

mc/

Caso: 7943

277238 -4 MA



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

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domi-
ciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue

por:

"Procedimiento para preparar compuestos de benzotiadiacina"

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

El presente invento se refiere a un procedimiento
para preparar compuestos de benzotiadiacina, y más concre-

277238



tamente, para preparar nuevos 1,1-dióxidos de 3,3-espiro-
substituído-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina, en los cua-
les el espiro substituto es un anillo alicíclico hexámero
con un alifatil-oxisubstituto ligado al carbono 4' de la
estructura espirica.

Este alifatil-oxisubstituto, es preferiblemente
un alifatil-oxisubstituto ligero, que tenga hasta 6 áto-
mos de carbono en la porción alifática del grupo y puede
ser de cadena recta o ramificada o bien un radical alici-
clico oxialifático.

Preferiblemente, se elige este 4'-alifatil-oxi-
substituto de los grupos con hidrocarburos en cadena rec-
ta o ramificada, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-
propoxilo, butoxilo, isobutoxilo, deuterebutoxilo, penti-
loxilo, isopentiloxilo, tritobutoxilo, hexiloxilo o cual-
quiera de los hidrocarburos oxialifáticos de 6 carbonos
en cadena ramificada; o entre los alifatil-oxirradicales
alicíclicos; con preferencia un hidrocarburo alicíclico,
como ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo y
ciclohexiloxilo, con las estructuras alicíclicas no subs-
tituídas o alilsubstituídas, aunque mejor con no más de
un total de seis átomos de carbono en el grupo 4'-subs-
tituto.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedi-
miento de este invento, contienen también un sulfamil-
substituto ligado a la porción bencenoide de la estruc-
tura de benzotiadiacina, y al menos otro substituto ele-
gido entre halógenos o radicales halogenoides, como cloro,
bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, triclorometilo, di-
clorometilo y similares; levialquilos, como metilo, etilo,



277238

propilo y análogos, o grupos alquilo similares con un substituto, por ejemplo, un halógeno, ligado a uno o varios de los carbonos del grupo; o levialcoxilos, como metoxilo, etoxilo, propoxilo y análogos; y radicales nitro o amino. Los compuestos preferidos son aquellos en que el sulfamilsustituto está ligado a la posición 7 de la estructura de benzotiadiacina, y los otros, con preferencia, a las posiciones 5 ó 6, o a ambas del núcleo de benzotiadiacina.

Los nuevos compuestos de este invento poseen propiedades saluréticas muy potentes, y sirven por ello para disminuir la concentración de iones de sodio y de cloruro en la sangre. En virtud de ello, los compuestos pueden emplearse para el tratamiento de afecciones derivadas de una concentración excesiva de cloruro sódico, como edemas, hipertensión, etc. Estos compuestos pueden administrarse en formas farmacéuticas notoriamente adecuadas para la aplicación de los otros diuréticos del tipo de la benzotiadiacina, y tomarse solos, en píldoras, cápsulas, tabletas o similares, o combinados con productos hipotensores u otros terapéuticamente activos, en una dosis mixta.

La preparación de estos nuevos compuestos según el procedimiento de este invento, puede efectuarse de acuerdo con varias formas de ejecución. Una forma de ejecución que ha resultado muy conveniente, comprende la reacción de una disulfamilanilina apropiada con 4-(alifatiloxi)-ciclohexano, a calor suave. A ser posible, se empleará cetona en exceso, por sus propiedades disolventes, aunque pueden utilizarse otros, entre los cuales han



277238

demostrado su utilidad dimetilformamida, dioxano, éter dietilenglicoldimetílico, éter etilenglicoldimetílico, y similares.

5 Si se quiere conducir la reacción más aprisa, puede catalizarse con fluoruro potásico en dimetilformamida, o con un ácido, por ejemplo, sulfúrico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, y otros sulfónico alifático o aromático en distintos medios.

10 Otra forma de ejecución muy satisfactoria consiste en hacer reaccionar la disulfamilanilina adecuada y cetal. Este puede ser cíclico o acíclico, o acaso en forma de éter enólico, fácilmente obtenible del cetal en medio ácido. La reacción se desarrolla mejor a calor moderado, en presencia de un disolvente y de unas gotas de ácido, que cataliza la reacción. El butanol es un buen disolvente, aunque sirven asimismo otros alcoholes, como el amílico, 15 el propanol y similares, o un alcohol mezclado con otros disolventes, como dioxano, éter dietilenglicoldimetílico, éter etilenglicoldimetílico, y similares.

20 De lo expuesto se desprende que estos nuevos compuestos pueden prepararse mediante reacción de la disulfamilanilina adecuada con una 4-(alifatiloxi)-ciclohexano- na; que dicha cetona puede reemplazarse por un derivado funcional reactivo de la misma, como cetal, éter enólico, 25 o una cetimina, o por una substancia que en las condiciones de tal reacción se convierta en la cetona, como el hidrosulfito o la cianhidrina de la cetona; y que la reacción es posible añadiendo o no disolvente y catalizador, pero con preferencia calentando.

30 La preparación de dichos compuestos por el proce-



277238

dimiento de este invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos, donde todos los puntos de fusión están rectificadas, salvo indicación contraria, y el éter de petróleo empleado es bencina de Merck & Co., Inc., p.eb. 30-60°C.

5

EJEMPLO 1º

1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiacín-3(4H),1'-ciclohexano.

Fase A. Preparación de 4-metoxiciclohexanol.

10 Se hidrogena p-metoxifenol (62,1 g., 0,50 mol.) en 170 ml. de etanol, en presencia de 6,0 g. de níquel Raney, a 2000 psi (140 kg./cm².) y 130-135°C. Luego se retira el catalizador por filtración, y el etanol del filtrado por destilación a presión reducida. El 4-metoxiciclohexanol se destila por fracciones, y da 55,4 g. (82%),
15 de aceite incoloro, p.eb. 206,5°C. a 742 mm. de presión.

Fase B. Preparación de 4-metoxiciclohexanona.

20 Un matraz redondo de tres bocas y de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, condensador y termómetro, se carga con dicromato potásico (85 g., 0,29 mol.), agua (400 ml.) y ácido sulfúrico concentrado (115 g.). Se agita la solución, y se añade en porciones por el condensador 4-metoxiciclohexanol (55,4 g., 0,43 mol.). La temperatura se eleva a 75°C. y se sigue agitando hasta que los cuerpos reaccionantes se enfríen a 30°C. La mezcla de reacción se
25 extracta con tres porciones de 150 ml. de éter, y los extractos reunidos se desecan sobre sulfato sódico. Se re-



2.772.38

tira el éter por destilación, y se destila el residuo, que da 22 g. (42%) de 4-metoxiciclohexanona, en forma de aceite incoloro, p.eb. 97°C. a 27 mm. de presión.

5

Fase C. Preparación de 1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-cloro-7-sulfamilespiro-[1,2,4-benzotiadiazina-3(4H), 1'-ciclohexano].

10

Se disuelven 4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfamida (0,02 mol.) y 4-metoxiciclohexanona (0,04 mol.) en dimetilformamida (25 ml.), y se calientan en baño de vapor durante 48 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se trata con metanol (100 ml.), y luego se añade agua (300 ml.) gradualmente, agitando. Se decanta la capa acuosa, y el producto viscoso remanente se tritura con éter de petróleo (100 ml.). El sólido resultante se retira por filtración y se seca, para obtener 50% de 1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-cloro-7-sulfamilespiro-[1,2,4-benzotiadiazina-3(4H), 1'-ciclohexano], después de recristalizar en ácido acético y dimetilformamida; p.fus. 227-229°C.

15

Análisis:

20

Calculado para C₁₃H₁₈ClN₃O₅S₂: C, 39,44; H, 4,58; N, 10,61
Hallado: C, 39,15; H, 4,58; N, 10,58.

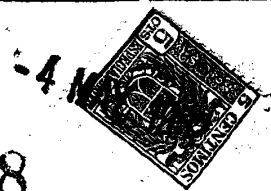
EJEMPLO 2º

1,1-dióxido- de 4'-etoxi-6-trifluorometil-7-sulfamilespiro-[1,2,4-benzotiadiazina-3(4H), 1'-ciclohexano].

25

Fase A. Preparación de 4-etoxiciclohexanona.

Reemplazando el p-metoxifenol empleado en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de p-etoxifenol, y siguiendo en substancia los mismos procedi-



mientos descritos en el ejemplo 1^o, fases A y B, se obtiene 4-~~eto~~xiciclohexanona.

5

Fase B. Preparación de 1,1-dióxido de 4'-~~eto~~xi-6-trifluorometil-7-sulfamilespiro-~~/~~1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano~~/~~.

10

Reemplazando la disulfamilanilina y la cetona empleadas en la fase C del ejemplo 1^o por cantidades equimoleculares de 4-amino-6-trifluorometil-1,3-bencendisulfamida y 4-~~eto~~xiciclohexanona, respectivamente, y siguiendo en lo esencial la misma técnica allí descrita, se obtiene 1,1-dióxido de 4'-~~eto~~xi-6-trifluorometil-7-sulfamilespiro-~~/~~1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano~~/~~.

EJEMPLO 3^o

15

1,1-dióxido de 4'-propoxi-6-nitro-7-sulfamilespiro-~~/~~1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexanona~~/~~.

Fase A. Preparación de 4-propoxiciclohexanona.

20

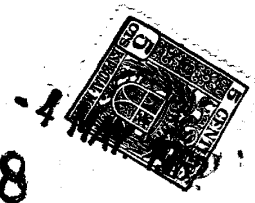
Reemplazando el p-metoxifenol empleado en el ejemplo 1^o, fase A, por una cantidad equimolecular de p-propoxifenol, y siguiendo en lo esencial la técnica descrita en las fases A y B de dicho ejemplo, se obtiene 4-propoxiciclohexanona.

Fase B. Preparación de 1,1-dióxido de 4'-propoxi-6-nitro-7-sulfamilespiro-~~/~~1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano~~/~~.

25

Reemplazando la disulfamilanilina y la cetona empleadas en el ejemplo 1^o, fase C, por cantidades equimoleculares de 4-amino-6-nitro-1,3-bencendisulfamida y 4-propoxiciclohexanona, respectivamente, y siguiendo en lo

277238



esencial la misma técnica allí descrita, se obtiene 1,1-dióxido de 4'-propoxi-6-nitro-7-sulfamilespiro-/1,2,4-benzotiadiacín-3(4H),1'-ciclohexano/.

EJEMPLO 4º

5 1,1-dióxido de 4'-propoxi-6-amino-7-sulfamilespiro-/1,2,4-benzotiadiacín-3(4H),1'-ciclohexano/

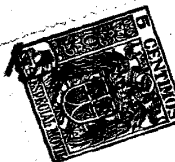
10 Este compuesto se puede preparar reemplazando la disulfamilanilina empleada en la fase C del ejemplo 3º por una cantidad equimolecular de 4,6-diamino-1,3-bencendisulfamida, o reduciendo el 6-nitrocompuesto obtenido como se describe en el ejemplo 3º. La reducción se hace añadiendo el 6-nitrocompuesto a una mezcla al 50% de alcohol y agua, y agitando en atmósfera de hidrógeno y en presencia de 400 mg. de platino, hasta que cese la absorción de hidrógeno. El catalizador se puede retirar por filtración, y los disolventes por desecación en vacío, para obtener 15 1,1-dióxido de 4'-propoxi-6-amino-7-sulfamilespiro-/1,2,4-benzotiadiacín-3(4H),1'-ciclohexano/.

EJEMPLO 5º

20 1,1-dióxido de 4'-butoxi-6-metil-7-sulfamilespiro-/1,2,4-benzotiadiacín-3(4H),1'-ciclohexano/

Fase A. Preparación de 4-butoxiciclohexanona.

25 Reemplazando el p-metoxifenol empleado en el ejemplo 1º, fase A, por una cantidad equimolecular de p-butoxifenol, y siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en las fases A y B de dicho ejemplo, se obtiene 4-butoxiciclohexanona.



Fase B. Preparación de 1,1-dióxido de 4'-butoxi-6-metil-7-sulfamilespiro- \langle 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano \rangle .

5 Reemplazando la disulfamilanilina y la cetona empleadas en el ejemplo 12, fase C, por cantidades equimoleculares de 4-amino-6-metil-1,3-bencendisulfamida y 4-butoxiciclohexanona, respectivamente, y siguiendo en lo esencial la misma técnica allí descrita, se obtiene 1,1-dióxido de 4'-butoxi-6-metil-7-sulfamilespiro- \langle 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano \rangle .

EJEMPLO 62

1,1-dióxido de 4'-pentiloxi-6-bromo-7-sulfamilespiro- \langle 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano \rangle .

Fase A. Preparación de 4-pentiloxiciclohexanona.

15 Reemplazando el p-metoxifenol empleado en el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de p-pentiloxifenol, y siguiendo en substancia los mismos procedimientos descritos en las fases A y B de dicho ejemplo, se obtiene 4-pentiloxiciclohexanona.

20 Fase B. Preparación de 1,1-dióxido de 4'-pentiloxi-6-bromo-7-sulfamilespiro- \langle 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano \rangle .

25 Reemplazando la disulfamilanilina y la cetona empleadas en el ejemplo 12, fase C, por cantidades equimoleculares de 4-amino-6-bromo-1,3-bencendisulfamida y 4-pentiloxiciclohexanona, y siguiendo esencialmente la misma técnica allí descrita, se obtiene 1,1-dióxido de 4'-pentiloxi-6-bromo-7-sulfamilespiro- \langle 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano \rangle .



EJEMPLO 277238

1,1-Dióxido de 4'-isopropoxi-6-metoxi-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

Fase A. Preparación de 4-isopropoxiciclohexanona.

5 Reemplazando el p-metoxifenol empleado en el ejemplo 12, fase A, por una cantidad equimolecular de p-isopropoxifenol, y siguiendo en lo esencial los mismos procedimientos descritos en las fases A y B de dicho ejemplo, se obtiene 4-isopropoxiciclohexanona.

10 Fase B. Preparación de 1,1-dióxido de 4'-isopropoxi-6-metoxi-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

15 Reemplazando la disulfamilanilina y la cetona empleadas en el ejemplo 12, fase C, por cantidades equimoleculares de 4-amino-6-metoxi-1,3-bencendisulfamida y 4-isopropoxiciclohexanona, respectivamente, y siguiendo en lo esencial el mismo procedimiento allí descrito, se obtiene 1,1-dióxido de 4'-isopropoxi-6-metoxi-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

20 EJEMPLO 82

1,1-Dióxido de 4'-metoxi-6-fluoro-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

25 Reemplazando la disulfamilanilina empleada en el ejemplo 12, fase C, por una cantidad equimolecular de 4-amino-6-fluoro-1,3-bencendisulfamida, y siguiendo en sustancia la misma técnica allí descrita, se obtiene 1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-fluoro-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.



EJEMPLO 9^a 277238

1,1-Dióxido de 4'-metoxi-5,6-dicloro-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-Benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/

5 Reemplazando la disulfamilanilina empleada en el
ejemplo 1^a, fase C, por una cantidad equimolecular de 4-
amino-5,6-dicloro-1,3-bencendisulfamida, y siguiendo en
lo esencial la misma técnica allí descrita, se obtiene
1,1-dióxido de 4'-metoxi-5,6-dicloro-7-sulfamilespiro-
/1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

10 EJEMPLO 10

1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-sulfamil-7-clorospiro-/1,2,4-
benzotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

15 Reemplazando la disulfamilanilina empleada en el
ejemplo 1^a, fase C, por una cantidad equimolecular de 2-
amino-5-cloro-1,4-bencendisulfamida, y siguiendo en lo
esencial la misma técnica allí descrita, se obtiene 1,1-
dióxido de 4'-metoxi-6-sulfamil-7-clorospiro-/1,2,4-ben-
zotiadiazin-3(4H),1'-ciclohexano/.

20 Los compuestos obtenidos según este invento son
productos diuréticos y/o saluréticos eficaces, y por esta
propiedad pueden aplicarse al tratamiento de afecciones
derivadas de una concentración excesiva de cloruro sódico
en un organismo animal, como además resultantes de insu-
ficiencia cardíaca por congestión.

25 Las dosis de estos nuevos compuestos varían den-
tro de amplios límites, por lo que pueden ofrecerse a los
médicos tabletas, píldoras, cápsulas y similares con unos
5 a 200 mg. o más de sustancia activa, para su ajuste sin-
tomático a cada individuo. Estas dosis dan un cociente



terapéutico favorable, por ser mucho menores que la dosis tóxica o letal de los compuestos comprendidos en este invento.

5 Como cada uno de ellos puede disponerse en una forma farmacéutica similar a la descrita en el siguiente ejemplo o en otras adecuadas para la administración peroral o parentérica, elaborables por métodos muy conocidos, sólo se incluye aquí este ejemplo para ilustrar la preparación de una forma farmacéutica representativa.

10 EJEMPLO 11

Cápsulas cargadas en seco con 10 mg. de sustancia activa por unidad.

15 1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-cloro-7-sulfamilespiro- $\left[1,2,4\text{-benzotiadiazin-3(4H),1'-diclohexano}\right]$ 10 mg.
Lactosa 265 mg.

Cápsula del tamaño nº. 2

20 El 1,1-dióxido de 4'-metoxi-6-cloro-7-sulfamilespiro- $\left[1,2,4\text{-benzotiadiazin-3(4H),1'-diclohexano}\right]$ se reduce a polvo nº 60. Luego se agrega lactosa a través de un tamiz nº. 60. Ambos ingredientes se mezclan durante 10 minutos, y se cargan en cápsulas secas de gelatina nº. 2.

====: N O T A :====

Se reivindica como objeto de esta patente:

25 1.- Procedimiento para preparar compuestos de benzotiadiazina, y especialmente para preparar nuevos 1,1-dióxidos de 3,3-espiro-substituido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina; que consiste en tomar como material de par-



5 tida, una 2,4-disulfamilanilina que tenga, por lo menos, un substituto ligado a las posiciones 5 y 6, y elegido del grupo formado por halogenos, levialquilos, levialcoxilos y radical nitro, y hacer reaccionar dicho producto de partida, con una 4-levialcoxi-ciclohexanona, para obtener un 1,1-dioxido de 4'-levialcoxi-6-R-7-sulfamilepiro-[1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),1'-ciclohexano], eligiéndose R del grupo formado por halógenos, levialquilos, levialcoxilos, y radicales nitro y amino.

10 2.º Procedimiento para preparar compuestos de benzotiadiacina.

Esta memoria consta de trece páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, - 4 MAY. 1962

P.A.

ESTADO DE ESPAÑA