

16 ABO 1961

P- 21.128

260/268  
"Diuretics"

267128



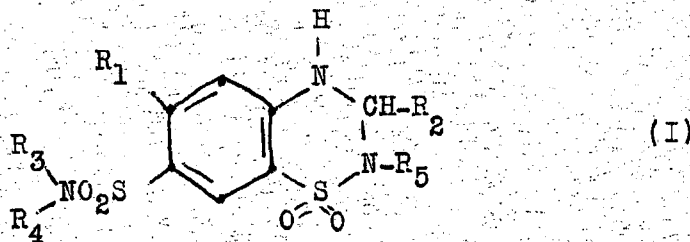
267128

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
PATENTE DE INVENCION  
en  
ESPAÑA  
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,1-DIOXIDOS DE 3,4-DIHI-DRO-1,2,4-BENZOTIADIAZINA"

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula general:



267128

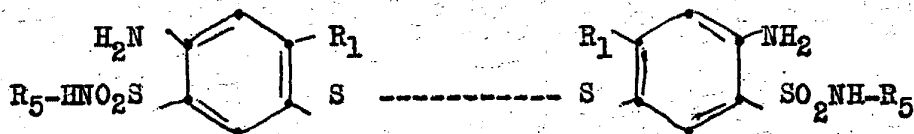


5 donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo trifluormetilo;  $R_2$  representa hidrógeno o un radical hidrocarburo alifático que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, un radical hidrocarburo alifático monocíclico, tal como radicales cicloalcoholo y cicloalcoholeno que contienen desde 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoholo sustituido con un radical hidrocarburo alifático monocíclico que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, fenilalcoholo o fenil-alcoholeno, estando todos estos radicales  
10 insustituídos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, con grupos hidroxilo o mercapto esterificados o eterificados o con grupo nitro;  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, grupos alcoholo iguales o diferentes, grupos fenilo o fenilalcoholo, grupos hidrocarburo alifático monocíclico, tales como cicloalcoholo y cicloalcoholeno que contienen desde 3 a 6 átomos de carbono, grupos alcoholo sustituidos con un grupo hidrocarburo alifático monocíclico que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono.  
15 o  $R_3$  y  $R_4$  forman junto con el átomo N del grupo sulfamilo un sistema de anillo heterocíclico, tal como piperidina, pirrolidina o morfina;  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo o alcoholeno que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

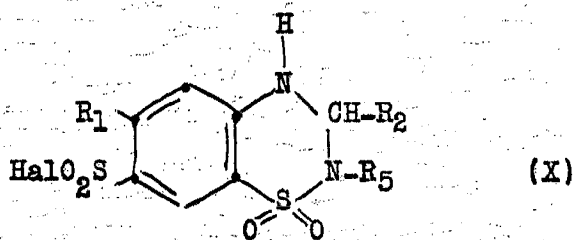
25 Los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina preparados según el procedimiento de la presente invención muestran fuerte actividad diurética y salurética. Tienen actividad salurética especialmente intensa los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina en los cuales  $R_2$  es un grupo n-pentilo o un grupo bencilo,  $R_1$  es un grupo trifluormetilo, y el átomo de nitrógeno o el grupo sulfamilo se sustituye con  
30 un grupo bencilo.



El procedimiento de acuerdo con la presente invención para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula (I) comprende convertir un disulfuro de fórmula general:



10  
siendo  $R_1$  y  $R_2$  según se ha definido anteriormente, por oxidación del grupo disulfuro, halogenación y ciclización por reacción con un aldehído de fórmula general  $R_2$ -CHO, siendo  $R_2$  según se ha definido anteriormente o un derivado reactivo del mismo en un 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula general:



25  
siendo  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  según se ha definido anteriormente, y representando Hal un átomo de halógeno, y hacer reaccionar dicho 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina con un compuesto nitrogenado de fórmula general:

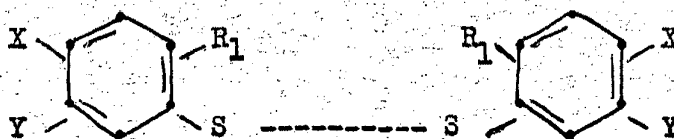


267128



donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido precedentemente.

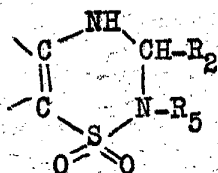
Una realización del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende hacer reaccionar el grupo disulfuro de un compuesto disulfuro de fórmula general:



10

donde X es un grupo amino, Y es un grupo sulfamilo insustituido o monosustituido, o X e Y junto con dos átomos de carbono del núcleo benzénico forman un anillo dihidrotiadiazínico de estructura:

15



20

donde  $R_2$  y  $R_5$  tienen el significado consignado precedentemente con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, o halógeno, y un agente formador de haluros de sulfonilo, tal como un halógeno o haluro inorgánicos, por ejemplo pentacloruro fosforoso, oxícloruro fosforoso y cloruro de tionilo, que proporcionan un grupo haluro de sulfonilo, y en el caso en que X es un grupo amino e Y un grupo sulfamilo insustituido o monosustituido, se inserta heterociclización por tratamiento de ya sea un intermediario del ácido sulfónico o el haluro de sulfonilo

25

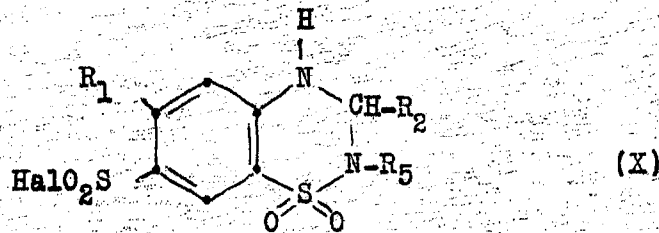
30

267128

12



intermediario con un aldehído de fórmula general  $R_2$ -CHO o un derivado reactivo del mismo en el cual  $R_2$  es según se ha definido precedentemente, por lo cual se obtiene el intermediario novedoso de fórmula general:



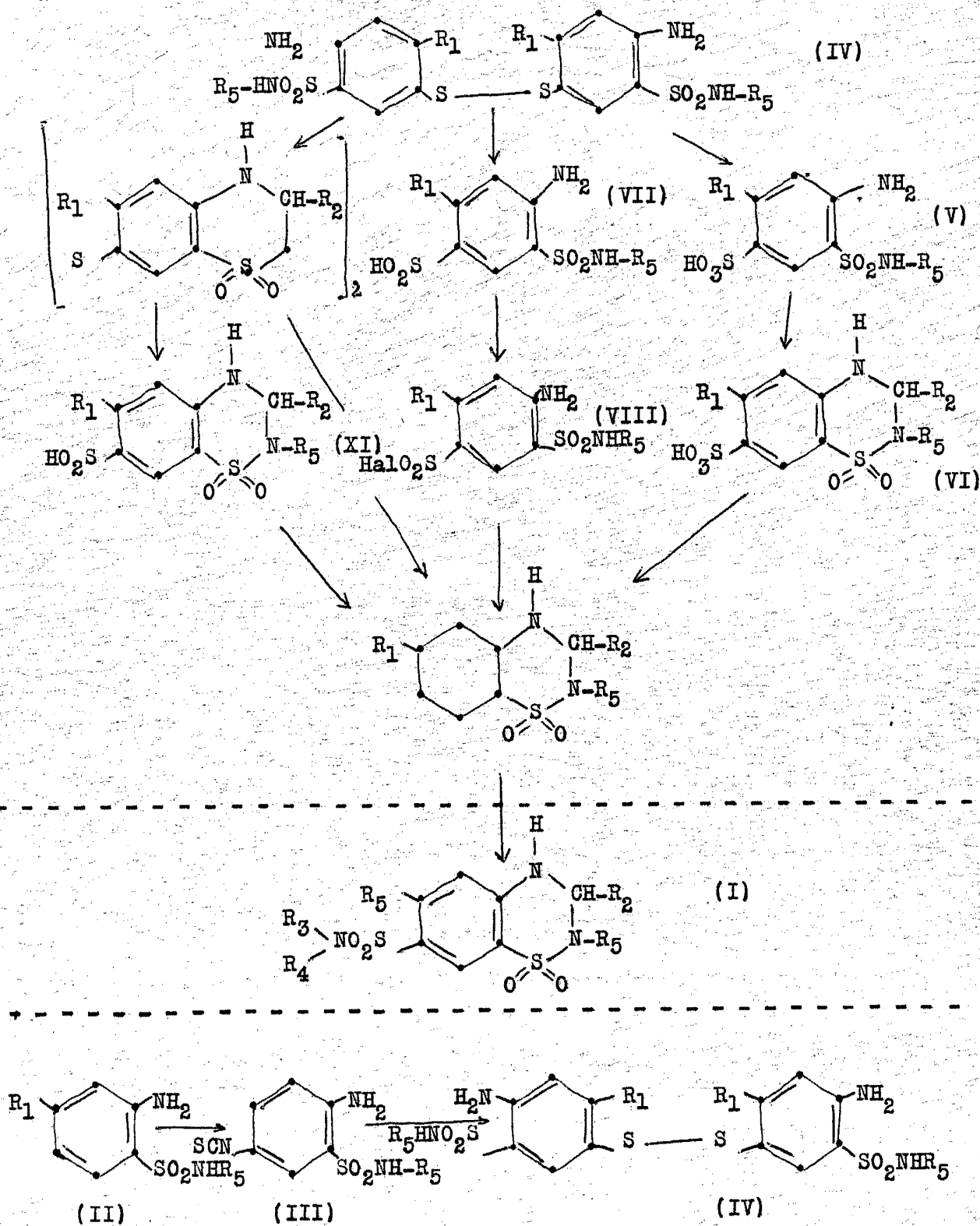
10 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tienen el significado consignado precedentemente y Hal corresponde a halógeno y tratar este compuesto (X) con una amina de fórmula general  $R_3$ -NH- $R_4$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado consignado precedentemente.

15 Las etapas de reacción de las modificaciones del procedimiento de la presente invención aparecen en el esquema de reacción de la página 6.

267128



ESQUEMA DE REACCION

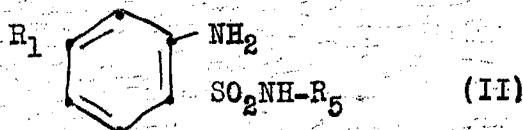


207128



Los materiales iniciales empleados en el procedimiento general esbozado precedentemente son novedosos. Se pueden preparar partiendo de derivados de la anilina de fórmula

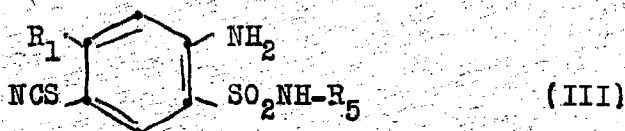
5



10

donde  $R_1$  y  $R_5$  tienen el significado precedente por tratamiento del compuesto de anilina (II) en solución en ácido acético con triocianógeno, preferentemente en estado naciente, seguido de un tiocianato de metal alcalino o tiocianato de amonio y un halógeno, especialmente cloro o bromo, después de lo cual el feniltiocianato resultante de fórmula

15



20

se convierte en el disulfuro de bis-(2- $R_1$ -4-amino-5-(N- $R_5$ -sulfamilo)-fenilo) (IV) por tratamiento con amoníaco, por ejemplo mediante una corta ebullición con amoníaco acuoso concentrado, o mediante el uso de soluciones de  $NH_3$  más diluidas que contengan 2-20% de amoníaco y calentamiento a 60-90°C durante 20 a 60 minutos. En caso de emplearse un disulfuro de dihidrobenzotiadiazinilo como material inicial, se lo prepara por heterociclización del disulfuro precedentemente mencionado de fórmula (IV) por tratamiento del mismo con un aldehído de fórmula general  $R_2$ -CHO o un derivado reactivo del mismo, con lo cual se obtienen disulfuros de fórmula (IX). Esta reacción se puede realizar

25

30

267128



por calentamiento en un disolvente orgánico inerte preferente-  
mente en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-tolue-  
no sulfónico, dependiendo la temperatura y el tiempo de calen-  
tamiento del reactivo aldehído utilizado.

5 La primera modificación del procedimiento general  
esbozado precedentemente comprende oxidar un disulfuro de di-  
[2-R<sub>1</sub>-4-amino-5-(N-R<sub>5</sub>-sulfamil)-fenilo] (IV) con peróxido de  
hidrógeno en una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino  
hasta lograr la sal de metal alcalino correspondiente del ácido  
10 2-R<sub>1</sub>-4-amino-5-(N-R<sub>5</sub>-sulfamil)-benceno sulfónico (VII), el cual  
compuesto sin ser aislado de la solución se convierte en el ha-  
luro de 2-R<sub>1</sub>-4-amino-5-(N-R<sub>5</sub>-sulfamil)-bencenosulfonilo (VIII)  
por tratamiento de la solución acidificada con cloro o bromo  
en solución acuosa a una temperatura de 10-15° C, tratamiento  
15 de este compuesto con un aldehído de fórmula general R<sub>2</sub>-CHO o  
un derivado reactivo del mismo para proporcionar el haluro de  
2-R<sub>5</sub>-3-R<sub>2</sub>-6-R<sub>1</sub>-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-  
7-sulfonilo (X) y reacción de dicho haluro de sulfonilo con  
amoníaco o una amina de fórmula general R<sub>3</sub>-NH-R<sub>4</sub>, donde R<sub>3</sub> y  
20 R<sub>4</sub> tienen el significado definido precedentemente, lo cual pro-  
porciona el 1,1-dióxido de 2-R<sub>5</sub>-3-R<sub>2</sub>-6-R<sub>1</sub>-7-(N-R<sub>3</sub>-N-R<sub>4</sub>-sulfamil)-  
-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula general (I) desea-  
do.

25 Por este proceso se logra un procedimiento novedoso  
para la preparación de 5-R<sub>1</sub>-2,4-disulfamylanilinas, dado que  
los haluros de 2-R<sub>1</sub>-4-amino-5-sulfamilbenceno-sulfonilo por  
tratamiento con amoníaco concentrado proveen estas disulfamila-  
nilinas.

30 La primera etapa de oxidación en la modificación  
mencionada más arriba se puede realizar bajo condiciones varia-

267128



bles de reacción, preferentemente en solución acuosa de hidróxido de metal alcalino con aproximadamente la cantidad teórica de peróxido de hidrógeno, siendo la temperatura de reacción preferentemente la temperatura ambiente.

5                   La conversión del ácido sulfinico en haluro de sulfonilo se lleva a cabo preferentemente en un disolvente que sea capaz de disolver el derivado del ácido sulfinico, pero en el cual sea relativamente insoluble el producto de reacción haluro de sulfonilo, tal como el agua, y a fin de evitar oxidación o cloración indeseadas, se emplea preferentemente un mol de  
10                   halógeno por mol de ácido sulfinico.

                  Se ha descubierto inesperadamente que el proceso de heterociclización se puede llevar a cabo con rendimientos  
15                   excelentes sobre el compuesto haluro de sulfonilo con un reactivo de aldehído en disolventes orgánicos inertes, aunque se sabe que los demás productos de reacción, tales como agua o alcoholes, reaccionan con el grupo haluro de sulfonilo. Se prefieren aquellos disolventes orgánicos inertes que son capaces de  
20                   eliminar el agua o alcohol formados durante la reacción mediante una destilación azeotrópica. El proceso de heterociclización se puede acelerar por adición de una cantidad catalítica de un ácido fuerte, tal como el ácido p-tolueno sulfónico. El aldehído se puede emplear como tal o bajo la forma de un derivado funcional reactivo, tal como un polímero, un acetal y similares.  
25                   El tratamiento con aminas de fórmula  $R_3-NH-R_4$  se puede llevar a cabo en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero se prefiere el butanol terciario. En la mayoría de los casos la reacción tiene lugar a la temperatura ambiente, pero puede ser acelerada por calentamiento suave.

30

267128



La modificación precedentemente descrita del procedimiento general tambien puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción con disulfuros de bis-7-(1,1-dióxido de 2-R<sub>5</sub>-3-R<sub>2</sub>-6-R<sub>1</sub>-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina) (IX) como materiales de partida, omitiendo el paso de tratamiento con reactivos aldehído.

Una segunda modificación del tratamiento general comprende hacer reaccionar el disulfuro de fórmula (IX) con por ejemplo cloro en agua para formar un compuesto cloruro de sulfonilo de fórmula (X), cuyo compuesto por tratamiento en la forma descrita con una amina de fórmula general R<sub>3</sub>-NH-R<sub>4</sub> proporciona los compuestos deseados de fórmula (I). El tratamiento con cloro se lleva a cabo preferentemente en un sistema bifásico a la temperatura ambiente, disolviéndose el cloro en una solución diluída de ácido clorhídrico y disolviéndose el compuesto disulfuro en un disolvente orgánico inmiscible con agua.

Otra modificación del proceso general esbozado más arriba comprende oxidar un disulfuro de bis-(2-R<sub>1</sub>-4-amino-5-(N-R<sub>5</sub>-sulfamil)-fenilo) de fórmula general (IV) con peróxido de hidrógeno en una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino para proporcionar la sal de metal alcalino del ácido 2-R<sub>1</sub>-4-amino-5-(N-R<sub>5</sub>-sulfamil)-bencenosulfónico (V), hacer reaccionar esta sal con un aldehído de fórmula general R<sub>2</sub>-CHO o un derivado reactivo del mismo, para proporcionar la sal de metal alcalino correspondiente del ácido 2-R<sub>5</sub>-3-R<sub>2</sub>-6-R<sub>1</sub>-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfónico hacer reaccionar dicha sal con un cloruro de ácido inorgánico tal como pentacloruro fosforoso y oxiclорuro fosforoso o cloruro de tionilo, aislar el cloruro de 2-R<sub>5</sub>-3-R<sub>2</sub>-6-R<sub>1</sub>-3,4-dihidro-

20712812



dro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo de fórmula (X) formado de ese modo y tratar este compuesto con amoniaco o una amina de fórmula  $R_3-NH-R_4$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido precedentemente, para obtener el 1,1-dióxido de 2- $R_5$ -3- $R_2$ -6- $R_1$ -7-(N- $R_3$ -N- $R_4$ -sulfamil)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula (I) deseado.

El tratamiento con peróxido de hidrógeno mencionado más arriba puede realizarse bajo diversas condiciones de reacción. Se pueden usar temperaturas de reacción comprendidas desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Como disolvente puede emplearse el agua pero se prefiere emplear una mezcla de agua y disolventes orgánicos miscibles con agua, tales como metanol y etanol. Se puede emplear la cantidad teórica de peróxido de hidrógeno, pero un ligero exceso acelerará la reacción.

El cierre de anillo por tratamiento con un aldehído o un derivado reactivo del mismo se puede realizar bajo las condiciones de reacción descritas precedentemente. La conversión del ácido 7-sulfónico arriba citado en el haluro de sulfonilo correspondiente se realiza de manera conocida por un corto calentamiento de una mezcla de una sal de metal alcalino del ácido sulfónico y el reactivo haluro de ácido inorgánico, entre los cuales se prefiere una mezcla de pentacloruro fosforoso y oxiclорuro fosforoso.

Se ilustrará ahora la presente invención con los siguientes ejemplos:

267128



EJEMPLO 1

Preparación del material inicial

(a) tiocianato de 2-trifluorometil-4-amino-5-sulfamil-fenilo.

5 Una solución de 60 mililitros de bromo en 90 mililitros de ácido acético se agregó en el transcurso de 90 minutos aproximadamente a una mezcla bien agitada de 120 gramos de 3-trifluorometil-6-sulfamilanilina, 190 gramos de tiocianato de amonio y 360 mililitros de ácido acético, mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 20° C. Luego de agitar durante dos horas adicionales, se agregaron 1,5 litros de agua-hielo, con lo cual se disolvieron las sales inorgánicas y quedó terminada la precipitación del tiocianato deseado. Después de enfriar durante 45 minutos, se separó por filtración el precipitado y se lavó con agua. La torta de filtro así obtenida se agitó en 1,2 litros de metanol, por lo cual se disolvió el tiocianato de 2-trifluorometil-4-amino-5-sulfamil-fenilo, hecho lo cual se separó por filtración el politiocianógeno sin disolver y se lavó con 900 mililitros de metanol. A los filtrados combinados se agregaron 1,85 litros de agua, y la solución se enfrió hasta 10° C aproximadamente. El precipitado así formado se separó por filtración y se lavó con agua, con lo cual se obtuvo la sustancia deseada con un punto de fusión de 212,5-214,5° C.

Análisis:

25

Calculado : N 14,14; S 21,57%

Hallado: N 14,31; S 21,60%

(b) disulfuro de bis-(2-trifluorometil-4-amino-5-sulfamil-fenilo).

30

267.28



5 Una mezcla vigorosamente agitada de 120 gramos de tiocianato de 2-trifluorometil-4-amino-5-sulfamil-fenilo y 1,3 litros de una solución acuosa 2,5% de amoníaco se calentaron durante 45 minutos a 80° C con lo cual se disolvió el compuesto tiocianato y se precipitó el disulfuro deseado. Después del enfriamiento, se obtuvo el producto cristalino de reacción con un punto de fusión de 265,5-266,5° C.

Análisis:

10 Calculado: N 10,33; S 23,64%  
Hallado: N 10,35; S 23,33%

EJEMPLO 2

Preparación del material inicial

15 (a) 5-trifluorometil-2-(N-metil-sulfamil)-anilina. 50 gramos de cloruro de 4-trifluorometil-2-amino-bencenosulfonilo se agregaron de a porciones a 200 mililitros de una solución acuosa 33% de metilamina a -5° C con agitación. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente en el curso de 2 horas, después de  
20 lo cual se eliminó el exceso de metilamina en un baño de vapor. El aceite resultante cristalizó por enfriamiento en terrones de cristales que se molieron, se lavaron con agua y se recrystalizaron desde etanol/agua. P.f. 98-99°C.

25 Análisis:

Calculado: C 37,79; H 3,57;  
N 11,02; S 12,61  
Hallado: C 37,60; H 3,55  
N 11,16; S 12,86

30

267128



5      (b) tiocianato de 2-trifluormetil-4-amino-5-(N-metil-sulfamil)-fenilo. A una mezcla de 6,35 gramos de 5-trifluormetil-2-(N-metil-sulfamil)-anilina, 9,7 gramos de tiocianato de potasio y 30 mililitros de ácido acético se agregó gota a gota a 10-15°C en el transcurso de 1,-1/2 horas mientras se agitaba, una solución de 2,4 mililitros de bromo en 10 mililitros de ácido acético. Después de agitar durante 2-1/2 horas a la misma temperatura, se agregó carbón activado y Decalite, se filtró y lavó con 20 mililitros de ácido acético. El compuesto tiocianato

10      crudo se precipitó desde los filtrados combinados mediante 200 mililitros de agua y se recrystalizó por disolución en 30 mililitros de metanol y tratamiento de la solución con carbón activado y precipitando después de la filtración con 90 mililitros de agua. Mediante recrystalización desde ácido acético se lle-

15      vo el punto de fusión a 117-119°C y se obtuvo el análisis siguiente:

Análisis

Calculado: N 13,50; S 20,60%

20      Hallado: N 13,32; S 20,50%

25      (c) disulfuro de bis-(2-trifluormetil-4-amino-5-(N-metil-sulfamil)-fenilo. 3 gramos de tiocianato de 2-trifluormetil-4-amino-5(N-metil-sulfamil)-fenilo se calentaron en una mezcla de 15 mililitros de etanol y 36 mililitros de una solución acuosa 2,5% de amoníaco sobre un baño de vapor durante 30 minutos con agitación. De la solución obtenida inmediatamente cristalizó poco después el disulfuro. Después del enfriamiento, los cristales se separaron por filtración y se lavaron con etanol acuoso 25%. P.f. 237-238°C. Luego de recrystalizar desde etanol el

30      punto de fusión resultó de 239-241°C.

267128



Análisis

Calculado: N 9,82; S 22,48%

Hallado: N 9,74; S 22,27%

5

EJEMPLO 3

Preparación del material inicial.

10

disulfuro de bis-7-(1,1-dióxido de 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazinilo). Una mezcla de 20 gramos de disulfuro de bis-(2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-fenilo) preparado según se describiera en el Ejemplo 1 (b), 10,1 mililitros de fenilacetaldehído, 20 miligramos de ácido p-tolueno sulfónico y 125 mililitros de isopropanol se sometieron a ebullición con reflujo durante 3-1/2 horas. Se enfrió la mezcla y la cristalización incipiente se completó por adición de 125 mililitros de agua. Se separó el producto cristalino por filtración, se lavó con isopropanol acuoso 50% y se secó, con lo cual se obtuvo la sustancia deseada con p.f. 246,5-248,5°C.

15

Análisis:

20

Calculado: N 7,50; S 17,17%

Hallado: N 7,45; S 17,08%

25

De manera análoga a la descrita en los ejemplos precedentes, se pueden preparar compuestos similares que tienen los mismos constituyentes mencionados anteriormente excepto en la posición 2, donde se puede reemplazar el sustituyente, mediante la elección apropiada de los materiales de partida, por un átomo de cloro o bromo.

267128 12 AGO



EJEMPLO 4

5  
10  
15  
(a) cloruro de 2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-bencenosulfo-  
nilo. 108 gramos de disulfuro de bis-(2-trifluormetil-4-amino-  
5-sulfamil-fenilo) producido según se ha descrito en el Ejemplo  
1 se suspendieron en 400 mililitros de NaOH 4N, y a la suspen-  
sión se agregaron gota a gota durante una hora mientras se agi-  
taba 57,5 mililitros de peróxido de hidrógeno 30%, mientras se  
mantenia la temperatura en 18-20°C. La solución así formada se  
mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas y luego se acidi-  
ficó agregando 1 litro de HCl 2N mientras se enfriaba. La solu-  
ción de ácido 2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-bencenosulfíni-  
co así obtenida se trató con 23 gramos de cloro gaseoso a apro-  
ximadamente 10°-15°C durante 45 minutos mientras se agitaba. El  
cloruro de sulfonilo cristalino así precipitado se separó por  
filtración, se lavó con agua y se desecó al vacío. El producto  
podía utilizarse en las reacciones subsiguientes sin purifica-  
ción adicional.

20  
Se disolvió una muestra en 5 partes de ácido acéti-  
co, se trató con carbón activado, se filtró y precipitó con  
10 partes de hielo agua. Luego de desecar al vacío el punto de  
fusión era de 171-171,5°C (dese.).

Análisis:

25  
Calculado: Cl 10,47; N 8,27%

Hallado: Cl 10,45; N 8,28%

30  
cloruro de 2-trifluormetil-4-amino-5-(N-metil-sulfamil)-benceno-  
sulfonilo. Siguiendo el procedimiento del ejemplo precedente,  
pero utilizando el disulfuro de bis- [2-trifluormetil-4-amino-  
5-(N-metil-sulfamil)-fenilo] preparado según se describiera en

207128

12 AG



el Ejemplo 2 (c) en lugar del disulfuro de bis-(2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-fenilo) utilizado anteriormente y recrystalizando desde ácido acético/agua, se obtuvo el cloruro de 2-trifluormetil-4-amino-5-(N-metil-sulfamil)-benceno-sulfonilo con p.f. 151-152°C.

Análisis:

Calculado: Cl 10,05; N 7,94; S 18,18

Hallado: Cl 10,04; N 7,87; S 18,17

10 (b) cloruro de 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo. Una mezcla de 200 mililitros de benceno anhidro, 50 miligramos de ácido p-tolueno sulfónico y 10 gramos de cloruro de 2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-bencenosulfonilo se calentó a su punto de ebullición, y se agregaron a la mezcla en ebullición 3,8 mililitros de fenilacetaldehído. Durante los 15 minutos siguientes se eliminaron por destilación 100 mililitros de una mezcla de benceno y agua a fin de eliminar el agua formada durante la reacción mediante destilación azeotrópica. Luego de hervir con reflujo durante 15 minutos adicionales, se enfrió la mezcla de reacción, y el producto cristalino de reacción se recogió por filtración. Luego de lavar con benceno y desecar, se obtuvo la sustancia deseada como clatrato de benceno con p.f. 151-159°C (desc.). La sustancia se disolvió en ácido acético y se eliminó el benceno juntamente con una parte del ácido acético por destilación en el vacío. Después de enfriar, se precipitó la sustancia por adición de agua y se recrystalizó desde ácido acético/agua, lo cual proporcionó la sustancia pura con p.f. 140-142°C (desc.)

Sustituyendo el aldehído de fórmula  $R_2-CHO$  en lugar del fenilacetaldehído utilizado en lo que precede, se prepara-

267128



ron los siguientes cloruros de 3-R<sub>2</sub>-6-trifluorometil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo:

TABLA I

	R <sub>2</sub>	P.F. °C	Análisis		
			Cl	N	
1	CH <sub>3</sub>	168-169	Calc.: Hallado:	9,72 9,50	7,68 7,83
2	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	144-145	Calc.: Hallado:	8,72 8,54	6,89 6,70
3	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	143,5-144,5	Calc.: Hallado:	8,43 8,45	6,66 6,58
4	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub>	178,5-179,5	Calc.: Hallado:	8,19 8,47	6,47 6,42

(c) Preparación de los compuestos de la Tabla II:

Un cloruro de sulfonilo de fórmula 3-R<sub>2</sub>-6-trifluorometil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo obtenido según se describe en la etapa (b) se introdujo en una solución de una amina de fórmula R<sub>3</sub>-NH-R<sub>4</sub> en butanol terciario mientras se enfriaba, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante algunas horas. Se eliminó el disolvente por destilación en el vacío, y el residuo se cristalizó por adición de agua y ácido clorhídrico diluido, con lo cual se obtuvieron los 1,1-dióxidos de 3-R<sub>2</sub>-6-trifluorometil-7-(N-R<sub>3</sub>-N-R<sub>4</sub>-sulfamil)-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina desea-



dos.

267128

TABLA II

	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	P.f. °C	Análisis	
					N	S
1	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	189,5-191,5	Calc.: 11,25 Hallado: 10,95	17,17 17,08
2	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	131-132	Calc.: 9,48 Hallado: 9,45	14,46 14,47
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	(280)283,5 284,5	Calc.: 10,16 Hallado: 10,21	15,51 15,38
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	175,5-177,5	Calc.: 11,25 Hallado: 11,30	17,17 17,27
5	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	258-260	Calc.: 10,85 Hallado: 10,85	16,55 16,49
6	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	136-138	Calc.: 9,18 Hallado: 9,05	14,01 13,98
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	212,5-214	Calc.: 9,83 Hallado: 9,76	15,00 15,14
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	210-211,5	Calc.: 9,65 Hallado: 9,69	14,73 14,94
9	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	247-249	Calc.: 10,11 Hallado: 10,07	15,43 15,46
10	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	131-133	Calc.: 8,64 Hallado: 8,48	13,18 13,22
11	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	232-234	Calc.: 9,21 Hallado: 9,11	14,05 14,28
12	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	184,5-186,5	Calc.: 10,11 Hallado: 9,95	15,43 15,43
13	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	212,5-214,5	Calc.: 9,78 Hallado: 9,96	14,93 15,08
14	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	127-129	Calc.: 8,41 Hallado: 8,43	12,83 12,80
15	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	192,5-194	Calc.: 8,95 Hallado: 9,05	13,65 13,77

267128



Tabla II (continuación):

	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	P.f. °C.	Análisis	
					N	S
16	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	135-137	Calc.: 8,18 Hallado: 8,16	12,48 12,70
17	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	183-185	Calc.: 8,69 Hallado:	13,26
18	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	145-147	Calc.: 8,55 Hallado: 8,55	13,04 13,18
19	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	263,5-265	Calc.: 9,65 Hallado: 9,43	14,73 14,55
20	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	240,5-243	Calc.: 9,35 Hallado: 9,42	14,27 14,11
21	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	230,5-232	Calc.: 9,07 Hallado: 8,89	13,83 13,78
22	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	224-225	Calc.: 8,80 Hallado: 8,85	13,43 13,42
23	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	197-199	Calc.: 7,88 Hallado: 7,80	12,02 12,01
24	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	212-214	Calc.: 8,35 Hallado: 8,24	12,73 12,77
25	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	201,5-202,5	Calc.: 8,22 Hallado: 8,25	12,54 12,37
26	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	182,5-183,5	Calc.: 8,45 Hallado: 8,36	12,89 12,91
27	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	226-228	Calc.: 9,97 Hallado: 9,86	15,22 15,25
28	CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	H	H	162-164	Calc.: 9,98 Hallado: 9,76	(con 1 mol H <sub>2</sub> O)
29	CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	169,5-171	Calc.: 8,35 Hallado: 8,32	12,73 12,89

De manera análoga a lo descrito en el ejemplo precedente se pueden preparar otros compuestos que tienen en la posición 3 el mismo sustituyente anterior, mientras que la

267128



posición 6 puede ser sustituida, eligiendo materiales iniciales apropiados, por un átomo de cloro o bromo.

EJEMPLO 5

5 1,1-dióxido de 3-ciclopentilmetil-6-trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4 (b), pero utilizando ciclopentilacetaldehído-dimetilacetal en lugar del fenilacetaldehído y eliminando el metanol formado durante la reacción mediante una destilación  
10 azeotrópica con benceno, se obtiene el cloruro de 3-ciclopentilmetil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo con p.f. 178,5-179,5°C. Haciendo reaccionar ese compuesto según se describió en el ejemplo 4 (c) y utilizando amoníaco en butanol terciario, se obtuvo la sustancia deseada, que después de recristalización desde metanol/  
15 agua tenía p.f. 162-164°C. Este compuesto cristalizaba con 1 mol de agua.

Utilizando bencilamina en lugar del amoníaco utilizado precedentemente, se obtuvo el 1,1-dióxido de 3-ciclopentilmetil-6-trifluormetil-7-(N-bencil-sulfamil)-3,4-dihidro-  
20 1,2,4-benzotiadiazina análoga con p.f. 169,5-171°C.

El material utilizado en el ejemplo precedente es desconocido y se puede preparar en la forma siguiente:

Ciclopentil-acetaldehído-dimetilacetal. A una solución de 3,6 gramos de magnesio y 24,1 gramos de bromuro de  
25 ciclopentilmetilo en 75 mililitros de éter seco se agregó gota a gota mientras se agitaba y enfriaba a 0°C 16,2 mililitros de ortoformato de metilo en el curso de 1 hora. La mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Luego  
30 se agregaron 150 mililitros de benceno anhidro, se eliminó el

26712832



5 eter por destilación y la solución se hirvió con reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se agitó la solución con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con éter, después de lo cual se desecaron las capas orgánicas combinadas sobre  $MgSO_4$ . Se eliminaron los disolventes por destilación y el residuo se destiló en el vacío, con lo cual se obtuvo el producto deseado con punto de ebullición de 66-74°C a 10 milímetros de mercurio. Este producto se utilizó sin purificación adicional.

EJEMPLO 6.

15 5-trifluormetil-2,4-disulfamil-anilina. 1 gramo de cloruro de 2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-bencenosulfonilo preparado según se describió en el ejemplo 4 (a) se agregó a 10 mililitros de una solución concentrada de amoníaco a la temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de amoníaco calentando la mezcla de reacción en un baño de vapor. Después del enfriamiento, el precipitado formado se separó por filtración y se recristalizó desde etanol acuoso 80%, con lo cual se obtuvo la sustancia deseada, con p.f. 247-248°C.

EJEMPLO 7.

25 ácido 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfínico. A una mezcla de 1,5 gramos de disulfuro de bis-7-(3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazinil-1,1-dióxido) preparado según se describe en el ejemplo 3, y 4,5 mililitros de una solución 4N de NaOH se agregó gota a gota en el curso de media hora a la temperatura ambiente 0,55 mililitros de una solución de peróxido de hidró-

267128



7  
5  
10  
geno 30%. La solución resultante se mantuvo a la temperatura ambiente durante 2 horas adicionales, se enfrió en un baño de hielo y luego de adición de 50 mililitros de eter y 10 mililitros de agua se acidificó mediante 6 mililitros de una solución 4 N de HCl, y se volvió a agitar. La capa eterea se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con eter. Las fases etereas combinadas se lavaron con un poco de agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El eter se eliminó por destilación al vacío y el residuo se disolvió en 1 mililitro de acetona. Por adición de benceno se obtuvo el compuesto deseado como aducto de acetona con un punto de fusión de 112-113°C (desc.)

Análisis:

Calculado: N 6,03; S 13,80%

15 Hallado: N 6,09; S 13,90%

EJEMPLO 8.

20 cloruro de 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo. Sin aislar el ácido sulfínico preparado según se describió en el ejemplo precedente, se lo puede transformar en el cloruro de sulfonilo correspondiente mediante el tratamiento siguiente:

25 6 gramos de sulfuro de bis-7-(1,1-dióxido de 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazinilo) se suspendieron en 14 mililitros de hidróxido de sodio 4N, y a la suspensión se agregó gota a gota a 18-22°C en el curso de 30 minutos 2,6 mililitros de peróxido de hidrógeno 30% mientras se agitaba perfectamente y se enfriaba. La solución obtenida de la sal sódica del ácido sulfínico se diluyó con 30 20 mililitros de agua y se enfrió a 5-10°C. La solución así

267128



5 obtenida se introdujo lentamente gota a gota en un vaso de  
reacción evacuado previamente en forma parcial que contenía  
100 mililitros de HCl 4N con agitación vigorosa a 10-15°C,  
introduciendo simultáneamente 400 mililitros de cloro desde un  
gasómetro de tal manera que quedara en la mezcla de reacción  
un pequeño exceso de cloro. La mezcla se agitó durante 20 mi-  
nutos adicionales, se separó por filtración el precipitado  
amorfo, se lavó con agua y se desecó en el vacío sobre pentó-  
xido fosforoso. Luego el producto amorfo se disolvió en 50  
10 mililitros de ácido acético, se trató con carbón activado, y  
el producto deseado se precipitó en forma cristalina por adi-  
ción de 50 mililitros de agua. Después de dos recristalizaciones  
como las precedentes el punto de fusión fue de 140-141,5°C  
(desc.).

15 Análisis:

Calculado: Cl 8,05; N 6,36%

Hallado: Cl 7,89; N 6,15%

20 El compuesto cloruro de sulfonilo se puede trans-  
formar en el correspondiente derivado 7-sulfamidico por trata-  
miento con una amina de fórmula  $R_3-NH-R_4$  según se describió  
en el ejemplo 4 (c) con lo cual se pueden obtener los compues-  
tos 19-29 de la Tabla II.

25 EJEMPLO 9.

25 (a) La sal de potasio del ácido 2-trifluorometil-4-amino-5-sul-  
famyl-bencenosulfónico. 2,5 mililitros de una solución al 30%  
de peróxido de hidrógeno se agregaron gota a gota mientras se  
agitaba a una mezcla de 2,7 gramos de disulfuro de bis-(2-tri-  
30 fluorometil-4-amino-5-sulfamil-fenil), 10 mililitros de una so-

267128 12A



lución acuosa 1N de hidróxido de potasio y 25 mililitros de etanol. La mezcla de reacción se calentó sobre un baño de vapor durante 10 minutos, hecho lo cual se agregaron 10 mililitros de n-butanol. Luego se concentró la mezcla hasta un volumen de 50 mililitros por evaporación en el vacío, con lo cual se separó la sal de potasio deseada. Se separó por filtración se lavó con n-butanol y se desecó. El producto tenía

$\lambda_{\text{max}}$  : 260 m $\mu$  .

(b) La sal de potasio del ácido 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfónico. Una

mezcla de 2 gramos de la sal de potasio del ácido 2-trifluormetil-4-amino-5-sulfamil-bencenosulfónico, 1,2 mililitros de fenilacetaldehído, 10 miligramos de ácido p-toluenosulfónico 18 mililitros de n-butanol y 2 mililitros de agua se calentó sobre un baño de vapor durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla y la sal de potasio cristalina se separó por filtración, se lavó con n-butanol y se desecó. El producto tenía  $\lambda_{\text{max}}$ : 266 $\mu$

(c) 1,1-dióxido de 3-bencil-6-trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina. Una mezcla de 1,5 gramo de

la sal de potasio del ácido 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfónico, 1,5 gramo de pentacloruro fosforoso y 0,9 mililitro de oxiclорuro fosforoso se calentó sobre un baño de vapor durante 15 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mililitros de agua hielo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua fría y se desecó sobre pentóxido fosforoso. El cloruro de 3-bencil-6-trifluormetil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo así obtenido se trató con amoníaco de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4 (c) con lo cual se obtuvo el produc-



267128

to deseado con p.f. 226-228°C.

5 Sustituyendo el aldehido de fórmula  $R_2-CHO$  en lugar del fenilacetaldehido usado en la etapa (b) y utilizando la amina de fórmula  $R_3-NH-R_4$  en lugar del amoniaco, se pueden obtener los compuestos de la Tabla II.

EJEMPLO 10

10 1,1-dióxido de 3-bencil-6-trifluorometil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina. 450 miligramos de disulfuro de bis-7-(1,1-dióxido de 3-bencil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazinilo) preparado según se describe en el ejemplo 3 y 10 mililitros de benceno se agregaron a 60 mililitros de ácido clorhídrico 0,2N saturado con cloro a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente durante 40 minutos

15 hecho lo cual se separó la fase bencénica, se lavó con agua y se desecó sobre  $MgSO_4$  anhidro. El benceno se evaporó en el vacio, y se agregaron al residuo 5 mililitros de butanol terciario. Se hizo burbujear amoniaco seco a través de la solución durante 5 minutos, despues de lo cual se eliminó en el vacio

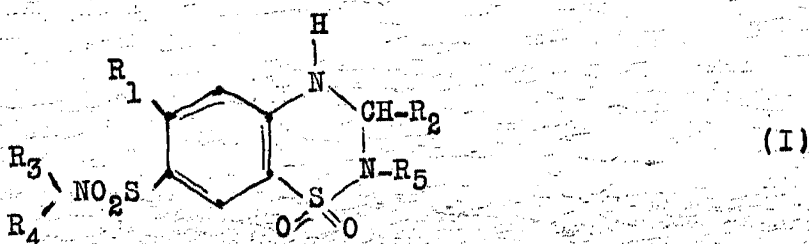
20 el exceso de amoniaco. La adición de 10 mililitros de hexano provocó la precipitación de una mezcla de aceite y cristales. La mezcla se dejó reposar durante la noche, se decantó el disolvente, y el disolvente adherente se eliminó en el vacio. Se agregaron 5 mililitros de agua, se separó por filtración

25 el producto cristalino, se lavó con agua y se desecó. Despues de recrystalización desde metanol/agua se obtuvo la sustancia deseada con p.f. 226-228°C.



Los puntos de invención propia y nueva que se presentan en España para que sean objeto de esta Patente de Invención por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula general:



15 donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrógeno o un radical hidrocarburo alifático que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, un radical hidrocarburo alifático monocíclico que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo alcoholo sustituido con un radical hidrocarburo alifático monocíclico que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, fenilo-alcoholo o fenilo-alcoenilo, estando todos estos radicales insustituídos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, con grupos esterificados o eterificados hidroxilo o mercapto o con un grupo nitro;  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, grupos alcoholo iguales o diferentes, grupos fenilo o fenilo-alcoholo, grupos hidrocarburo alifático monocíclico que contienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono, grupos alcoholo sustituidos con un grupo hidrocarburo alifático monocíclico que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, o  $R_3$  y  $R_4$  juntamente con el átomo N del grupo sulfamilo forman un sistema de anillo heterocíclico tal como

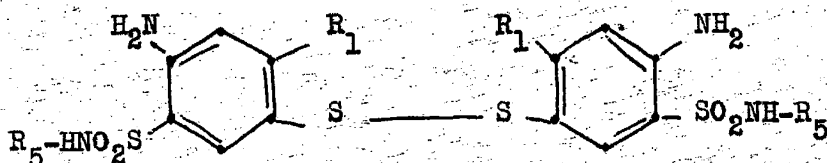
20

25

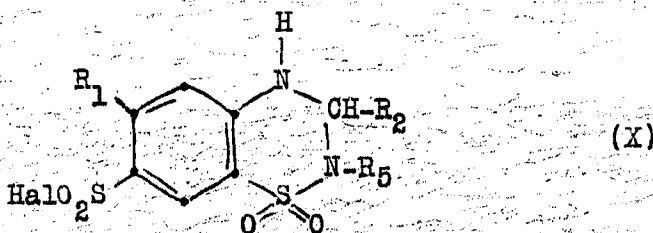
30



piperidina, pirrolidina o morfolina;  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol o alcoenilo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; el cual procedimiento comprende convertir un disulfuro de fórmula general:



- 5 siendo  $R_1$  y  $R_5$  según se ha definido más arriba, por oxidación del grupo disulfuro, halogenación y ciclización por reacción con un aldehído de fórmula general  $R_2-CHO$ , siendo  $R_2$  según se ha definido más arriba o un derivado reactivo del mismo, en un 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina de fórmula general:
- 10



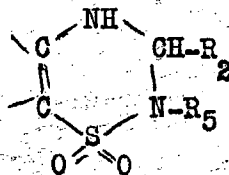
- 15 siendo  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  según se ha definido más arriba y representando Hal un átomo de halógeno, y hacer reaccionar dicho 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina con un compuesto nitrogenado de fórmula general  $R_3-NH-R_4$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados definidos más arriba.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el grupo disulfuro de un compuesto disulfurado de fórmula general:

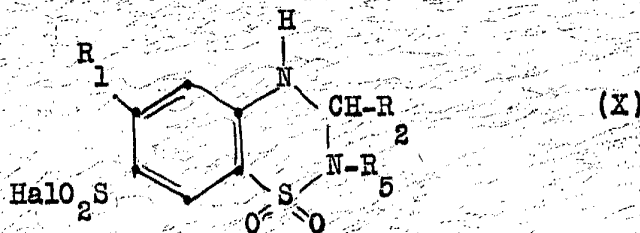
267128 12



donde X es un grupo amino, Y es un grupo sulfamilo insustituído o monosustituído, o X e Y junto con dos átomos de carbono de núcleo bencénico forman un anillo dihidrotiadiazínico de estructura:



5 en cuyas fórmulas  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tienen el significado definido en la reivindicación 1, con agentes oxidantes y formadores de haluro de sulfonilo, y en caso de que X sea un amino e Y un grupo sulfamilo insustituído o monosustituído, se inserta una heterociclización por tratamiento ya sea de un intermediario de ácido sulfónico o del haluro de sulfonilo con un aldehído de fórmula general  $R_2-CHO$  donde  $R_2$  es según se ha definido más arriba, con lo cual se obtienen los intermediarios novedosos de fórmula general:



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tienen el significado consignado más arriba



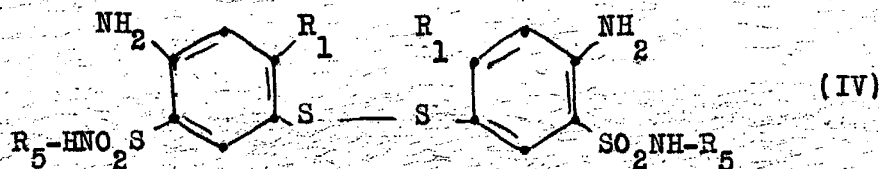
y Hal corresponde a halógeno, y tratar este compuesto (X) con una amina de fórmula general  $R_3-NH-R_4$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido más arriba.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el grupo disulfuro de un compuesto disulfurado de fórmula general:



donde  $R_1$ , X e Y tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, con peróxido de hidrógeno para formar un grupo ácido sulfinico, tratar este compuesto del ácido sulfinico con un halógeno en solución acuosa, y en el caso en que X es amino e Y es un grupo sulfamilo insustituído o monosustituído, tratar el haluro de sulfonilo así formado con un aldehído de fórmula general  $R_2-CHO$  o un derivado reactivo del mismo, lo cual proporciona un compuesto de la fórmula (X) precedente según se define en la reivindicación 1 y tratar este compuesto con una amina de fórmula general  $R_3-NH-R_4$  donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido más arriba.

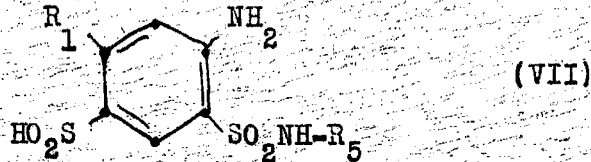
4º.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



267128

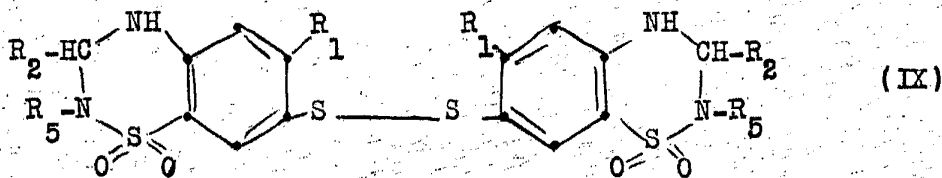


donde  $R_1$  y  $R_5$  son según se ha definido en la reivindicación 1, con peróxido de hidrógeno para formar un ácido sulfinico de fórmula general:



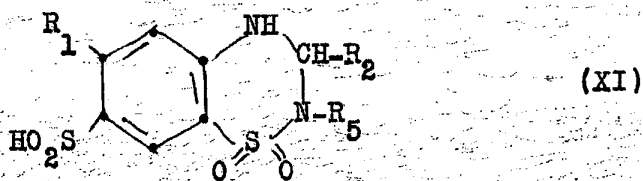
5 convertir este ácido sulfinico en el haluro de sulfonilo correspondiente por tratamiento con halógeno en solución acuosa, hacer reaccionar este haluro de sulfonilo con un aldehido de fórmula  $R_2-CHO$ , donde  $R_2$  tiene el significado definido más arriba, o un derivado reactivo del mismo, y hacer reaccionar el haluro de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido-7-sulfonilo resultante con una amina de fórmula  $R_3-NH-R_4$ , donde 10  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado definido más arriba.

5º.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



15 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  tienen el significado definido más arriba, con peróxido de hidrógeno para formar un ácido sulfinico de fórmula general:

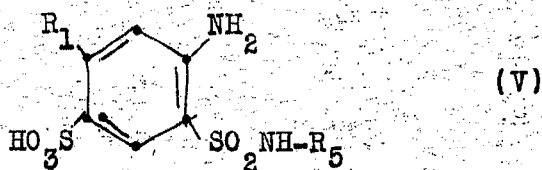
26712812 AG



convertir este ácido sulfinico en el haluro de sulfonilo correspondiente por tratamiento con halógeno en solución acuosa, y hacer reaccionar el haluro de 7-sulfonilo resultante según se describe en la reivindicación 1.

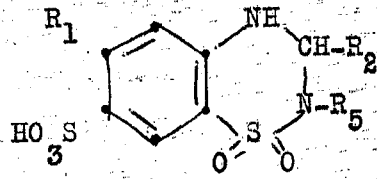
5 6<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IX) según se define en la reivindicación 5 con cloro para formar un cloruro de sulfonilo y tratar este compuesto con una amina de fórmula  $R_3-NH-R_4$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  son según se ha definido más arriba.

10 7<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV) según se ha definido en la reivindicación 4 con peróxido de hidrógeno para formar un ácido sulfónico de fórmula general:



hacer reaccionar este ácido sulfónico con un aldehído de fórmula  $R_2-CHO$  o un derivado reactivo del mismo, donde  $R_2$  es según se ha definido más arriba, convertir el ácido sulfónico resultante de fórmula:

267128



(VI)

en el haluro de sulfonilo correspondiente por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico y tratar este haluro de sulfonilo con una amina de fórmula general  $R_3-NH-R_4$ , siendo  $R_3$  y  $R_4$  según se ha definido más arriba.

5

8º.- Un procedimiento para la preparación de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-1,2,4-benzotriazina.

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

10

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 16 ABO 1961

P.A.

Alberto de Llanos  
*[Handwritten signature]*