

mc/

Caso: 7941



277312

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 obtener compuestos de benzotiadiacina "

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

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

Este invento se refiere a un procedimiento para ob-
tener compuestos de benzotiadiacina, y más concretamente



para obtener nuevos 1,1-dióxidos de 3,3-espiro-substituído-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina, en los cuales el espiro substituto es un anillo heterociclico hexámero, que tiene en el anillo espiro-heterociclico, por lo menos, un miembro heterociclico elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno; pudiendo ser este anillo espiro heterociclico substituido o no, preferiblemente por un radical alquilo en la posición 4 de la estructura espirica.

Los nuevos compuestos obtenidos según el procedimiento de este invento contienen también un substituto sulfamilo ligado a la fracción bencenoide de la estructura de benzotiadiacina, así como por lo menos, otro substituto, elegido entre halógenos o radicales halogenoides, como cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, triclorometilo, diclorometilo y similares; alquilos ligeros (levialquilos), como metilo, etilo, propilo y análogos, o grupos alquilo similares con un substituto, que puede ser un halógeno, ligado a uno o varios de los carbonos del grupo; alcoxilos ligeros (levialcoxilos), como metoxilo, etoxilo, propoxilo y análogos, y radicales nitro o amino. Los compuestos preferidos son aquellos en que el substituto sulfamilo se halla ligado a la posición 7 de la estructura de benzotiadiacina, y los otros lo están con preferencia a las posiciones 5 o 6 de ese núcleo.

Estos nuevos compuestos poseen propiedades diuréticas y saluréticas, y pueden administrarse en formas farmacéuticas notoriamente adecuadas para la administración de otros productos diuréticos y saluréticos del tipo de la benzotiadiacina, solos en forma de píldoras, cápsulas, tabletas y similares, o mezclados con compuestos hipotenso-



5 res u otros terapéuticamente activos. Dichos compuestos
sirven para aumentar la eliminación de iones de sodio y
de cloruro, y son por ello agentes sodiuréticos útiles
en el tratamiento de afecciones derivadas de una acumu-
lación excesiva de cloruro sódico en el organismo. Aun-
que las dosis de estos compuestos varía de uno a otro, y
dependen también de la edad y el estado de los pacientes,
basta en general una dosis aproximada de 50 mg. de los
mismos para reducir la concentración de cloruro sódico en
10 la sangre. Esta dosis es muy inferior a la tóxica, y por
ello los compuestos son inocuos en un tratamiento de es-
te tipo.

15 La preparación de estos nuevos compuestos, según
el procedimiento del presente invento, puede efectuarse de
acuerdo con varias formas de ejecución. Una forma de ejecu-
ción que ha resultado muy útil, consiste en hacer reaccio-
nar la aminobencendisulfamida apropiada con la cetona he-
terocíclica a calor suave. Si se quiere, la cetona en ex-
ceso puede emplearse como disolvente, pero si esto no es
20 posible, sirve para el caso otro disolvente, como dimetil-
formamida, éter dietilenglicoldimetílico, éter etilengli-
coldimetílico, dioxano y similares. La reacción se pue-
de efectuar con catalizador o sin él. Si interesa com-
pletar la reacción más aprisa, pueden emplearse cataliza-
dores tales como fluoruro potásico en dimetilformamida, o
25 un ácido, como el sulfúrico, el metansulfónico, el ben-
censulfónico, el toluensulfónico u otro sulfónico alifá-
tico o aromático en otros medios.

30 También es muy satisfactoria la forma de ejecución
mediante reacción de la aminobencendisulfamida adecuada

277312



5

10

15

20

25

30

con el cetal que convenga. Éste puede ser cíclico o acíclico, y es posible emplear el correspondiente éter enólico, que se obtiene fácilmente del cetal en medio ácido. La reacción se efectúa mejor a calor suave, en presencia de un disolvente y de unas gotas de ácido, que cataliza la reacción. Se ha comprobado que el butanol es un disolvente muy ventajoso, aunque pueden utilizarse también otros alcoholes, como pentanol-1, propanol y similares, o un alcohol mezclado con otros disolventes, como dioxano, éter dietilenglicoldimetílico, éter etilenglicoldimetílico y análogos.

De lo expuesto se desprende que los nuevos compuestos de este invento se pueden preparar haciendo reaccionar la aminobencendisulfamida adecuada con una cetona heterocíclica; que esta cetona puede reemplazarse por uno de sus derivados funcionales reactivos, como el correspondiente cetal, éter enólico o cetimina, o por una sustancia que, en las condiciones de tal reacción, se convierta en cetona, como el hidrosulfito o la cianhidrina de la misma; y que la reacción puede efectuarse añadiendo o no un disolvente y un catalizador, pero con preferencia calentando.

La preparación de los compuestos representativos de este invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos, donde todos los puntos de fusión están rectificadas, salvo indicación contraria.

EJEMPLO 12

1,1-Dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)-pirano7.

Se disuelven 4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfami-

277312



5 da (5,7 g., 0,03 mol.) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,0 g., 0,03 mol.) en dimetilformamida (30 ml.), y se calientan en baño de vapor durante 45 horas. Se enfría la mezcla de reacción, y se trata gradualmente con agua (100 ml.), agitando. El sólido separado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. El producto se disuelve en dimetilformamida fría, y luego se añade agua fría hasta cristalización incipiente. Por reposo, se separa 3,4 g. (46%) de 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro- \surd 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)-pirano \surd , p. fus. 256-258°C.

10 Análisis:
 Calculado para $C_{11}H_{14}ClN_3O_5S_2$: C, 35,91; H, 3,84; N, 11,42
 Hallado: C, 36,21; H, 3,74; N, 11,47.

15 EJEMPLOS 2º a 8º

Reemplazando la 4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfamida empleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de los siguientes productos intermedios

Ejemplo	Producto intermedio
20 2º	4-amino-6-trifluorometil-1,3-bencendisulfamida
3º	4-amino-6-nitro-1,3-bencendisulfamida
4º	4-amino-6-metil-1,3-bencendisulfamida
5º	4-amino-6-bromo-1,3-bencendisulfamida
6º	4-amino-6-metoxi-1,3-bencendisulfamida
25 7º	4-amino-6-fluoro-1,3-bencendisulfamida
8º	4-amino-5,6-dicloro-1,3-bencendisulfamida

y siguiendo en substancia el mismo procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtienen respectivamente:

- 6 - 277312



Ejemplo	Producto obtenido
2 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-trifluorometil-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .
5 3 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-nitro-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .
10 4 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-metil-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .
5 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-bromo-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .
15 6 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-metoxi-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .
7 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-fluoro-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .
20 8 ^a	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-dicloro-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano \int .

EJEMPLO 9^a

25 1,1-Dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-5,6-dicloro-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)tiopirano \int .

30 Se disuelven 4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfamida (5,7 g., 0,02 mol.) y tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (3,48 g., 0,03 mol.) en dimetilformamida (30 ml.). Se añade fluoruro potásico (2,33 g., 0,04 mol.), y la mezcla se calienta en baño de vapor y en medio anhidro durante 2 1/2 horas. La solución se añade a 250 ml. de agua. Se separa un aceite, que se solidifica por reposo. Se disuelve el sólido en 20 ml. de acetona, se filtra, y se trata con 75 ml. de agua. El sólido separado se retira por filtración y se seca, para obtener 37% de 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-

35

277312



tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro- \sphericalangle 1,2,4-benzotiadia-
cin-3(4H),4'-(4H)tiopirano \sphericalangle p.fus. 271-272°C.

Análisis:

Calculado para C₁₁H₁₄N₃ClO₄S₃: C, 34,42; H, 3,68; S, 25,05

5

Hallado: C, 34,89; H, 3,57; S, 24,85.

EJEMPLOS 10 a 16

Reemplazando la aminobencendisulfamida reactiva em-
pleada en el ejemplo 9^o por una cantidad equimolecular de

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto intermedio</u>
10	4-amino-6-trifluorometil-1,3-bencendisulfamida
	11 4-amino-6-nitro-1,3-bencendisulfamida
	12 4-amino-6-metil-1,3-bencendisulfamida
	13 4-amino-6-bromo-1,3-bencendisulfamida
	14 4-amino-6-metoxi-1,3-bencendisulfamida
15	15 4-amino-6-fluoro-1,3-bencendisulfamida
	16 4-amino-5,6-dicloro-1,3-bencendisulfamida

y siguiendo en substancia el mismo procedimiento descrito
en dicho ejemplo, se obtienen respectivamente:

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto obtenido</u>
20	10 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-trifluoro- metil-7-sulfamilespiro- \sphericalangle 1,2,4-benzotiadiacin-3 (4H),4'-(4H)tiopirano \sphericalangle .
25	11 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-nitro-7- sulfamilespiro- \sphericalangle 1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),4'- (4H)tiopirano \sphericalangle .
	12 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-metil-7- sulfamilespiro- \sphericalangle 1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),4'- (4H)tiopirano \sphericalangle .
30	13 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-bromo-7- sulfamilespiro- \sphericalangle 1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),4'- (4H)tiopirano \sphericalangle .
35	14 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-metoxi-7- sulfamilespiro- \sphericalangle 1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),4'- (4H)tiopirano \sphericalangle .

277312



Ejemplo	Producto obtenido	
15	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-fluoro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H), 4'-(4H)tiopirano/.	
5	16	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-5,6-dicloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H), 4'-(4H)tiopirano/.

EJEMPLO 17

10 1,1-Dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/.

Fase A. Preparación de 1,4-dioxa-7-tiaspiro(4,5)decano.

En un frasco provisto de separador constante de agua de Dean-Stark modificado, acoplado a un condensador de reflujo, se ponen tetrahidro-2H-tiopiran-3(4H)-ona

15 (18,6 g., 0,179 mol.), etilenglicol (11,5 g., 0,18 mol.), benceno (40 ml.) y ácido p-toluensulfónico (40 mg.). La mezcla de reacción se somete a vigoroso reflujo, hasta que deje de separarse destilado acuoso. De los productos de reacción se separa por destilación fraccionada el

20 1,4-dioxa-7-tiaspiro(4,5)decano, p.eb. 108-110°C. a 8 mm. de presión, n_D^{25} 1,5162; rendimiento, 73%.

Análisis:

Calculado para $C_7H_{12}O_2S$: C, 52,47; H, 7,55

Hallado: C, 51,95; H, 7,60.

25 Fase B. Preparación de 1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/.

En un frasco de tres bocas provisto de termómetro, agitador mecánico y condensador de reflujo rematado en tubo desecador, y de 250 ml. de capacidad, se ponen 4-amino-

30



5 6-cloro-1,3-bencendisulfamida (5,7 g., 0,02 mol.) y 1,4-dioxa-7-tiaspiro (4,5)decano (3,52 g., 0,022 mol.). Se añaden alcohol n-butílico seco (60 ml.) y ácido sulfúrico concentrado (3 gotas), y se pone en movimiento el agitador. La mezcla se calienta a reflujo (116°C.) durante ocho horas, y entretanto se separa un sólido blanco fino, que se filtra, se lava con éter frío, y se seca. Así se obtiene 85% de 1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-bentiadiacin-3(4H),3'-(4H) tiopirano7, p.fus, 261-262,5°C.

10

Análisis:

Calculado para C₁₁H₁₄ClN₃O₄S₃: C, 34,42; H, 3,68; N, 10,95

Hallado: C, 34,83; H, 3,71; N, 10,91.

EJEMPLOS 18 a 24

15 Reemplazando la aminobencendisulfamida empleada en la fase B del ejemplo 17 por una cantidad equimolecular de

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto intermedio</u>
18	4-amino-6-trifluorometil-1,3-bencendisulfamida
19	4-amino-6-nitro-1,3-bencendisulfamida
20	4-amino-6-metil-1,3-bencendisulfamida
21	4-amino-6-bromo-1,3-bencendisulfamida
22	4-amino-6-metoxi-1,3-bencendisulfamida
23	4-amino-6-fluoro-1,3-bencendisulfamida
24	4-amino-5,6-dicloro-1,3-bencendisulfamida

25 y siguiendo en substancia el mismo procedimiento allí descrito, se obtiene respectivamente:



Ejemplo	Producto obtenido
18	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-trifluorometil-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .
19	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-nitro-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .
20	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-metil-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .
21	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-bromo-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .
22	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-metoxi-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .
23	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-fluoro-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .
24	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-5,6-dicloro-7-sulfamilespiro- <u>/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/</u> .

EJEMPLO 25

1,1-Dióxido de 6-cloro-7-sulfamilespiro-/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano/.

25 Reemplazando el 1,4-dioxa-7-tiaspiro(4,5)decano empleado en la fase B del ejemplo 17 por una cantidad equimolecular de 1,4-dioxa-7,9-ditiaspiro(4,5)decano, y siguiendo en substancia el mismo procedimiento allí descrito, se obtiene 86% de 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamilespiro-/1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano/, p.fus. 269°C.

Análisis:

Calculado para C₁₀H₁₂ClN₃O₄S₄: C, 29,88; H, 3,01; N, 10,46
Hallado: C, 30,56; H, 3,06; N, 10,37.



277312

EJEMPLOS 26 a 32

Reemplazando la aminobencendisulfamida empleada en el ejemplo 25 por una cantidad equimolecular de

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto intermedio</u>
5	26 4-amino-6-trifluorometil-1,3-bencendisulfamida
	27 4-amino-6-nitro-1,3-bencendisulfamida
	28 4-amino-6-metil-1,3-bencendisulfamida
	29 4-amino-6-bromo-1,3-bencendisulfamida
	30 4-amino-6-metoxi-1,3-bencendisulfamida
10	31 4-amino-6-fluoro-1,3-bencendisulfamida
	32 4-amino-5,6-dicloro-1,3-bencendisulfamida

y siguiendo en substancia el mismo procedimiento allí descrito, se obtienen respectivamente:

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto obtenido</u>
15	26 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .
	27 1,1-dióxido de 6-nitro-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .
20	28 1,1-dióxido de 6-metil-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .
	29 1,1-dióxido de 6-bromo-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .
	30 1,1-dióxido de 6-metoxi-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .
25	31 1,1-dióxido de 6-fluoro-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .
	32 1,1-dióxido de 5,6-dicloro-7-sulfamilespiro- <u>1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano</u> .

EJEMPLO 33

30 1,1-Dióxido de 1'-metil-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),4'-piperidina.

Se disuelven 4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfamida



277312

(34,2 g., 0,12 mol.) y 1-metil-4-piperidona (20,4 g., 0,18 mol.) en 90 ml. de dimetilformamida, y se calientan en baño de vapor durante 20 horas. La solución se añade a 1 litro de agua y se deja cinco horas en reposo. Así se obtiene 24% de 1,1-dióxido de 1'-metil-6-cloro-7-sulfamilespiro-[1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina], que, después de varias recristalizaciones en dimetilformamida (100 ml.) y agua (150 ml.), funde a 234-235°C.

5

Análisis:

10

Calculado para $C_{12}H_{17}ClN_4O_4S_2$: C, 37,84; H, 4,50; N, 14,71
Hallado: C, 38,14; H, 4,76; N, 14,62.

EJEMPLOS 34 a 40

15

Siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el ejemplo 33, y reemplazando la aminobencendisulfamida allí empleada por una cantidad equimolecular de

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto intermedio</u>
34	4-amino-6-trifluorometil-1,3-bencendisulfamida
35	4-amino-6-nitro-1,3-bencendisulfamida
36	4-amino-6-metil-1,3-bencendisulfamida
37	4-amino-6-bromo-1,3-bencendisulfamida
38	4-amino-6-metoxi-1,3-bencendisulfamida
39	4-amino-6-fluoro-1,3-bencendisulfamida
40	4-amino-5,6-dicloro-1,3-bencendisulfamida

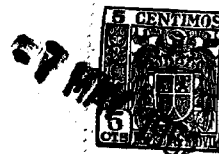
20

25

se obtienen respectivamente

<u>Ejemplo</u>	<u>Producto obtenido</u>
34	1,1-dióxido de 1'-metil-6-trifluorometil-7-sulfamilespiro- <u>[1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina]</u> .
35	1,1-dióxido de 1'-metil-6-nitro-7-sulfamilespiro- <u>[1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina]</u> .

30



Ejemplo	Producto obtenido
36	1,1-dióxido de 1'-metil-6-metil-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina/.
5 37	1,1-dióxido de 1'-metil-6-bromo-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina/.
38	1,1-dióxido de 1'-metil-6-metoxi-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina/.
39	1,1-dióxido de 1'-metil-6-fluoro-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina/.
10 40	1,1-dióxido de 1'-metil-5,6-dicloro-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-piperidina/.

Los 6-aminocompuestos correspondientes a los productos descritos en los ejemplos 32, 11, 19, 27 y 35 se pueden preparar por los métodos descritos en los ejemplos 12, 92, 17, 25 y 33, empleando cantidades equimoleculares de 4,6-diamino-1,3-bencendisulfamida y reactivos cetónicos, o reduciendo el 6-nitrocompuesto obtenido por los procedimientos de los ejemplos 12, 92, 17, 25 y 33. Para reducir, se disuelve el 6-nitrocompuesto en alcohol, y se agita en atmósfera de hidrógeno y en presencia de platino, hasta que cese la absorción de hidrógeno. El catalizador puede retirarse por filtración, y los disolventes, por desecación en vacío, para obtener respectivamente:

Ejemplo	Producto obtenido
25 41	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-amino-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)pirano/.
30 42	1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-amino-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)tiopirano/.
43	1,1-dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-amino-7-sulfamilespiro- /1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),3'-(4H)tiopirano/.

277312

7 MAR



Ejemplo	Producto obtenido
44	1,1-dióxido de 6-amino-7-sulfamilespiro-[1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),5'-m-ditiano].
45	1,1-dióxido de 1'-metil-6-amino-7-sulfamilespiro-[1,2,4-benzotiadiacin-3(4H),4'-piperidina].

5

Los compuestos obtenidos según el presente invento son diuréticos y/o saluréticos eficaces, y por ello sirven para el tratamiento de afecciones derivadas de una concentración excesiva de cloruro sódico en el organismo animal, como en el caso de edemas resultantes de insuficiencia cardíaca por congestión.

10

Las dosis de los nuevos compuestos de este invento varían mucho dentro de amplios límites, por lo que pueden suministrarse a los médicos en tabletas, píldoras, cápsulas y similares con unos 50 a 200 mg. de sustancia activa, para el ajuste sintomático de la dosis según cada paciente. Estas dosis proporcionan un cociente terapéutico muy favorable, por ser bastante menores que la dosis tóxica o letal de los productos a que se refiere este invento.

15

20

Como cada uno de los compuestos del invento se puede disponer en una forma farmacéutica similar a la descrita en el ejemplo siguiente, o en otras apropiadas para administración peroral o parentérica, elaborables por métodos muy conocidos, bastará con este ejemplo para ilustrar la preparación de una forma de aplicación representativa.

25

EJEMPLO 46

Cápsulas cargadas en seco con 50 mg. de sustancia activa por unidad.

277312



1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)tiopirano/.

50 mg.

Lactosa

225 mg.

5 Cápsula de tamaño nº 2.

10 El 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-cloro-7-sulfamilespiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H),4'-(4H)tiopirano/ se reduce a polvo nº 60. Luego se añade lactosa a través de un tamiz nº 60. Ambos ingredientes se mezclan durante 10 minutos, y se cargan en cápsulas de gelatina secas nº 2.

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

15 1.- Procedimiento para obtener compuestos de benzotiadiazina y especialmente para obtener nuevos 1,1-dióxidos de 3,3-espiro-substituido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina; que consiste en tomar como material de partida una 4-amino-1,3-bencendisulfamida que tenga por lo menos un sustituto ligado a las posiciones 5 y 6 y escogido
20 del grupo compuesto de halógenos, levialquilos, levialcoxilos y radical nitro, y hacer reaccionar dicho producto de partida con una cetona, elegida del grupo formado por tetrahidro-4H-piran-4-ona, tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona, tetrahidro-2H-tiopiran-3(4H)-ona, 5-oxo-m-ditiano y 1-
25 metil-4-piperidona o un derivado funcional reactivo de ellos; para obtener respectivamente los correspondientes compuestos de dihidrobenzotiadiazina del grupo que com-

-7 MA



prende 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-R-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiacina-3(4H),4'-(4H)pirano \int ;
 1,1-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidro-6-R-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiacina-3(4H),4'-(4H)tiopirano \int ; 1,1-
 5 dióxido de 2',4',5',6'-tetrahidro-6-R-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiacina-3(4H),3'-(4H)tiopirano \int ; 1,1-dióxido de 6-R-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiacina-3(4H),5'-m-ditiano \int ; y 1,1-dióxido de 1'-levialquil-6-R-7-sulfamilespiro- \int 1,2,4-benzotiadiacina-3(4H),4'-piperidina \int ;
 10 eligiéndose R del grupo compuesto por halógenos, levialquilos, levialcoxilos y radicales nitro y amino.

2.- Procedimiento para obtener compuestos de benzotiadiacina.

15 Esta memoria consta de diez y seis páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, - 7 MAY. 1962

P.A.

JOSE M. BELLER
 P.A.