

mc/

Caso: 7026



276477

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotriacina ".

=====:cOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un procedimiento para

276477

5 ABR



preparar 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotiadiacina, y en particular para la preparación de estos 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotiadiacina, por reacción entre el cloral y una disulfamylanilina que comprenda al menos un grupo sulfamilo en posición orto respecto al grupo amino.

5

Se ha comprobado con sorpresa, como característico de este invento, que cuando se hace reaccionar el cloral con un compuesto de disulfamylanilina del tipo antes mencionado, en presencia de un catalizador básico, se produce por ciclación en gran cantidad el 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina correspondiente.

10

De conformidad con el procedimiento de este invento, el compuesto de disulfamylanilina elegido se calienta preferentemente con cloral en presencia de indicios de una base débil.

15

Aunque es importante el empleo del cloral en este procedimiento, puede emplearse en una de sus formas activas, como cloral mismo, hidrato de cloral o alcoholato de cloral.

20

Conviene efectuar la reacción en presencia de un disolvente del compuesto de disulfamylanilina; son apropiados para este fin la dimetilformamida o la dimetilacetamida.

Se obtienen ventajosamente condiciones básicas añadiendo indicios de cualquier base corriente. Para ello sirven especialmente el fluoruro potásico, el hidróxido sódico o potásico, las aminas terciarias y similares.

25

Después de la reacción, la mezcla reaccionante se puede tratar de cualquier modo usual para separar del disolvente el compuesto 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiacina.

30

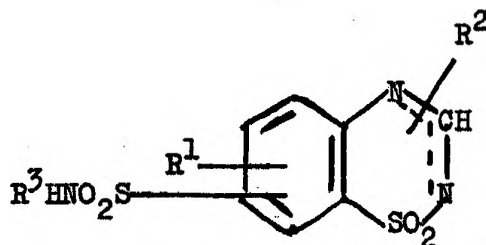
El procedimiento de este invento ha resultado ser

276477

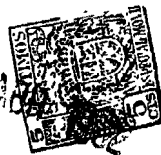
5 ABR



muy conveniente para preparar 1,2,4-benzotiadiazinas con un sustituto sulfamilo ligado a la fracción bencenoide del núcleo, y también al menos otro sustituto como un halógeno, un radical halogenoide, alquilo, alcóxilo, nitro o similar ligado a la porción bencenoide del núcleo. Puede haber también sustitutos ligados a uno de los nitrógenos en la posición 2 o 4 del núcleo de benzotiadiazina de los productos obtenidos por este nuevo procedimiento. Los compuestos de 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiazina preparados por el procedimiento de este invento, con un sustituto sulfamilo y al menos otro sustituto ligado a la porción bencenoide de la estructura, son útiles, entre otros fines, como agentes diuréticos y/o saluréticos. Entre este grupo de compuestos, los que muestran una eficacia especialmente grande son los de fórmula de estructura



donde R_1 representa un halógeno o un radical semejante, como cloro, bromo, flúor; un trihalometilo, como trifluorometilo, triclorometilo y similares; un radical alquilo ligero, mejor con 1 a 5 átomos de carbono; un radical alcóxilo ligero, mejor con 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo nitro; R_2 está ligado a un átomo de nitrógeno en posición 2 ó 4, y es hidrógeno o un radical alquilo ligero, mejor con 1 a 5 átomos de carbono; y R_3 es hidrógeno o un radical alquilo ligero mejor con 1 a 5 átomos de carbono.



Aunque la fórmula precedente ilustra un grupo de compuestos que pueden prepararse por el procedimiento de este invento, éste puede emplearse para obtener cualquier compuesto de 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiazina que interese.

5

El procedimiento del invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Pero debe entenderse que éstos ilustran simplemente algunos de los compuestos que pueden prepararse por el procedimiento del invento y de las diferentes condiciones en que puede efectuarse la reacción con buen resultado, y no han de considerarse en el sentido de limitar el invento a la preparación de los compuestos específicamente descritos o a las condiciones particulares empleadas; sólo es esencial que la reacción entre la disulfamilanilina y el cloral elegido se efectúe en presencia de indicios de una base débil, para obtener en abundancia los compuestos de 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiazina buscados.

10

15

EJEMPLO 1º

Una solución de 1,4 g. (0,04 mol.) de 5-cloro-2,4-disulfamilanilina en 60 ml. de dimetilformamida, 17,6 g. (0,12 mol.) de cloral y 4,6 g. (0,08 mol.) de fluoruro potásico anhidro se calienta en un baño de vapor durante tres horas. Se añade agua (100 ml.), y el producto semisólido se precipita de nuevo en hidróxido amónico diluido, para obtener un 76% de 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina, p.fus. 330°C.

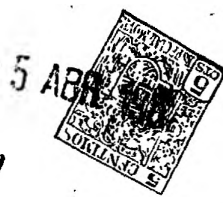
20

25

EJEMPLO 2º

Reemplazando la 5-cloro-2,4-disulfamilanilina em-

276477



pleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina, y siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el ejemplo 1, se obtiene 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina.

EJEMPLO 3º

Se calienta en un baño de vapor durante cinco horas una solución de 5-metil-2,4-disulfamilanilina (0,04 mol.) en 50 ml. de dimetilacetamida, hidrato de cloral (0,02 mol.) e indicios de trimetilamina (alrededor de 0,08 mol.). Se añade agua (100 ml.), y se reprecipita 1,1-dióxido de 6-metil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina en hidróxido amónico diluído.

EJEMPLO 4º

Se calienta en un baño de vapor durante 3 1/2 horas una solución de 5-nitro-2,4-disulfamilanilina, alcoholato de cloral (0,12 mol.) e indicios de hidróxido sódico (alrededor de 0,08 mol.). Se añade agua (100 ml.), y el compuesto de 1,1-dióxido de 6-nitro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina se reprecipita en hidróxido amónico diluído.

EJEMPLOS 5º a 11.

Reemplazando la 5-cloro-2,4-disulfamilanilina empleada en el ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de uno de los compuestos siguientes:



276477

Ejemplo Nº.

- 5 5-metoxi-2,4-disulfamilanilina
- 6 5-cloro-2-sulfamil-4-(N-metilsulfamil)-anilina
- 7 5-cloro-2-(N-metilsulfamil)-4-sulfamilanilina
- 5 8 2,4-disulfamilanilina
- 9 5-cloro-6-metil-2,4-disulfamilanilina
- 10 10 5-fluoro-2,4-disulfamilanilina
- 11 11 5-bromo-2,4-disulfamilanilina,

y siguiendo en lo esencial la misma técnica descrita en el ejemplo 1º, se obtienen respectivamente:

10

Ejemplo Nº.

- 5 5 1,1-dióxido de 6-metoxi-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina
- 6 6 1,1-dióxido de 6-cloro-7-(N-metilsulfamil)-1,2,4-benzotiadiazina
- 15 7 1,1-dióxido de 2-metil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina
- 8 8 1,1-dióxido de 7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina
- 9 9 1,1-dióxido de 5-metil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina
- 20 10 1,1-dióxido de 6-fluoro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina
- 11 11 1,1-dióxido de 6-bromo-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina.

-----: N O T A :-----

25

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la obtención de 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotiadiazina en el que un compuesto de disulfamilanilina que comprende un grupo sulfamilo en posición orto respecto al grupo amino y al menos otro sustituto ligado al anillo de benceno y elegido del grupo integrado por

30

276477



5 ABR

halógenos o grupos levialquilo, levialcoxilo y nitro, se calienta junto con cloral en presencia de indicios de una base.

5 2.- Procedimiento para la obtención de 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotiadiacina en el que se calienta 5-cloro-2,4-disulfamilanilina junto con cloral en presencia de dimetilformamida y de indicios de fluoruro potásico para obtener 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina.

10 3.- Procedimiento para la obtención de 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotiadiacina en el que se calienta 5-trifluorometil-2,4-disulfamilanilina junto con cloral en presencia de dimetilformamida y de indicios de fluoruro potásico para obtener 1,1-dióxido de 6-trifluorometil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiacina.

15 4.- Procedimiento para la obtención de 1,1-dióxidos de 1,2,4-benzotiadiacina.

Esta memoria consta de siete páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, - 5 ABR. 1962

JOS. P. A. [Handwritten signature]