



247608  
PATENTE DE INVENCION

S. I. B. A. Case 101/A/1-5/A.

# Memoria Descriptiva **247608**

sobre:

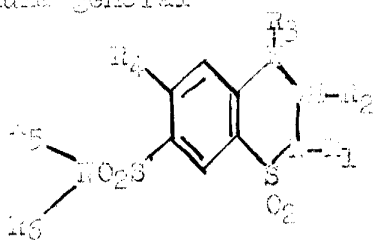
Procedimiento para la obtención de 1,1-dióxidos de sulfonilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

=====

*Solicitante:* S. I. B. A., SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,  
Sede en GENEVA, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de la fórmula general.





247608

- sus derivados  $\beta$ -acídicos y de las sales de estos compuestos, especialmente con metales alcalinos. Aquí  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  están por hidrógeno o restos alquílicos, especialmente con 1-5 átomos de carbono,  $R_2$  por hidrógeno, un resto hidrocarburo sin sustituir o sustituido o heterocíclico,  $R_4$  por restos hidrocarburos alifáticos sin sustituir o sustituidos, especialmente restos alquílicos con 1-5 átomos de carbono, grupos hidroxílicos esterificados o esterificables o átomos de halógeno y, en caso de que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  signifiquen hidrógeno y  $R_4$  cloro,  $R_1$  representa un resto alquílico o acídico. Como restos hidrocarburos sean especialmente mencionados los restos alquílicos, tales como restos metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico o pentílico, ó restos alquénlicos, tales como restos vinílico o 1-propenílico, ó restos alquínílicos, por ejemplo en restos atínílicos, ó restos cicloalifáticos, tal como restos cicloalquílicos o cicloalquénílicos, por ejemplo restos ciclopentílico ó ciclohexenílico, ó restos cicloalquiloalquílico, por ejemplo restos ciclohexiletílico, ó restos cicloalquénilalquílicos, por ejemplo restos ciclohexeniletílico, o restos arílicos, especialmente restos arílicos mono o bicíclicos, por ejemplo restos fenílico, naftílico-(1) ó naftílico-(2), ó restos aralifáticos, por ejemplo restos bencílico, 2-feniletílico, naftilo-(1) metílico o naftilo-(2)-metílico. Restos heterocíclicos son en primer lugar, restos furfúrico, tienílico, piridílico o quinolínicó, que también pueden estar ligados al anillo triarácínico a través de través de un resto alquílico, tal como el resto furfúrico o tienílico. Como sustituyentes de estos restos sean, por ejemplo, mencionados los restos alquílicos, los grupos

247608



1959

hidroxílicos o mercapto libres, esterificados o eterificados, por ejemplo el grupo acetoxi, metoxi, fenoxi, metilendioxo o metilomercapto, restos sulfanílicos, grupos amina, tal como el grupo dietilamínico, ó átomos de halógeno.

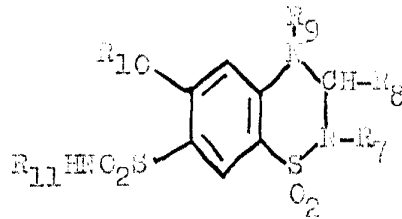
- 5. Como derivados acídicos se han de mencionar especialmente aquellos de los ácidos carbónicos orgánicos, tal como el éster del ácido monocarbónico, por ejemplo el ácido alcoxilfórmico, o especialmente de los ácidos alifáticos, en primer lugar con 1-5 átomos de carbono, tal como los ácidos alcanocarbónicos, por ejemplo los ácidos acético o propiónico, ácidos carbónicos aromáticos, tal como el ácido benzoico o ácidos benzoicos sustituidos, o ácidos aralcanocarbónicos, tal como el ácido fenilacético.
- 10.

Los nuevos 1,1-dioxidos de la 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina muestran un efecto diurético y sodiodiurético y se han de emplear como medicamentos.

15.

En primer lugar se destacan los compuestos de la fórmula

20.



y sus sales por una eficacia diurética destacada, donde R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> están por hidrógeno o un resto alquílico con 1-5 átomos de carbono y máximo dos de estos restos están también por un resto alcoólico con 1-5 átomos de carbono; R<sub>8</sub> significa hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático o sustituir o sustituido por halógeno, grupos hidroxílico libre, esterificado o eterificado ó amínico, con 1-8 átomos de carbono, un resto cicloalquílico o cicloalquilénico,

25.

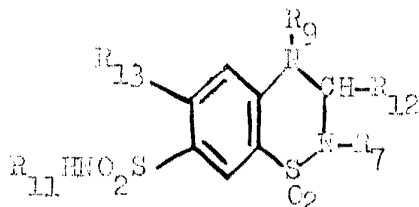
30.

247608



un resto fenílico, piridílico, tienílico, tenílico, furfúrico o furfurílico o un resto fenilalquílico y  $R_{10}$  representa halógeno, alcoxi con 1-5 átomos de carbono, alquilo sin sustituir o sustituido por halógeno con 1-5 átomos de carbono y donde  $R_7$  significa un resto alquílico o un resto alcanoílico con 1-5 átomos de carbono, cuando  $R_6$ ,  $R_9$  y  $R_{11}$  representa hidrógeno y  $R_{10}$  cloro.

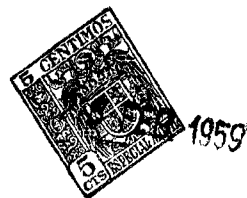
De este grupo se destacan, con respecto a su eficacia, también los compuestos de la fórmula general



o sus sales, donde  $R_7$ ,  $R_9$  y  $R_{11}$  tienen el significado arriba indicado y  $R_{12}$  está por hidrógeno, un resto alquílico con 1-5 átomos de carbono sin sustituir o sustituido por grupos aínico o hidroxílico o átomos de cloro, el resto ciclohexenílico, bencílico o feniletílico y  $R_{13}$  por halógeno, tal como bromo, flúoro, especialmente cloro, ó un resto alquílico con 1-5 átomos de carbono y donde  $R_7$  significa un resto alquílico o un resto alcanoílico con 1-5 átomos de carbono, en el caso de que  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  representen hidrógeno y  $R_{13}$  cloro.

Como compuestos especialmente eficaces sean, por ejemplo, mencionados: el 1,1-dióxido de la 3-isopropilo-6-cloro-7-culfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriazina, el

247608



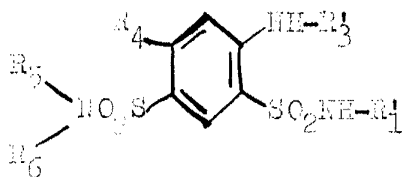
- 1,1-dióxido de la 3-n-butilo y 3-isobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 3-clorobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 3-oximetilo- y
5. 3-bencilacetilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 3-bencilo- y 3-(1'-beniloetilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 3-ciclohex-3'-enilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina,
10. el 1,1-dióxido de la 6-trifluorometilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 4-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y el 1,1-dióxido de la 2-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y sus sales.
15. Los nuevos compuestos se han de emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materias vehículo farmacéuticas orgánicas u inorgánicas, sólidas o líquidas, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo
20. oral, ó parental. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles
25. polialquilénicos, vaselina, colesterolina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, arageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso cada estarán esterilizados y/o con
30. tendrán materias auxiliares, tales como agentes de conser-

247608



vación, estabilización, hincetación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o amuecadores. Asimismo pueden contener también otras materias terapéuticamente valiosas, por ejemplo agentes hipotensivos, tales como alcaloides de rauwolfia o veratrumo, por ejemplo, reserpina, reserpinamina, deserpidina, gerdina o protoveratrina, agentes hipotensivos sintéticos, por ejemplo hidralacina o bloqueadores de ganglios, tal como cloroisondamina.

Los nuevos compuestos se obtienen, a una 2-sulfamilo-anilina de la fórmula



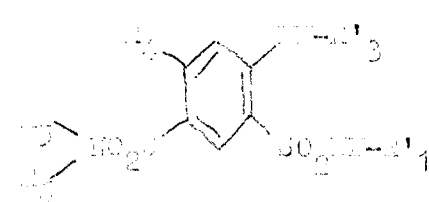
o una de sus sales, donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado arriba indicado y  $R'_1$  y  $R'_3$  están por hidrógeno o un resto alifático, se reaccionan con un aldehído de la fórmula  $R_2\text{CHO}$ , donde  $R_2$  tiene el significado antes señalado, y los compuestos obtenidos, con átomos de nitrógeno sustituidos, si se desea, en todo caso sin embargo si  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  están por hidrógeno y  $R_4$  por un átomo de cloro, se reaccionan con un agente introductor de un resto alifático y/o acilante. Preferentemente, la reacción se efectúa con un aldehído en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, un ácido halogenohidrogénico, por ejemplo ácido clorhídrico ó ácido bromohidrogénico ó ácido sulfúrico, si se desea, en

247608



1956

5. Como fuente de agua. El hidrógeno de la fórmula  $H_2NO$  se puede utilizar también en forma de uno de sus polímeros o de sus derivados. Los derivados más importantes, por ejemplo, el hidrato de hidrógeno, metano, tetrahidrido de hidrógeno, o de un alcohol, por ejemplo el etanol, el metanol, el 1,1-dihidroxietano o 1,1-dihidroxetano. La reacción se efectúa, en primer lugar, con un hidrógeno casi equivalente a los compuestos de hidrógeno. Volviendo a las reacciones de hidrógeno se debe tener en cuenta que los derivados de hidrógeno en una reacción con el grupo  $\sum_{R_1}^{R_2} NO_2$ . La reacción se puede efectuar en ausencia o, más frecuentemente en presencia de hidrógeno, tal como un éter, por ejemplo, el éter de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno, o la estructura de un alcohol y a presión normal o de alta presión. Los derivados de hidrógeno se utilizan en esta reacción especialmente para los derivados alifáticos y aromáticos, en particular para los derivados alifáticos, tal como el hidrato de hidrógeno, por ejemplo el hidrato de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno.
10. Como fuente de hidrógeno. El hidrógeno de la fórmula  $H_2NO$  se puede utilizar también en forma de uno de sus polímeros o de sus derivados. Los derivados más importantes, por ejemplo, el hidrato de hidrógeno, metano, tetrahidrido de hidrógeno, o de un alcohol, por ejemplo el etanol, el metanol, el 1,1-dihidroxietano o 1,1-dihidroxetano. La reacción se efectúa, en primer lugar, con un hidrógeno casi equivalente a los compuestos de hidrógeno. Volviendo a las reacciones de hidrógeno se debe tener en cuenta que los derivados de hidrógeno en una reacción con el grupo  $\sum_{R_1}^{R_2} NO_2$ . La reacción se puede efectuar en ausencia o, más frecuentemente en presencia de hidrógeno, tal como un éter, por ejemplo, el éter de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno, o la estructura de un alcohol y a presión normal o de alta presión. Los derivados de hidrógeno se utilizan en esta reacción especialmente para los derivados alifáticos y aromáticos, en particular para los derivados alifáticos, tal como el hidrato de hidrógeno, por ejemplo el hidrato de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno.
15. Como fuente de hidrógeno. El hidrógeno de la fórmula  $H_2NO$  se puede utilizar también en forma de uno de sus polímeros o de sus derivados. Los derivados más importantes, por ejemplo, el hidrato de hidrógeno, metano, tetrahidrido de hidrógeno, o de un alcohol, por ejemplo el etanol, el metanol, el 1,1-dihidroxietano o 1,1-dihidroxetano. La reacción se efectúa, en primer lugar, con un hidrógeno casi equivalente a los compuestos de hidrógeno. Volviendo a las reacciones de hidrógeno se debe tener en cuenta que los derivados de hidrógeno en una reacción con el grupo  $\sum_{R_1}^{R_2} NO_2$ . La reacción se puede efectuar en ausencia o, más frecuentemente en presencia de hidrógeno, tal como un éter, por ejemplo, el éter de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno, o la estructura de un alcohol y a presión normal o de alta presión. Los derivados de hidrógeno se utilizan en esta reacción especialmente para los derivados alifáticos y aromáticos, en particular para los derivados alifáticos, tal como el hidrato de hidrógeno, por ejemplo el hidrato de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno.

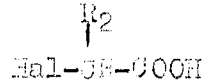


20. Como fuente de hidrógeno. El hidrógeno de la fórmula  $H_2NO$  se puede utilizar también en forma de uno de sus polímeros o de sus derivados. Los derivados más importantes, por ejemplo, el hidrato de hidrógeno, metano, tetrahidrido de hidrógeno, o de un alcohol, por ejemplo el etanol, el metanol, el 1,1-dihidroxietano o 1,1-dihidroxetano. La reacción se efectúa, en primer lugar, con un hidrógeno casi equivalente a los compuestos de hidrógeno. Volviendo a las reacciones de hidrógeno se debe tener en cuenta que los derivados de hidrógeno en una reacción con el grupo  $\sum_{R_1}^{R_2} NO_2$ . La reacción se puede efectuar en ausencia o, más frecuentemente en presencia de hidrógeno, tal como un éter, por ejemplo, el éter de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno, o la estructura de un alcohol y a presión normal o de alta presión. Los derivados de hidrógeno se utilizan en esta reacción especialmente para los derivados alifáticos y aromáticos, en particular para los derivados alifáticos, tal como el hidrato de hidrógeno, por ejemplo el hidrato de hidrógeno o el hidrato de hidrógeno.



# 247608

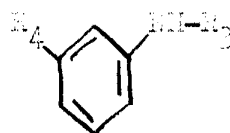
un metal alcalino o con un ácido, se reacciona con un derivado funcional reaccionable de un ácido monohalógeno-acético de la fórmula.



donde Hal está por un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, en primer lugar cloro, y  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, y los compuestos obtenidos con átomos de nitrógeno sustituidos, si se desea, en todo caso, sin embargo, cuando  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  estén por hidrógeno y  $R_4$  por un átomo de cloro, se tratan con agente introductor de un resto alquílico y/o acilizante.

Como derivados de ácido funcionales reaccionables entran en primer lugar en consideración los halogenuros de ácido, especialmente el cloruro de ácido. Pero también se puede emplear éster, tal como éster metílico o etílico. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente, tal como un éter, por ejemplo p-dioxano, pudiéndose disociar un complejo de disolvente-benzol-triadiazina, que eventualmente se forma, por ebullición en agua. Esta reacción se puede completar a temperatura más elevada, tal como a la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede, si se desea, efectuar también en presencia de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

Los materiales iniciales a emplear para estas reacciones son ya conocidos o se pueden obtener por métodos en sí conocidos. Así se pueden obtener las 2-sulfamilsulfonilinas por reacción de una anilina de la fórmula:





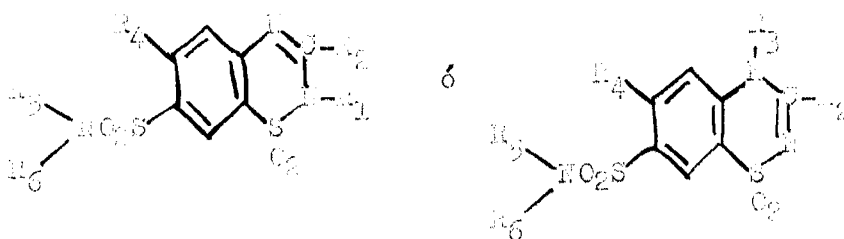
# 247608

donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado arriba indicado, con un grupo halogenosulfónico, por ejemplo, ácido clorosulfónico y posterior reacción con amoníaco, preferentemente en estado líquido o en solución acuosa, ó con un amina de la fórmula



donde  $R_1$ ,  $R_7$  y  $R_8$  poseen el significado antes señalado. Aquí se puede efectuar la reacción también por etapas, introduciendo primeramente solo un grupo halogenosulfónico, transformar entonces éste en el grupo sulfamídico y a continuación introduciendo el segundo grupo halogenosulfónico y transformando entonces también éste en el amido. De esta manera se pueden obtener materias iniciadas donde los sustituyentes del grupo amídico pueden ser distintos entre sí.

Otro método para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que en los 1,1-dióxidos de bencotiadiazina de la fórmula general



y sus derivados 1-acídicos, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado arriba indicado, se reduce la doble unión C=N y los compuestos obtenidos, con átomos de nitrógeno sustituyibles, si se desea, en todo caso, sin



247608

es decir, si  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_6$  están por hidrógeno y  $R_5$  por un átomo de cloro, se trata de un compuesto que se trata con agentes intro-

5. ductores de un resto alquílico y/o acilantes. Preferentemente, esta reducción se efectúa con hidruros metálicos, en primer lugar con carbonuros de metal alcalino, tal como borohidruro de litio, de potasio o especialmente borohidruro sódico. Estos hidruros metálicos se emplean en presencia de un disolvente, tal como soluciones acuosas de hidróxidos de metal alcalino, 10 por ejemplo, hidróxidos de litio, potasio o sodio, de un éter, tal como éter anisílico del glicol dietilénico, ó de un ácido de ácido carbónico líquido, tal como de un formamida, por ejemplo, la misma formamida ó formamida dimetálica. La reducción se puede efectuar a 15. temperatura de ambiente o a temperatura más elevada, si se desea, en presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno. La doble unión  $C=C$  se puede reducir también electrolíticamente por métodos de procedimiento en sí conocidos.

20. Los materiales iniciales empleados para este método de procedimiento son conocidos o se pueden obtener en formas conocidas.

25. En los 1,1-dioxidos de la sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiazidina obtenidos, con átomos de nitrógeno sustituyibles, se pueden sustituir los átomos de hidrógeno de las agrupaciones nitrogenadas en forma en sí conocida por restos alquílicos. Así se pueden introducir restos alquílicos, tales como restos metílico o 30. etílico mediante la reacción de una solución de los 1,1-dioxidos de la sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-ben-



247608

- tiadiazina esterificadas en solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, tal como solución de hidróxido de litio, sodio o potasio, con un éster reaccionable de un alcohol tal como un sulfato dialquílico, por ejemplo sulfato dimetilico o dietílico. Aquí se pueden obtener productos mono- ó polisustituídos.
- 5.
- Además, los 1,1-dióxidos de la sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, con átomos de nitrógeno sustituibles, se pueden transformar en forma en si conocida, por reacción con un agente de acilación, tal como un ácido carbónico orgánico o sus derivados funcionales, por ejemplo, un halogenuro, por ejemplo el cloruro o el anhídrido, en los derivados mono- ó poliacílicos. Esta reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de a
- 10.
- gentes de condensación y/ó disolventes. Si se trabaja con un anhídrido de ácido, la reacción se efectuará convenientemente en presencia de una base orgánica, líquida por ejemplo una amina trialquílica, especialmente amina trietilica, o de una piridina tal como la puidina misma o colidina. Al emplearse un halogenuro de ácido se par
- 15.
- te preferentemente de una sal metálica, tal como la sal de plata, o de una sal de metal alcalino, por ejemplo sal sódica ó potásica, de los 1,1-dióxidos de la sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina. Como disolventes se emplean en primer lugar disolventes orgánicos, tal como cetonas alifáticas, por ejemplo acetona. Los agentes de condensación básicos, líquidos se pueden emplear igualmente como disolventes.
- 20.
- Según las condiciones de reacción se obtienen
- 25.
- los nuevos compuestos en forma libre o en forma de sus
- 30.

247608



1959

5. sales. Las sales metálicas obtenidas se pueden transformar en los compuestos libres, por ejemplo, por reacción con agentes ácidos acuosos, tales como ácido mineral, por ej. ácido halogenohidrogénico, por ej. ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico. Estos, a su vez, se pueden transformar en las sales metálicas, tales como sales de metal alcalino, mediante tratamiento con un hidróxido de metal, tal como hidróxido sódico o potásico, en un disolvente, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, ó en agua y ulterior evaporación del disolvente o dejando que el compuesto libre reaccione con un éter, tal como p-dioxano o solución de éter dimetílico de glicol dietilénico, con un hidruro de metal alcalino o sal de metal alcalino, por ejem. hidruro o sal de sodio o potasio. De esta manera se pueden obtener las mono- ó polisales.
- 10.
- 15.

Los nuevos compuestos se pueden presentar así mismo en forma de sus antípodos ópticos. Los racematos obtenidos se pueden separar en forma usual en sus antípodos.

20.

La invención se refiere especialmente a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de aquellos materiales iniciales y se procede de manera que se obtengan los compuestos al principio destinados como especialmente valiosos.

25.

La invención se refiere también a formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de los compuestos que en cualquier etapa del procedimiento se obtienen como productos intermedios y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan o en las cuales un material inicial se forma bajo las

30.

247608



condiciones de reacción.

La reacción se describe con mas detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 3,9 g de 5-cloro-2,4-disulfanilunilina en 20 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietílico, 0,44 g de aldehído acético y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido clorohidrogénico en éter etílico del ácido acético (109,5 g de ácido clorohidrogénico por litro)

10.

se calienta a 60-90° y se mantiene durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida, se agrega agua y se filtra la precipitación. Esta última se recristaliza de etanol o etanol acuoso. Se obtiene así el 1,1-dióxido de la 3-metilo-6-cloro-7-sulfanilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del PF. 258-260°.

15.

El mismo compuesto se obtiene si el aldehído acético se sustituye por 0,9 g de 1,1-dicloroetano ó por 1,21 g de 1,1-dicloroetano.

20.

EJEMPLO 2

Si se usa del aldehído acético, empleado en el ejemplo 1, se toma la cantidad correspondiente de aldehído propiónico ó aldehído 2-etoxiacético y, por lo demás se procede como se hizo en este ejemplo, entonces se obtiene el 1,1-dióxido de la 3-etilo-6-cloro-7-sulfanilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina ó el 1,1-dióxido de la 3-etoximetilo-6-cloro-7-sulfanilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

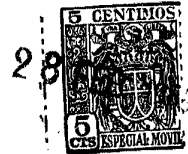
25.

30.

EJEMPLO 3

Una mezcla de 3,4 g de 5-bromo-2,4-disulfanilo-

2 17608



- anilina en 15 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietilénico, 0,5 cm<sup>3</sup> de éster etílico del ácido acético, que contiene 109,5 g de ácido clorhídrico por 1.000 cm<sup>3</sup> y 0,33 g de aldehído paraformico se calienta a 80-90° y se mantiene durante 1 hora a esta temperatura. Se enfría a temperatura de ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación a presión reducida hasta 1/3 de su volumen y se diluye con agua. El producto cristalizado se filtra y se recristaliza de agua. Así se obtiene en 1,1-dióxido de la 6-bromo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

EJEMPLO 4

- A una solución de 1,0 g de 5-fluoro-2,4-disulfamilo-anilina de NF 235-236° en 5 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietilénico, se le agregan 0,1 g de aldehído paraformico y 0,2 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de gas de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético y la mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 80-90°. Después de enfriar se concentra la solución por evaporación bajo presión reducida, se agrega agua, y la solución acuosa se vuelve a concentrar por evaporación. La precipitación cristalina se filtra y se recristaliza de agua. Se obtiene así el 1,1-dióxido de la 6-fluoro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del NF 229-231°.

EJEMPLO 5

- A una solución de 5,6 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en 30 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietilénico se le agregan 2,2 g de aldehído benzílico y 1 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de gas de ácido clorhídrico.

247608<sup>28</sup>



5. árico en éster etílico del ácido acético. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 80-90°, después de enfriar se evapora bajo presión reducida y se diluye con agua, con lo que se separa un aceite que se hace cristalizar mediante tratamiento con éter. El 1,1-dióxido de la 3-fenilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenido se recristaliza de etanol acuoso. Este funde a 246-249°.

10. Si se emplea la cantidad equivalente de aldehído 4-clorobencílico o aldehído 3,4,5-trimetoxi-bencílico en lugar del aldehído bencílico entonces se obtiene, en forma correspondiente, el 1,1-dióxido de la 3-(4'-clorofenilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina ó el 1,1-dióxido de la 3-(3',4',5'-trimetoxifenilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

EJEMPLO 6 .

20. 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en 15 ca3 de éter dimetílico de glicol dietilénico se dejan reaccionar con 0,75 g de aldehído isobutírico en presencia de 0,5 ca3 de una solución saturada de ácido clorhídrico-éster etílico del ácido acético, a 80-90°. El 1,1-dióxido de la 3-isopropilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina cristalino se precipita después de aproximadamente unos 10 minutos. Este se recristaliza después de filtrar, de formamida dimetilica agregando agua caliente y funde a 304-306°.

EJEMPLO 7

30. 0,75 g de aldehído n-butírico en 10 ca3 de éter dimetílico de glicol dietilénico se dejan reaccionar con

28 FEB



247608

2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en presencia de 0,3 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido clorhídrico-solución de éster etílico del ácido acético saturado, durante 1 hora, a 60-90°, se concentra por evaporación bajo presión

5. reducida y la mezcla de reacción se diluye con agua. La precipitación se filtra y se recristaliza de etanol acuoso. 1,1-dióxido de la 3-n-propilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenida, funde a 254-256°.

10. EJEMPLO 8

Una mezcla de 2,9 g de 5,cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 1,2 g de aldehído 2-tiofeno-carboxílico, 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de gas de clorohidrógeno en éster etílico del ácido acético y 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol distilónico se calienta durante 1 hora a

15. 60-90° y después se concentra por evaporación bajo presión reducida. Después de agregar agua se precipita un aceite que cristaliza lentamente. El 1,1-dióxido de la 3-(2'-tienilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina se recristaliza de etanol. Este funde a 222-225°.

Si en lugar del aldehído tienencarboxílico se emplea la correspondiente cantidad de aldehído 2-tiofenocético, entonces se obtiene, en forma análoga, el 1,1-dióxido de la 3-tienilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

25.

EJEMPLO 9

Una solución de 4,62 g de 5-metoxi-2,4-disulfamilo-anilina en 70 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol distilónico se calienta con 0,4 g de aldehído paraformico y

30.

247608



5. 1,0 ccm de solución de ácido clorhídrico saturado en éter etílico del ácido acético durante 2 horas a 80-90°. La mezcla de reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida y se diluye con agua con lo que se precipita el 1,1-dióxido de la 6-amino-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriacina. Este funde, después de recristalizar de etanol acuoso, a 254-257°.

EXPERIMENTO 10

10. A una solución de 5,0 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-amidina en 30 ccm de éter dietílico de glicol dietilénico se le agrega 2,2 g de aldehído de piridina-4 y 1 ccm de solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico del ácido acético. La mezcla de reacción se deja reposar durante 1 hora a temperatura de ambiente, se calienta durante otra hora a 80-95° y se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, se decanta la solución sobre alfileras de la precipitación acética y se le agrega etanol. Lentamente cristaliza el 1,1-dióxido de la 3-(4'-piridilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriacina, que funde por encima de 310°.

EXPERIMENTO 11

25. Una solución de 5,4 g de 2,4-disulfamilo-5-sulfamilo-amidina en 40 ccm de éter dietílico de glicol dietilénico se mezcla con 0,5 g de aldehído paraformico y 1,5 ccm de una solución concentrada de ácido clorhídrico en éter etílico del ácido acético y se mantiene durante 1 hora a una temperatura de 80-100°. La mezcla de reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida y se agrega agua. La precipitación se filtra y se recr-

247608



taliza de una mezcla 1:1 de formamida dimetilica y agua.  
El 1,1-dióxido de la 6-metilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-  
1,2,4-benzotiadiacina, así obtenido, funde a 263-265°.

- 5. Si en lugar de la 2,4-disulfamilo-5-metilo-anilina se emplea la cantidad equivalente de 2,4-disulfamilo-5-trifluorometilo-anilina y, por lo demás, se procede como arriba descrito, entonces se obtiene el 1,1-dióxido de la 6-trifluorometilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina del PF 198-200°.

10. EJEMPLO 12

Una mezcla de 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 1,0 g de aldehido, 2-pirilico, 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución conc. de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético y 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol dietilénico se calienta durante 1 hora a 80-90, se concentra por evaporación a presión reducida y se agrega agua, con lo que se precipita un aceite. Este se deja cristalizar mediante tratamiento con etanol acuoso. Después de recristalizar de etanol acuoso funde el 1,1-dióxido de la 3-(2'-furolo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina a 214-218°.

20. EJEMPLO 13

A una solución de 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol dietilénico se le agregan 0,9 g de aldehido isovalérico y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 80-90, después se evapora bajo presión reducida y se diluye con agua.

- 25. El agua se decanta y al aceite residual se le

30.

247608



se registra el. El 1,1-dióxido de la 3-isobutilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina se filtra y se recristaliza de una mezcla de formamida dietilica y agua. PF 241-245°.

5. RECIETA 14

Una mezcla de 2-9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 1,53 g de acetil dietilico de aldehido cloroacético y 0,5 cm3 de una solución saturada de ácido clorhídrico-éster etílico en el ácido acético en 15 cm3

10. de éter dietilico de glicol dietilónico se calienta durante 1 hora a 80-90° y después se evapora bajo presión reducida. Al residuo se le agrega agua y éter con lo que este se cristaliza lentamente. El 1,1-dióxido de

15. la 3-clorometilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenida, se recristaliza de etanol anoso. PF 235° (descomposición).

RECIETA 15

A una solución de 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en 15 cm3 de éter dietilico de glicol dietilónico se le agregan 1,2 g de aldehido fenilacético y 0,5 cm3 de una solución saturada de ácido clorhídrico en éster etílico en el ácido acético. La mezcla de

20. reacción se calienta durante 2 horas a 90-100°, después se evapora bajo presión reducida, se le agrega agua, con lo que se forma una precipitación en forma de

25. melaza. Se decanta el agua y el residuo se cristaliza agregando etanol. El 1,1-dióxido de la 3-bencilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenido se recristaliza de una mezcla de formamida

30. dietilica y agua. PF 247-250°.

247608



- Si en la preparación del alérido benzilacético se emplea la cantidad equivalente de alérido 4-clorofenilacético, alérido 3,4,5-trimetoxifenilo-acético ó alérido 3-metilofenilo-acético y, por lo demás se procede como arriba descrito, entonces se obtiene en forma correspondiente el 1,1-dióxido de la 3-(4'-clorobencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina ó el 1,1-dióxido de la 3-(3',4',5'-trimetoxibencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina ó el 1,1-dióxido de la 3-(3'-metilobencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

EJEMPLO 16

- Una mezcla de 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol dietilénico 1,1 g de alérido n-valérico y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico del ácido acético se calienta durante 2 horas a 80-90°. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida, se le agrega agua al residuo y se decanta del aceite precipitado. Recibiendo en etanol y dejando reposar a temperatura de ambiente se precipita el 60% de material inicial que se filtra. El filtrado se evapora hasta secar, el residuo se trata con bencol, después con etanol acuoso y da el 1,1-dióxido de la 3-n-butilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina que, después de recristalizar de etanol acuoso, funde a 176-179°.

EJEMPLO 17

- Una mezcla de 1,0 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-2-metilo-anilina, 10 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol dietilénico, 0,09 g de paraformalérido y 0,25 cm<sup>3</sup> de una

247608



solución saturada de gas de ácido clorhídrico en éster  
 etílico del ácido acético, libre de agua, se calienta  
 durante 1 hora a 60-100°. Después de enfriar se concentra  
 por evaporación bajo presión reducida, al residuo  
 5. se le agrega agua y el 1,1-dióxido de la 4-metilo-6-clo-  
 ro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina crista-  
 lino se recristaliza de etanol acuoso. MP. 225-227°.

ALFA-C 10

Una mezcla de 2,0 g de 5-cloro-2,4-di-(1-meti-  
 10. lo-sulfamilo)-anilina, 20 cm<sup>3</sup> de éster dietílico de gli-  
 col dietilénico, 0,10 g de paraformaldehído y 0,5 cm<sup>3</sup> de  
 una solución saturada de gas de ácido clorhídrico en é-  
 ter etílico del ácido acético, libre de agua, se calien-  
 ta durante 1 hora a aprox. 60-90°, después se enfría, se  
 15. evapora bajo presión reducida y el residuo se diluye con  
 agua. El agua se decanta, se agrega etanol y agua con lo  
 que se forma una precipitación cristalina que se filtra.  
 El 1,1-dióxido de la 2-metilo-6-cloro-1-(1-metilosulfami-  
 20. lo)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenido, se  
 disuelve en etanol y para precipitar se agrega agua. Des-  
 pués se filtra firme éste a 203-206°.

El material inicial empleado en este ejemplo  
 se puede obtener de la siguiente manera: 3,25 g de clo-  
 ruro 3,4-dicloroamínico de 5-cloro-anilina, se trata con  
 25. 20 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 25% de sodio metílico  
 durante 30 minutos a temperatura de ambiente y 15 minu-  
 tos sobre el baño de vapor. La mezcla de reacción se en-  
 fría, se filtra y la 5-cloro-2,4-di-(1-metilosulfamilo)-  
 anilina obtenida se recristaliza dos veces de etanol acu-  
 30. so (1:1). MP. 166-190°.

247608



EFEMERO 19

2,6 g de 1,1-dióxido de la 6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina se disuelven en 11 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa 1-n de hidróxido sodico y 40 cm<sup>3</sup> de agua. Se enfría a 20°, se añade un 1,4 g de sulfato dimetilico y se agita durante una hora a 10° y durante otra hora a temperatura de ambiente. Después se filtra de la precipitación, se recristaliza 4 veces de etanol, obteniéndose así el 1,1-dióxido de la 2-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del P<sup>o</sup> 24C-245<sup>o</sup>.

10. EFEMERO 20

1,0 g de 1,1-dióxido de 2-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina se hierve con 5 cm<sup>3</sup> de anhídrido de ácido acético durante 1 hora al reflujo. La mezcla de reacción se enfía entonces y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se trata con etanol, con lo que cristaliza el 1,1-dióxido de la 2-metilo-4-acetilo-6-cloro-7-(N-acetilosulfamilo)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina que, después de recristalizar de etanol acuoso, funde bajo descomposición a 227-229°.

20. EFEMERO 21

Una mezcla de 2,5 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-quinina, 1,4 g de anhídrido 2-carboxi-bencílico, 1 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético y 50 cm<sup>3</sup> de éter dimetilico de glicol dietilénico se calienta durante 1 hora a 90°, después se evapora 1/3 del disolvente y el resto se vierte en agua. Se deja reposar a temperatura de ambiente, se decanta el agua y el residuo se lava nuevamente con agua. El 1,1-dióxido de la 3-(2'-carboxifenilo)-6-cloro-sulfamilo-3,4-

30.

247608



...-1, 2, 4-... .., del ... .., ... ..  
... .., ... .., ... .., ... ..

... ..  
... ..  
5. ... ..  
... ..  
... ..

1, 1-dióxido de la 3-(2'-Fluorofenilo)-6-cloro-  
7-cianidilo-2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

10. 1, 1-dióxido de la 3-(3'-Fluorofenilo)-6-cloro-  
7-cianidilo-2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

1, 1-dióxido de la 3-(4'-Fluorofenilo)-6-cloro-  
7-cianidilo-2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

15. 1, 1-dióxido de la 3-(3'-Fluorofenilo)-6-cloro-  
7-cianidilo-2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

1, 1-dióxido de la 3-(4'-Fluorofenilo)-6-cloro-  
7-cianidilo-2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

20. 1, 1-dióxido de la 3-(4'-Fluorofenilo)-6-cloro-  
7-cianidilo-2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

1, 1-dióxido de la 3-(4'-Fluorofenilo)-6-cloro-7-cianidilo-  
2, 4-dihidro-1, 2, 4-benzotriazina, ... ..  
... ..

25. ... ..  
... ..  
3. ... ..

247608



1949

solución se neutraliza con ácido clorhídrico acuoso diluido. Se separa la precipitación, el 1,1-dióxido de la 3-(1',1'-diéstero-2-diésteroaminoéstero)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenido,

5. se disuelve en formalina dimetánica y se agrega agua. El producto cristalizado funde a 288-290°.

EJEMPLO 23

Una mezcla de 5,6 g de 5-cloro-2,4-sulfamilo-anilina, 4,0 g de etanol 1,1-dietoxi-2-piperidínico y

10. 7 cm<sup>3</sup> de éster etílico del ácido acético, saturado con gas de ácido clorhídrico, en 50 cm<sup>3</sup> de éter dimetánico de glicol dietilénico se calienta durante 1 hora sobre el baño de vapor. El producto cristalino precipitado se filtra y se reprecipita de etanol. Se obtiene así

15. el 1,1-dióxido de la 3-piperidino-éstero-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del RF 208-210°

El hidrocloruro se disuelve en agua, la solución se pone neutro con carbonato sódico, con lo que se precipita el 1,1-dióxido de la 3-piperidinoéstero-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

20. RF. 150-152°.

EJEMPLO 24

Una mezcla de 5,7 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 2,2 g de anhídrido 3-ciclohexenilo-carbo-

25. nílico y 1 cm<sup>3</sup> de éster etílico del ácido acético, que se saturó con gas de clorohidrógeno, en 50 cm<sup>3</sup> de éter dimetánico de glicol dietilénico se calienta durante 1 hora en el baño de vapor. Después se evapora bajo presión reducida 2/3 del disolvente e izando se agrega

30. agua y el 1,1-dióxido de la 3-(3'-ciclohexenilo)-6-clo

247602



ro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina- cris-  
talino se filtra. Después de recristalizar de metanol,  
éste funde a 252-254°.

5. En igual forma, partiendo de otros dichos oos  
cicloalquílicos o cicloalprenílicos se puede obtener  
compuestos análogos que, en la posición 3, muestren por  
ejemplo el resto 2-ciclopropilo-etílico, ciclopropílico  
ciclohexílico, ciclohexenil-etílico, ciclohexenil-etíli-  
co. mediante la selección adecuada de material inicial  
10. se puede sustituir también el cloro por ejemplo por bro-  
mo, trifluorometilo.

EJEMPLO 25

15. A una solución de 5,8 g de 5-cloro-2,4-disul-  
familo-anilina en 30 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol  
dietílico se le agrega 1 cm<sup>3</sup> de una solución 2-n de á-  
cido clorhídrico en éter etílico del ácido acético, 11  
bro de agua, y 4,2 g de metil dietílico de aldehído fe-  
noacético. La mezcla de reacción se calienta durante  
1 hora a 60-90°, el disolvente se evapora bajo presión  
20. reducida y el residuo se trata con hexano. Al agregar  
agua cristaliza el 1,1-dióxido de la 3-acetoxi-etilo-6-  
cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina que  
recristalizado de formamida dimetílico acuoso, funde a  
262-264°.

EJEMPLO 26

25. A una solución de 1,2 g de 1,1-dióxido de la  
3-acetoxi-etilo-6-cloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadia-  
cina en 30 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol dietilénico  
se le agregan 0,3 g de borohidruro sódico. La mez-  
30. cla de reacción se deja reposar durante 1½ horas a tem-  
peratura de ambiente y después se concentra por evapo-

247608



ración a presión reducida. Al residuo se le vierte agua y la solución se neutraliza con ácido clorhídrico diluido acuoso. El disolvente se retira bajo presión reducida se vuelve a agregar agua y la precipitación sólida se

5. filtra. El 1,1-dióxido de la 3-acetoximetilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, así obtenido, se recristaliza dos veces de formamida dimetánica acuosa. PF 264-265°.

El material inicial empleado en este ejemplo se puede obtener dejando reaccionar cloruro 2,4-disulfamílico de 5-cloroanilina con cloruro del ácido acetoxiglicólico y ulterior tratamiento con amoníaco. El 1,1-dióxido de la 3-acetoximetilo-6-cloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazina funde a 310-312°.

15. EJEMPLO 27

Una mezcla de 5,8 g de 5-cloro-2,4-disulfamiloanilina, 3,5 g de acetal dietílico de aldehído acetaminoacético, obtenido por tratamiento de acetal dietílico de aldehído del ácido aminocético con anhídrido del ácido acético, PE 101-104 a 0,6 torr, 1 cm<sup>3</sup> de una solución 2-n de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético libre de agua y 30 cm<sup>3</sup> de éster dimetílico de glicol dietilénico se calienta durante 1 hora en el baño de vapor. Después de enfriar se concentra por evaporación

20. bajo presión reducida y el producto cristalino se filtra. Después de recristalizar de etanol acuoso funde el 1,1-dióxido de la 3-acetoaminometilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina a 258-260°.

EJEMPLO 28

30. A una solución de 5,6 g de 5-cloro-2,4-disulfamiloanilina en 30 cm<sup>3</sup> de éster dimetílico de glicol



247608

23 FEB 1964

- 5. distilado en la parte en 10 cm<sup>3</sup> de una solución 2-n de ácido clorhídrico en éter etílico libre de agua y 3,7 g de 1,1-dicloro-2-metilamino-etanol. La mezcla de reacción se hierve en un baño de vapor durante 1 hora, con lo que se forma un sólido y después de enfriar se separa la capa éter distilado con glicol distilado. A la capa inferior se le agregan 30 cm<sup>3</sup> de agua y se añade carbonato sódico y 20 cm<sup>3</sup> de éter, con lo que se forma una precipitación cristalina. Después de filtrar se recristaliza
- 10. el 1,1-dicloro de la 3-cloro-3-distilo-2-amino-etilo-7-cetilamilo-2,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina 3 veces de forma similar distilado con glicol. 19 1964 (descomposición).

Se se separa el 1,1-dicloro-2-distilamino-etanol con 3,10 g de 1,2-dicloro-2-distilamino-etanol y por lo tanto se procede como en el caso anterior, entonces se obtiene el 1,1-dicloro de la 3-distilamino-etilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del 19 1964 (descomposición).

EJEMPLO 19

- 20. Una mezcla de 5,0 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-etilamilo, 2,9 de 1,1-dicloro-2-metilamino-etanol y 10 cm<sup>3</sup> de una solución 2-n de ácido clorhídrico en éter etílico con ácido acético libre de agua y 30 cm<sup>3</sup> de éter distilado con glicol distilado se trata, como descrito en el ejemplo anterior. El producto cristalino, obtenido después de neutralizar con carbonato sódico, se recibe en éter etílico con ácido acético, la solución se concentra por evaporación y se añade agua, con lo que cristaliza el 1,1-dicloro de la 3-metilamino-etilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina. Este fur-
- 25.
- 30.

247608



de, después de recristalizar el etanol denso, a 163°.  
(líquido viscoso).

ETAPAS 30

Se disuelve 2 g. de 1,1-dióxido de la 3-propilo-  
6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en 20 cm<sup>3</sup>  
5. de formaldehído dietílico y se añade un 30 cm<sup>3</sup> de ácido sul-  
fúrico denso 2-n. Esta solución se introduce en la cámara  
estódica de una celda electrolítica con un cátodo de  
plata de 20,5 cm<sup>2</sup> de superficie. La cámara estódica está  
equipada de la cámara anódica por una membrana de pro-  
10. lina porosa (membrana de almidón). El anólito se compone  
de una mezcla al 2:3 de formaldehído dietílico y ácido sul-  
fúrico denso 2-n. Como electrodo se emplea un electro-  
do de platino. Se trabaja a 15-20°. La intensidad de  
corriente inicial es de 0,163 Amp. por cm<sup>2</sup>, que, después  
15. de un periodo de reacción de 24 minutos, baja a 0,059  
Amp. por cm<sup>2</sup>. El potencial de referencia, comparado con  
electrodo de calomelo standard, es de -1,3 Voltios.

Después de la reducción se neutraliza el orto-  
lito con 35 cm<sup>3</sup> de hidróxido sódico denso 2-n y se eva-  
20. pora hasta un pequeño volumen, se filtra y el filtrado  
se evapora hasta secar. El residuo se trata con agua, se  
filtra el 1,1-dióxido de la 3-propilo-6-cloro-7-sulfamilo-  
3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y se recristaliza  
de agua. Esto funde a 254-256°. Una prueba de fusión mix-  
ta de este producto con el compuesto obtenido según el  
25. ejemplo 7 no muestra ninguna depresión del punto de fusión.

La sal sódica de este compuesto se obtiene eva-  
porando una solución del 1,1-dióxido de la 3-propilo-6-  
cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en  
30. una cantidad equimolecular de una solución acuosa de



247608

hidróxido sódico.

EXEMPLO 31

- A una solución de 2,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina en 15 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietilénico se le agregan 1,2 g de aldehído fenilacético y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético libre de agua. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 90-100°, se concentra por evaporación bajo presión reducida, al residuo se le agrega agua, con lo que se separa una melaza. Se decanta el agua y a resguardo etanol se cristaliza. El 1,1-dióxido de la 3-bencilo-5-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina se recristaliza en una mezcla de formamida dimetánica y agua. Este funde a 247-250°.
5. Si en lugar de aldehído fenilacético se emplea aldehído 4-clorofenil-acético, aldehído 3,4,5-trimetoxifenil-acético ó aldehído 3-etilofenil-acético y, por lo demás, se procede como indicado más arriba, entonces se obtiene el 1,1-dióxido de la 3-(4'-clorobencilo)-6-clorosulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 3-(3',4',5'-trimetoxibencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina o el 1,1-dióxido de 3-(3'-etilobencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.
10. Si en lugar de aldehído fenilacético se emplea aldehído 4-clorofenil-acético, aldehído 3,4,5-trimetoxifenil-acético ó aldehído 3-etilofenil-acético y, por lo demás, se procede como indicado más arriba, entonces se obtiene el 1,1-dióxido de la 3-(4'-clorobencilo)-6-clorosulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, el 1,1-dióxido de la 3-(3',4',5'-trimetoxibencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina o el 1,1-dióxido de 3-(3'-etilobencilo)-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.
15. Si una solución del 1,1-dióxido de la 3-bencilo-5-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina obtenida en hidróxido sódico acuoso se trata con sulfato dietílico a 10-20° durante 1 hora y durante otra hora a temperatura de ambiente, entonces se obtiene una mezcla
20. de 1,1-dióxido de la 2-etilo-3-bencilo-6-cloro-7-sulfa
- 25.
- 30.

247608



5. sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y del 1,1-dióxido de la 3-bencilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina que se puede descomponer en sus componentes por cristalización fraccionada.

EJEMPLO 32

10. Una solución de 1,1-dióxido de 3-bencilo-6-cloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazina en éter dimetílico de glicol dietilónico se trata con borohidruro sódico y la mezcla se mantiene durante 1 hora a temperatura de ambiente. Se filtra, la solución se ajusta a un valor pH 7, se filtra la precipitación y se cristaliza el 1,1-dióxido de la 3-bencilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina así obtenido, que es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 31.

15. El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

20. Una solución de cloruro 2,4-disulfonílico de 5-clorocanilina en cloruro metilacético se deja reposar durante un día a temperatura de ambiente y el cloruro 2,4-disulfonílico de 1-fenilacetilo-5-clorocanilina obtenido se trata con un exceso de amoníaco líquido. Después de evaporar el amoníaco en exceso a temperatura de ambiente y calentar el residuo a 200° durante 3 horas se obtiene el 1,1-dióxido de la 3-bencilo-6-cloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazina.

25. Sustituyendo el cloruro 2,4-disulfonílico de 5-clorocanilina por cloruro 2,4-disulfonílico de 5-metilcanilina o cloruro 2,4-disulfonílico de 5-trifluorometilcanilina, entonces se obtiene en forma análoga el 1,1-

30.

247608

28 FEB



5. dióxido de la 3-bencilo-6-metilo-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazina o el 1,1-dióxido de la 3-bencilo-7-sulfamilo-6-trifluorometilo-1,2,4-benzotiadiazina que, como arriba describe, por tratamiento con solución de hidróxido sódico acuoso con borohidruro sódico, se transforman en el 1,1-dióxido de la 3-bencilo-6-metilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina o el 1,1-dióxido de la 3-bencilo-7-sulfamilo-6-trifluoro-metilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

10. 570.410.33

Una solución de 5-cloro-2,4-dicloroanilina en 30 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietilénico se trata con 1 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico del ácido acético y 2,60 g de alérido 3-bencilo-6-metilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina cristalina, se filtra y se resuspende en etanol. Desde a 117-119°, poco a poco se agrega la solución de etanol, y, después de haber pasado a 60°, a 174-175°.

15. En el caso de los grupos estereos, sustituidos por grupos estereos secundarios iniciales, compuestos como los que, por ejemplo en la posición 3 llevan un grupo metiloxígeno sustituido por metilo, isopropilo, n-butilo, etilmetiloxígeno, n-buto, dimetiloxígeno, n-buto, bromo, n-buto y en la posición 6, un grupo metiloxígeno, un grupo trifluorometiloxígeno.

20. En el caso de los grupos estereos, sustituidos por grupos estereos secundarios iniciales, compuestos como los que, por ejemplo en la posición 3 llevan un grupo metiloxígeno sustituido por metilo, isopropilo, n-butilo, etilmetiloxígeno, n-buto, dimetiloxígeno, n-buto, bromo, n-buto y en la posición 6, un grupo metiloxígeno, un grupo trifluorometiloxígeno.



# 247608

RECIETA 34

- Una mezcla de 5,6 g de 5-cloro-2,4-dicloro-6-  
 hidróxido-1,2,4-benzotriacina, 2 ml de  
 acetato de etilo, 10 ml de ácido clorhídrico en é-  
 ter etílico del ácido acético y 25 ml de éter dietílico  
 5. El líquido dietílico se agita durante 1 hora en  
 el baño de vapor, después se evapora hasta la mitad de  
 su volumen, se diluye con agua y se separa de o en el  
 éter etílico superior. El 1,1-dióxido de la 3-(1'-etiloxi)-  
 5-cloro-7-cianilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriacina se  
 10. obtiene en forma de cristales amarillos que, después de  
 recristalizar 3 veces en agua, funden a 206-208°.

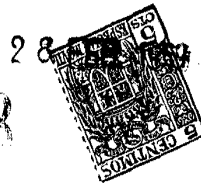
RECIETA 35

- Una solución de 5,9 g de 5-cloro-2,4-dicloro-6-  
 hidróxido-1,2,4-benzotriacina en 30 ml de éter dietílico se  
 15. mezcla con 1 ml de una solución 1-n de ácido clorhídrico  
 en éter etílico del ácido acético y 1,2 g de acetato  
 dietílico de cianuro etilacético y la mezcla se calienta  
 20. durante 1 hora a 60-80°. Después de enfriar se evapora  
 en baño maría de agua y se agrega agua, con lo que se  
 obtiene un producto cristalino, después de decantar el agua  
 y agregar éter dietílico al 1,1-dióxido de la 3-etiloxi-  
 5-cloro-7-cianilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotriacina,  
 que se filtra y se recristaliza 3 veces de una mezcla  
 25. 1:1 de etanol-agua. MP 166-190°.

RECIETA 36

- 9,4 g de 1,1-dióxido de 3-etiloxi-5-cloro-7-cianilo-  
 3,4-dihidro-1,2,4-benzotriacina se disuelven en  
 una mezcla de 33 ml de una solución acuosa 1-n de hidró-  
 30. xido cianico y 120 ml de agua. Se filtra de lo insoluble,  
 después se enfriará a 10°, se agregará 2,4 g de sulfato dime-

247608



tánico y se calienta a temperatura de ebullición durante 1 hora. Se mantiene a continuación durante otra hora, a temperatura de ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el residuo se reprecipita dos veces de una mezcla 1:1 de etanol y agua. Se obtiene así el 1,1-dióxido de la 2,3-dimetilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del RF 274-276°.

Las lejías de la reprecipitación se condensan por evaporación con lo que solidifica el residuo y se puede cristalizar de metanol. Se reprecipita de g etanol acuoso. El 1,1-dióxido de la 2,3-6-cloro-7-(1-metilodisulfamilo)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina funde a 248-251°.

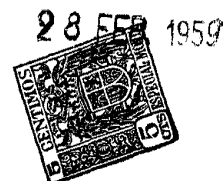
El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

Una mezcla de 1,9 g de 5-cloro-2,4-disulfamilo-anilina, 20 cm<sup>3</sup> de éter dietílico de glicol dietilénico libre de agua, 0,44 g de cloruro acético y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución de ácido clorhídrico en éster etílico del ácido acético (109,5 g de ácido clorohidrógeno por litro) se calienta a 60-90° y durante 1 hora se mantiene a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentra por evaporación a presión reducida, después se agrega agua y el producto cristalizado se filtra. El 1,1-dióxido de la 2-metilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina así obtenido, del RF 258-260°, se puede reprecipitar de etanol acuoso.

EJEMPLO 27

A una solución de 12,2 g de 1,1-dióxido de la 6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en

247608



una mezcla de 55 cm<sup>3</sup> de hidróxido sódico acuoso 1-n y 300 cm<sup>3</sup> de agua se le agregan 6,9 cm<sup>3</sup> de sulfato dietílico. La mezcla de reacción se agita durante 1/2 hora a 10-20° y después se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente. La precipitación viscosa se separa, se disuelve en poco etanol y se separa por filtración del poco material inicial sin reaccionar. Después de dejar reposar el filtrado a temperatura de ambiente cristaliza el 1,1-dióxido de la 2-etilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, que se recristaliza de etanol acuoso. PF 195-196°.

EJEMPLO 38

Una solución de 10,6 g de 1,1-dióxido de la 3-n-butilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en 60 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y 120 cm<sup>3</sup> de agua se enfría a 20° y lentamente se agregan 4,2 g de sulfato dietílico. Después se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a esta temperatura, entonces, durante otra hora, a temperatura de ambiente y se extrae 3 veces con éster etílico del ácido acético. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se evapora, con lo que se obtiene una mezcla acuosa de 1,1-dióxido de la 2-metilo-3-n-butilo-6-cloro-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y 1,1-dióxido de la 2-metilo-3-n-butilo-6-cloro-7-(1-metil-sulfamilo)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina. Funde a 90-95° (bajo descomposición y formación de espuma)

EJEMPLO 39

Una solución de 1,1-dióxido de la 6-trifluorometilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en

247608

2845



hidróxido sódico sucesos se trata con sulfato dimetílico a aprox. 10°. La masa cristalina obtenida se separa por cristalización fraccionada en el 1,1-dióxido de la 2-etilo-5-trifluoroetilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina y el 1,1-dióxido de la 2-etilo-6-trifluoroetilo-7-(1-etilsulfamilo)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

10. A una solución de 0,85 g de 2,4-disulfamilo-5-trifluoro-etilo-anilina en 20 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol dietilénico se le agregan 0,03 g de paraformaldehído y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de clorhidrógeno en éter etílico del ácido acético y la mezcla se calienta durante 2 horas a 95°. Entonces se evapora la mezcla de reacción a la mitad de su volumen, se agrega agua y la precipitación se recristaliza de etanol acuoso. Se obtiene así el 1,1-dióxido de la 5-trifluoro-etilo-7-sulfamilo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina del 18-19-20°.

Otros 1,1-dióxidos de la 2-alkilo bajo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina, se pueden obtener en forma similar.

Ejemplo 40

25. A una solución de 3,42 g de 5-cloro-2,4-di-(1-etilo-sulfamilo)-anilina en 15 cm<sup>3</sup> de éter dimetílico de glicol dietilénico se le agregan 0,3 g de paraformaldehído y 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter etílico del ácido acético. La mezcla se calienta durante 1 hora a 60-90°, después se evapora

28 FEB



247608

5. poco soluble en disolventes y el residuo se vierte en agua. El a  
 que se necesita, el residuo se disuelve en poco etanol ca  
 lístico, como que cristaliza el 1,1-dióxido de la 2-eti  
 lo-6-cloro-7-(n-butilosulfanilo)-2,4-dinitro-1,2,4-benzo  
 tiazina. Después de purificarlo se etanol acuoso  
 índice a 163-166°.

Experimento 41

10. Como en el ejemplo anterior, se reaccionan 4,0  
 g de 2-cloro-2,4-di-(1-n-butilosulfanilo)-nitro en 20  
 ml de ácido acético de grado distilado con 0,2  
 g de peróxido de boro en presencia de 0,5 g de una co  
 loración saturada de clorhidrato de acetato etílico del  
 ácido nítrico, entonces se obtiene el 1,1-dióxido de la  
 2-n-butilo-6-cloro-7-(1-n-butilosulfanilo)-2,4-dinitro-  
 1,2,4-benzotiazina del RF 170-171°.

Experimento 42

20. A una solución de ácido acético de refugio de 1 g de  
 2-cloro-2,4-di-(1-n-butilosulfanilo)-nitro en 50 ml de p-dioxano  
 se agregan lentamente 0,918 g de cloruro del ácido clorh  
 ídrico y la reacción se lleva al refugio durante 3 ho  
 ras. Después de enfriar y agregar el agua se obtiene una  
 precipitación cristalina que se filtra. Este producto  
 se disuelve en alcohol caliente y la solución obtenida  
 se concentra por evaporación. El compuesto dióxido que  
 queda se toma en agua y se calienta con un hervido  
 de la solución se obtiene el 1,1-dióxido de la 6-me  
 tilo-7-(n-butilo)-2,4-dinitro-1,2,4-benzotiazina del  
 RF 263-265°.

Experimento 43

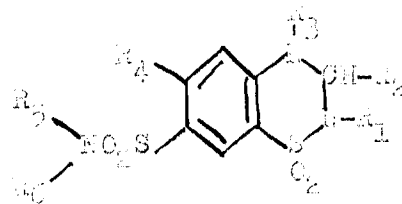
30. Describa suficientemente la estructura del in

247608



visto, así de o el número de publicación de la patente, de o hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Norteamérica con fecha 3 de marzo de 1.956, n° 716.452.-9 de abril de 1.956, n° 727.262.-en 9 de junio de 1.956, n° 740.562.-en 29 de julio de 1.956, n° 751.620 y en 29 de septiembre de 1.956, n° 764.462, accediéndose por lo tanto a los beneficios que concede los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años, en forma: "PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE 1,1-DICHLOROS 3,4-DIHALO-3,4-DIHALO-1,2,4-BENZOTRIAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de 1,1-dicloros de la 3,4-dihidro-1,2,4-benzotriazina de la fórmula general

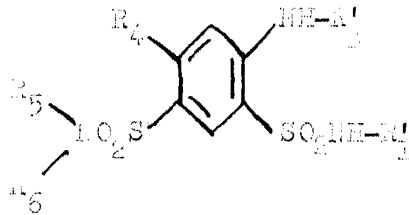


sus derivados N-salificos y de las sales de estos compuestos, de donde R1, R3, R5, y R6 están por hidrógeno o restos alquílicos, R2 por hidrógeno, un resto hidrocarburo, sin sustituir o sustituido, o heterocíclico, R4 por restos hidrocarburos alifáticos, sin sustituir o sustituidos,

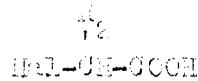
247608



grupos hidroxílicos esterificados o etoxidados o átomos de halógeno y, en caso de que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  signifiquen hidrógeno y  $R_4$  cloro,  $R_1$  representa un resto alquílico o acídico, caracterizado porque una 8-sulfanilo-anilina de la fórmula



o uno de sus sales, donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado arriba indicado y  $R_1$  y  $R_2$  está por hidrógeno o un resto alquílico, se reacciona con un aldehído de la fórmula  $R_2CHO$  donde  $R_2$  tiene el significado antes señalado, o con un derivado funcional reaccionable de un ácido monohalógeno acético de la fórmula



donde Hal está por un átomo de halógeno y  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, ó en 1,1-dióxidos benzotiazínicos de las fórmulas generales



y sus isómeros 1-acíclicos, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado arriba indicado se reduce la doble unión S=N y los compuestos obtenidos con átomos de nitrógeno sustituidos, si es de caso, en todos los casos, sin

247608

28 FEB



...o, cuando  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  están por hidrógeno  
...o, por un átomo de cloro, se trata con un agente in-  
...ductor de un resto alquídico y/o acilante y/o, si  
...ción, las sales obtenidas se transforman en los con-  
...tos, libres é los compuestos libres obtenidos en sus  
...los.

28.- Procedimiento para la obtención de 1,1-  
...o de sulfonilo-3,4-cianuro-1,2,4-benzotriazina;  
...o como procedimiento descrito en la presente  
...o.

Esta memoria consta de trece y nueve hojas  
...o y ...o, por ...o.

28 FEB 1959

...o, ...o.

J. GÓMEZ ABEYO Y MODET  
M.P.