos más arriba.

Las preparaciones químicamente equivalentes descriptas más arriba se ilustran en el siguiente esquema de reacción B:





270593

- 9 -

- En el precedente esquema, X, Y y R están de acuerdo con lo definido más arriba. El reactivo ortoéster en B (a) se muestra como siendo un éster etílico; sin embargo, se comprenderá que se puede emplear de manera similar otros ésteres comunes sin cambiar el producto final, puesto que los grupos alcoxilo involucrados se eliminan durante la reacción. El acetal en B
5. (b) se muestra como epoxiacetaldehído-dietilacetal. Se comprenderá que se puede emplear cualquier alquilacetal inferior de aldehídos apropiados con cualquier grupo alcoxilo inferior substituido en la posición α , puesto que ambos grupos acetal y α -alcoxilo se eliminan durante la reacción. La particularidad determinante del reactivo acetal es la estructura en el átomo de carbono α y la cadena del aldehído básico. Por ejemplo, empleando un α -alcoxi-propionaldehídoacetal, el producto (I) tendrá un substituyente 3-etilo.
- 10.

- La descripción inmediatamente precedente es de reactivos y reacciones que, esencialmente en una sola etapa, producen 1,1-bióxidos de 3-R-1,2,4-benzotiadiazina X,Y substituida (I). Mediante leves variaciones en las condiciones, se producen varios intermediarios que pueden convertirse ellos mismos a uno y al mismo producto final que es también directamente obtenible. Por ejemplo, si se omite el catalizador durante la reacción entre la *p*-sulfamianilina (V) y el haluro ácido o anhídrido ácido, se produce primeramente el correspondiente intermediario *p*-sulfamianilina N-acilada (VI).
- 15.
- 20.

- Esta última forma se efectúa en general en un solvente inerte de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno y lo similar, de preferencia a las temperaturas de reflujo; se puede usar también otros solventes tales como éteres dialquílicos y éteres cíclicos. Se aísla el inter-
- 25.



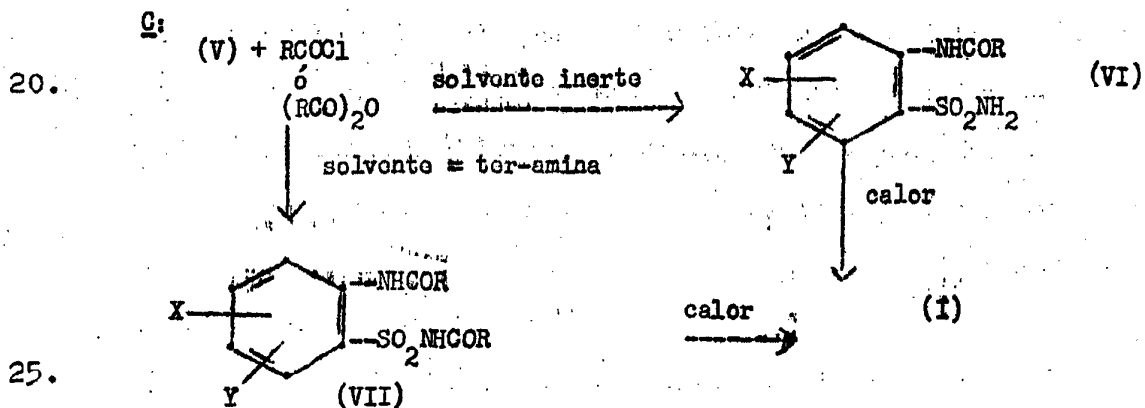
270593

- 10 -

- mediario acilado y se calienta por encima de su punto de fusión con lo cual la ciclación se produce teniéndose el 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina (I) apropiada. Un ejemplo de lo precedente es la reacción de la 2-sulfamilo-4-cloro-anilina con cloruro de acetilo o anhídrido acético en bolenio bajo reflujos con lo cual se produce 2-sulfamilo-4-cloro-acetanilida. Calentando este intermediario por encima de su punto de fusión, se produce 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina. Es evidente que variando el material de partida g-sulfamilanilina o el agente acilante, se puede preparar los diversos compuestos finales que se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.
- 5.
- 10.

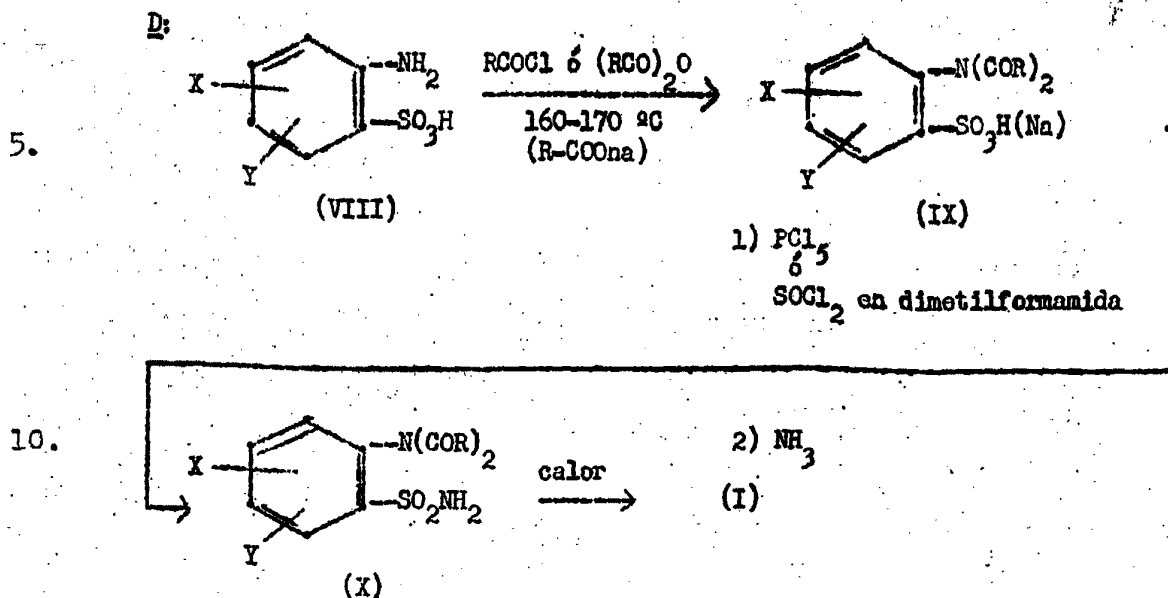
- Cambiando el solvente en lo descrito más arriba por una amina terciaria tal como la piridina, se produce un intermediario diacilado (VII); un grupo acilo está sobre el átomo de nitrógeno anilina, y el otro sobre el átomo de nitrógeno sulfamilo. En una manera similar, se ciela este intermediario diacilado al correspondiente 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina (I), calentándolo simplemente por encima de su punto de fusión.
- 15.

Se puede ilustrar estas dos formas últimamente mencionadas en el siguiente esquema de reacción C:





Otra reacción equivalente implica un material de partida modificado que se muestra en el esquema de reacción D:



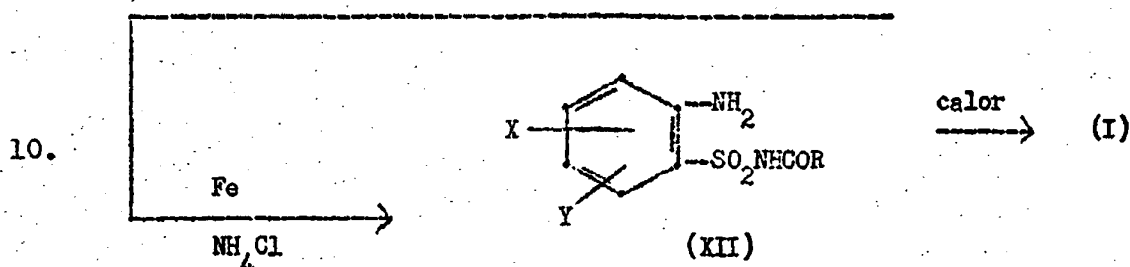
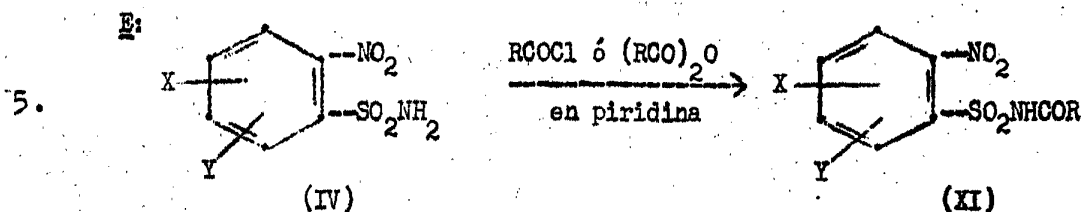
En esta reacción se emplea como material de partida ácido ortanílico X,Y sustituido (VIII) y se transforma tal como se muestra. La diacilación produce IX (bajo la forma de su sal de sodio cuando se utiliza R-COONa). Se transforma el compuesto IX mediante métodos conocidos a la correspondiente N,N-diacil-sulfonamida (X) que puede espontáneamente o por calor, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes X, Y ó R, ciclarse al correspondiente producto de la presente invención (I).

20. Los esquemas de reacción B, C y D emplean todos derivados anilina como materiales de partida. Bajo algunas circunstancias puede ser deseable utilizar precursores de dichos compuestos anilina tales como los p-sulfamil-nitrobenzono (IV) preparados de acuerdo con el esquema de reacción A. Se convierte estas sustancias (IV) a los productos finales (I) por



270503

reacciones químicamente equivalentes a los esquemas B, C y D pero proveyendo diferentes intermediarios. Una transformación de esta clase se muestra en el esquema de reacción E:



15. En esta reacción, se efectúa primeramente la acilación del grupo sulfonamida para obtener el intermediario (XI) que por reducción, tal como se describe análogamente en el esquema A, forma otro intermediario (XII) que es un isómero del intermediario (VI), esquema C, y se convierte similarmente por calor al producto final (I).

20. En los esquemas de reacción A y D, se forman sulfonamidas intermediarias (IV y X, respectivamente) por aminación de un correspondiente cloruro de sulfamilo con amoníaco. Se produce compuestos equivalentes por aminación con una alquilamina primaria inferior o una aralquilamina, de preferencia bencilamina. Los otros productos intermediarios llevarán el correspondiente sustituyente adicional que, sin embargo, quedará eliminado durante la conversión al 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina (I). Por ejemplo, si se usa bencilamina, el material de partida (V) del esquema C

25.



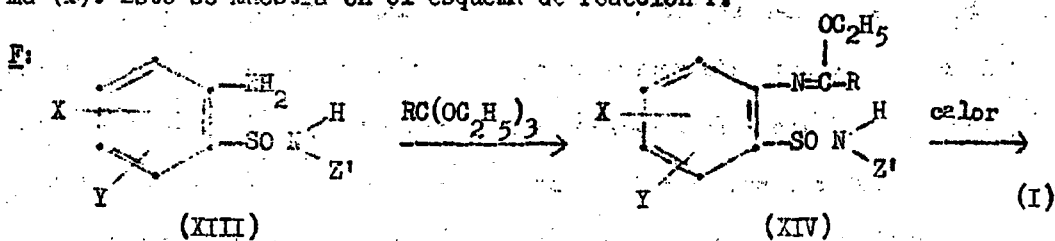
270593

- 13 -

tendrá un sustituyente bencilo en el átomo de sulfamilo-nitrógeno. Primeramente se acila esta substancia en la manera descripta para obtener un intermediario (VI) ó (VII) y, durante el calentamiento de dicho intermediario, se re-elimina el grupo bencilo y se forma el mismo producto final (I).

5. Se produce una reacción análoga en los esquemas D y E, y en la parte de B que pertenece a la reacción con ácidos carboxílicos o sus derivados.

10. La reacción orto éster del esquema B(a) es también aplicable al material de partida modificado (V) que contiene un residuo bencilo o hidrocarburo alifático inferior sobre el átomo de sulfamilo-nitrógeno. Sin embargo, en este caso, si el sustituyente adicional es un residuo hidrocarburo alifático inferior, debe poseer por lo menos 3 átomos de carbono y será de preferencia isopropilo o araquilo. La reacción avanza entonces en dos etapas, con la formación de un intermediario (XIV) que, por calentamiento, forma (I). Esto se muestra en el esquema de reacción F.



20. (Z' = bencilo o alquilo inferior que tiene por lo menos 3 átomos de carbono)

Los 1,1-bióxidos de 1,2,4-benzotriazina, de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse también mediante la introducción de una doble unión 3,4 en los compuestos 3,4-dihidro. Se sabe la manera de producir 1,1-bióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotriazina, por ejemplo haciendo



270593

- 14 -

de reaccionar correspondientes sulfamil-anilinas con aldehidos o acetales, por ejemplo con compuestos de un estado de oxidación menor en 1 que el del compuesto definido más arriba $R-C=A$. Los compuestos así obtenidos pueden oxidarse entonces a los correspondientes compuestos no saturados (I) por reacción con agentes tales como permanganato de potasio en acetona y lo similar. Como comprendidos dentro del alcance de la presente invención se contempla también otros medios evidentes para introducir una doble unión 3,4 en el sistema de 1,1-bióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, por ejemplo oxidación o dehidrohalogenación. Esta última es aplicable, por ejemplo, a la conversión de 1,1-bióxido de 3-clorometil-7-cloro-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina que, por calentamiento con una base suave, por ejemplo cianuro de potasio, se transforma al 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.

Resulta por lo tanto evidente que se abren muchas vías, todas equivalentes, para la producción de los nuevos compuestos (I). Son ejemplos de estas vías alternativas evidentes, los métodos que efectúan la producción de 1,1-bióxidos de 1,2,4-benzotiadiazina que están R-sustituidos en C-3 pero no substituidos o insuficientemente substituidos en la porción bencenoide, seguido por ejemplo por halogenación (cloración o bromación) en la posición 7. Otros grupos, tales como amino en vez de o además de X e Y, pueden ser también llevados y luego reemplazados o eliminados, respectivamente, por métodos convencionales tales como las técnicas de diazoación. Por ejemplo, mediante procedimientos análogos a los aquí descritos, se puede producir 1,1-bióxido de 3-metil-6-amino-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina que, aunque no es un producto final terapéutico definitivo, tal como se le



270593

- 15 -

define aquí, puede evidentemente ser transformado al 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina en la manera conocida por diazoación en presencia de cloruro cuproso.

5. Otros procedimientos equivalentes de esta clase incluyen la reducción selectiva de radicales alquilo halogenados que aparecen en la posición 3 de un 1,1-bióxido de benzotiadiazina, o la reacción de decarboxilación de un radical carboxialquilo en la posición 3 de dichos compuestos. Ejemplos de estos procedimientos sería la transformación de 1,1-bióxido de 3-clorometil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina ó 1,1-bióxido de 3-carboximetil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina, ambos a 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.
- 10.

15. Además, tal como se mencionó más arriba, se puede condensar un material de partida apropiado con un reactivo que, bajo las condiciones de la reacción, será convertido a uno de los tipos reactivos enumerados más arriba como ejemplos para $R-C=A$. Este tipo de técnica puede ilustrarse mediante la reacción en la cual se calienta un compuesto del tipo $ROCl_3$ con una *o*-sulfamil-anilina (V) en un solvente alcohólico en presencia de una base fuerte. Mediante este procedimiento, el $ROCl_3$ reacciona con la *o*-sulfamil-anilina; por ejemplo, calentando 2-sulfamil-4-cloro-anilina con
20. 1,1,1-tricloroetano, se obtiene finalmente 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.

25. De acuerdo con lo que precede, resultará evidente para los entendidos en la técnica de la síntesis química, que los compuestos de la presente invención pueden producirse también mediante estos otros métodos o procedimientos, como los que se describen en patentes publicadas y en la



1 C SE

274583

- 16 -

literatura técnica. Los ejemplos que se dan más adelante sirven para ilustrar mejor y demostrar el alcance de los diversos grupos que pueden estar presentes en posiciones particulares, y también para demostrar los diversos compuestos intermediarios descritos más arriba. Sin embargo, no se debe de ninguna manera interpretar ni considerar estos ejemplos como limitando el alcance de la presente invención, puesto que se los presenta únicamente a título ilustrativo.

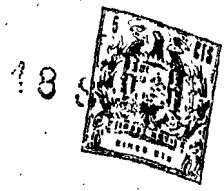
5. Los nuevos compuestos son útiles para aliviar y controlar hipertensión esencial, hipertensión maligna, y lo similar, así como alteraciones vasculares periféricas.

10. Las dosis efectivas de las composiciones de la presente invención dependen de la severidad, la etapa y las características individuales de cada caso. En general, una gama de aproximadamente 0,25 a 15 mg por kilogramo de peso del cuerpo por día constituirá la gama de dosificación para la clase general de compuestos, con una gama de 0,25 a 2,5 mg/kg/día para los compuestos preferidos.

15. Los nuevos compuestos de la presente invención pueden usarse bajo la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un portador farmacéutico apropiado para administración enteral o parenteral. Estas preparaciones pueden afectar formas sólidas como ser, por ejemplo, tabletas, cápsulas y supositorios, o formas líquidas como ser, por ejemplo, olixires, emulsiones o inyectables.

20. En la formulación de preparaciones farmacéuticas se puede emplear sustancias tales como las que no reaccionan con las sustancias activas, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, car-

25.



270593

bonato de calcio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, gomas, polialquilen glicoles y jalea de petróleo. El ingrediente activo estará de preferencia presente en la preparación en proporciones por peso tales que la proporción por peso de ingrediente activo en la formulación, que debe administrarse, estará comprendida entre 0,1 y 50 %.

Se puede incorporar también, en las formas farmacéuticas dosificadas mencionadas más arriba, un ingrediente activo adicional tal como una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente diurético.

Más abajo se ilustra preparaciones representativas, con las preparaciones administrables desde una a varias veces por día.

Formulación de tabletas

La siguiente formulación sirve para la producción de 1000 tabletas.

- | | | |
|-----|---------------------------------------------------------|--------|
| 15. | 1) 1,1-bióxido de 3-metil-6-cloro-1,2,4-benzotiadiazina | 25 g |
| | 2) Lactosa, U.S.P. | 181 g |
| | 3) Almidón de maíz, U.S.P. | 92,5 g |
| | 4) Estearato de magnesio | 1,5 g |

Se granula completamente una mezcla de 72,5 g de almidón de maíz y la lactosa con una pasta preparada disolviendo 20 g de almidón de maíz en 100 ml de agua destilada caliente. Se seca la granulación resultante entre 40 y 45 °C y se la pasa a través de un tamiz de malla Nº 16. A la granulación seca y tamizada se agrega una mezcla del ingrediente activo (1) y el estearato de magnesio. Se mezcla completamente y se la prensa en tabletas de 300 mg cada una.

25.



270593

Formulación de Cápsulas

La siguiente formulación permite producir 1000 cápsulas.

- 1) 1,1-bióxido de 3-metil-6-cloro-1,2,4-benzotiadiazina 25 g
- 2) Lactosa 272,5 g
- 3) Estearato de magnesio 1,5 g

Se mezcla el ingrediente activo (1) con la lactosa y se mezcla a su vez con el estearato de magnesio. Se llena cápsulas de gelatina dura con 300 mg cada una de la mixtura para producir cápsulas que contienen 25 mg de 1,1-bióxido de 3-metil-6-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.

Formulación Parenteral

La siguiente formulación permite producir 1000 frascos cada uno de los cuales contiene 10 mg de ingrediente activo, bajo la forma de su sal de sodio.

- 1) Sal de sodio de 1,1-bióxido de 3-metil-cloro-1,2,4-benzotiadiazina 10,95 g
- 2) Fosfato de potasio monobásico 6,0 g
- 3) Agua para inyección, U.S.P., c.s.p. 1,0 lg

Se disuelve los ingredientes (1) y (2) en aproximadamente 80 % del volumen del agua y se filtra la solución resultante. Al filtrado se agrega suficiente para para llegar a 1000 ml de volumen. Se filtra esterilizando la solución y se llena asépticamente porciones de 1 ml, de la solución así preparada, en frascos de 2 ml y luego se liofiliza. Una vez que se sacó la torta liofilizada, se tapona asépticamente los frascos mediante tapones de goma y se sella herméticamente.

Preparación de Materiales de Partida



270593

- 19 -

EJEMPLO I

2-Sulfamil-4-Cloro-Anilina

ETAPA A: Se mezcla 63 g de cloruro de bencilo, 38 g de tiourea, 3 gotas de solución de hidróxido de amonio concentrado y 250 ml de etanol al 95 %. Se somete a reflujo la mezcla durante 3 hr. Se enfría y se agrega una solución que contiene 96 g de 2,4-dicloro-nitrobenceno en 200 ml de etanol. Se calienta la mezcla a reflujo y luego se agrega por gotas una solución de 70 g de hidróxido de potasio en 500 ml de etanol. Se continúa el reflujo durante 2 hr y luego se enfría y se filtra los sólidos así producidos. Se lava el sólido con etanol acuoso y se seca. Se produce así 2-benciltio-4-cloro-nitrobencono, que corresponde a las Fórmula III precedente.

ETAPA B: Se suspende 50 g de 2-benciltio-4-cloro-nitrobencono en 1000 ml de ácido acético acuoso al 33 %. Se hace burbujear gas cloro a través de la suspensión durante un período de 2 hr, mientras se mantiene la suspensión a una temperatura comprendida en la gama de aproximadamente 0 a 5 °C.

Se extracta la mezcla tres veces con 400 ml cada vez de cloroformo, se enloda los extractos y se lava la solución clorofórmica con agua. Se seca la solución clorofórmica con sulfato de sodio anhidro y se filtra.

ETAPA C: Se evapora la solución clorofórmica secada hasta la consistencia de un residuo, se agrega al residuo 400 ml de amoníaco líquido, se agita y se deja evaporar el amoníaco en exceso, se tritura el residuo con hexano para formar un sólido cristalino, se continúa la trituration con agua y se filtra el sólido para obtener 2-sulfamil-4-cloro-nitrobencono substancialmente puro que corresponde a la fórmula IV precedente. Se recrystaliza a partir de metanol acuoso.



270593

5. ETAPA D: Se mezcla conjuntamente 4,4 g de cloruro de amonio, 18 ml de metanol, 9 ml de agua y 3,0 g de 2-sulfamil-4-cloro-nitrobenceno. Se calienta la mezcla a reflujo. Se agrega por porciones 4,4 g de limaduras de hierro durante un período de aproximadamente 1 1/2 hr. Se enfría la mezcla y se filtra. Se concentra el filtrado hasta la consistencia de un residuo. Se tritura el residuo con 15 ml de agua y se filtra el sólido. Se recristaliza el sólido a partir de metanol acuoso para obtener 2-sulfamil-4-cloro-anilina substancialmente pura que corresponde a la Fórmula V precedente.

10. Tal como resulta evidente para los entendidos en la materia, reemplazando el 2,4-dicloro-nitrobenceno del Ejemplo I con otros 2-cloro-nitrobencenos apropiadamente substituidos, se puede efectuar la producción de otros materiales de partida *o*-sulfamil-anilina siguiendo substancialmente los procedimientos descriptos en el Ejemplo I.

15. Por lo tanto, reemplazando el 2,4-dicloro-nitrobenceno precedente con un 2-cloro-nitrobenceno substituido particular (II) enumerado más abajo en el Grupo A, y siguiendo substancialmente los procedimientos de las Etapas A, B, C y D descriptas más arriba, se produce respectivamente, a través de los Intermediarios apropiados III y IV, los correspondientes compuestos 2-sulfamilanilina (V) enumerados más abajo en el Grupo B.

20. Grupo A
- (1) 2,4,5-tricloro-nitrobenceno;
 - (2) 2,4,5-tribromo-nitrobenceno;
 - (3) 2,4-dicloro-5-trifluorometil-nitrobenceno;
 - (4) 2,5-dicloro-4-trifluorometil-nitrobenceno;
 - 25. (5) 2-cloro-4-trifluorometil-nitrobenceno;



27055

- 21 -

- (6) 2-cloro-4,5-trifluoro-metil-nitrobenceno;
- (7) 2,4-dicloro-5-metil-nitrobenceno;
- (8) 2,5-dicloro-4-metil-nitrobenceno;
- (9) 2-cloro-4-trifluorometil-5-metil-nitrobenceno;
- 5. (10) 2-cloro-4-metil-5-trifluorometil-nitrobenceno;
- (11) 2-cloro-4-trifluorometil-nitrobenceno;
- (12) 2-cloro-5-trifluorometil-nitrobenceno;
- (13) 2,4-dibromo-nitrobenceno;
- (14) 2,3,5-tricloro-nitrobenceno;
- 10. (15) 2,5-dicloro-3-metil-nitrobenceno;
- (16) 2,4-dicloro-3-metil-nitrobenceno.

Grupo B

- (1) 2-sulfamil-4,5-dicloro-anilina;
- (2) 2-sulfamil-4,5-dibromo-anilina;
- 15. (3) 2-sulfamil-4-cloro-5-trifluorometil-anilina;
- (4) 2-sulfamil-4-trifluorometil-5-cloro-anilina;
- (5) 2-sulfamil-4-trifluorometil-anilina;
- (6) 2-sulfamil-4,5-di-trifluorometil-anilina;
- (7) 2-sulfamil-4-cloro-5-metil-anilina;
- 20. (8) 2-sulfamil-4-metil-5-cloro-anilina;
- (9) 2-sulfamil-4-trifluorometil-5-metil-anilina;
- (10) 2-sulfamil-4-metil-5-trifluorometil-anilina;
- (11) 2-sulfamil-4-trifluorometil-anilina;
- (12) 2-sulfamil-5-trifluorometil-anilina;
- 25. (13) 2-sulfamil-4-bromo-anilina;

18 SEP



370503

- 22 -

- (14) 2-sulfamil-3,5-dicloro-anilina;
- (15) 2-sulfamil-3-metil-5-cloro-anilina;
- (16) 2-sulfamil-3-metil-4-cloro-anilina.

5. La substitución del amoníaco de la etapa de aminación de la Etapa C del Ejemplo I por una alquilamina primaria inferior o una aralquilamina, producirá el sulfamil-nitrobenceno N-substituido apropiado que, al tratarlo de acuerdo con el procedimiento de la Etapa D del Ejemplo I, dará un material de partida apropiado. A continuación se da un ejemplo de la preparación del material de partida precedente.

10.

EJEMPLO II

2-(N-Isopropilsulfamil)-4-Cloro-Anilina

15. ETAPA A: Se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 hr una mezcla de 10 g de cloruro de 2-nitro-5-cloro-bencensulfonilo y 50 ml de isopropilamina. Se evapora hasta sequedad la mezcla de reacción y se cristaliza el residuo a partir de agua obteniéndose N-isopropil-5-cloro-2-nitrobencensulfonamida como un sólido cristalino.

20. ETAPA B: Se somete a reflujo con agitación continua una mezcla de 12,5 g del N-isopropil-5-cloro-2-nitro-bencensulfonamida, 16,9 g de cloruro de amonio, 140 ml de metanol y 70 ml de agua. Se agrega a la mezcla de reflujo agitada 16,9 g de limaduras de hierro, por porciones, a través de un período de 1,5 hr y se somete a reflujo la mezcla durante otras 1,5 hr. Se enfría y se filtra la mezcla. Se diluye el filtrado con 350 ml de agua, se calienta a la temperatura de reflujo, se trata con carbón activado, se filtra, se enfría y se deja reposar hasta que se forman cristales. Se filtra
25. los cristales obteniéndose 2-(N-isopropil-sulfamil)-4-cloro-anilina.



270503

Se puede reemplazar la isopropilamina de la Etapa A del Ejemplo II haciendo reaccionar de manera similar otras aralquilaminas alifáticas primarias para formar los equivalentes materiales de partida sulfamilo N substituida. Es evidente que se puede tratar de manera similar otros cloruros de 2-nitro-bromobencensulfonilo tales como los compuestos que se forman cuando se hace reaccionar los compuestos del precedente Grupo A de acuerdo con los procedimientos de las Etapas A y B del Ejemplo I, para formar los sulfamil-nitrobenzenos N substituidos X,Y-substituidos.

Preparación de Nuevas Benzotiadiazinas

EJEMPLO III

1,1-Bióxido de 3-Metil-7-Cloro-1,2,4-Benzotiadiazina

Se calienta una mezcla de 5 g de 2-sulfamil-4-cloro-anilina y 15 ml de ortoacetato de etilo a 100-110 °C durante 1,5 hr. Se enfría y se filtra los sólidos. Se recristaliza a partir de etanol acuoso obteniéndose 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina, p.f. = 325-327 °C.

Reemplazando el material de partida 2-sulfamil-4-cloro-anilina de este ejemplo con cantidades equivalentes de los compuestos enumerados en el precedente Grupo B, y luego siguiendo substancialmente el procedimiento de este ejemplo, se produce respectivamente los siguientes compuestos del Grupo C.

Grupo C

- (1) 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina;
- (2) 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dibromo-1,2,4-benzotiadiazina;
- (3) 1,1-bióxido de 3-metil-6-trifluorometil-7-cloro-1,2,4-benzo-

tiadiazina;



18 SEP. 1957

270593

- 24 -

- (4) 1,1-bióxido de 3-metil-6-cloro-7-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (5) 1,1-bióxido de 3-metil-7-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (6) 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-di-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina;
5. (7) 1,1-bióxido de 3,6-dimetil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina;
- (8) 1,1-bióxido de 3-metil-6-cloro-7-metil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (9) 1,1-bióxido de 3,6-dimetil-7-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina;
10. (10) 1,1-bióxido de 3-metil-6-trifluorometil-7-metil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (11) 1,1-bióxido de 3-metil-7-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (12) 1,1-bióxido de 3-metil-6-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (13) 1,1-bióxido de 3-metil-7-bromo-1,2,4-benzotiadiazina;
15. (14) 1,1-bióxido de 3-metil-6,8-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina;
- (15) 1,1-bióxido de 3-metil-6-cloro-8-metil-1,2,4-benzotiadiazina;
- (16) 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-8-metil-1,2,4-benzotiadiazina.

En cada una de las reacciones precedentes, se puede reemplazar el ortoacetato de etilo por cantidades equivalentes de otros ortoésteres alifáticos inferiores saturados para producir el correspondiente 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina 3 substituida. Por lo tanto, reemplazando en cada uno de los casos descriptos y enumerados más arriba el ortoacetato de etilo con cantidades equivalentes de ortopropionato de etilo, ortobutirato de etilo y ortovalerato de etilo, se producirá, análogamente al Ejemplo III y Grupo C el respectivo 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina 3-etil, 3-propil

20.

25.



270593

- 25 -

y 3-butyl substituido.

EJEMPLO IV

1,1-bióxido de 3-etil-6-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.

5. Se calienta una mezcla de 5 g de 2-sulfamil-4-cloro-5-metil-anilina con 10 cm³ de α -etoxi-propionaldehido-dietilacetal a 120-130 °C durante 1 hr. Se enfría la mezcla y se tritura con éter, luego se filtra los sólidos. Se recristaliza a partir de metanol para obtener 1,1-bióxido de 3-etil-6-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina como un sólido cristalino.

10. Los compuestos del Grupo B descritos en el Ejemplo I, pueden substituirse por la 2-sulfamil-4-cloro-5-metil-anilina de este ejemplo para producir el correspondiente 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina X,Y-substituida.

EJEMPLO V

1,1-bióxido de 3-butil-6-cloro-7-metil-1,2,4-benzotiadiazina

15. Se calienta una mezcla de 5 g de 2-amino-4-cloro-5-metil-bencensulfonamida, 1 g de valerato de sodio anhidro y 50 ml de ácido valérico en una autoclave a 160-170 °C durante 5 hr. Se enfría y se tritura con éter, luego se filtra los sólidos. Se recristaliza a partir de etanol acuoso obteniéndose 1,1-bióxido de 3-butil-6-cloro-7-metil-1,2,4-benzotiadiazina.

20. Nuevamente, pero utilizando los compuestos del Grupo B, enumerados más arriba en el Ejemplo I, en lugar de la 2-amino-4-metil-5-cloro-bencensulfonamida, se produce los apropiados 1,1-bióxidos de 3-butil-1,2,4-benzotiadiazina X,Y-substituida. De manera similar, se puede substituir el ácido valérico y su sal de sodio por otros ácidos carboxílicos alifáticos inferiores saturados y sus correspondientes sales de sodio para formar los
- 25.

370593

- 26 -

compuestos apropiados 3-substituidos.

EJEMPLO VI

1,1-bióxido de 3-metil-7-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina

5. Se calienta una mezcla de 5 g de 2-amino-5-trifluorometil-bencensulfonamida, 1 g de acetato de sodio anhidro y 50 ml de cloruro de acetilo a la temperatura de reflujo durante 4 hr. Se enfría y se filtra los sólidos. Se recrystaliza a partir de etanol acuoso para obtener 1,1-bióxido de 3-metil-7-trifluorometil-1,2,4-benzotiadiazina.

10. Se puede reemplazar la 2-amino-5-trifluorometil-bencensulfonamida por los compuestos del Grupo D enumerados más arriba, y/o se puede reemplazar el cloruro de acetilo por otros cloruros ácidos o anhídridos ácidos descritos más arriba, para producir el correspondiente 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina.

EJEMPLO VII

15. 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina

I.- 1-(α -etoxi-etiliden)-amino-2-(N-bencil)-sulfamil-4,5-dicloro-benceno

20. ETAPA A: Se suspende 50 g de 2-bencil-4,5-dicloro-nitrobenceno en 1000 ml de ácido acético acuoso al 33 %. Se hace burbujear gas cloro a través de la suspensión durante un período de 2 hr mientras se mantiene la suspensión a una temperatura comprendida en la gama de aproximadamente 0-5 °C. Se extrae la mezcla tres veces con 400 ml de cloroformo, se enloda los extractos y luego se lava la solución clorofórmica con agua. Se seca la solución clorofórmica con sulfato de sodio anhidro y se filtra. Se evapora la solución clorofórmica secada hasta la consistencia de un residuo y se agrega a un exceso de bencilamina. Se tritura el residuo con ácido clorhídrico al-

25.



270593

luido y se decanta. Se tritura el residuo con hexano para formar un sólido cristalino, se continúa la cristalización con agua y se filtra el sólidos para obtener 2-(N-bencil)-sulfamil-4,5-dicloro-nitrobenceno substancialmente puro. Se recrystaliza a partir de metanol acuoso.

- 5. ETAPA B: Se mezcla conjuntamente 4,4 g de cloruro de amonio, 18 ml de metanol, 9 ml de agua y 3,5 g de 2-(N-bencil)-sulfamil-4,5-dicloro-nitrobenceno. Se calienta la mezcla hasta la temperatura de reflujo. Se agrega por porciones durante un período de aproximadamente 1,5 hr 4,4 g de limaduras de hierro. Se enfría la mezcla y se filtra. Se concentra el filtrado hasta la consistencia de un residuo. Se tritura el residuo con 15 ml de agua y se filtra el sólido. Se recrystaliza el sólido a partir de metanol acuoso para obtener 2-(N-bencil)-sulfamil-4,5-dicloro-anilina.

- 10. ETAPA C: Se calienta una mezcla de 10 g de 2-(N-bencil)-sulfamil-4,5-dicloro-anilina y 20 ml de ortoacetato de etilo a 100-110 °C durante 90 min. Se enfría y se tritura con 30 min de éter y se filtra los sólidos para obtener 1-(α-etoxi-etiliden)-amino-2-(N-bencil)-sulfamil-4,5-diclorobenceno.

II.- 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina

- 15. Se calienta el producto a partir de la etapa I-C a 235 °C durante 30 min. Se enfría y se recrystaliza el residuo a partir de metanol obteniéndose como un sólido cristalino 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina.

- 20. Substituyendo el 2-bencil-4,5-dicloro-nitrobenceno de este ejemplo por cantidades equivalentes de otros 2-bencil-nitrobencenos X,Y-substituidos tales como los formados como intermediarios en la preparación de los compuestos enumerados en el Grupo B precedente y siguiendo substan-
- 25.



270593

5. cialmente los procedimientos descriptos más arriba, se produce respectivamente, los correspondientes 1-(C-etoxi-etiliden)-amino-2-(N-bencil)-sulfamil-bencenos X,Y-substituidos. De manera similar, se pueden reemplazar la bencilamina por isopropilamina, butilamina y aminas similares para producir los compuestos sulfamilo correspondientemente substituidos.

EJEMPLO VIII

1,1-bióxido de 3-ciclopropil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina

A.- 2-(ciclopropan-carbonil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida

10. Se somete a reflujo durante 6 hr una mezcla que contiene 6,0 g de 2-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida y 15,3 g de cloruro de ciclopropan-carbonilo en 150 ml de benceno seco, se enfría y se filtra para obtener la 2-(ciclopropan-carbonil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida cruda.

B.- 1,1-bióxido de 3-ciclopropil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina

15. Se calienta (con agitación) a 225 °C durante 30 min una suspensión que contiene 5,8 g de 2-(ciclopropan-carbonil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida en 10 ml de aceite mineral, se enfría y se filtra para obtener el 1,1-bióxido de 3-ciclopropil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina cruda que se purifica por cristalización a partir de metanol.

EJEMPLO IX

20. 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina

A.- 2-acetilamino-4,5-dicloro-bencensulfonamida

25. Se calienta una mezcla de 9 g de 2-sulfamil-4,5-dicloro-anilina, 250 ml de benceno y 26 ml de cloruro de acetilo a la temperatura de reflujo durante 4 hr. Se enfría la mezcla y se filtra los sólidos. Se recristaliza los sólidos a partir de etanol acuoso para obtener 2-acetilamino-4,5-



410593

dicloro-bencensulfonamida.

B.- 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina

5. Se calienta la 2-acetilamino-4,5-dicloro-bencensulfonamida a 200°C durante 10 min. Se enfría y se recristaliza los sólidos a partir de etanol acuoso para obtener 1,1-bióxido de 3-metil-6,7-dicloro-1,2,4-benzotiadiazina.

10. Reemplazando el cloruro de acetilo de este ejemplo con cantidades equivalentes de otro cloruro de acilo o anhídrido de acilo alifático inferior saturado, tales como cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de ciclopropan-carbonilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de valerilo, cloruro de trimetil-acetilo, cloruro de caproilo o los correspondientes anhídridos ácidos, y siguiendo substancialmente el procedimiento general descrito más arriba en A, se produce, respectivamente, 2-(propionil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida; 2-(butiril)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida; 2-(ciclopropan-carbonil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida; 2-(valeril)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida; 2-(trimetilacetil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida; 2-(caproil)-amino-4,5-dicloro-bencensulfonamida;

15. De manera similar, se hace reaccionar cada uno de los precedentes reactivos cloruro de acilo alifático inferior saturado con los compuestos p-sulfamilanilina enumerados en el Grupo B del Ejemplo I, y siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito más arriba, se produce la correspondiente 2-acilamino-bencensulfonamida X,Y-substituida.

EJEMPLO X

1,1-bióxido de 3-metil-7-bromo-1,2,4-benzotiadiazina

25. A.- 1-acetilamino-2-(N-acetil)-sulfamile-4-bromobenceno



270593

- 30 -

Se calienta a una temperatura de 50 °C durante 4 hr una mezcla de 1 g de 2-sulfamil-4-bromo-anilina, 4,0 ml de piridina y 2 g de anhídrido acético. Se filtra los sólidos para obtener 1-acetilamino-2-(N-acetil)-sulfamil-4-bromobenceno crudo.

5. B.- 1,1-bióxido de 3-metil-7-bromo-1,2,4-benzotiadiazina

Se calienta a 250 °C durante 30 min el 1-acetilamino-2-(N-acetil)-sulfamil-4-bromobenceno, preparado tal como se describió anteriormente, se enfría y se recristaliza a partir de etanol acuoso para obtener 1,1-bióxido de 3-metil-7-bromo-1,2,4-benzotiadiazina.

10. Los cambios en los reactivos análogos a los cambios de escritos en conexión con el Ejemplo IX y siguiendo substancialmente los procedimientos descritos en la parte A de este ejemplo, darán lugar a la formación de las correspondientes N,N'-diacilamino-bencensulfonamidas X,Y-substituidas, que cuando se trata de acuerdo con el procedimiento de la parte B de este ejemplo, producirán los correspondientes 1,1-bióxidos de 3-R-1,2,4-benzotiadiazina X,Y-substituida.
- 15.

EJEMPLO XI

1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina

A.- 2-diacetilamino-5-cloro-bencensulfonamida

20. Se calienta una mezcla de 10 g de ácido 2-amino-5-cloro-bencensulfónico y 50 ml de anhídrido acético en una autoclave durante 3 hr a 140-150 °C. Se elimina el exceso de anhídrido acético bajo presión reducida para obtener ácido 2-diacetilamino-5-cloro-bencensulfónico.

25. Se disuelve en 100 ml de dimetilformamida una mezcla que contiene 5 g del ácido 2-diacetilamino-5-cloro-bencensulfónico así preparado y 5 g

270593



- 31 -

de cloruro de dimetilformamido (formado a partir de cantidades equivalentes de cloruro de tionilo y dimetilformamida) y se mantiene a 30-35 °C durante 24 hr. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se extrae el producto con benceno. Se lava la solución bencénica con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el benceno hasta la consistencia de un residuo para obtener cloruro de 2-diacetilamino-5-cloro-bencensulfónico que se trata con 25 ml de amoníaco. Se evapora el exceso de amoníaco para obtener 2-diacetil-amino-5-cloro-bencensulfonamida.

B.- 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina

10. Se calienta a 250 °C durante 15 min 2-diacetilamino-5-cloro-bencensulfonamida, preparada tal como se describió más arriba, se enfría y se tritura el producto residual con agua, se filtra y se recrystaliza a partir de etanol acuoso para obtener 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.

15. Reemplazando el ácido 2-amino-5-clorobencensulfónico de la parte A de este ejemplo con otros ácidos 2-amino-bencensulfónicos substituidos, se prepara otras 2-diacetilamino-bencensulfonamidas. Por lo tanto, substituyendo un ácido 2-amino-bencensulfónico del grupo T, descripto más abajo y sometiéndolo al mismo procedimiento de este ejemplo, se produce el respectivo

20. intermediario diacilo del Grupo E. Esto se transforma entonces a la respectiva benzotiadiazina (Grupo C del Ejemplo III) calentando tal como se describió en este ejemplo (parte B).

Grupo D

25. (1) Acido 2-amino-4,5-dicloro-bencensulfónico;
(2) Acido 2-amino-4,5-dibromo-bencensulfónico;

18 SET

27053



- (3) Acido 2-amino-4-trifluorometil-5-cloro-bencensulfónico;
- (4) Acido 2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-bencensulfónico;
- (5) Acido 2-amino-5-trifluorometil-bencensulfónico;
- (6) Acido 2-amino-4,5-di-trifluorometil-bencensulfónico;
- 5. (7) Acido 2-amino-4-metil-5-cloro-bencensulfónico;
- (8) Acido 2-amino-4-cloro-5-metil-bencensulfónico;
- (9) Acido 2-amino-4-metil-5-trifluorometil-bencensulfónico;
- (10) Acido 2-amino-4-trifluorometil-5-metil-bencensulfónico;
- (11) Acido 2-amino-5-trifluorometil-bencensulfónico;
- 10. (12) Acido 2-amino-4-trifluorometil-bencensulfónico;
- (13) Acido 2-amino-5-bromo-bencensulfónico;
- (14) Acido 2-amino-4,6-dicloro-bencensulfónico;
- (15) Acido 2-amino-4-cloro-6-metil-bencensulfónico;
- (16) Acido 2-amino-5-cloro-6-metil-bencensulfónico;
- 25. Grupo E
- (1) 2-diacetilamino-4,5-dicloro-bencensulfonamida;
- (2) 2-diacetilamino-4,5-dibromo-bencensulfonamida;
- (3) 2-diacetilamino-4-trifluorometil-5-cloro-bencensulfonamida;
- (4) 2-diacetilamino-4-cloro-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- 20. (5) 2-diacetilamino-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (6) 2-diacetilamino-4,5-di-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (7) 2-diacetilamino-4-metil-5-cloro-bencensulfonamida;
- (8) 2-diacetilamino-4-cloro-5-metil-bencensulfonamida;
- (9) 2-diacetilamino-4-metil-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- 25. (10) 2-diacetilamino-4-trifluorometil-5-metil-bencensulfonamida;



270593

- 33 -

- (11) 2-diacetilamino-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (12) 2-diacetilamino-4-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (13) 2-diacetilamino-5-bromo-bencensulfonamida;
- (14) 2-diacetilamino-4,6-dicloro-bencensulfonamida;
5. (15) 2-diacetilamino-4-cloro-6-metil-bencensulfonamida;
- (16) 2-diacetilamino-5-cloro-6-metil-bencensulfonamida.

EJEMPLO XII

1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina

A.- N-acetil-2-nitro-5-cloro-bencensulfonamida

10. Se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla de ^{4,0 g de} 2-nitro-5-cloro-bencensulfonamida, 2 g de cloruro de acetilo y 4 ml de piridina durante 4 hr. Se enfría y se filtra los sólidos. Se recristaliza a partir de etanol acuoso para obtener N-acetil-2-nitro-5-cloro-bencensulfonamida.

B.- 1-acetilsulfamil-2-amino-5-clorobenceno

15. Se mezcla conjuntamente 4,4 g de cloruro de amonio, 18 ml de metanol, 9 ml de agua y 3,3 g de N-acetil-2-nitro-5-cloro-bencensulfonamida. Se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo. Se agrega por porciones 4,4 g de limaduras de hierro durante un período de aproximadamente 1,5 hr. Se enfría la mezcla y se filtra. Se concentra el filtrado hasta la consistencia de un residuo. Se tritura el residuo con 15 ml de agua y se filtra. 20. el sólido. Se recristaliza el sólido a partir de metanol acuoso para obtener 1-acetilsulfamil-2-amino-5-cloro-benceno substancialmente puro.

C.- 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina

25. Se calienta a 230 °C durante 30 min 1-acetilsulfamil-2-amino-5-clorobenceno. Se enfría y se recristaliza los sólidos a partir de metanol a-



270593

- 34 -

cuoso para obtener 1,1-bióxido de *N*-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina.

- Reemplazando la 2-nitro-5-cloro-bencensulfonamida de este ejemplo con otras bencensulfonamidas, se puede efectuar la producción de las correspondientes bencensulfonamidas aciladas siguiendo substancialmente el procedimiento descrito más arriba. Por lo tanto, reemplazando por ejemplo la precedente 2-nitro-5-cloro-bencensulfonamida con una de las sulfonamidas enumeradas más adelante en el Grupo F, y siguiendo substancialmente los procedimientos de la Etapa A descripta más arriba, se produce respectivamente la correspondientes 2-nitro-bencensulfonamida *N*-acil-substituida del Grupo G, que se describe a continuación.

Grupo F

- (1) 2-nitro-4,5-dicloro-bencensulfonamida;
- (2) 2-nitro-4,5-dibromo-bencensulfonamida;
- (3) 2-nitro-4-trifluorometil-5-cloro-bencensulfonamida;
15. (4) 2-nitro-4-cloro-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (5) 2-nitro-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (6) 2-nitro-4,5-di-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (7) 2-nitro-4-metil-5-cloro-bencensulfonamida;
- (8) 2-nitro-4-cloro-5-metil-bencensulfonamida;
20. (9) 2-nitro-4-metil-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (10) 2-nitro-4-trifluorometil-5-metil-bencensulfonamida;
- (11) 2-nitro-5-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (12) 2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida;
- (13) 2-nitro-5-bromo-bencensulfonamida;
25. (14) 2-nitro-4,6-dicloro-bencensulfonamida;



- 35 -

(15) 2-nitro-4-cloro-6-metil-bencensulfonamida;

(16) 2-nitro-5-cloro-6-metil-bencensulfonamida.

Grupo G

(1) N-acetil-4,5-dicloro-2-nitro-bencensulfonamida;

5. (2) N-acetil-4,5-dibromo-2-nitro-bencensulfonamida;

(3) N-acetil-4-trifluorometil-5-cloro-2-nitro-bencensulfonamida;

(4) N-acetil-4-cloro-5-trifluorometil-2-nitro-bencensulfonamida;

(5) N-acetil-5-trifluorometil-2-nitro-bencensulfonamida;

(6) N-acetil-4,5-di-trifluorometil-2-nitro-bencensulfonamida;

10. (7) N-acetil-4-metil-5-cloro-2-nitro-bencensulfonamida;

(8) N-acetil-4-cloro-5-metil-2-nitro-bencensulfonamida;

(9) N-acetil-4-metil-5-trifluorometil-2-nitro-bencensulfonamida;

(10) N-acetil-4-trifluorometil-5-metil-2-nitro-bencensulfonamida;

(11) N-acetil-5-trifluorometil-2-nitro-bencensulfonamida;

15. (12) N-acetil-4-trifluorometil-2-nitro-bencensulfonamida;

(13) N-acetil-5-bromo-2-nitro-bencensulfonamida;

(14) N-acetil-4,6-dicloro-2-nitro-bencensulfonamida;

(15) N-acetil-4-cloro-6-metil-2-nitro-bencensulfonamida;

(16) N-acetil-5-cloro-6-metil-2-nitro-bencensulfonamida;

Estos compuestos, por reducción en la manera aquí descripta, pro-

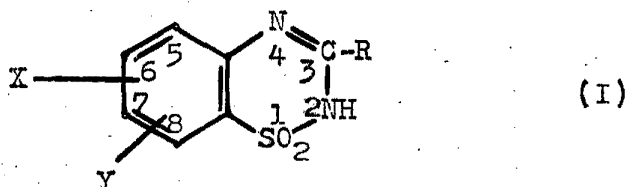
20.



NOTA

5. Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades de las patentes estadounidenses Nº 56671 del 19 de septiembre de 1.960, Nº 83357 del 18 de enero de 1.961, Nº 83377 del 18 de enero de 1.961 y Nº 90198 del 20 de febrero de 1.961, y con prioridad de la patente británica Nº 10125/61 del 20 de marzo de 1.961, existiendo en todas ellas unidad de invención.

10. 1. Un procedimiento para preparar compuestos con actividad depresora de la presión sanguínea, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula general:

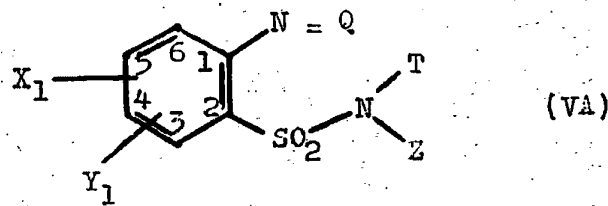


20. donde R representa un residuo de hidrocarburo alifático o alicíclico inferior, preferentemente saturado, X indica sustitución de una de las posiciones 6, 7 y 8 por un átomo de halógeno o por un residuo trifluorometilo e Y indica sustitución de una de las posiciones 6, 7 y 8 por un grupo trifluorometilo o alquilo inferior, un átomo de halógeno o, si X es distinta de halógeno en la posición 6, un átomo de hidrógeno, inclusive sus sales no tóxicas y particularmente sus sales de metal alcalino.

25. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por la etapa o etapas que comprenden calentar una



substancia de la fórmula general



5.

donde Q es un miembro del grupo representado por (H,H), (H,R₁CO), (R₁CO, R₁CO') y R₁-C-O-R (siendo R₁ como R tal como se definió más arriba, o una agrupación que puede transformarse en R mediante métodos conocidos, y siendo R₂ un grupo alquilo inferior); X₁ indica

10.

substitución en una de las posiciones 3, 4 y 5 por un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo o por una agrupación que puede transformarse en uno u otro de dichos sustituyentes de acuerdo con métodos conocidos; Y₁ indica substitución en una de las posiciones

15.

3, 4 y 5 por un átomo de hidrógeno o halógeno, por un grupo trifluorometilo o alquilo inferior o por una agrupación que puede transformarse en uno de dichos sustituyentes de acuerdo con métodos conocidos; T representa un átomo de hidrógeno o un grupo R₁CO; y Z es un miembro del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos bencilo y residuos de hidrocarburo alifático inferior que,

20.

si Y es R₁-C-O-R₂, debe contener por lo menos 3 átomos de carbono; per se o, si Q es (H,H) y T es hidrógeno, condensar dicha substancia con un segundo reactivo de la fórmula general R₁-C≡A, donde A representa uno de los tres grupos funcionales que en el curso de la condensación, se desprenden juntamente con tres de los cuatro

25.

sustituyentes unidos a los dos átomos de nitrógeno de la fórmula VA; o preparar en una manera análoga un correspondiente compuesto 3,4-dihidro e introducir en este último, mediante medios de reacción conocidos, una doble unión entre los átomos en las posiciones 3 y 4 y, si es necesario, convertir luego R₁ X₁ y/o Y₁, de acuerdo con métodos conocidos, a R, X y/o Y respectivamente; y transformar, si se desea, el respectivo 1,1-bióxido de 1,2,4-benzotiadiazina R, X, Y substituida a una de sus sales no tóxicas, particularmente a una

30.

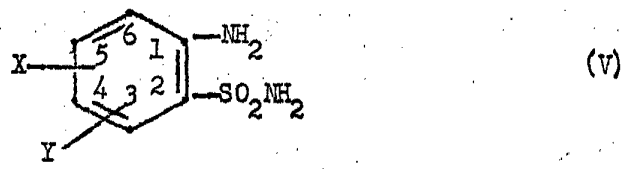
sal de metal alcalino del mismo.



270593

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se condensa un compuesto de la fórmula general VA con un ácido carboxílico de la fórmula general R-COOH o con un éster (incluidos ortoésteres), anhídrido o halogenuro del mismo, o con un α -alcoxi-aldehído-acetal de la fórmula general $R_2O-CH(R')-CH(OR_2)_2$, siendo R tal como se definió más arriba, R' representa un residuo de hidrocarburo menor que R en un grupo metileno, y R₂ y R₃ representan grupos alquilo inferior.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que se condensa un compuesto de la fórmula general:



15. donde X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, bajo la condición de que cada una de las agrupaciones representadas esté unida a una de las posiciones 3, 4 y 5, con un ortoéster de la fórmula general R-C(OR₂)₃, donde R y R₂ están de acuerdo con lo definido más arriba.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que se calienta un compuesto de la fórmula general V, donde X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 4, con un ácido carboxílico de la fórmula general R-COOH o con un éster común, anhídrido o halogenuro del mismo.

6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el calentamiento se lleva a cabo en presencia de

270593



- 39 -

una cantidad catalítica o una amina orgánica terciaria, de un ácido mineral fuerte, o de una sal de metal alcalino del respectivo ácido carboxílico R-COOH.

5.

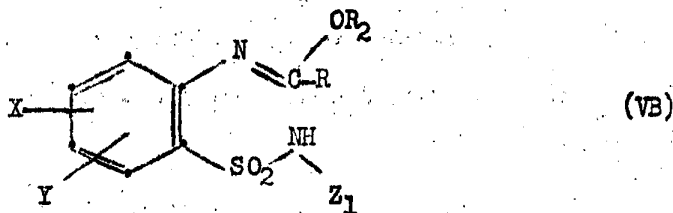
7.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico no reactivo.

10.

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se calienta per se un derivado N o un compuesto representado por la fórmula general V, derivado en el cual por lo menos uno de los cuatro átomos de hidrógeno unido a los nitrógenos se substituye por un grupo R-CO.

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se calienta per se un compuesto de la fórmula general:

15.



20.

donde R, R₂, X e Y están de acuerdo con lo definido más arriba, (X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 4) y Z₁ representa un residuo de hidrocarburo alifático inferior con por lo menos 3 átomos de carbono.

25.

10.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se somete a métodos conocidos un 1,1-bióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, obtenible por métodos conocidos, in-

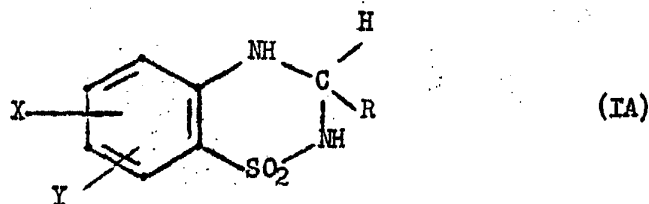


270593

introduciendo una doble unión entre los átomos en las posiciones 3 y 4 de dicho tipo de compuestos.

11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que se trata un compuesto de la fórmula general:

5g

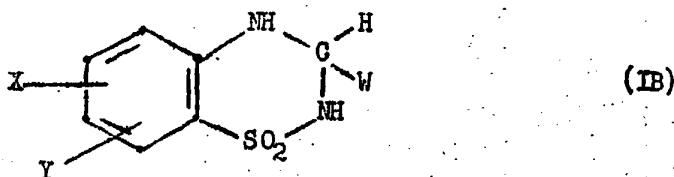


donde R, X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, con un agente de dehidrogenación conocido tal como permanganato de potasio.

10g

12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que se trata con medios conocidos de dehidrohalogenación un compuesto de la fórmula general:

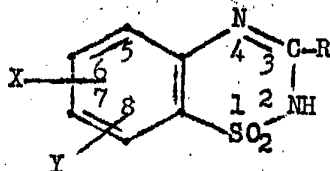
15g



donde W representa una agrupación R que está modificada por halogenación en la posición α y R, X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1.

20g

13.- Un procedimiento el cual comprende un compuesto de la fórmula



25g



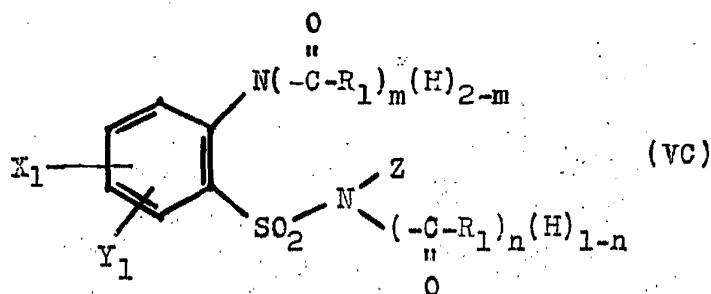
- y los tautómeros y sales no tóxicas tales como sales de metal alcalino de los mismos, donde X indica substitución de una de las posiciones 6, 7 y 8 por un átomo de halógeno o un residuo trifluorometilo, Y indica substitución de una de las posiciones 6, 7 y 8 por un grupo trifluorometilo o alquilo inferior, por un átomo de halógeno o, si X es distinta de halógeno en la posición 6, por un átomo de hidrógeno y R representa un residuo de hidrocarburo alifático o alicíclico inferior, preferentemente saturado.
- 5.
10. 14. Un procedimiento en que en las 1,1-bióxido de 7-halo-3-R-1,2,4-benzotiadiazina, R es un residuo de hidrocarburo alifático inferior saturado.
15. 15. Un procedimiento en que se obtienen los 1,1-bióxidos de 6,7-dihalo-3-R-1,2,4-benzotiadiazina, cuando R es un residuo de hidrocarburo alifático inferior saturado.
16. Un procedimiento en el cual se obtiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, que contiene adicionalmente un grupo metilo en una de las posiciones 6, 7 y 8.
20. 17. Un procedimiento en que en el 1,1-bióxido de 3-R-7-X-1,2,4-benzotiadiazina, X es Cl o Br y R es alquilo inferior.
25. 18. Un procedimiento en que en el 1,1-bióxido de 3-R-7-X-1,2,4-benzotiadiazina, X es Cl o Br y R es cicloalquilo inferior.
30. 19. Un procedimiento en el cual el compuesto 1,1-bióxido de 6-trifluorometilo-3-R-1,2,4-benzotiadiazina, presenta R formado por un residuo de hidrocarburo alifático inferior saturado y puede poseer opcionalmente un átomo de halógeno en la posición 7.



27053

20. Un procedimiento en que en el compuesto 1,1-bióxido de 7-trifluorometilo-3-R-1,2,4-benzotiadiazina, R es un residuo de hidrocarburo alifático inferior saturado y puede poseer opcionalmente un átomo de halógeno en la posición 6.

5. 21. Un procedimiento en el cual se parte de una anilina substituída de la fórmula:



10.

donde m es 0, 1 ó 2; n es 0 ó 1 (siendo $m + n$ no menos que 1); y R_1 , X_1 , Y_1 y Z están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 2 sin restricción de Z o un cierto contenido mínimo de átomo de carbono.

15.

22. Un procedimiento en que en el compuesto según la reivindicación 21, R_1 , X_1 e Y_1 representan R , X e Y , respectivamente, estando R , X e Y de acuerdo con lo definido más arriba (X e Y están de acuerdo con lo definido en la reivindicación 4).

20.

23. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 o 22, en el cual Z es hidrógeno, caracterizado por tratar un compuesto que corresponde a la fórmula VC, donde todos los símbolos tienen el significado definido en la reivindicación 21, siendo $m + n$ desde cero a dos, con un ácido carboxílico de la fórmula general $R-COOH$, o con un anhídrido o haluro del mismo.

25.



270593

24. Un procedimiento en que en el compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, m es 1, n es 0 y Z es hidrógeno.
5. 25. Un procedimiento en que en el compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, m es 1, n es 1 y Z es hidrógeno.
26. Un procedimiento en que en el compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, m es 1, n es 0 y Z representa alquilo inferior o bencilo.
10. 27. Un procedimiento en el que la 2-sulfamil-acilanilida halogenada en el anillo, cuando contiene un solo átomo de halógeno, está substituída en por lo menos una de las posiciones 3 y 4, siendo el grupo acilo RCO, estando R de acuerdo con lo definido más arriba.
15. 28. Un procedimiento en el que la 2-(N-acilsulfamil)-acilanilida halogenada en el anillo, cuando contiene un solo átomo de halógeno, está substituída en por lo menos una de las posiciones 3 y 4, siendo el grupo acilo RCO, estando R de acuerdo con lo definido más arriba.
20. 29. Un procedimiento en el que en la 2-sulfamil-4-cloro-acilanilida, por lo demás no substituída, el grupo acilo es RCO estando R de acuerdo con lo definido más arriba.
25. 30. Un procedimiento en el que en la 2-sulfamil-4,5-dicloro-acilanilida, por lo demás no substituída, el grupo acilo es RCO, estando R de acuerdo con lo definido más arriba.
31. Un procedimiento en el cual un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 29 o 30, posee además un grupo RCO unido al sulfamil nitrógeno.

270593



32. Un procedimiento en el cual una composición de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 16, el ingrediente activo es 1,1-bióxido de 3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiazina.

5. 33. Un procedimiento para preparar compuestos con actividad depresora de la presión sanguínea.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y cuatro páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10. Madrid, a 18 de septiembre de 1.961.

SCHERICO LTD.

P. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

F. P.