

270748



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 26 de Septiembre de 1961, con el Nº 270.748

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

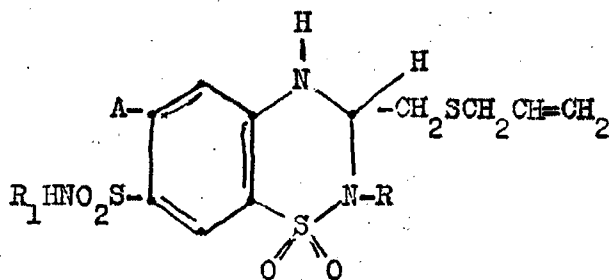
a nombre de CHAS. PFIZER & CO. INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-(ALIL-TIOMETIL-7-SULFAMIL-3,4-DIHIROBENZO-1,1-DIOXO-1-TIA-2,4-DIAZINAS 6-SUSTITUIDAS Y SUS SALES NO TOXICAS"

=====

Esta invención se refiere a una nueva clase de agentes terapéuticos altamente eficaces, así como al método de preparación de los mismos. En particular, los agentes terapéuticos de esta invención son 6-substituído-2-alcohol-3-aliltiometil-  
5 7-sulfamil-3,4-dihidrobenczo-1,1-dioxo-1-tia-2,4-diazinas. Los compuestos referidos despues aquí como dióxidos de 6-substituído-2-alcohol-3-aliltiometil-7-sulfamil-3,4-dihidrobenczotiadiazina, están representados por la siguiente fórmula:

270748



... I

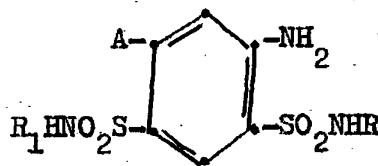
5

en la cual A es hidrogeno, Cl, Br, trifluorometilo o alcoholo  
 ó alcoxi,conteniendo cada uno de ellos de 1 a 3 átomos de car-  
 bono; y R y R<sub>1</sub> son los mismos o diferentes y son átomos de  
 10 hidrógeno o grupos alcoholo inferior que contienen hasta 3 áto-  
 mos de carbono; y las sales no tóxicas de estos compuestos. Las  
 sales formadas con bases que contienen un catión farmacológico-  
 camente aceptable, son particularmente valiosas.

Los dióxidos de 6-substituído-2-alcohol-3-aliltiometil-7-  
 15 sulfamil-3,4-dihidrobenzotiadiazina de esta invención, pueden  
 ser preparados por

(a) condensación de un derivado de anilina substituída de  
 la fórmula general:

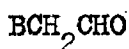
20



...II

25

en la cual A, R y R<sub>1</sub> son como arriba, con un aldehido  
 de la fórmula



...III

30

o un derivado acetal o hemiacetal de él, en donde B es  
 CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>S; o B es un átomo de halógeno o un resto de  
 ácido alcohol o aril sulfónico, en cuyo caso el producto

270748

28



resultante es condensado posteriormente con alil-mercaptano ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{SH}$ )

(b) y, si se desea, cuando R es hidrógeno en los compuestos producidos en la operación (a), formando la correspondiente sal de metal alcalino y alcoholando con bromuro ó ioduro de metilo, etilo ó n-propilo, en un disolvente polar inerte, a una temperatura comprendida en el margen de 5°C a 35°C.

(c) y también, si se desea, formando las sales farmacéuticamente aceptables del anterior.

Los derivados de aldehído correspondientes pueden ser empleados en lugar del aldehído, por ejemplo, acetales de alcohol inferior de estos aldehídos, que pueden ser representados generalmente por la fórmula  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OR}_1)_2$ , en la cual  $\text{R}_1$  es alcohol inferior. La reacción es efectuada, preferentemente, calentando una mezcla substancialmente equimolecular de los reactivos, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura de desde, aproximadamente, 60°C hasta, aproximadamente, 120°C. Usualmente, se encuentra que un tiempo de reacción de desde, aproximadamente, 1/2 hasta, aproximadamente, 5 horas, proporciona excelentes rendimientos de los productos deseados. Se pueden usar tiempos de reacción, más largos, sin una ventaja apreciable. Se puede emplear un ligero exceso de aldehído o de derivado, por ejemplo, hasta el 10%, pero deben evitarse mayores excesos ya que su empleo puede conducir a un rendimiento reducido del producto deseado.

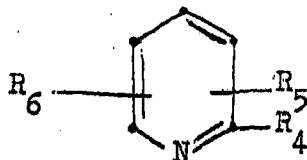
La reacción de los dióxidos de 3-(haloalcohol)-dihidrobenzotiadiazina anteriormente descritos, con el alil-mercaptano, se realiza en presencia de una base fuerte, preferiblemente, hidróxidos de metal alcalino o alcalino-térreo. También pueden

70748



emplearse bases orgánicas, tales como aminas terciarias estéri-  
-camente impedidas. Se prefieren las piridinas mono-, di- y tri-  
substituídas, representadas por la fórmula:

5



10 en donde  $R_4$  está seleccionado de entre el grupo consistente en  
cloro, bromo y alcoholo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono  
y  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno de ellos seleccionados de entre el gru-  
po consistente en hidrógeno, cloro, bromo y alcoholo que contenga  
de 1 a 3 átomos de carbono. Se prefieren éstos, ya que se ob-  
15 tienen mejores resultados cuando se los emplea. También pueden  
emplearse en este proceso, otras aminas terciarias estéricamen-  
te impedidas.

El hidróxido metálico es utilizado mejor en forma de una  
solución acuosa que contenga generalmente de, aproximadamente, 5%  
20 hasta, aproximadamente, 20% en peso de hidróxido, aunque se pre-  
fiere del 5% al 15%, ya que se obtienen mejores resultados.  
Aunque la reacción procede satisfactoriamente en solución acuo-  
sa, la adición de un disolvente orgánico facilita materialmente  
la producción de los compuestos deseados, proporcionando un con-  
25 tacto más íntimo entre los reactivos que tienen una solubilidad  
limitada en agua. A este respecto, son disolventes orgánicos  
útiles las cetonas tales como acetona y etil-metil-cetona, alca-  
noles inferiores tales como metanol, etanol y propanoles y, pre-  
feriblemente, dimetilformamida y formamidas inferior-alcoholi-  
30 das similares.

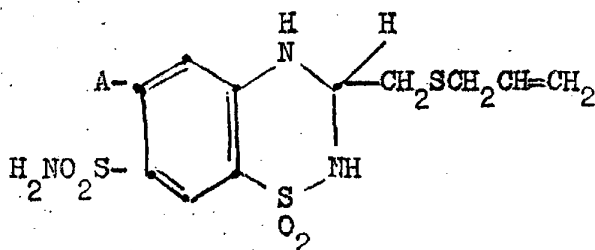
270748



Aunque se encuentra que una relación equimolecular de los reactivos, produce cantidades apreciables de producto, se prefiere, generalmente, emplear exceso de tior para obtener mejores resultados. Se encuentra que el exceso de hasta aproximadamente 40 moles por ciento, es particularmente adecuado, mientras que excesos mayores, aunque utilizables, no proporcionan ventaja apreciable.

La reacción puede ser efectuada ventajosamente, a temperatura de desde 20° hasta 120°C, durante desde, aproximadamente, una hora hasta, aproximadamente, 12 horas. El calentamiento a temperaturas más elevadas y durante periodos de tiempo más largos, puede conducir al rendimiento disminuido de producto deseado.

Cuando se realiza la reacción de alcoholación, es preferible poner en contacto un compuesto de la fórmula:



en donde A es como se definió previamente, con bromuro o ioduro de metilo, etilo, o un grupo n-propilo, en presencia de un agente de condensación básico tal como un hidruro de metal alcalino, alcanolato o amida, o un compuesto de aril- o alcohol-metal alcalino. Esta reacción es efectuada en un disolvente orgánico polar inerte y, preferiblemente, en uno que sea miembro de la clase de disolventes conocida como derivados N,N-di(alcoholo inferior) substituídos de carboxamidas de hidrocarburos alcanos inferiores. El procedimiento de alcoholación ofrece las ventajas

270748

280



de: (1) se obtienen continuamente elevados rendimientos (80-95%) del compuesto 2-(alcohilo inferior) substituído deseado, de una manera directa y con un mínimo de tiempo y esfuerzo; y (2) se consigue al mismo tiempo un producto de elevada calidad, como se  
5 comprueba por análisis cromatográfico cualitativo y cuantitativo, es decir, que el derivado 2-(alcohilo inferior) es obtenido en un estado esencialmente puro en el que la contaminación con material de partida sin reaccionar es solamente de menor importancia y la presencia de producto secundario de N<sup>2</sup>, N<sup>7</sup>-di (alcohilo  
10 inferior) substituído no puede detectarse en el producto final, excepto ocasionalmente en cantidades traza.

En relación con una consideración más detallada de la secuencia de alcoholación en el procedimiento de esta invención, un 3-aliltionetil-6-substituído-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido es hecho reaccionar en un disolvente  
15 del tipo anterior, con una cantidad, substancialmente equimolecular, del halogenuro de alcohilo inferior, es decir, de aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 1,25 moles de éste, en presencia del agente de condensación básico, a una temperatura comprendida en el intervalo de desde aproximadamente 5°C hasta aproximadamente 35°C, durante un periodo de desde aproximadamente 15  
20 minutos hasta aproximadamente dos horas. En la práctica, la reacción es usualmente conducida a la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo que ordinariamente es inferior a media hora.  
25 En relación con esto, debe entenderse que el empleo de temperaturas que están por encima del límite superior del intervalo anteriormente indicado, debe ser evitado tanto más cuanto que esto tendería a provocar contaminación indeseada del producto final con el producto secundario N<sup>2</sup>, N<sup>7</sup>-dialcoholado, previamente  
30 mencionado. No es necesario decir, que en el caso de los ha-



070718

lo enuros más volátiles, puede ser aún deseable el emplear un sistema cerrado donde las presiones ligeramente elevadas presentes, sean más que suficientes para mantener el reactivo en solución. Como se mencionó previamente, los disolvente ideales a elegir para este procedimiento de alcoholación, son los derivados N,N-di (alcoholo inferior) de las carboxamidas de hidrocarburos alcanos inferiores, tales como N,N-dimetil-formamida, N,N-diethylformamida, N,N-di (n-propil)formamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-diethylacilamida, N,N-dimetilpropionamida y semejantes. El halogenuro de alcoholo inferior empleado como agente de alcoholación, es un bromuro o ioduro de alcoholo inferior que contiene hasta 3 átomos de carbono (excepto que no es un grupo isopropilo). Si se desea, se ayuda en la alcoholación a los miembros menos reactivos de esta serie, añadiendo un agente acelerante tal como ioduro de potasio ó bromuro sodico. Ejemplos de tales halogenuros de alcoholo inferior incluyen ioduro de metilo, bromuro de etilo, ioduro de n-propilo, así como los correspondientes cloruros, si el último puede efectuar la regeneración de los halogenuros deseados in situ, empleando los reactivos del tipo anteriormente mencionado, por ejemplo, ioduro cálcico en un tubo cerrado [ver Romburgh, Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas, Vol. 1, p. 151 (1883)], ioduro potásico en metanol [Finkelstein, Chemische Berichte, Vol. 43, p. 1528 (1910)]. Los agentes de condensación básicos, empleados con el fin de efectuar esta reacción particular, son todos seleccionados de la clase de bases de metal alcalino previamente enumeradas, que son suficientemente fuertes para formar sales con los compuestos 2-insustituídos 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido débilmente ácidos, y los suficientemente débiles, para no degradar la molécula orgánica en las condiciones



21748

de la reacción. Tales agentes de condensación básicos incluyen de manera definida hidruro sódico, hidruro de litio, hidruro de potasio, alcanolatos inferiores de sodio y potasio, como metilato sódico y ter-butóxido de potasio, sodamida, amida de litio, amida de potasio, etc.

Una variación en el procedimiento con respecto al proceso de esta invención, consiste en partir de la sal de 2-metal alcalino apropiada del correspondiente compuesto 3-(aliltiometil)-6-substituído-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido y, a continuación, alcoholar con una halogenuro de alcohol inferior como se describió anteriormente, en ausencia del agente de condensación básico. Sin embargo, esta variación es realmente de manipulación más bien que química, ya que la sal de metal alcalino empleada es realmente formada primero in situ, durante el curso del proceso total previamente expuesto. No obstante, la denominación vía alternativa, puede demostrar ser más fácil y conveniente a veces, especialmente, si los materiales de partida deseados están fácilmente disponibles.

Después de que la reacción es completa, el producto puede ser obtenido por métodos convencionales. Por ejemplo, el producto precipita de la mezcla de reacción por enfriamiento, se separa y purifica por recristalización en disolventes apropiados tales como acetona, alcoholes inferiores, mezclas de acetona-éter, mezclas de acetona-alcohol y semejantes.

Disolventes orgánicos inertes como son empleados aquí se considera un disolvente orgánico que disuelva los reactivos, pero que no reaccione con los mismos en las condiciones de reacción descritas. Tales disolventes pueden ser fácilmente determinados por experimentos de rutina en el laboratorio. Aunque pueden emplearse otros disolventes, se obtienen resultados exce-



lentes con las N,N-dialcohol-alcano inferior-amidas, tales como dimetilformamida, dietil-acetamida, dipropil-propionamida, dietilformamida y semejantes, así como glicoles alcoholados, tales como el éter dimetílico de butilén-glicol, el 5 fer dipropílico de etilén-glicol y semejantes. Cuando se utilizan los acetales en lugar de los aldehidos, se encuentra que es generalmente favorable, pero no esencial, el añadir una menor cantidad de ácido mineral acuoso. Usualmente, se encuentra suficiente solo unas pocas gotas de ácido acuoso, tal 10 como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y semejantes. La adición de ácido incrementa simplemente la velocidad de reacción.

Después de que la reacción es completa, los productos son obtenidos por métodos convencionales, tales como concentración y cristalización. Los productos pueden ser recristalizados, 15 a continuación en disolventes adecuados.

Los nuevos compuestos presentes, se encuentra que son agentes diuréticos de alta potencia. Provocan no solamente un incremento en la secreción de orina, sino que también consiguen un tipo de secreción de electrolito más favorable, con 20 natriuresis y cloruresis aumentadas, sin un incremento proporcionado en kaliuresis. Este tipo de secreción de electrolito es muy deseable, ya que, como se conoce generalmente en la técnica médica, el empleo de muchos de los más potentes 25 agentes diuréticos, conduce, generalmente, a la disminución de potasio en el cuerpo, cuyo estado es conocido como hipokalemia. Además, los nuevos compuestos presentes muestran, también, una duración de actividad más prolongada y, por lo tanto, un efecto total mayor sobre la base de velocidades máximas de saluresis, cuando se comparan con los diuréticos conocidos relacionados, tales como los compuestos correspondientes 30 en los que el sustituyente en posición 2 es hidrógeno. For

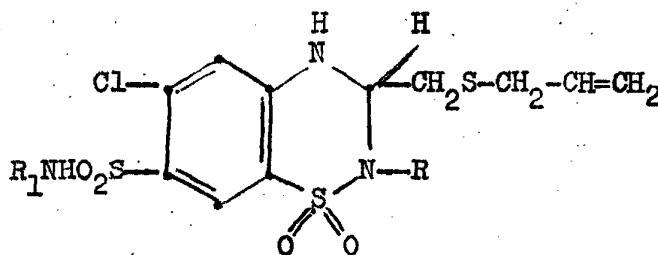
27.748



ejemplo, el 2-metil-3-aliltiometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidrobenzotiazida-1,1-dióxido, demuestra en las ratas mayor diuresis, natriuresis y cloruresis, y kaliuresis inferior que el 3-aliltiometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidrobenzotiadiazina-1,1-dióxido, y exhibe también una actividad de mas larga duración.

La actividad diurética de los compuestos de algunos de los de la presente solicitud está indicada en la Tabla A. El método utilizado fué el de Lipschitz y otros. (J. Pharm. and Exp. Therap. 79: 97, 1943). El método es también descrito por nosotros (P'an et al. J. Pharm. and Exp. Therap. 128: 122, 1960).

Tabla A



R <sub>1</sub>	R	H <sub>2</sub> O	Potencia relativa (Rata)	
			Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
H	H	1.0	3.0	1.0
H	CH <sub>3</sub>	3.0	25.0	15.0
25 CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3.0	2.0	2.0

Los agentes terapéuticos de esta invención pueden ser administrados sólo, o en combinación con vehículos aceptables farmacéuticamente, cuya proporción es determinada por la solubilidad y naturaleza química del compuesto, la vía de administración

270748



elegida y la práctica farmacéutica corriente. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente en forma de tabletas o cápsulas que contienen excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcillas, etc. Pueden ser administrados sublingualmente en forma de trociscos ó pastillas en las cuales el ingrediente activo es mezclado con azúcar y jarabes de maiz, agentes aromáticos y colorantes; y, a continuación, deshidratados suficientemente para hacerlos adecuados para ser comprimidos en una forma sólida. Pueden ser administrados oralmente en forma de soluciones que pueden contener agentes colorantes y aromáticos, o pueden ser inyectados parenteralmente, es decir por vía intramuscular, intravenosa ó subcutánea. Para administración parenteral pueden ser utilizados en forma de una solución esteril que contenga otros solutos, por ejemplo, suficiente substancia salina o glucosa para hacer la solución isotónica.

El médico determinará la dosis más adecuada de los presentes agentes terapéuticos y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido y, además, variará con el paciente particular en tratamiento. Generalmente, deseará empezar el tratamiento con pequeñas dosis, substancialmente menores que la dosis óptima del compuesto, e incrementar la dosis en pequeños incrementos, hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias dadas. Generalmente se encontrará que cuando la composición se administra oralmente, se necesitarán mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una pequeña cantidad suministrada parenteralmente. Los compuestos son utilizables de la misma manera que otros diuréticos y el nivel de dosis es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con éstos otros agentes terapéuticos. La dosis terapéutica estará generalmente comprendida entre 1 a 10 mg. por día y mas,

270748

28



aunque puede administrarse en varias unidades de dosis diferentes. Son particularmente útiles, las tabletas que contienen de 0,5 a 10 mg. de agentes activos.

5 En lo anterior, se hace referencia a cationes farmacológicamente aceptables. La expresión "Cationes farmacológicamente aceptables" tiene un significado definido para un experto en la técnica. Se define como un catión no tóxico de compuestos básicos, utilizado comunmente en farmacología para neutralizar agentes medicinales ácidos cuando su sal debe ser usada terapéu-  
10 camente. La actividad farmacológica de la molécula es, principalmente, una función del anión, sirviendo principalmente el catión para suministrar neutralidad eléctrica. Son cationes farmacológicamente aceptables y comúnmente empleados, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales del compuesto de  
15 la presente invención, pueden ser preparadas empleando procedimientos convencionales. Uno de tales procedimientos consiste en tratar los compuestos objeto, con una solución acuosa que contenga una cantidad equivalente del reactivo, es decir de la base farmacológicamente aceptable, seguido por concentración de la mezcla resultante para obtener el producto deseado. Son bases farmacológicamente aceptables, aquellas que contienen los catio-  
20 nes descritos antes. Tales bases pueden ser, por ejemplo, óxidos, hidróxidos, carbonatos ó bicarbonatos. Como es natural, pueden utilizarse sales formadas con bases farmacológicamente inaceptables, aunque no utilizables terapéuticamente, en la purificación  
25 de los presentes agentes terapéuticos y, también, en la preparación de las sales farmacológicamente aceptables.

30 Los compuestos de partida del presente procedimiento, es decir, las 4-amino-2-substituído-5-alcohilsulfamilbencenosulfonamidas, son preparadas de acuerdo con procedimientos conoci-

dos, p. ejem. J.A.C.S. 82, 1132-1135 (1960).

Los siguientes ejemplos se dan a título de ilustración y no deben ser considerados como limitaciones de esta invención, de la cual son posibles muchas variaciones sin apartarse del objeto y espíritu de ella.

#### Ejemplo I

2-Metil-3-aliltiometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-  
benzotiadiazina-1,1-dióxido

A 6,75 gramos (0,0225 moles) de 4-amino-2-cloro-5-(metil-sulfamil)bencenosulfonamida en 45 ml. de dimetilformamida, se añaden 4,86 gramos (0,03 moles) de dimetil-alilmercaptoacetal, seguido por 1,5 ml. de acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La solución es puesta a reflujo durante 1,5 horas, enfriada y vertida, gota a gota y con agitación, sobre mezcla de agua/hielo. El precipitado resultante es filtrado, secado y recristalizado en isopropanol. Tres recristalizaciones proporcionaron 4,0 gramos de producto que funde a 168,5-170°C.

#### Ejemplo II

2-Metil-3-aliltiometil-6-metil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-  
benzotiadiazina-1,1-dióxido.

A una solución de 0,02 moles de 4-amino-2-metil-5-(metil-sulfamil)bencenosulfonamida en 50 ml. de dimetilformamida, se añaden 0,03 moles de dimetilalilmercaptoacetal, seguido de 1,5 ml. de acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La solución es puesta a reflujo durante 2,0 horas, enfriada y vertida, gota a gota y con agitación, sobre agua/hielo.



070748

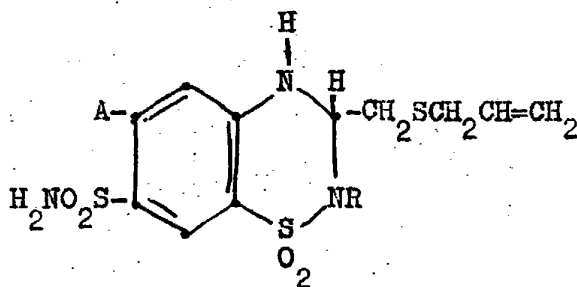
28

El precipitado resultante es filtrado, secado y recristalizado en isopropanol.

Ejemplo III

5 Empleado el procedimiento del Ejemplo I, se preparan los siguientes compuestos a partir de los correspondientes compuestos de partida:

10



15

<u>A</u>	<u>R</u>
CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
m-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	m-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
20 i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>

Ejemplo IV

25

La sal sódica del producto del Ejemplo I se obtiene disolviendo el producto en agua que contenga un equivalente molar de hidróxido sódico, y congelando a continuación la mezcla.

De esta manera son preparadas también las sales de potasio, calcio y magnesio.

Ejemplo V

30

Se prepara una base para tableta, mezclando los siguientes



ingredientes en la proporción en peso indicada:

Sacarosa U.S.P.	82,0
Técula de tapioca	13,6
Estearato de magnesio	4,4

5

En esta base se mezcla una cantidad suficiente de 2-metil-3-aliltionetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, para obtener tabletas que contienen 0,5, 2,5 y 10 mg. respectivamente de ingrediente activo.

10

#### Ejemplo VI

Se agita a la temperatura ambiente y durante 6 horas, una mezcla de 3-(clorometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidrobenzotiadiazina-1,1-dióxido (0,02 moles) y alil-mercaptano (0,024 moles) en 20 ml. de hidróxido sódico al 10%, y 20 ml. de dimetilformamida. Después de calentar durante 10 minutos sobre un baño de vapor, la mezcla es enfriada y acidificada con HCl 6N. El producto, después de recristalización en acetona, funde a 206-207°C.

Los compuestos descritos en el Ejemplo II y III son también preparados por este método, a partir de los intermediarios correspondientes.

#### Ejemplo VII

El procedimiento del Ejemplo VI se repite con resultados comparables empleando, en lugar de hidróxido sódico, las siguientes bases: hidróxido potásico, hidróxido bórico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, 2-cloropiridina, 2-bromopiridina, 2-metilpiridina, 2-i-propil y 2-m-propilpiridina, 2,4-lutidina, 2,6-lutidina, 2,4-dicloropiridina, 2-metil-4-etilpiridina, 4-cloro-2-metilpiridina y 2,4,6-clodina.

30

270748

28



Ejemplo VIII

El procedimiento del Ejemplo VI fué realizado con resultados comparables, utilizando 3-(tosilmetil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidrobenzotiadiazina-1,1-dióxido, en vez de 3-(clorometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidrobenzotiadiazina-1,1-dióxido.

Ejemplo IX

Se añadieron 0,46 gramos de hidruro sódico en forma de una suspensión al 53% en aceite (0,01 moles), sobre una solución bien agitada consistente en (0,01 moles) de 3-(aliltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido disueltos en 35 ml. de N,N-dimetilformamida anhidra. Apareció una formación de espuma inmediata, debido a la evolución de hidrógeno, y la temperatura se elevó hasta, aproximadamente, 40°C. Después de agitar durante 15 minutos más a la temperatura ambiente, se completó la solución del hidruro. Entonces, se añadió, gota a gota, una solución consistente en 1,42 gramos (0,01 moles) de yoduro de metilo disueltos en 10 ml. de N,N-dimetilformamida anhidra sobre la mezcla de reacción, durante el curso de un periodo de 20 minutos y con agitación constante que se mantuvo a lo largo de esta operación. Al completarse esta operación, la mezcla resultante se agitó durante una hora más a la temperatura ambiente, y a continuación, se añadió rápidamente sobre 400 ml. de agua, a una velocidad de goteo rápida y con agitación vigorosa. El sólido blanco que se formó, fué recogido después de una hora, se lavó bien con agua y se secó a vacío a 80°C durante, aproximadamente, 16 horas. De esta manera, se obtuvo un buen rendimiento de 2-metil-3-(aliltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, P.F. 168,5-170°C. Al mezclar con una muestra autén-



28  
tica, no se pudo observar disminución en el punto de fusión. Un análisis del producto en papel cromatográfico, mostró una pureza de aproximadamente el 90%, con material de partida presente solamente en cantidades traza.

5

#### Ejemplo X

El procedimiento del Ejemplo IX fué repetido en una escala 0,02 molar, empleando 70 ml. de N,N-dimetilacetamida, en lugar de la N,N-dimetilformamida. En este caso, se obtuvo  
10 un buen rendimiento de 2-metil-3-(aliltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido.

#### Ejemplo XI

Se repitió el procedimiento del Ejemplo X, con excepción  
15 de que se empleó metóxido de sodio (en polvo), en lugar de hidruro sódico. En este caso particular, se obtuvo un buen rendimiento de 2-metil-3-(aliltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, el cual fué idéntico en todos los aspectos al producto de los Ejemplos I y X.

20 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América el 27 de Septiembre de 1960, bajo el Número 58.632, en Gran Bretaña el 10 de Enero de 1961, bajo el Número 991/61 y en la República Federal Alemana el 24 de Junio de 1961, bajo el Número P 27.424 IVd/12p, se acoge a los bene-  
25 ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



2804

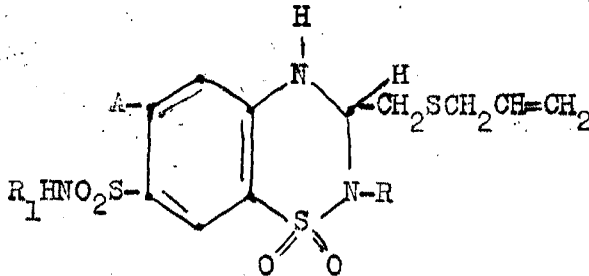
- N O T A -

270748

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

1º.- Un procedimiento para preparar 3-(alil-tiometil-7-sulfamil-3,4-dihidrobenzo-1,1-dioxo-1-tia-2,4-diazinas 6-sustituídas, de la fórmula general

10



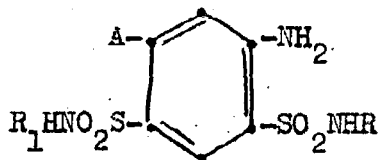
...I

15

donde A es hidrógeno, Cl, Br, trifluorometilo o alcoholo o alcoxi, conteniendo cada uno de 1 a 3 átomos de carbono, y R y R<sub>1</sub> son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior que contienen hasta 3 átomos de carbono; y las sales no tóxicas de estos compuestos, caracterizado por (a) condensar un derivado de anilina sustituido de la fórmula general

20

25



...II

donde A, R y R<sub>1</sub> son como antes se ha dicho, con un aldehido de la fórmula BCH<sub>2</sub>CHO o un derivado acetal o hemiacetal del mismo, donde B es CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>S; o B es un átomo de halógeno o un resi-

30

270748 20



duo de ácido alcohol o aril-sulfónico, en cuyo caso el producto resultante se sigue condensando con alil-mercaptano ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{SH}$ ), (b) y, si se desea, cuando R en los compuestos producidos en la operación (a) es hidrógeno, formar la correspondiente sal de metal alcalino y alcoholar con bromuro de metilo, etilo o propilo normal o yoduro de metilo, etilo o propilo normal en un disolvente polar inerte a una temperatura en la gama de 5 a 35° C, (c) y también, si se desea, formar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

10 2°.- Un procedimiento según el punto 1°, caracterizado porque en la operación (a) se emplean cantidades sustancialmente equimolares de los reactivos.

3°.- Un procedimiento según los puntos 1° o 2°, caracterizado porque la condensación en la operación (a) se efectúa a una temperatura en la gama de 60 a 120°C.

4°.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la sal de metal alcalino en la operación (b) se prepara in situ.

20 5°.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la sal de metal alcalino en la operación (b) se prepara por la reacción del correspondiente benzotiadiazina-1,1-dióxido con uno de los reactivos básicos siguientes: un hidruro de metal alcalino, un alcanolato inferior de metal alcalino o una amida de metal alcalino.

25 6°.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el reactivo básico está presente en un exceso molar de 10%.

30 7°.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque el disolvente es una carboxamida de un N,N-di(alcoholo inferior) alcano inferior hidrocarburo,

270748



tal como una N,N-dimetil acetamida.

8º.- Un procedimiento para preparar 3-(alil-tiometil-7-sulfamil-3,4-dihidrobenczo-1,1-dioxo-1-tia-2,4-diazinas 6-sustituidas y sus sales no tóxicas.

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

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 JUN 1961

R.A.