NORGE

Utlegningsskrift nr. 116805

Int. Cl. C 07 d 93/34 **Kl.** 12p-10/01

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 144.277 **Inngitt** 7.V 1962
Løpedag -
Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 27.V 1969
Prioritet begjært fra: 8.V-61 USA,
nr. 108.274

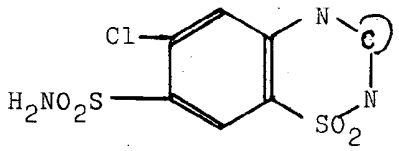
Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA.

Oppfinnere: Edward Jethro Cragoe, Jr., 408 Pennsylvania Avenue, Montgomery County, Lansdale, Pa. og
James Maurice Sprague, Plymouth Road, Gwynedd Vally, Montgomery County, Pa., USA.

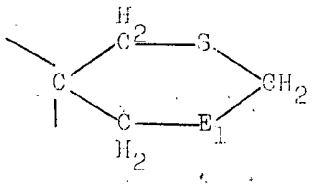
Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme 3,3-spirosubstituert-3,4-dihydro- 1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyder.

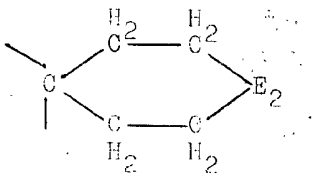
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk virksomme 3,3-spirosubstituert-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyder av den generelle formel



hvor  betegner en m-dithian-, pyran- eller thiopyrangruppe av formelen



eller



hvor E_1 betegner methylen eller svovel, og E_2 betegner oxygen eller svovel:

De nye forbindelser er således 2', 3', 5', 6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H,4'-[4H]-pyran]-1,1-dioxyd,
2',3',5',6',-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),4'-[4H]thiopyran]-1,1-dioxyd,
2',4',5',6',-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),3'-[4H]thiopyran]-1,1-dioxyd,
og
6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1;2,4-benzothiadiazin-3(4H),5'-m-dithian]-1,1-dioxyd.

De nye 3,3-spirosubstituert-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyder er i besittelse av diuretiske og saluretiske egenskaper og kan administreres i de samme doser som kjente diuretiske og saluretiske midler av benzothiadiazin-typen, enten alene i form av piller, kapsler, tabletter eller lignende eller blandet med antihypertensive forbindelser eller andre terapeutisk virksomme forbindelser. Forbindelsene øker utskillelsen av natrium- og klorioner og er derfor nyttige natriuretiske midler ved behandling av tilfeller som er oppstått ved en altfor stor opphopning av natriumklorid i kroppen. Mens dosens størrelse vil variere fra den ene forbindelse til den annen og også er avhengig av pasientens alder og tilstand, er en gjennomsnittelig dose på ca. 50 mg av de nye forbindelser vanligvis i stand til å senke blodets natriumkloridkonsentrasjon. Denne dose er adskillig mindre enn forbindelsens toksiske dose, og forbindelsene kan derfor trygt benyttes i terapien.

Den natriuretiske virkning av to av de nye forbindelser (V og VI i tabellen nedenfor ble sammenlignet med den natriuretiske virkning av hydroklorthiazid, forbindelsene 6-klor-3,3-spirocyclopentan og 6-nitro-3,3-spirocyclohexan ifølge britisk

patent nr. 863.474 og 6-klor-7-sulfamyl-3,3-pentamethylen-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd ifölge belgisk patent nr. 577.444. Hver forbindelse ble prövet på saluretisk-diuretisk virkning på rotter. Ved forsöket ble rotter som veide ca. 150 g holdt natten over på en natrium- og kaliumfri diett, hvoretter de ble gitt 5 ml ledningsvann. Halvannen time senere ble de ved intraperitoneal injeksjon gitt 5 ml av en droge i form av en vandig suspensjon. Urinvolumet og den totale utskillelse av natrium, kalium og klor i de etterfölgende 5 timer ble målt. To grupper à 16 rotter ble gitt hydroklorthiazid i mengder av henholdsvis 0,16 mg pr. kg. og 0,64 mg pr. kg. To grupper à 8 rotter ble gitt forbindelsen som skulle testes, henholdsvis i den ene og den andre av de to doser. Resultatene av forsökene er oppfört i den följende tabell:

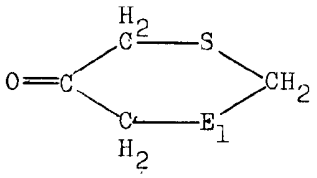
Natriuretisk virkning på rotter

Nr.	Forbindelse	Relativ virkning på rotter (i.p.)
I	Hydroklorthiazid	1,0
II	6-klor-3,3-spirocyclopentan	0,6
III	6-nitro-3,3-spirocyclohexan	0,9
IV	6-klor-7-sulfamyl-3,3-pentamethylen-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd	1,0
V	2',3',5',6',-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),4'-[4H]thippyran]-1,1-dioxyd	1,8
VI	6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),5'-dithian]-1,1-dioxyd	1,8

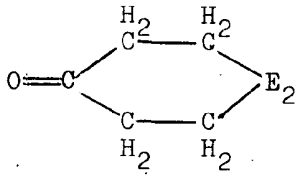
Virkningen av hydroklorthiazid er gitt verdien 1,0, og de övrige forbindelser er sammenlignet med hydroklorthiazidet. De 3,3-spirosubstituerte forbindelser II og III ifölge britisk patentskrift 863.474 har mindre virkning enn hydroklorthiazidet, mens forbindelsen IV ifölge belgisk patentskrift 577.444 har en relativ virkning på 1, dvs. samme virkning som hydroklorthiazidet. De nye forbindelser V og VI har derimot nesten dobbelt så sterk

virkning som hydroklorthiazid.

De nye forbindelser fremstilles ved at 4-amino-6-klor-1,3-benzensulfonamid omsettes med et heterocyklisk keton av den generelle formel



eller



hvor E_1 og E_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller et reaktivt derivat derav.

Omsetningen av 4-amino-6-klor-1,3-benzendisulfonamidet med det heterocykliske keton utföres under moderat oppvarmning. Om önskes, kan et overskudd av ketonet benyttes som opplösningsmiddel, men det kan også benyttes et opplösningsmiddel såsom dimethylformamid, diethylenglycol-dimethylether, ethylenglycol-dimethylether, dioxan og lignende. Reaksjonen kan utföres med eller uten katalysator. Dersom det er önskelig å fullföre reaksjonen fortere, kan det benyttes katalysatorer som kaliumfluorid i dimethylformamid eller en syre som svovelsyre, methansulfonsyre, benzensulfonsyre eller p-toluensulfonsyre, eller det kan anvendes andre alifatiske eller aromatiske sulfonsyrer i andre medier.

En annen helt ut tilfredsstillende metode er å omsette 4-amino-6-klor-1,3-benzendisulfonamidet med ketalet eller enoletheren som svarer til det heterocykliske keton. Reaksjonen utföres fortrinnsvis under moderat oppvarmning i nærvær av et opplösningsmiddel. Noen få dråper av en syre katalyserer reaksjonen. Butanol er et tilfredsstillende opplösningsmiddel, men der kan også anvendes andre alkoholer som amylalkohol, propanol eller lignende eller en alkohol i blanding med andre opplösningsmidler som dioxan, diethylenglycol-dimethylether, ethylenglycol-dimethylether eller lignende.

Man kan således i stedet for det heterocykliske keton anvende et reaktivt, funksjonelt derivat av dette, såsom et ketal eller en enolether, eller også et ketimin eller en förbindelse som under de herskende reaksjonsbetingelser overföres til ketonet, såsom ketonets hydrosulfit eller cyanohydrin. Videre kan reak-

sjonen utföres uten eller med opplösningsmiddel og med eller uten katalysator, men fortrinnsvis under oppvarmning.

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av de nye forbindelser.

Eksempel 1

2',3',5',6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),4'-[4H]pyran]-1,1-dioxyd

5,7 g (0,02 mol) 4-amino-6-klor-1,3-benzendisulfonamid og 3,0 g (0,03 mol) tetrahydro-4H-pyran-4-on opplöses i 30 ml dimethylformamid og oppvarmes i et dampbad i 45 timer. Reaksjonsblandingen avkjöles og behandles gradvis med 100 ml vann under omröring. Det faste stoff som utskilles, fjernes ved filtrering, vaskes med vann og törkes. Produktet opplöses i kaldt dimethylformamid, hvoretter der tilsettes kaldt vann til begynnende krystallisasjon. Ved henstand utskilles 3,4 g (46 % utbytte) 2',3',5',6'-tetrahydro-6-klor-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),4'-[4H]pyran]-1,1-dioxyd, med smeltepunkt 256-258°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{14}ClN_3O_5S_2$:
C 35,91 %, H 3,84 %, N 11,42 %
Funnet: C 36,21 ", H 3,74 %, N 11,47 %.

Eksempel 2

2',3',5',6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),4'-[4H]thiopyran]-1,1-dioxyd

5,7 g (0,02 mol) 4-amino-6-klor-1,3-benzendisulfonamid og 3,48 g (0,03 mol) tetrahydro-4H-thiopyran-4-on opplöses i 30 ml dimethylformamid, 2,33 g (0,04 mol) vannfritt kaliumfluorid tilsettes, og blandingen oppvarmes i dampbad i vannfritt miljö i 2 1/2 time. Opplösningen tilsettes til 250 ml vann. Det utskilles en olje som går over i fast form ved henstand. Det faste stoff opplöses i 20 ml aceton, filtreres og behandles med 75 ml vann. Det faste stoff som utskilles, fjernes ved filtrering og törkes, hvorved det fåes et 37 % utbytte av 2',3',5',6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),4'-[4H]thiopyran-1,1-dioxyd med smeltepunkt 271-272°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{14}N_3ClO_4S_3$:
C 34,42 %, H 3,68 %, S 25,05 %
Funnet: C 34,89 %, H 3,57 %, S 24,85 %.

Eksempel 3

2',4',5',6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),3'-[4H]thiopyran]-1,1-dioxyd

Trinn A: Fremstilling av 1,4-dioxa-7-thiaspiro(4,5]decan

18,6 g (0,179 mol) tetrahydro-2H-thiopyran-3(4H)-on, 11,5 g (0,18 mol) ethylenglycol, 40 ml benzen og 40 mg p-toluensulfonsyre anbringes i en kolbe utstyrt med en modifisert Dean-Stark vannutskiller forbundet med en tilbakelöpskjöler. Reaksjonsblandingen kokes kraftig med tilbakelöpskjöling inntil vandig destillat ikke lenger destillerer over og utskilles. 1,4-dioxa-7-thiaspiro[4,5]decan (kokepunkt 108-110°C ved 8 mm trykk, n_d^{25} 1,5162) skilles fra reaksjonsproduktene ved fraksjonering. Utbytte 73 %.

Analyse beregnet for $C_7H_{12}O_2S$:
C 52,47 %, H 7,55 %
Funnet: C 51,95 %, H 7,60 %

Trinn B: Fremstilling av 2',4',5',6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),3'-[4H]thiopyran]-1,1-dioxyd

5,7 g (0,02 mol) 4-amino-6-klor-1,3-benzendisulfonamid og 3,25 g (0,022 mol) 1,4-dioxa-thiaspiro[4,5]decan anbringes i en 250 ml, trehalset kolbe utstyrt med termometer, mekanisk rörer og tilbakelöpskjöler forsynt med törrerör. 60 ml törr n-butylalkohol og 3 dråper konsentrert svovelsyre tilsettes, og röreren startes. Blandingen oppvarmes med tilbakelöpskjöling (116°C) i 8 timer, hvorunder det utskilles et fint, hvitt, fast stoff som filtreres, vaskes med kald ether og törkes. Man får et utbytte på 85 % av 2',4',5',6'-tetrahydro-6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),3'-[4H]thiopyran]-1,1-dioxyd med smeltepunkt 261-262,5°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{14}ClN_3O_4S_3$:
C 34,42 %, H 3,68 %, N 10,95 %
Funnet: C 34,83 %, H 3,71 %, N 10,91 %

Eksempel 4

6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),5'-m-dithian]-1,1-dioxyd

Ved å erstatte det i eksempel 3, trinn B anvendte 1,4-

dioxa-7-thiaspiro[4,5]decan med en ekvimolar mengde 1,4-dioxa-7,9-dithiaspiro[4,5]decan og ved i det alt vesentlige å følge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3, trinn B får man et 86 % utbytte av 6-klor-7-sulfamyl-spiro-[1,2,4-benzothiadiazin-3(4H),5'-m-dithian]-1,1-dioxyd med smeltepunkt 269°C.

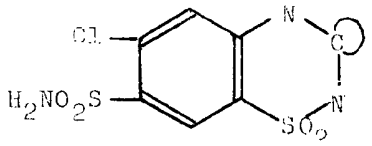
Analyse beregnet for $C_{10}H_{12}ClN_3O_4S_4$:

C 29,88 %, H 3,01 %, N 10,46 %

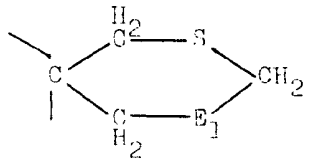
Funnet: C 30,56 %, H 3,06 %, N 10,37 %.

P a t e n t k r a v

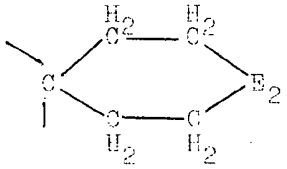
Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme 3,3-spirosubstituert-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyder av den generelle formel



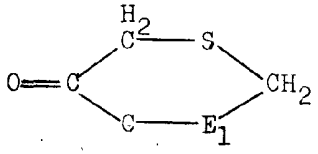
hvor  betegner en m-dithien-, pyran- eller thiopyrangruppe av formelen



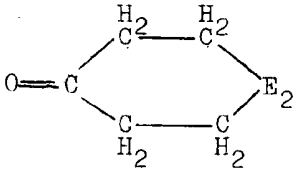
eller



hvor E_1 betegner methylen eller svovel, og E_2 betegner oxygen eller svovel, k a r a k t e r i s e r t v e d at 4-amino-6-klor-1,3-benzensulfonamid omsettes med et heterocyklisk keton av den generelle formel



eller



hvor E_1 og E_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller et reaktivt derivat derav.

Anførte publikasjoner:
Britisk patent nr. 863.474
Australsk patent nr. 235.583, J. Am. Chem. Soc., 81, 4807-10(1959)