

253 137



253 137

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la firma CHEMISCHE FABRIK VON HEYDEN A.G., entidad alemana, residente en MUNCHEN 23 (ALEMANIA), Leopoldstrasse 4, por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 1.1-DIOXIDOS DE 7- SULFONAMIDA-3.4-DIHI-DRO-1.2.4-BENZOTIODIAZINA "

Memoria Descriptiva

Es conocido producir 1.1-dioxidos de 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina, especialmente los 1.1-dioxidos de 7-sulfonamida-3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina 6-sustituidos por condensación de anilinomono-amidas o bien amidas de ácido disulfónico con formaldehido. Estos productos son de interes en la farmacéutica como diuretico y hipotensivo. Nos referimos a J. org.Chemie 16,818-37 (1.951); experiencia 14,463 (1.958) y nuestra solicitud C 17.963



2-

253 137

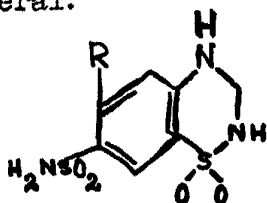
IV b/12p..

10 Las anilino monoamidas, o bien las amidas del ácido disulfónico necesitadas para la condensación se obtienen de forma conocida por sulfoclorificación y la siguiente amidación de las correspondientes combinaciones anilínicas. En otra fase son reaccionadas estas amidas con formaldehído. Incluyendo la reacción de cierre de anillo se precisa las siguientes tres fases de reacción para la
15 formación de los derivados del 1.1-dioxido de 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina. Se había encontrado que se puede llegar a obtener las 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina, ahorrándose una fase del procedimiento de tal forma que se reaccionan los cloruros de ácido anilino sulfónico con urotropina.

20 Según invención se remueve el producto de sulfoclorificación de una anilina sustituida de diferentes maneras, liberado mediante aspiración, centrifugación o extracción de la solución sulfurica, con urotropina a temperatura ambiente, resultando una combinación de adición cristalizada que es difícilmente soluble
25 en los corrientes disolventes orgánicos y agua.

Esta combinación de adición de urotropina y cloruro de ácido anilinosulfónico se transforma -lo que no era de esperar - al calentarla en el derivado de 1.1-dioxido de 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina. Esta nueva transformación no es reversible por
30 ejemplo con alcohol o agua ni en frío ni al calentarla.

Según el procedimiento se calienta para la producción de 1.1-dióxidos de 7-sulfonamida-2.4-dihidro-1.2.4.-benzotiodiazina de la formula general.





35

en la que significa $R=Cl, Br, CF_3, NO_2, OCH_3$ o un resto alquílico de poco peso molecular, especialmente, CH_3 , las combinaciones de urotropina-anilina-2.4-dicloruro de ácido disulfónico a temperaturas entre 50 y 100°, preferentemente de 80-100% en agua o en los disolventes orgánicos corrientes.

40

Para alcanzar una velocidad de reacción suficientemente grande es conveniente añadir amoníaco a la solución de reacción.

45

La adición de amoníaco garantiza una disolución más rápida de la combinación de adición al calentarse e impide también ampliamente una posible metilolación sobre grupos reaccionables de los 1.1-dioxidos de 7-sulfonamida-3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina. Debido a que las combinaciones de metilol que sin embargo se producen pueden volver a asociarse fácilmente mediante agua en ebullición en el derivado de 1.1-dioxido de 7-sulfonamida-3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina básico, se ha enseñado un nuevo camino para llegar en un procedimiento de dos fases a los derivados de dihidrobenzotiodiazina reivindicados.

50

La urotropina necesaria para la adición a anilina-2.4-dicloruro de ácido disulfónico puede ser empleada tanto en forma cristalizada como en solución acuosa o en disolventes orgánicos; más es también posible añadir la cantidad necesaria de urotropina que se necesita para la reacción por adición de una mezcla de estos dos componentes de formaldehído y amoníaco correspondiente al contenido de urotropina.

55

60

La presentación de la combinación de adición anilina dicloruro de ácido disulfónico -2.4-urotropina en un principio igual en cada ejemplo de procedimiento es explicada en evitación de repeticiones a continuación.



Se dan los correspondientes sulfocloruros obtenidos de la sulfoclorificación de anilinas metaesustituidas con ácido clorosulfónico en presencia de cloruro sódico, sobre agua helada, aislando el sulfocloruro correspondiente, introduciéndolo en una solución acuosa refrigerada de urotropina, formándose en este proceso la combinación de adición de urotropina.

Ejemplo 1º A 4 gr de combinación de adición de 5-cloranilina-dicloruro de ácido sulfónico - 2.4-urotropina se añaden 100ccm³ de agua, calentándolo hasta la disolución completa de la combinación de adición en un matraz de reacción abierto. Una vez pesadas 2 horas aproximadamente, se deja enfriar succionando el producto de reacción. Con objeto de destruir la combinación de metilol que se forma eventualmente, se calienta el producto obtenido algún tiempo en agua, obteniéndose así el 1.1.-dioxido-6 cloro-7-sulfonamida 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina en un volumen de producción de 80 hasta 90%. Punto de fusión 262º.

Ejemplo 2º A 4 gr. de combinación de cloranilina-dicloruro de ácido sulfónico - 2.4-urotropina se añaden 40 ccm³ de agua y 6 ccm³ de solución acuosa amoniacal de 27%, calentando a continuación la mezcla hasta 100º. Tan pronto que se haya disuelto todo, una vez pasados 5 - 10 minutos aprox., se deja enfriar, cristalizándose el 1.1.-dioxido de 6-cloro-7- sulfonamida -3.4-dihidro 1.2.4-benzotiodiazina en un volumen de producción de 80%. Con objeto de aumentar el volumen de producción se acidifica la solución de reacción hasta pH 7, o bien, se la concentra, obteniéndose así el volumen de producción total de 85 - 93% p.f.262º.

Ejemplo 3º Se calienta 4 gr de combinación de adición de 5-trifluor metilanilino-dicloruro de ácido disulfónico -2.4-urotropina en 40



90 ccm³ de agua y 6 ccm³ de amoniaco acuoso de 27% hasta la disolución completa, dejando enfriarse a continuación, acidificando hasta pH 7 y dejando cristalizarse. El 1.1-dioxido de 6-trifluor-7-sulfonamida-3.4-dihidro-1.2.4.-benzotiodiazina así obtenido funde a 265°.

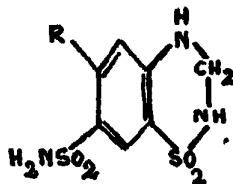
95 Ejemplo 4º 4 gr de combinación de adición de 5-nitro-anilino-dicloruro de ácido disulfónico -2.4-urotropina son calentados en 40 ccm³ de agua y 6 ccm³ de amoniaco acuoso de 27% hasta la completa disolución. Una vez enfriado y neutralizado, se obtiene 1.1-dioxido de 6-nitro-7-sulfonamida -3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina que funde a 259°.

100

-REIVINDICACIONES-

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1.- Procedimiento para la fabricación de 1.1-dioxido de 7-sulfonamida 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina de la formula general



105 en que significa r = Cl, Br, CF₃, NO₂, OCH₃ o un resto de alquilico, de bajo peso molecular, preferentemente CH₃, caracterizado porque se hace reaccionar dicloruro de anilina-2.4.- ácido disulfónico o sus productos de sustitución con urotropina, obteniendo las combinaciones de adición que se transforman eventualmente en presencia

110 de amoniaco por calentamiento a temperaturas entre 50 y 100° en presencia de agua o de un disolvente organico en los derivados de 1.1-dioxido de 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina.

2.- Procedimiento para la fabricación de 1.1-dioxido de 7-sulfonamida 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina, según reivindicación 1ª,

253137



115 caracterizado porque se emplea en lugar de la urotropina una mezcla equivalente de formaldehido y amoniaco.

3.- Procedimiento para la fabricación de 1.1-dioxido de 7-sulfonamida 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina, según reivindicación 1ª y 2ª caracterizado porque las combinaciones de metilol que se producen eventualmente en la reacción de las combinaciones de adición en los correspondientes 1.1-dioxidos de 3.4-dihidro-1.2.4-benzotiodiazina son absorbidas por los cuerpos basicos libres al hervir en agua.

120 4.-" PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 1.1-DIOXIDO DE 7-SULFONAMIDA 3.4-DIHI-DRO-1.2.4-BENZOTIODIAZINA".

Consta la presente memoria descriptiva de seis hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

4 NOV. 1959

MADRID, 4 NOVIEMBRE DE 1.959-

Rodolfo de la Torre