



Cota 93/34

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44279

Kl. 12 p, 10

Ciba Société Anonyme

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny

Patent trwa od dnia 27 lutego 1959 r.

Pierwszeństwo: dnia 9 kwietnia 1958 r. dla zastrz. 1, 3—11;

9 czerwca 1958 r. dla zastrz. 2, 12, 13;

29 lipca 1958 r. dla zastrz. 14 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny o wzorze I i jego soli, zwi  szcza z metalami alkalicznymi.

Związek ten wykazuje wybitne działanie moczopędne i działanie wywo  juj  ce wydalanie sodu z moczem.

Działanie to zostało wykazane na podstawie porównania z istniejącym w handlu chlorotiazidem (1,1-dwutlenkiem 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny). Doświadczenia 6-ciogodzinne na psie dały następujące wyniki, przy czym nowy związek oznaczono jako Su-5879:

Tabela 1

Su 5879				Chlorotiazyd		
Dawka m/kg doustnie	Mocz ml/6 godz	Na mol. równ./ 6 godz.	K mol. równ./ 6 godz.	Mocz ml/6 godz.	Na mol. równ / 6 godz.	K mol. równ./ 6 godz.
Kontrola	51,9	8,84	3,19	51,9	8,84	3,19
1,25	126,33	25,45	6,99	96,58	19,87	5,82
0,63	117,41	24,24	5,91	96,17	17,59	4,22
0,31	105,11	19,34	6,25	87,75	15,16	4,33
0,16	83,85	14,76	4,89	55,5	9,21	3,31
0,08	77,91	13,53	4,34	48,83	9,68	3,75
0,04	67,59	11,16	5,29	—	—	—
0,02	61,5	10,28	3,78	—	—	—

Srednie wartości z doświadczeń na 7 psach.

Z tabeli tej wynika, że działanie moczopędne nowego związku u psa jest znacznie lepsze od działania chlorotiazynu.

Przy dalszym porównywaniu działania moczopędnego nowego związku z działaniem chlorotiazynu, dostarczono szczurom, które od 18 godzin pozbawione były pożywienia, 0,2%owego roztworu chlorku sodowego w ilości odpowiadającej 5%-om ich wagi. Bezpośrednio potem podano im doustnie każdemu jeden z tych zwią-

ków rozpuszczony w 0,1 cm³ rozcieńczonego ługu sodowego. Samorzutnie oddany moczu zbierano w ciągu następnych 3 godzin do wyskalowanych cylindrów, mierzono jego objętość i przeliczano w procentach doprowadzonego płynu. Stężenia sodu i potasu oznaczono za pomocą fotometrii płomieniowej i obliczono wspólne wydalenie tych elektrolitów w ciągu 3-godzinnego doświadczonego okresu. Podane wartości w poniższej tabeli stanowią przeciętne dane z 8—12 szczurów w każdej grupie.

Tabela 2

Su 5879				Chlorotiazyn		
Dawka m/kg doustnie	Wydalanie wody w% do- prowadzo- nego płynu	Na mol. równ./ 3 godz. x 100	K mol. równ./ 8 godz. x 100	Wydalanie wody w% do- prowadzo- nego płynu	Na mol. równ./ 3 godz. x 100	K mol. równ./ 3 godz. x 100
Kontrola	77	12,3	7,1	77	12,3	7,1
5,0	115	72,2	20,0	85	33,1	12,5
1,25	84	48,8	16,0	77	16,3	8,8
0,3	87	36,5	12,4	77	12,9	6,9
0,15	87	28,5	11,3	—	—	—
0,08	80	24,2	11,4	—	—	—

Z tych danych doświadczalnych okazuje się, że nowy związek działa na szczury silniej od chlorotiazynu.

Ten nowy związek w zastosowaniu u ludzi wykazuje również silne działanie moczopędne i wywołujące wydalanie sodu z moczem, podczas gdy wydalanie potasu nie następuje w takim samym rozmiarze. U chorych, u których na skutek choroby serca, wątroby (Cirrhose) lub nerek (Nephrose) występuje zatrzymanie płynu i chlorku sodowego w ustroju, związek ten powoduje pożądane, terapeutyczne wydalanie płynu i chlorku sodowego z ustroju, bez równoczesnej opawy przed ubytkiem potasu. Dawki powodujące tego rodzaju działanie przy stosowaniu doustnym wynoszą przeciętnie 25 — 100 mg na dzień. Ten nowy związek jest również w stanie obniżyć wysokie ciśnienie tętnicze, przede wszystkim jeśli jest stosowany z innym środkiem obniżającym ciśnienie krwi.

Ten nowy związek może być stosowany jako środek leczniczy pod postacią preparatów farmaceutycznych, które będą zawierały ten związek razem z farmaceutycznymi organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi no-

śnikami, nadającymi się do stosowania wewnętrznego, na przykład doustnego lub pozajelitowego. Jako substancje do wytwarzania tych preparatów wchodzi w rachubę te, które nie reagują z nowym związkiem, jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma, polialkilenoglikole, wazeliny, cholesteryna lub inne znane nośniki środków leczniczych. Te farmaceutyczne preparaty mogą posiadać postać na przykład tabletek, drażetek, kapsulek lub występować w stanie ciekłym w postaci roztworów, zawiesin lub emulsji. Ewentualnie są one wyjałowione i (lub) zawierają substancje pomocnicze, jak środek konserwujący, utrwalający, zwilżający lub emulgujący, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub roztwór buforowy. Mogą one zawierać także inne lecznicze wartościowe substancje, np. środki obniżające ciśnienie, jak alkaloidy otrzymane z rauwolfii lub ciemierzycy, na przykład rezerpina, rescinamina, dezerpidyna, germina lub protoweratryna, syntetyczne środki obniżające ciśnienie, np. hydralazyna lub związki blokujące zwoje, jak chloryzondamina.

Ten nowy związek otrzymuje się działając 5-chloro-2,4-dwusulfamylaaniliną lub jej solą na formaldehyd. Najkorzystniej jest prowadzić reakcję w obecności kwasu mineralnego, na przykład chlorowców kwasów, kwasu solnego lub bromowodorowego lub kwasu siarkowego, ewentualnie w postaci bezwodnej. Formaldehyd można także zastosować pod postacią jednego z jego polimerów lub czynnych, zdolnych do reakcji pochodnych, np. paraformaldehydu, triksanu lub sześciometylenotrójaminy. Reakcję prowadzi się przede wszystkim z mniej więcej równoważnymi ilościami reagentów. Przy większych ilościach aldehydu zmniejsza się wydajność na skutek reakcji z grupą sulfamylową w pozycji 4. Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika lub najkorzystniej w obecności rozpuszczalnika, jak eteru, np. *m*-dioksanu lub eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego lub formamidu, np. dwumetyloformamidu, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej i pod ciśnieniem normalnym lub zwiększonym lub w obecności gazu obojętnego, jak azot.

Inny sposób wytwarzania nowego związku polega na tym, że redukuje się podwójne wiązanie $C=N$ w 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny. Najkorzystniej prowadzić jest reakcję tę z wodorkami metali, przede wszystkim z wodorkami alkilometaloborowymi, jak z wodorkiem litowopotasowym, a zwłaszcza sodowoborowym. Te wodorki metali stosuje się w obecności rozpuszczalnika takiego jak wodne roztwory wodorotlenków metali alkalicznych, np. wodorotlenku litowego, sodowego lub potasowego, eteru, np. dwuetylenoglikolodwumetylowego lub ciekłego amidu kwasu karboksylowego, np. formamidu lub dwumetyloformamidu. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, jeśli jest to pożądane, w obecności obojętnego gazu, jak azot. Podwójne wiązanie $C=N$ można także zredukować znanymi sposobami na drodze elektrolitycznej.

Zależnie od warunków reakcji otrzymuje się nowy związek w postaci wolnej lub pod postacią jego soli. Otrzymane sole metali można przeprowadzić w wolne związki, na przykład za pomocą reakcji z wodnymi kwaśnymi środkami, takimi jak kwasy mineralne, np. kwasy chlorowcowe (kwas solny) lub z kwasem siarkowym. Te wolne związki można ponownie przeprowadzić w sole metali alkalicznych, przez traktowanie, np. wodorotlenkiem metalu, jak wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, w roz-

puszczalniku takim jak alkohol, np. w metanolu lub w etanolu, albo w wodzie i przez następne odparowanie rozpuszczalnika lub przez poddanie reakcji wolnego związku w eterze, takim jak *p*-dioksan lub eter dwumetylenoglikolodwumetylowy z wodorkiem lub amidkiem metali alkalicznych, np. wodorkiem sodowym lub potasowym albo amidkiem sodowym lub potasowym. Wynalazek jest bliżej opisany w przytoczonych przykładach. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamylaaniliny w 15 cm³ bezwodnego eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,5 cm³ estru etylowego kwasu octowego, zawierającego w 1000 cm³ 109,5 g kwasu solnego ogrzewa się z 0,33 g paraformaldehydu do temperatury 80 → 90° i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Następnie ochładza się do temperatury pokojowej, zagęszcza mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 jej objętości i rozcieńcza wodą. Wykrystalizowany produkt odsąca się i przekrystalizowuje z wody. Otrzymuje się 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 266 — 268°.

Zastępując w powyższym przykładzie paraformaldehyd przez 0,84 g 1,1-dwumetoksymetanu i postępując w dalszym ciągu jak podano powyżej otrzymuje się ten sam związek.

Przykład II. 0,75 g 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny rozpuszcza się w 10 cm³ wody i 35 kroplach 2-n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Dodaje się 0,2 g wodorku sodowoborowego i odstawia mieszaninę reakcyjną na 5 godzin w temperaturze pokojowej. Przesąca się i doprowadza wartość pH do 7 — 7,5, odsąca krystaliczny osad i przekrystalizowuje go z wody. Otrzymany w ten sposób produkt o temperaturze topnienia 268 — 272°, po zmieszaniu z produktem otrzymanym według przykładu I nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia. Także widma absorpcyjne w podczerwieni tych związków są identyczne. Sól sodową tego związku otrzymuje się przez odparowanie roztworu 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w równocześnie steczkowej ilości wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.

Przykład III. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamylaaniliny w 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,8 cm³ 37%-owego wodnego roztworu formaldehydu (0,3 g formaldehydu) i 0,5 cm³ nasyconego kwasem solnym

roztworu octanu etylowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 80 — 90°. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem i po dodaniu wody wykrystalizowuje się 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Przekrystalizowany z wody topnieje w temperaturze 271—275°.

Przykład IV. 1 g 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny rozpuszcza się w 20 cm³ dwumetyloformamidu i dodaje 30 cm³ 2-n wodnego roztworu kwasu siarkowego. Roztwór ten wprowadza się do przestrzeni katodowej naczynia elektrolitycznego z katodą rtęciową o powierzchni 20,5 cm². Przestrzeń katodowa oddzielona jest od przestrzeni anodowej za pomocą porowatej ceramicznej przepony (z alundum). Anolit składa się z mieszaniny dwumetyloformamidu i 2-n wodnego roztworu kwasu siarkowego w stosunku 2 : 3. Jako elektrodę stosuje się elektrodę platynową, a proces prowadzi się w temperaturze 15 — 20°. Początkowa gęstość prądu wynosi 0,163 ampera na cm², spada ona po 24 minutach pracy do 0,059 amper/cm². Potencjał porównawczy ze standardową elektrodą kalomelową wynosi — 1,3 volt.

Po redukcji neutralizuje się katolit 35 cm³ 2-n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, odparowuje do małej objętości, przesącza i odparowuje przesącz do sucha. Pozostałość traktuje się wodą, odsącza 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazynę i przekrystalizowuje ją z wody. Ma ona temperaturę topnienia 257—262°. Próbką tego produktu zmieszana ze związkami otrzymanym według przykładu I nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia.

Przykład V. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 0,3 g paraformaldehydu i 15 cm³ eteru dwietylenoglikolo-dwumetylowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 80—90°. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody, po czym powoli krystalizuje 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Odsącza się go i przekrystalizowuje z wody. Próbką zmieszana z produktem otrzymanym według przykładu I zaczyna topnieć w temperaturze 263°.

Przykład VI. Mieszaninę 5,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 40 cm³ etanolu (90%/-owy), zawierającą 1 małą tabletkę stałego wodorotlenku sodowego traktuje się 1,6 cm³ wodnego formaldehydu (37%/-owy) i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu i zubożeniu za pomocą 2-n wodnego kwasu solnego wykrystalizowuje 1,1-dwutlenek 6-

chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Przekrystalizowuje się go z wody i ma on temperaturę topnienia 272—275°.

Lugi pokrystaliczne zagęszcza się i dodaje wody, po czym otrzymuje się drugą część 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Po przekrystalizowaniu z wody ma ona temperaturę topnienia 272 — 275°. Próbką tego produktu zmieszana ze związkiem otrzymanym według przykładu I nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia.

Zamiast etanolu, jako rozpuszczalnika można zastosować także inne niższe alkanole, jak metanol, propanol, izopropanol lub n-butanol. Można również zastosować inne wodorotlenki metali alkalicznych, jak wodorotlenek litowy lub potasowy albo inne zasadowe środki kondensujące.

Przykład VII. Z 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny można wytwarzać kapsułki, zawierające 0,05 g substancji czynnej, według następującego sposobu (dla 1000 kapsułek):

1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	50,0 g
skrobii zbożowej	17,5 g
stearynianu magnezowego	3,5 g
laktazy	279,0 g

Mieszaninę tę przesiewa się przez sito o 20 oczkach i miesza dobrze w ciągu 20 minut. Puste kapsułki (nr 2 z utwardzonej żelatyny) napełnia się 0,35 g tej mieszaniny.

Tabletki do stosowania doustnego można wytwarzać jak następuje (dla 1000 tabletek):

1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	50,0 g
laktazy	124,0 g
polietylenoglikolu 6000	8,0 g
tragakanty	4,0 g
cukru	3,0 g
talku	10,0 g
stearynianu magnezowego	1,0 g
woda destylowana i etanol	

Substancję czynną, tragakantę, laktazę, cukier, talk i stearynian magnezowy miesza się w ciągu 20 minut i przesiewa przez sito o 20 oczkach. Rozpuszcza się polietylenoglikol w mieszaninie 15 cm³ wody i 50 cm³ etanolu, zwilża zmieszany proszek tym roztworem, przesiewa wilgotną masę przez sito o 10 oczkach i suszy w strumieniu powietrza w temperaturze 38°, dopóki zawartość wilgoci nie wyniesie około 2 — 3%. Produkt granulowany przepuszcza się przez sito o 16 oczkach i prasuje się go w tabletki o wadze 0,2 g.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny o wzorze 1 i jego soli, znamienny tym, że na 5-chloro-2,4-dwusulfamiloanilinę lub jej sól działa się formaldehydem i jeżeli jest to pożądane, otrzymane sole przeprowadza w wolny związek lub ten wolny związek w jego sól.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, w 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny redukuje się podwójne wiązanie $C=N$ i jeżeli jest to pożądane otrzymane sole przeprowadza w wolny związek lub ten wolny związek w jego sól.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 5-chloro-2,4-dwusulfamiloanilinę traktuje się formaldehydem w stosunku molowym około 1:1.
4. Sposób według zastrz. 1 i 3, znamienny tym, że formaldehyd stosuje się pod postacią zdolnej do reakcji czynnej pochodnej.
5. Sposób według zastrz. 1, 3 — 4, znamienny tym, że formaldehyd stosuje się pod postacią polimerów.
6. Sposób według zastrz. 1, 3 lub 5, znamienny tym, że stosuje się paraformaldehyd.
7. Sposób według zastrz. 1, 3 — 6, znamienny tym, że formaldehyd stosuje się pod postacią acetalu.
8. Sposób według zastrz. 1, 3, 4, i 7, znamienny tym, że stosuje się dwumetoksymetan.
9. Sposób według zastrz. 1, 3, 4 i 7, znamienny tym, że stosuje się dwuetoksymetan.
10. Sposób według zastrz. 1, 3 — 9, znamienny tym, że 5-chloro-2,4-dwusulfamiloanilinę traktuje się formaldehydem w obecności kwasu.
11. Sposób według zastrz. 10, znamienny tym, że proces prowadzi się w obecności kwasu solnego.
12. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że podwójne wiązanie $C=N$ w 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazynie redukuje się za pomocą wodoru boru i metalu alkalicznego.
13. Sposób według zastrz. 9 i 12, znamienny tym, że redukcję prowadzi się za pomocą wodoru sodowo-borowego.
14. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że podwójne wiązanie $C=N$ w 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazynie redukuje się elektrolitycznie.

Ciba Société Anonyme

Zastępca: inż. Józef Felkner

rzecznik patentowy

Wzór 1

