



## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45974

Kl. 12 p, 10

Chinoin Gyógyszer — és Vegyészeti Termékek Gyára r. t.

Budapeszt, Węgry

### Sposób wytwarzania pochodnych 1, 1-dwutlenku 7-sulfonamido-1, 2,4-benzodwuhydrotiadiazyny

Patent trwa od dnia 7 maja 1959 r.

Pierwszeństwo: 14 maja 1958 r. dla zastrz. 2, 3, 4, 5, 6;

15 sierpnia 1958 r. dla zastrz. 7, 8;

25 lutego 1959 r. dla zastrz. 9 (Węgry).

Wiadomo, że 1,1-dwutlenki 1, 2, 4-benzotiadiazyny, jak np. pochodne 6-chloro-7-sulfonamidowe, posiadają cenne właściwości farmaceutyczne. Związki tego rodzaju można wytworzyć w ten sposób, że 2-sulfonoamidoanilinę albo jej pochodne odpowiednio podstawione w pierścieniu ogrzewa się z kwasem mrówkowym.

Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, resztę alkilową, chlorowcoalkilową albo aromatyczną, R<sup>1</sup> oznacza — wodór, grupę chlorowcową, hydroksylową, aminową albo nitrową, R<sup>2</sup> oznacza grupę —SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> albo —SO<sub>2</sub>NH-alkil, R<sup>3</sup> oznacza — wodór albo grupę alkilową, a X oznacza — wodór albo chlorowec, stanowią wartościowe związki, które częściowo same można stosować w farmacji, a częściowo mogą służyć jako substancje wyjściowe do wytwarzania wartościowych produktów farmaceutycznych. Szczególnie wartoś-

ciowymi związkami okazały się te, które odpowiadają ogólnemu wzorowi 2, w którym R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> i X mają znaczenie wyżej podane. Niektóre z tych związków stosuje się szczególnie korzystnie jako diuretyki podawane doustnie, niektóre wykazują działanie obniżające ciśnienie krwi.

Związki te wytwarza się w ten sposób, że związki o ogólnym wzorze 3, w którym R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> i X mają wyżej podane znaczenie wprowadza się reakcję z aldehydem.

Jako związki wyjściowe stosuje się korzystnie 3-chloro-4,6-dwusulfonamidoanilinę o wzorze 4, lub związek o wzorze ogólnym 5, w którym R<sup>1</sup> oznacza wodór lub chlorowec z wyjątkiem Cl, grupę hydroksylową, aminową albo nitrową lub pochodną dwusulfonamidoaniliny o wzorze 6, w którym R oznacza grupę alkilową, a R<sup>1</sup> — wodór, chlorowec, grupę hydroksylową, amino-

wą lub nitrową albo związek, o wzorze ogólnym 7, w którym  $R^1$  i  $X$  oznaczają chlor.

Jako aldehydy korzystnie stosuje się aldehydy alifatyczne jak formaldehyd, aldehyd octowy, aldehyd krotonowy, aldehyd walerianowy itd. Korzystne jest stosować aldehydy alifatyczne, które nie zawierają więcej aniżeli 4 atomy węgla. Szczególnie wartościowe produkty otrzymuje się w przypadku stosowania formaldehydu. Aldehyd alifatyczny może być również podstawiony. Tak np. sposób można przeprowadzić bardzo korzystnie z chlorałem albo z wodzianem chloralu.

Także pochodne funkcjonalne aldehydów nadają się do reakcji według wynalazku; takimi pochodnymi są np. półacetale, chloroacetale, aldehydodwusiarczyny i podobne związki.

Reakcję można prowadzić w środowisku wodnym, można jednak również stosować rozpuszczalniki organiczne, jak np. alkohol. Temperaturę reakcji można zmieniać. Można np. tak postępować, że obydwa składniki działają na siebie w temperaturze pokojowej, po czym ewentualnie powstały produkt pośredni można wyosobnić, a następnie poddawać dalszej obróbce w temperaturze podwyższonej. Można jednak również tak postąpić, że obydwa składniki reagują od razu w wyższej temperaturze. Na ogół reakcja przebiega już dość szybko w temperaturze 80–120°C.

**Przykład I.** 14,25 g 3-chloro-4,6-dwusulfonamidoaniliny rozbełtuje się w 80 ml wody. Po dodaniu 4 ml około 41%-owego roztworu formaldehydu mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. W temperaturze około 30°C zmienia się konsystencja mieszaniny reakcyjnej. Mieszanina staje się gęsta, trudna do mieszania, po czym ze wzrostem temperatury stopniowo staje się rzadsza i po około 5 minutach wrzenia przechodzi w prawie klarowny roztwór. Po 20 minutowym ogrzewaniu do wrzenia ukazują się kryształy, a po 45 minutowym — mieszanina zestala się w kryształy. Po 1-godzinnym ogrzewaniu do wrzenia mieszaninę reakcyjną chłodzi się zimną wodą i na chwilę pozostawia w spokoju. Kryształy oddziela się na naczyniu i przemywa trzykrotnie po 5 ml wody. Produkt suszy się w próżni (np. przy ciśnieniu 3 mm, w temperaturze 80°C, ewentualnie nad pięciotlenkiem fosforu). Otrzymuje się 14,3 g produktu, o temperaturze topnienia: 257–258°C, po ewentualnym spieczeniu. Produkt można przekrystalizować w 40–50 częściach gorącej wody i wówczas temperatura topnienia wzrasta o około 1°C.

**Przykład II.** Postępuje się jak w przykładzie poprzednim, jednak zamiast 80 ml wody stosuje się 80 ml absolutnego alkoholu. Roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia w sumie w ciągu 5 godzin na łaźni wodnej. Po 3-godzinnym wrzeniu otrzymuje się praktycznie klarowny roztwór. Roztwór pozostawia się w spokoju do dnia następnego i odsysa na filtrze Seitz'a. Następnie roztwór zagęszcza się pod próżnią do suchości. Częściowo krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w 800 ml gorącej wody, na gorąco odsącza od nieco kleistego produktu, przy czym wartość pH wynosi około 6. Przesącz umieszcza się w wodzie z lodem. Po kilku godzinach stania oddziela się kryształy, trzykrotnie przemywa po 5 ml wody i suszy jak w przykładzie I. Ciężar tak otrzymanego produktu wynosi około 11,7 g; temperatura topnienia 257°C. Z ługu macierzystego można otrzymać jeszcze dalsze rzuty kryształów.

Produkt wykazuje doskonałe właściwości diuretyczne. Szczególnie bardzo korzystne jest wydzielanie jonu chlorkowego; to pokazuje np. następujące doświadczenie:

Ilości jonu chlorkowego wydzielone z moczem w ciągu 5 godzin określono na seriach szczurów, z których każda składała się z 6 białych szczurów. Ciężar jednej serii 6 szczurów wynosił około 1200 g. Jednej ze serii nie podawano żadnego leku; całkowita ilość wydzielonego jonu chlorkowego wyniosła 39,6 mg. W drugiej serii zwierzęta otrzymały dawkę 2 mg produktu wytworzonego w tym przykładzie na 1 kg ciężaru ciała. Całkowita ilość wydzielonego jonu chlorkowego wyniosła 145,6 mg. Następną serią otrzymała dawkę 1 mg/kg ciężaru ciała, po czym całkowita ilość wydzielonego jonu chlorkowego wyniosła 139 mg. Dla porównania zbadano dalszą serię; zwierzęta otrzymały na 1 kg ciężaru ciała 2 mg 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfonoamido-1, 2, 4-benzotiadiazyny. Całkowita ilość wydzielonego jonu chlorkowego wyniosła w tym przypadku tylko 81 mg.

**Przykład III.** 2,85 g 3-chloro-4,6-dwusulfonamidoaniliny, 0,48 g aldehydu octowego i 16 ml wody ogrzewa się w zatopionej rurze szklanej na gorącej łaźni wodnej w ciągu około 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez dalsze 4 godziny w temperaturze 120°C. Po ochłodzeniu wydzielone kryształy oddziela się, przemywa wodą i suszy. Ciężar produktu wynosi 3 g; temperatura topnienia 245–246°C (przy кипieniu).

Oznaczono jon chlorkowy wydzielony w ciągu 5 godzin z moczem zwierzęcia doświadczalnego, przy czym otrzymano następujący wynik:

Białe szczury, które otrzymały produkt z powyższego przykładu w ilości 0,5 mg albo 0,25 mg na kg ciężaru ciała wydzielili 69,2 mg albo 59,5 mg/kg jonu chlorkowego.

Białe szczury, które dla porównania otrzymały 0,5 mg/kg chlorotiazydu wydzielili 26 mg/kg jonu chlorkowego.

**Przykład IV.** 2,85 g 3-chloro-4,6-dwusulfonamidoaniliny, 1,8 g wodzianu chloralu i 16 ml wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w sumie w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu kryształy oddziela się, przemycia wodą i suszy. Ciężar otrzymanego produktu wynosi 4,15 g; temperatura topnienia 278–279°C (zabarwia się na czarno, rozkład). Ogrzewany produkt ciemnieje już w temperaturze 248°C. Trudno rozpuszczalny w alkoholu i wodzie.

Produkt ten można ewentualnie oczyścić następująco: 1 g produktu rozpuszcza się w 5 ml 1 n ługu sodowego, ewentualnie sączy i zakwasza 5 ml 1 i kwasu siarkowego. Wydzielone kryształy odsąca się, przemycia wodą i suszy. Otrzymuje się 1 g produktu, rozkładającego się w temperaturze 285°C, jednak ciemniejącego już w temperaturze 265°C.

**Przykład V.** 12,61 g m-fenilenodwuamino-dwusulfamidu o temperaturze topnienia 249°C miesza się ze 100 ml wody i 35 ml 40,7 %-owego roztworu formaldehydu, w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej pod chłodnicą zwrotną, a następnie powoli ogrzewa do wrzenia. Po 10 minutach ogrzewania do wrzenia mieszanina reakcyjna gęstnieje. Ogrzewa się dalej, w sumie w ciągu 1 godziny i następnie chłodzi. Po ochłodzeniu w wodzie, kryształy odsąca się, przemycia wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 12,9 g 1,1 dwutlenku 6-amino-7-sulfonamidobenzodwuhydrotiadiazyny. Temperatura topnienia: 256–257°C (rozkład). Produkt można rozpuścić w 40 częściach gorącej wody, a po ochłodzeniu wypada on w postaci płytek krystalicznych.

Produkt można ewentualnie oczyścić w sposób następujący:

Produkt rozpuszcza się w 10 częściach wody i 7 częściach 1 n ługu sodowego w temperaturze około 40°C, odbarwia węglem zwierzęcym,

sączy i roztwór zakwasza (6 ml lodowatego kwasu octowego). Wydzielone kryształy odsąca się i przemycia wodą. Oczyszczony produkt otrzymuje się praktycznie ze stratą 1–2%. Temperatura topnienia: 257°C (rozkład).

**Przykład VI.** 1 g 3-chloro-4,6-dwusulfonamidometyloaniliny ogrzewa się do wrzenia z 7 ml alkoholu i 1 ml wody, po czym dodaje się 0,25 ml 40,7%-owego roztworu formaldehydu. Po krótkim ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną otrzymuje się klarowny roztwór, który po 1-godzinnym ogrzewaniu do wrzenia chłodzi się. Produkt wydziela się w postaci krystalicznych igieł. Kryształy odsąca się, przemycia wodnym roztworem alkoholu i suszy. Otrzymuje się 0,73 g 1,1dwutlenku 2-metylo-6-chloro-7-sulfonamidometylobenzenodwuhydrotiadiazyny. Temperatura topnienia: 182°C. Z ługu macierzystego można otrzymać dalsze ilości. Produkt rozpuszcza się w około 1500 częściach gorącej wody, po czym po ochłodzeniu otrzymuje się kryształy w postaci długich słupów. Temperatura topnienia: 182–183°C.

Produkt wyjściowy stosowany w tym przykładzie nie był dotąd znany i można go wytworzyć następująco:

12,6 g 3-chloroanilino-4,6-dwusulfochloru wysypuje się chłodząc do mieszaniny 25 ml 12,3 n roztworu wodnego metyloaminy i 135 ml absolutnego alkoholu. Otrzymuje się roztwór, z którego oddestylowuje się alkohol na łaźni wodnej. Krystaliczną pozostałość rozcieńcza się wodą i następnie pozostawia w wodzie z lodem. Produkt odsąca się, przemycia wodą, suszy i powtórnie przekrystalizowuje z 50%-owego alkoholu. Temperatura topnienia 172–174°C.

**Przykład VII.** 1 g anilino-2,4-dwusulfamidu miesza się z 10 ml wody i 0,3 ml 40,7%-owego roztworu formaldehydu w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej, a następnie całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wydziela się produkt w postaci oleju, który po zaszczepieniu albo po pocieraniu po ścianie naczynia krystalizuje.

Kryształy odsąca się, trzykrotnie przemycia 0,5 ml wody i suszy. Otrzymuje się 0,82 g 1,1-dwutlenku 7-sulfonoamidobenzodwuhydrotiadiazyny. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi około 193–194°C. W celu oczyszczenia przekrystalizowuje się go w 20 częściach gorącej wody. Temperatura topnienia produktu: 220°C (bezbarwny stop). Produkt wyjściowy wytwarza się następująco:

1 część 3-chloroanilino-4,6-dwusulfamidu zawiera się w 15 częściach 50%-owego alkoholu. Następnie w obecności 0,5 części wagowych węgla zwierzęcego, zawierającego 10% palladu jako katalizatora, wytrząsa się z wodorem do chwili pobrania jednej cząsteczki wodoru. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, sączy na gorąco, a większa część alkoholu oddestylowuje. Po ochłodzeniu krystalizuje anilino-2,4-dwusulfamid, który przekrystalizowuje się w 10–15 częściach objętościowych gorącej wody. Tak otrzymany produkt topnieje w temperaturze 235°C.

Przykład VIII. 3,25 g dwuchloroanilino-dwusulfonamidu (temperatura topnienia 278°C) miesza się z 20 ml wody i 0,83 ml 40,7%-owego roztworu formaldehydu, a następnie ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu tworzy się gęsta papka krystaliczna, którą po półgodzinnym staniu w wodzie z lodem odsąca się na nuczcy, przeemywa 5 razy po 1 ml wody i suszy w próżni do stałej wagi.

Otrzymuje się 3,3 g 1,1-dwutlenku dwuchloro-7-sulfonamido-1,24-benzodwuhydrotiadiazyny, topniejącej w temperaturze 287–288°C (rozkład). W celu oczyszczenia produkt rozpuszcza się w 40 ml gorącego acetonu, a po dodaniu 150 ml wody chłodzi. Produkt wydziela się w postaci równomiernych krystalicznych igieł, które odsąca się na nuczcy, przeemywa kilkoma ml wody i suszy do stałej wagi. Otrzymuje się 2,7 g oczyszczonego produktu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 298–299°C. Z wodnego ługu macierzystego po częściowym usunięciu acetonu można otrzymać dalsze 0,35 g powyższego produktu. Temperatura topnienia: 299°C (z rozkładem).

Substancję wyjściową wytwarza się następująco:

84 ml m-chloroaniliny wkrapla się przy mieszanii i chłodzeniu wodą z lodem w ciągu około 20 minut do 420 ml kwasu chlorosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 0,5 godziny do temperatury 120°C i utrzymuje w tej temperaturze 3,5 godziny, aż praktycznie ustanie wydzielanie się gazu. Ciężar mieszaniny reakcyjnej wynosi 801 g. 189 g tej mieszaniny przerabia się dalej w następujący sposób.

Po dodaniu 38,3 ml chlorku tionylu ogrzewa się mieszając w ciągu 1,5 godziny do 60°C i w tej temperaturze utrzymuje 4 godziny, aż praktycznie ustanie wydzielanie się gazu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej wprowadza

się w temperaturze pokojowej gazowy chlor w ciągu 3,5 godzin. Z kolei mieszaninę wylewa się na 1,5 kg lodu. Wydzielony dwusulfochlorek dwuchloroaniliny odsąca się na nuczcy, przeemywa wodą lodowatą, aż pH osiągnie wartość 3 (1 litr wody lodowatej). Wilgotny produkt, około 130 g, rozpuszcza się w 1 litrze zimnego chloroformu, przeemywa 3 razy po 100 ml wody lodowatej, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza w próżni do około 100 ml. Krystaliczne igły odsąca się na nuczcy, przeemywa małą ilością chloroformu i suszy w próżni w temperaturze 40°C.

Otrzymuje się 30,5 g dwusulfochlorku dwuchloroaniliny; temperatura topnienia: 167°C. Zawartość chloru według Cariusa: 39,8% (wyliczona 39,7%). Z ługu macierzystego i z chloroformu z przemycia można po zagęszczeniu otrzymać dalsze ilości.

1 g chlorku kwasu dwuchloroanilinodwusulfonowego dodaje się do 50 ml 4 n roztworu amoniaku w alkoholu absolutnym. Otrzymuje się klarowny żółty roztwór, który w krótkim czasie staje się bezbarwny, podczas gdy temperatura mieszaniny wzrasta do 55–60°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod próżnią aż do suchości. Do pozostałości dodaje się 5 ml wody, a mieszaninę po dokładnym przemieszanii pozostawia się w wodzie lodowatej przez 0,5 godziny. Wydzielone kryształy odsąca się na nuczcy, przeemywa 6-krotnie po 1 ml wody aż do usunięcia chlorowca i suszy w próżni przy 50°C. Otrzymuje się 0,8 g bezbarwnych kryształów. Temperatura topnienia: 276°C. Produkt można oczyścić następująco:

Kryształy rozpuszcza się w absolutnym acetonie, przesąca i przez dodanie eteru naftowego wytrąca w postaci krystalicznych igieł. Tak otrzymany amid kwasu dwuchloroanilino-4,6-dwusulfonowego topnieje w temperaturze 278°C przy częściowym rozkładzie. Zawartość chloru według Cariusa: 22,05% (wyliczona 22,2%).

Produkt posiada prawdopodobnie wzór 8.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,1-dwutlenku 7-sulfonamido-1, 2, 4-benzodwuhydrotiadiazyny o wzorze ogólnym I, w którym R oznacza wodór resztę alkilową, chlorowcoalkilową albo aromatyczną, R<sup>1</sup> — wodór, grupę chlorowcową, hydroksylową, aminową lub nitrową, R<sup>2</sup> — grupę — SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> lub —SO<sub>2</sub>—NH-alkilową, R<sup>3</sup> — wodór albo grupę alkilo-

- wą, a X — wodór lub chlorowiec, znamien-  
ny tym, że 2,4-dwusulfonamidoanilinę albo  
jej pochodną o wzorze ogólnym 3, w którym  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  i X mają wyżej podane znaczenie  
wprowadza się w reakcję z aldehydem, o wzo-  
rze ogólnym  $R-CHO$ , w którym R ma wy-  
żej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, znamien-  
ny tym, że do reakcji z aldehydem stosuje się 3-chloro-  
-4,6-dwusulfonamidoanilinę o wzorze 4.
3. Sposób według zastrz. 1, znamien-  
ny tym, że stosuje się aldehyd alifatyczny, korzystnie  
zawierający do 4 atomów węgla.
4. Sposób według zastrz. 1, znamien-  
ny tym, że jako aldehyd stosuje się formaldehyd.
5. Sposób według zastrz. 1, znamien-  
ny tym, że jako aldehyd stosuje się acetaldehyd.
6. Sposób według zastrz. 1 znamien-  
ny tym, że jako aldehyd stosuje się chloral albo wo-  
dzian chloralu.

7. Sposób według zastrz. 1—6, znamien-  
ny tym, że do reakcji z aldehydem stosuje się zwią-  
zek o wzorze ogólnym 5, w którym  $R^1$  ozna-  
cza chlorowiec z wyjątkiem Cl, grupę hydro-  
ksylową, aminową lub nitrową.
8. Sposób według zastrz. 1—6, znamien-  
ny tym, że do reakcji z aldehydem stosuje się związek  
o wzorze ogólnym 6, w którym R oznacza  
grupę alkilową, a  $R^1$  wodór, chlorowiec, gru-  
pę hydroksylową, aminową lub nitrową.
9. Sposób według zastrz. 1—7, znamien-  
ny tym, że do reakcji z aldehydem stosuje się zwią-  
zek o wzorze 7, w którym  $R^1$  i X oznaczają  
chlor.

Chinoin Gyógyszer—és Vegyészeti  
Termékek Gyára r.t.

Zastępca: mgr Józef Kamiński  
rzecznik patentowy

