

290834



290834

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

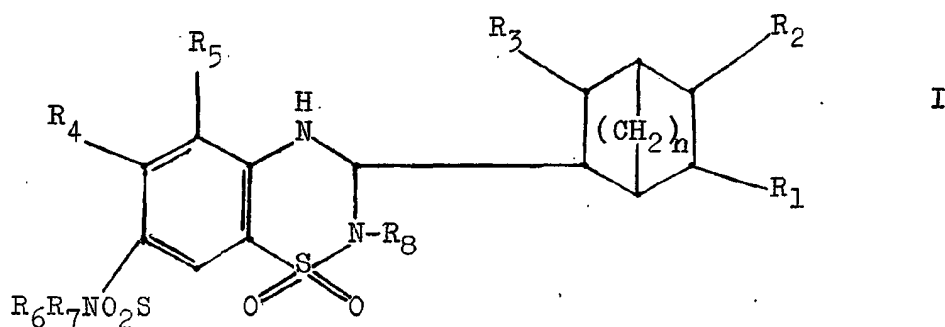
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 7-SULFAMIL-3,4-DIHI-DRO-1,2,4-BENZO-TIADIAZIN-1,1-DIOXIDOS".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne a un nuevo procedimiento para la obtención de 7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzo-tiadiazin-1,1-dióxidos de la fórmula



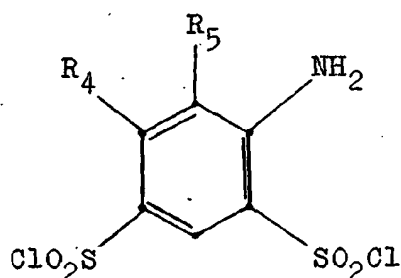


290834

En dicha fórmula, R_1 y R_2 representan átomos de hidrógeno o de halógeno o, juntos, un doble enlace, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un resto inferior de alquilo, R_4 un átomo de halógeno, un grupo trifluorometílico o un resto inferior de alquilo o de alcoxi, R_5 un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometílico o un resto inferior de alquilo o de alcoxi, R_6 , R_7 y R_8 átomos de hidrógeno o restos inferiores de alquilo, pudiendo R_6 y R_7 formar, juntos con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico y ser n el número 1 o 2.

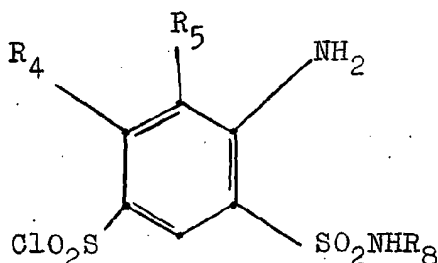
Los compuestos obtenibles según la invención revelan valiosas propiedades farmacológicas, y especialmente propiedades diuréticas.

Según la invención, estos compuestos se obtienen partiendo de un 4-aminobenzol-1,3-disulfocloruro de la fórmula



II

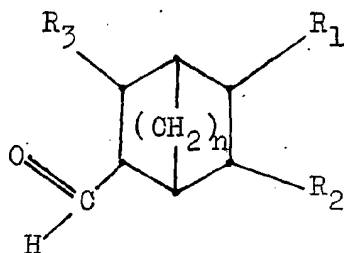
donde R_4 y R_5 tienen el significado indicado, por transformación con la cantidad equimolar de una amina de la fórmula R_8NH_2 y siguiente reacción del compuesto formado de la fórmula



III

donde R_4 , R_5 y R_8 tienen el significado indicado, con un aldehído de la fórmula

290834



IV

40

45

50

55

60

65

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado, o con un acetal, cianhidrina, un compuesto de bisulfito sódico o un derivado dihalogenado de un tal aldehído y luego con una amina de la fórmula R_6R_7NH , y eventualmente por adición sucesiva a compuestos obtenidos - en los cuales R_1 y R_2 representan juntos un doble enlace - de hidrógeno, halógeno o hidrácido. La transformación del compuesto de la fórmula II con una amina R_8NH_2 se verifica a temperaturas de -60 hasta $+10^\circ C.$, y preferiblemente de -20° hasta $-10^\circ C.$, en presencia de un medio antiácido y de un disolvente inerte. Como medio antiácido pueden emplearse bases inorgánicas, o se utiliza un exceso molar de la amina R_8NH_2 . Como disolvente se emplean preferiblemente éteres alifáticos o cíclicos, pero también pueden emplearse otros disolventes como metanol, benzol o dimetil formamida. Las pequeñas cantidades de la disulfamilanilina, formada simultáneamente como producto secundario, son eliminadas por dilución con H_2O de la mezcla de reacción y/o lavado del producto precipitado con metanol acuoso o dioxano, sin recristalización. En el compuesto de la fórmula III no puede demostrarse entonces ya, por el procedimiento cromatográfico de capa delgada, la presencia de impureza alguna.

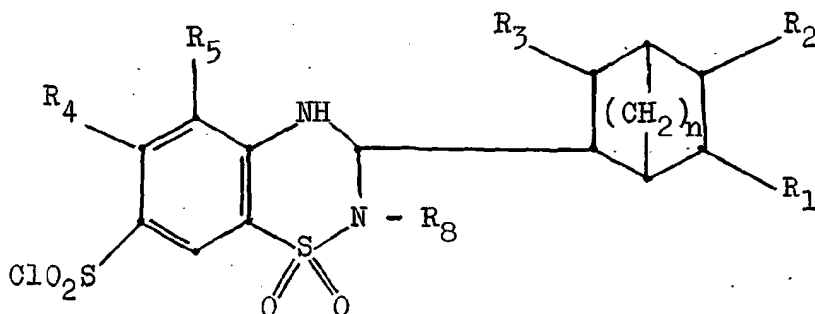
La transformación del compuesto III con el aldehído IV se verifica con empleo de cantidades equimolares en uno de los disolventes anteriormente indicados, a temperaturas entre 20 y $150^\circ C.$ La reacción se verifica espontáneamente, en la mayoría de los casos, a temperatura ambiente o con un moderado calentamiento, siendo preciso en algunos casos calentar hasta más de $100^\circ C.$ Sin embargo, tampoco entonces es interesado el compuesto de clorosulfonilo, lo que es sorprendente, formándose con buenos rendimientos compuestos de la



290834

fórmula

70



V

75

donde R_1 a R_5 y R_8 tienen los significados indicados.

80

Estos compuestos no necesitan ser aislados, y la mezcla de reacción obtenida es transformada directamente con una amina de la fórmula R_6R_7NH previa adición de un medio antiácido, siendo los rendimientos prácticamente cuantitativos. Como medios antiácidos pueden emplearse bases inorgánicas o bases orgánicas terciarias, y preferiblemente también un exceso de la amina R_6R_7NH . El producto final puede ser purificado de manera corriente por recristalización.

85

Se conocían ya procedimientos para la obtención de los compuestos de la fórmula I, pero el procedimiento según la invención puede ser aplicado partiendo de un compuesto de la fórmula II, fácilmente obtenible mediante clorosulfonación de la correspondiente anilina y en 2 sencillas fases de procedimiento. Una esencial ventaja del procedimiento consiste en que pueden obtenerse de manera sencilla compuestos I en los cuales R_6 y R_7 , por una parte, y R_8 , por otra, tienen significados distintos. Estos compuestos, que revelan una muy intensa eficacia diurética, no pudieron obtenerse hasta aquí sino de manera complicada, como puede verse por la literatura (véanse Journ. Am. Chem. Soc. 82, 1132-35 (1960); Journ. Org. Chem., 27, 951-56 (1962) y 26, 3423-31 (1961)).

95



29.834

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1

- 100 a) Se disuelven 16,28 g (5/100 mol) de 6-cloro-4-amino-benzol-1,3-disulfocloruro en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añaden lentamente a gotas, a 20° C., 25,0 ml de una solución al 12,28% (peso/vol.) de metilamina en tetrahidrofurano absoluto. Durante la reacción, precipita clorhidrato de metilamina. La reacción es exotérmica y requiere un buen enfriamiento. Se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de acetona, se filtra por aspiración el clorhidrato de metilamina y se concentra en vacío a 20° C. hasta la sequedad. Se disuelve el residuo acuoso en 130 ml de metanol y se diluye con 130 ml de agua. Se enfría a 105 -10° C. y se obtienen cristales que se recrystalizan una vez más, de la misma manera, en metanol/agua 1:1. El 3-metilsulfonamido-4-amino-6-clorobenzol-sulfocloruro obtenido es una sustancia cristalina incolora. F = 146 - 148° C.
- 110 b) Se disuelven 1,6 g (1/200 mol) de este compuesto, juntamente con 15 mg de ácido p-toluolsulfónico en dioxano de una temperatura de 70° C. y se adiciona con 0,61 g (1/200 mol) de 2,5-endometilen-1,2,5,6-tetrahidro-benzaldehido y se deja 20 minutos a esta temperatura. Se destila el disolvente en el vacío y se disuelve en metanol frío el residuo oleoso. Se filtra con carbón y se adiciona con el mismo volumen de agua. De la emulsión lechosa 115 se separa a los 30 minutos un aceite que, después de una nueva disolución y precipitación en metanol/agua 1:1, produce cristales incoloros de 2-metil-3-(biciclo[2,2,1]hept-2'-en-6'ilo)-6-cloro-7-clorosulfonil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. La sustancia se descompone a 154-159° C. sin fundirse. 120 125



290834

130 c) Se disuelve 1 g de este compuesto en 25 ml de tetrahidrofurano y se hace pasar durante 15 minutos una fuerte corriente de amoníaco gaseoso. Previa dilución con agua, precipita un aceite que después de una hora se solidifica en forma cristalina. El 2-metil-3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'-ilo)-6-cloro-7-sulfonamido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido así obtenido es re cristalizado en etanol diluido. F = 257-258° C.

Ejemplo 2

135 Se disuelve 1 g de la substancia descrita en el Ejemplo 1 b) en 25 ml de dioxano y se alimenta durante 10 minutos metilamina gaseosa. Se condensa hasta la sequedad y se recristaliza en metanol/agua. Se obtienen cristales incoloros de 2-metil-3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'-ilo)-6-cloro-7-N-metilsulfonamido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de F = 231-233.

140 Ejemplo 3

145 a) Se disuelven 32,45 g (0,1 mol) de 6-cloro-4-aminobenzol-1,3-disulfocloruro en 120 ml de tetrahidrofurano y se enfrían en un aparato agitador cerrado a -20° C. Desde un gasómetro cargado con aceite de parafina se hacen entrar en 1 3/4 horas aprox. 5,0 litros (0,2 mol) de amoníaco en la mezcla de reacción bien agitada, se interrumpe la alimentación de amoníaco y se elimina del aparato el exceso de amoníaco con gas nitrógeno. La mezcla de reacción enturbiada por el cloruro amónico es adicionada con 300 ml de agua, precipitando un aceite. Se decanta la fase acuosa y se lava el aceite con 400 ml de agua, solidificándose en 150 cristales incoloros. Se obtienen 24,0 g (78,7% de la teoría) de 3-sulfonamido-4-amino-6-clorobenzolsulfocloruro, de punto de fusión F = 166-167° C.

155 b) Se disuelven 3,05 g (0,01 mol) del compuesto obtenido en a), juntamente con 1,34 g (1,1-0,01 mol) de 2,5-endometilen-1,2,5,6-



200834

160 tetrahiarobenzaldehido, en 10 ml de tetrahidrofurano y se calientan 1/2 hora con reflujo. Se destila en vacio el disolvente, se disuelve el residuo en 20 ml de metanol y se precipita con 20 ml de agua. De la soluci3n lechosa obtenida se separa por precipitaci3n un precipitado blanco que, despu3s de lavar se con metanol al 50%, es filtrado por aspiraci3n y secado. El rendimiento es de 2,7 g de 3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'-ilo)-6-cloro-7-clorosulfonil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-di3xido en forma de cristales incoloros de F = 186-187° C.

165 c) De la manera descrita en b), se transforman 6,1 g (0,02 mol) de 3-sulfonamido-4-amino-6-clorobenzolsulfocloruro y 2,7 g (1,1.0,02 mol) de 2,5-endometilen-1,2,5,6-tetrahidrobenzaldehido en 25 ml de tetrahidrofurano. A continuaci3n se enfría y se añaden a gotas, a 20° C., 16,2 ml (1,1.0,04 mol) de una soluci3n al 12,28% (peso/vol.) de metilamina en tetrahidrofurano. Se filtra hasta la claridad la mezcla de reacci3n y se condensa. Se recrystaliza el residuo dos veces en metanol/agua empleando carb3n. El 3-(biciclo-[2,2,1]-hept-2'-en-6'-ilo)-6-cloro-7-N-metilsulfonamido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-di3xido que se ha formado
170 tiene el F = 212-214° C.

175 d) Se hidrogenan catalíticamente con níquel de Raney 0,808 g de la substancia anteriormente descrita en dioxano. Se obtiene 3-(biciclo-[2,2,1]-hept-6'-ilo)-6-cloro-7-N-metilsulfonamido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-di3xido, de F = 246-248° C.

180 Ejemplo 4

Se disuelve en tetrahidrofurano una muestra del 3-(biciclo-[2,2,1]-hept-2'-en-6'-ilo)-6-cloro-7-clorosulfonil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-di3xido y se alimenta durante 10 minutos amoníaco gaseoso. Se filtra el cloruro am3nico precipitado,
185 se concentra el producto de filtraci3n y se recrystaliza dos veces



290834

en metanol/agua el residuo de evaporación. Se obtienen cristales incoloros en escamas de 3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'ilo)-6-cloro-7-sulfonamido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de F = 226-228º C.

190

Ejemplo 5

a) Si, de la misma manera descrita en el Ejemplo 3 a), se transforma 6-trifluorometilo-4-aminobenzol-1,3-disulfocloruro con amoníaco en tetrahidrofurano, se obtiene 3-sulfonamido-4-amino-6-trifluorometilbenzol-1-sulfocloruro, de F = 161-163º C.

195

b) En las condiciones descritas en el Ejemplo 3 b), se transforma 1 g de 3-sulfonamido-4-amino-6-trifluorometil-benzol-1-sulfocloruro en 3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'ilo)-6-trifluorometil-7-clorosulfonil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, que, disuelto en tetrahidrofurano, se emplea para las posteriores transformaciones.

200

c) La mitad de la substancia descrita en 5 b), disuelta en tetrahidrofurano, es adicionada con el doble de la cantidad equivalente de piperidina y elaborada ulteriormente análogamente al Ejemplo 3 c). Se obtiene 3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'ilo)-6-trifluorometil-7-sulfonilpiperidino-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de F = 133-140º C (2).

205

Ejemplo 6

En la otra mitad de la substancia descrita en 5 b), disuelta en tetrahidrofurano, se alimenta amoníaco gaseoso y se prepara de la manera descrita en el Ejemplo 1 c). Se obtiene 3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'ilo)-6-trifluorometil-7-sulfonamido-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de F = 165-168º C.

210

Ejemplo 7

a) Se disuelven 16,28 g (0,05 mol) de 6-cloro-4-aminobenzol-1,3-disulfocloruro y 34,5 g de carbonato de potasio en 100 ml de

215



290834

220

tetrahidrofurano y se adicionan a gotas, a -20° C., con una solución de 5,5 g (1,1.0,05 mol) de bencilamina, agitando bien. Se sigue agitando otros 10 minutos y se filtran por aspiración las sales inorgánicas. Previa dilución con 300 ml de agua, precipita un aceite que, al ser lavado con 300 ml de agua, se cristaliza por completo. Rendimiento 12,25 g, correspondientes al 62,0% de la teoría. Previa recrystalización en cloroformo, la sustancia tiene el F = 135-138° C.

225

b) La sustancia obtenida en a) es transformada, análogamente al Ejemplo 1 b), con 2,5-endometilen-1,2,5,6-tetrahidrobenzaldehido en 2-bencil-3-(biciclo[2,2,1]-hept-2'-en-6'-ilo)-6-cloro-7-cloro sulfonil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de F = 188-189° C. (Z); por introducción de amoníaco en la solución de reacción, análogamente al Ejemplo 1 c), se obtiene el 2-bencil-3-(biciclo-[2,2,1]-hept-2'-en-6'ilo)-6-cloro-7-sulfonamido-3,4-dihidro-benzotiadiazina-1,1-dióxido, de F = 222-224° C. (Z).

230

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 24 de Agosto de 1962, bajo el número T 22 646 IVd/12 p se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

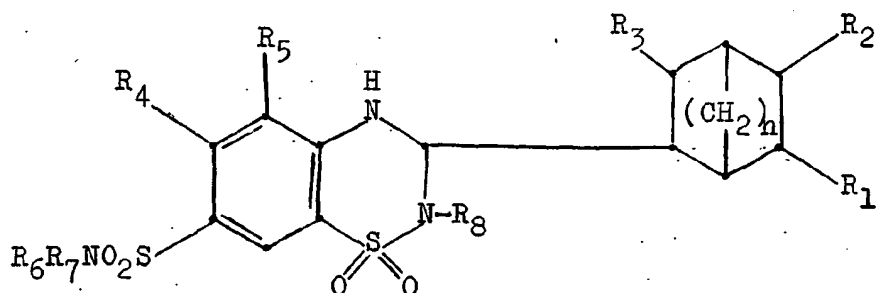
235

REIVINDICACIONES

=====

1). Un procedimiento para la fabricación de 7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzo-tiadiazin-1,1-dióxidos de la fórmula

240

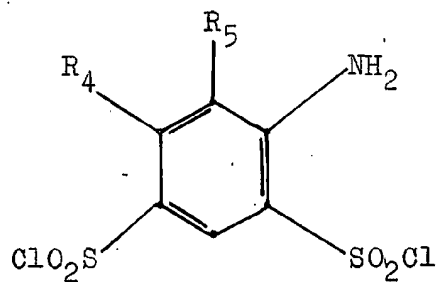


I

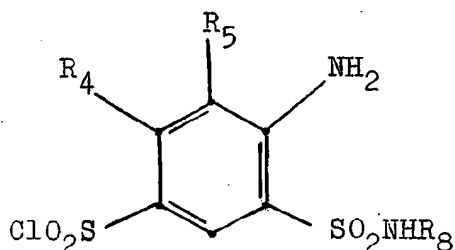


290834

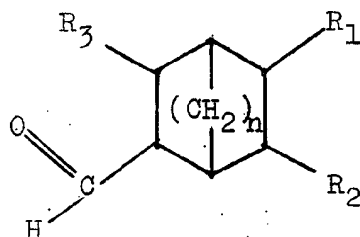
245 donde R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno o de halógeno o, jun-
 tos, un doble enlace, R_3 significa un átomo de hidrógeno o un resto
 alcoholo inferior, R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo tri-
 fluorometilo o un resto alcoholo o alcoxi inferior, R_5 es un átomo
 de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometilo o un resto al-
 250 cohilo o alcoxi inferior, R_6 , R_7 y R_8 significan átomos de hidróge-
 no o restos alcoholo inferior, pudiendo R_6 y R_7 junto con el átomo
 de nitrógeno, formar un anillo heterocíclico, y n es el número entero
 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



en la cual R_4 y R_5 poseen la significación indicada, se hace reac-
 cionar con un mol de una amina de la fórmula R_8NH_2 a temperaturas
 de -60 a $+10^\circ C$ en presencia de un agente fijador de ácido y un
 260 disolvente orgánico inerte y el compuesto obtenido de la fórmula



265 en la que R_4 , R_5 y R_8 poseen las significaciones indicadas, en un
 disolvente orgánico inerte, se hace reaccionar primero con un al-
 dehido de la fórmula





290834

- 275 en la que R_1 , R_2 y R_3 poseen la significación indicada o con un acetil, cianhidrina, un compuesto de bisulfito sódico o un derivado dihalogenado del mismo y, luego, en presencia de un agente fijador de ácido, con una amina de la fórmula R_6R_7NH , donde R_6 y R_7 poseen la significación indicada y, en los compuestos obtenidos, en los que R_1 y R_2 significan juntos un doble enlace, se adicionan eventualmente átomos de hidrógeno o de halógeno o de haluro de hidrógeno.
- 280 2). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque como agente fijador de ácido se emplea carbonato potásico.
- 3). Un procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque como agente fijador de ácido se emplea un exceso molar de la amina utilizada.
- 4). Un procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracterizado porque como disolventes se emplean éteres alifáticos o cíclicos.
- 285 5). Un procedimiento según la reivindicación 4), caracterizado porque como éteres cíclicos se emplean tetrahidrofurano o dioxano.
- 290 6). UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 7-SULFAMIL-3,4-DIHI-DRO-1,2,4-BENZO-TIADIAZIN-1,1-DIOXIDOS.

Esta Memoria consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 14 de Agosto de 1963

Bauer