

P.- 19.430

245

"Disulfamylanilines"

256498



256498

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE DE INVENCION

formulada el 14 de marzo de 1960, con el núm. 256.498

e n

E S P A Ñ A

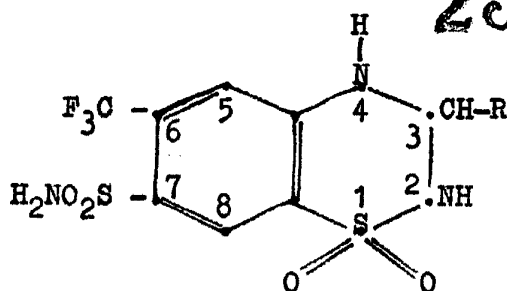
por VEINTE años

a nombre de LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, entidad danesa, establecida en 11 Ballerup Byvej, Ballerup, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE BENZOTIADIAZINAS"

Este invento se refiere a la preparación de 1,1-dióxidos de 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina 3-sustituidos que tienen la fórmula general:

256498



en la que R representa un grupo alquilo con 1-6 átomos de carbono o un grupo metilo o etilo monosustituídos por fenilo, y tiene por objeto proporcionar un procedimiento de fabricación mediante el que se obtienen rendimientos elevados de dichos compuestos, que son valiosos agentes quimio-
 5 terapéuticos particularmente en vista de su poderosa actividad diurética, a partir de la 5-trifluorometilanilina como materia prima fácilmente disponible.

El objeto del invento se consigue mediante un procedimiento que comprende las fases de tratar la 5-trifluoro
 10 metil-anilina con ácido sulfúrico concentrado dando el hidrógeno sulfato de 5-trifluorometil-anilinio convirtiendo dicho hidrógeno sulfato de 5-trifluorometil-anilinio por ca-
 lefacción con el ácido 5-trifluorometil-anilin-monosulfónico, haciendo reaccionar el citado 5-trifluorometil-anilin-
 15 monosulfónico sucesivamente primero con ácido clorosulfónico y después con cloruro de tionilo produciendo el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfonilo, haciendo reac-
 cionar el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfonilo obtenido con amoníaco dando la 5-trifluorometil-2,4-disul-
 20 famil-anilina y haciendo reaccionar la 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina obtenida con un aldehído que tenga la fórmula general:



206498



(teniendo R el significado anterior) o con un derivado reactivo del mismo, produciendo el correspondiente 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiazina 3-R-sustituido.

5 En el procedimiento del invento, la conversión del hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio por calefacción, por ejemplo, a unos 180°C, se realiza preferentemente con un hidrogenosulfato esencialmente libre de ácido sulfúrico, con lo cual, la formación de productos indeseables puede reducirse o, incluso, evitarse. Un hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio esencialmente libre de ácido sulfúrico se obtiene de una forma sencilla utilizando cantidades prácticamente equivalentes de 5-trifluorometil-anilina y ácido sulfúrico concentrado para la preparación del hidrogenosulfato que preferentemente se realiza a temperatura ambiente. El ácido monosulfónico producido calentando el hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio se cree que es principalmente el ácido 5-trifluorometil-anilino-2-sulfónico, aunque el producto de reacción puede ser, asimismo, el ácido 5-trifluorometil-anilino-4-sulfónico o una mezcla de los dos ácidos.

10

15

20

La sulfonación posterior del ácido 5-trifluorometil-anilino-monosulfónico (obtenido en las dos primeras fases del procedimiento del invento) por reacción con ácido clorosulfónico, por ejemplo a unos 125°C, se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico anhidro que puede contener una pequeña cantidad de trióxido de azufre, con objeto de evitar la presencia de agua que puede descomponer el ácido clorosulfónico.

25

30

La presencia de ácido sulfúrico anhidro en la mezcla de

256498



reacción facilita la formación del ácido 5-trifluorometil-
anilin-2,4-disulfónico a partir del ácido 5-trifluorometil-
monosulfónico y con ello mejora el rendimiento del produc-
to disulfonado deseado. Asimismo, es conveniente agregar un
5 disolvente inerte de punto de ebullición comparativamente
bajo, por ejemplo, 1,2-dicloroetano o tetracloroetano, a
la mezcla de reacción, con lo que se facilita la elimina-
ción del cloruro de hidrógeno formado de la mezcla de reac-
ción. La mezcla de reacción se trata a continuación a baja
10 temperatura, por ejemplo 60-90°C, con cloruro de tionilo
con lo cual el ácido 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfóni-
co se convierte en el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-
2,4-disulfonilo que se aísla de la mezcla de reacción pre-
ferentemente por extracción con un disolvente orgánico como
15 el cloruro de metileno, tetracloroetano o 1,2-dicloroetano
en presencia de agua.

En la cuarta fase del procedimiento del invento,
el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfonilo obte-
nido en la tercera fase se hace reaccionar con amoniaco pro-
20 duciendo la 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina. Esta
fase puede realizarse con amoniaco acuoso en presencia de
un disolvente orgánico, por ejemplo, cloruro de metileno,
tetracloroetano o 1,2-dicloroetano, aproximadamente a la
temperatura ambiente, después de lo cual, la 5-trifluorome-
25 til-2,4-disulfamil-anilina se aísla de la mezcla de reac-
ción, por ejemplo por cristalización.

En la última fase del procedimiento del invento,
la 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina se hace reaccio-
nar con un aldehido que tenga la fórmula general RCHO produ-
30 ciendo el correspondiente 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-

256498



7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina 3-R-sustituido. El aldehído puede sustituirse por un derivado reactivo del mismo como el polímero, combinación bisulfítica del aldehído o cianhidrina o un acetal del aldehído, o un eter~~o~~ halógenoalquilico, ester vinilico, eter vinilico o 1,1-di-
5 yodoalcano correspondiente al aldehído. La reacción se acelera de preferencia con una pequeña cantidad de un ácido, como el ácido p-toluensulfónico o acético, como catalizador y se verifica calentando en un disolvente orgánico inerte
10 como el metanol, etanol o dioxano.

En el procedimiento del invento se obtienen rendimientos elevados de 1,1-dióxidos de 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina 3-sustituidos a partir de la 5-trifluorometil-anilina, ya que este com-
15 puesto no se convierte en el ácido 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfónico mediante una reacción de sulfonación con un gran exceso de ácido clorosulfónico, sino mediante dos reac-
ciones separadas de sulfonación de las que la primera reacción es una reacción suave en la que no tiene lugar ninguna
20 descomposición de la 5-trifluorometil-anilina, y la segunda reacción no precisa un gran exceso de ácido clorosulfónico.

El procedimiento del invento se describe más completamente en el ejemplo siguiente que se dá sólo como ilustración y no debe considerarse como limitación del invento
25 al proceso particular descrito.

Ejemplo

30,0 kg. de ácido sulfúrico concentrado se añadieron a 48,3 kg. de 5-trifluorometil-anilina, agitando y enfriando simultáneamente, y la mezcla se agitó hasta que fué
30 homogénea, después de lo cual, se solidificó lentamente. El

hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio obtenido se calentó a unos 180°C durante 6 horas, con lo cual se obtuvieron 68,4 kg. de ácido 5-trifluorometil-anilin-monosulfónico.

5 Una mezcla de 62,5 kg. de ácido 5-trifluorometil-anilin-monosulfónico, 50 litros de ácido clorosulfónico, 6 litros de ácido sulfúrico anhidro que contenía un 13% de SO₃ y 35 litros de tetracloroetano se calentaron a 110°C durante unas dos horas y la temperatura se elevó después
10 gradualmente durante unos 60 minutos y a unos 125°C y se mantuvo a esta temperatura durante unas 5 horas. La mezcla de reacción que contenía el ácido 5-trifluorometil-anilin-2,4-sulfónico formado se enfrió gradualmente a unos 70°C durante unas 2 horas y se añadieron unos 50 litros de ácido clorosulfónico como diluyente, reduciendo con ello la temperatura
15 a unos 60°C. Se añadieron entonces lentamente 60 litros de cloruro de tionilo durante el transcurso de 6 horas y la mezcla se calentó a unos 73°C y, a continuación, se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción enfriada se vertió en una mezcla
20 de 100 kg. de hielo machacado, 100 litros de agua y 80 litros de 1,2-dicloroetano, y se añadió hielo para mantener la temperatura a 0°C aproximadamente. La mezcla se separó dando una capa orgánica y una capa acuosa que sobrenada que se separó después de lo cual, la capa orgánica que era una masa
25 semisólida se lavó dos veces con agua, cada vez con 700 litros, y se diluyó con 40 litros de 1,2-dicloroetano. El producto fluido así obtenido contenía el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfonilo formado.

El producto fluido se añadió a una mezcla de 240
30 litros de amoníaco acuoso, al 25%, y 100 kg. de hielo macha-

256498



5 cado a una velocidad tal que la temperatura se encontrara por debajo de 15°C y la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante unos 60 minutos por enfriamiento, después de lo cual, se diluyó con unos 1.300 litros de agua. Después de calentar a unos 35°C, la solución acuosa se separó de la capa de 1,2-dicloroetano, se calentó a unos 55°C y se mezcló con la cantidad necesaria de ácido sulfúrico diluido al 40% para ajustar el pH a 7,0-7,5. Después de enfriar a unos 15°C, la 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina, que había cristalizado durante la neutralización y enfriamiento, se separó por filtración y se lavó tres veces con 50 litros de agua y se secó a 80°C. La 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina obtenida fundió a 242-244°C. El rendimiento fué de 43,5 kg.

15 Una mezcla de 10 kg de 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina, 25 litros de metanol y 0,2 kg de carbón se calentaron a reflujo durante unos 60 minutos y el carbón se separó por filtración. El filtrado se diluyó con 42 litros de agua y unos 1000 ml de ácido acético y se calentó a reflujo a unos 80°C. Durante el transcurso de unas dos horas y media se añadieron 3,8 kg de fenilacetaldéhid, primero lentamente y después más rápidamente, a la mezcla hirviente y se continuó la calefacción a reflujo durante 3-5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación y el precipitado sólido se separó por filtración. La torta del filtro se lavó con una mezcla de 3,5 litros de acetona, 1 litro de butanol y 5,5 litros de agua y se secó. Se obtuvieron 11,7 kg de 1,1-dióxido de 3-bencil-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiazidiazina, p.f. 225,5-227,5°C.

20

25

30

256498



Siguiendo el procedimiento del ejemplo, pero utilizando los aldehidos reaccionantes indicados en la tabla, se prepararon los siguientes 1,1-dióxidos de 3-R-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina.

5	R	Aldehido reaccionante	p.f. °C
	Metilo	Acetato de vinilo	245-246
	Etilo	Aldehidopropiónico	255,5-256
	n-propilo	Aldehido n-butírico	232-233
	Iso-propilo	Aldehido iso-butírico	244-245
10	n-butilo	Aldehido n-valeriánico	216,5-217,5
	n-pentilo	Aldehido caproico	190-191,5
	n-hexilo	Aldehido enántico	178-179
	β -feniletilo	Aldehido β -fenilpropionico	235-236
	α -feniletilo	Aldehido α -fenilpropiónico	242-243,5

15 Esta solicitud corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 24 de marzo de 1.959, bajo el número 10.233/59, y se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

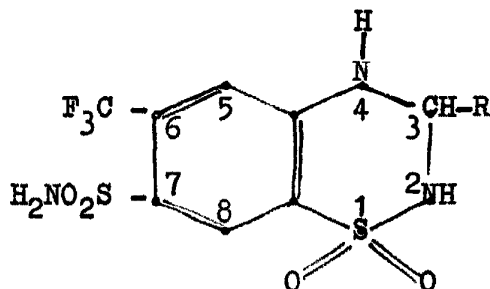
20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en

256498



España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la fabricación de 1,1-dióxidos de 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina 3-sustituidos que tienen la fórmula general:



5 en la que R representa un grupo alquilo con 1-6 átomos de carbono, o un grupo metilo o etilo monosustituido por fenilo, que comprende las fases de tratar la 5-trifluorometil-anilina con ácido sulfúrico concentrado produciendo el hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio, convertir dicho hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio por calefacción en el ácido 5-trifluorometil-anilin-monosulfónico, hacer reaccionar dicho ácido 5-trifluorometil-anilin-monosulfónico sucesivamente primero con ácido clorosulfónico y después con cloruro de tionilo, produciendo el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfonilo, hacer reaccionar el cloruro de 5-trifluorometil-anilin-2,4-disulfonilo obtenido con amoníaco, produciendo la 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina y hacer reaccionar la 5-trifluorometil-2,4-disulfamil-anilina obtenida con un aldehído que tenga la fórmula general:

20



(teniendo R el significado anterior) o con un derivado reactivo del mismo, produciendo el correspondiente 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina 3-R-sustituido.

256498



2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio esencialmente libre de ácido sulfúrico se calienta produciendo el ácido 5-trifluorometil-anilino-monosulfónico.

5

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la 5-trifluorometil-anilina se trata con cantidades esencialmente equivalentes de ácido sulfúrico concentrado dando el hidrogenosulfato de 5-trifluorometil-anilinio esencialmente libre de ácido sulfúrico.

10

4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción del ácido 5-trifluorometil-anilino-monosulfónico con ácido clorosulfónico se realiza en presencia de ácido sulfúrico anhidro.

15

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la reacción del ácido 5-trifluorometil-anilino-monosulfónico con ácido clorosulfónico se realiza en presencia de ácido sulfúrico que contenga una pequeña cantidad de trióxido de azufre.

20

6.- Un procedimiento para la fabricación de benzotiadiazinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado

25

Esta Memoria consta de once hojas escritas por

206498



una sola de sus caras.

Madrid, 8 ABR 1960

P.A.

Alberto de Elorza
y Paredes

sv. 