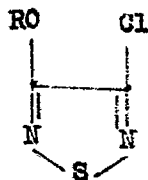




Esta invención se relaciona con nuevos compuestos químicos, y con métodos para sintetizar estos compuestos. Más particularmente se relaciona con nuevos tiadiazoles. Aún más específicamente se relaciona con 3-halo-1,2,5-tiadiazoles sustituidos en la posición 4 con un radical hidroxilo o hidrocarbónoxilo. Se relaciona también con la síntesis química de estas nuevas sustancias heterocíclicas.

Se ha informado sobre una cantidad solamente modesta de trabajos relacionados con compuestos de 1,2,5-tiadiazol, particularmente con la formación de este sistema de anillo heterocíclico a partir de compuestos de cadena abierta. Los procedimientos conocidos adolecen de la limitación de proporcionar solamente una clase relativamente pequeña de 1,2,5-tiadiazoles sustituidos en las posiciones 3 y/o 4 del anillo. Hasta ahora no se disponía de ningún método para la síntesis directa a partir de compuestos de cadena abierta de 1,2,5-tiadiazoles sustituidos tanto con halógeno como con una función hidroxil o éter en las posiciones 3 y 4. Estos tiadiazoles di-sustituidos son compuestos altamente útiles en el sentido de que se los puede emplear como intermediarios clave en la síntesis de sustancias que tienen actividad antiparasitaria y antibacteriana.

una finalidad de esta invención es proveer nuevos 3-cloro-4-sustituido-1,2,5-tiadiazoles de la estructura:

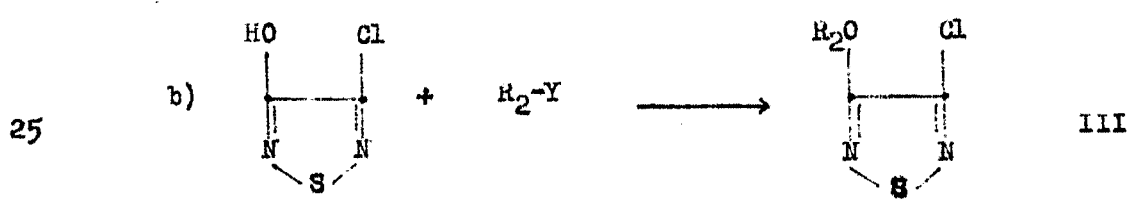
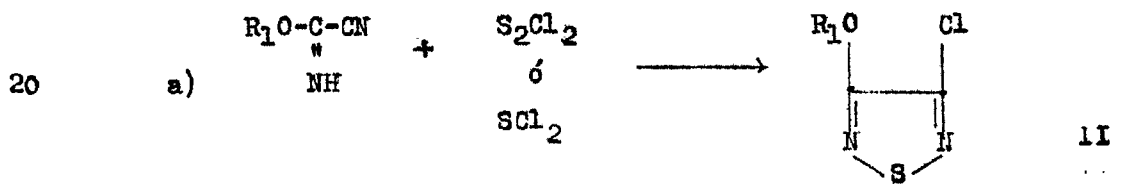


donde R es hidrógeno o hidrocarbónilo. Otra finalidad es proveer una síntesis de estos tiadiazoles a partir de compuestos



orgánicos de cadena abierta. Una finalidad aún más específica es proveer un método para producir 3-cloro-4-hidroxi (o hidrocarboniloxi)-1,2,5-tiadiazoles con elevado rendimiento a partir de un cianoformimidato apropiado. Otra finalidad es proveer un procedimiento para producir 3-cloro-4-hidrocarboniloxi-1,2,5-tiadiazoles con elevado rendimiento a partir de los 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiazoles. Otras finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción de esta invención.

De acuerdo con esta invención se ha comprobado ahora que se obtiene 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazoles y 3-cloro-4-alcoxi-1,2,5-tiadiazoles mediante la reacción de cianoformida o un cianoformimidato de alquilo con un cloruro de azufre. Se ha comprobado además que se puede producir 3-cloro-4-hidrocarboniloxi-1,2,5-tiadiazoles mediante tratamiento de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol con un agente hidrocarbonilante. Estos procedimientos y los nuevos tiadiazoles así obtenidos, pueden ser representados estructuralmente como:



En estas fórmulas R_1 representa hidrógeno o un radical alquilo inferior; R_2 representa alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi alquilo inferior, hidroxi alquilo o bencilo; e Y se define más adelante. Ejemplos representativos del símbolo R_1 , ade-



más de hidrógeno, son los grupos alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y amilo. Ejemplos de R₂ incluyen los grupos alquilo mencionados como ilustrativos de R₁, el radical bencilo, radicales alqueno inferior tales como alilo, metililo y crotilo, y grupos alcoxi alquilo inferior tales como β-metoxietilo, β-etoxietilo y β-hidroxietilo; Y es el anión de un ácido inorgánico fuerte tal como un haluro, de preferencia bromo, iodo o cloro.

De acuerdo con esta invención se prepara los compuestos de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol y 3-cloro-4-alcoxi-1,2,5-tiadiazol, de la precedente fórmula II, haciendo reaccionar monocloruro de azufre o bicloruro de azufre, o mezclas de los mismos, con cianoformamida o un cianoformimidato de alquilo inferior. Se lleva a cabo la reacción en un medio solvente orgánico apropiado bajo condiciones que se describen más adelante.

De acuerdo con esta invención se obtiene 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol mediante la reacción de cianoformamida con un mono- o bicloruro de azufre. Aunque normalmente se representa la cianoformamida estructuralmente como:



la estructura de la forma enol sería representada como en el precedente esquema de sucesión de etapas (a), representando R₁ hidrógeno:



Para producir 3-cloro-4-alcoxi-1,2,5-tiadiazol, se pone en contacto un cianoformimidato de alquilo inferior, tal como cianoformimidato de metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, con el mono- o bicloruro de azufre. El radical alquilo no se

30



altera durante la reacción, de manera que se obtiene un 3-cloro-4-alcóxido inferior-1,2,5-tiadiazol en que la naturaleza del radical alcóxido inferior queda determinada por el cianoformimidato de alquilo particular que se utiliza como material de partida. Ejemplos de 1,2,5-tiadiazoles obtenidos de esta manera son 3-cloro-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-n-propoxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-isobutoxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol, y 3-cloro-4-metoxi-1,2,5-tiadiazol.

La estequiometría del procedimiento requiere un mol de mono- o bicloruro de azufre por cada mol de cianoformamida o cianoformimidato de alquilo. Normalmente se emplea por lo menos esta cantidad de cloruro de azufre, y para mejores resultados se prefiere utilizar aproximadamente 2 a 10 moles por cada mol de cianoformamida o cianoformimidato. Se puede utilizar excesos aún mayores de reactivo cloruro, si así fuera conveniente por alguna razón particular, aunque en general es innecesario.

tal como se dijo antes, se lleva normalmente a cabo el procedimiento en un medio solvente orgánico. Cuando el monocloruro de azufre (S_2Cl_2) es uno de los reactivos, se emplea un solvente polar no protónico tal como una dialquilalcanoamida, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, dietilformamida o tetrahidrofurano. En el caso del bicloruro de azufre (S_2Cl_2), dialquilalcanoamidas similares pueden servir como medios solventes, y se obtiene también una formación satisfactoria de 3-cloro-4-OR₁-1,2,5-tiadiazol en un solvente no polar tal como benceno, tolueno, xileno y lo similar.

El tiempo de reacción y la temperatura no son muy críticos; se logran resultados satisfactorios poniendo en contacto

13 OCT 1976



los reactivos a temperaturas entre 0 y 85° C. durante 1/2-30 h. Los entendidos en esta materia podrán apreciar que las condiciones de tiempo y temperatura son interdependientes, puesto que las temperaturas más elevadas permiten tiempos más breves de reacción. Para resultados óptimos, se hace reaccionar conjuntamente la cianoformamida o cianoformimidato de alquilo y mono- o bicloruro de azufre durante aproximadamente 1 a 20 h, entre 0 y 60° C. Los 3-cloro-4-OR₁-1,2,5-tiadiazoles así obtenidos, donde R₁ es como se definió antes, pueden ser recuperados a partir de la masa de reacción mediante técnicas conocidas. Por ejemplo se puede enfriar bruscamente la mezcla en agua y ya sea destilar con vapor el tiadiazol o extractarlo en un solvente orgánico inmiscible con agua, tal como éter, a partir del cual se le recupera después de la separación del solvente. Los 3-cloro-4-alcoxi-1,2,5-tiadiazoles tienen un punto de ebullición relativamente bajo cuando se aplica presión reducida, de manera que la destilación bajo presión reducida es una técnica conveniente para obtenerlos en forma sustancialmente pura.

De acuerdo con otro aspecto de esta invención, se prepara 3-cloro-4-hidrocarboniloxi-1,2,5-tiadiazoles de la precedente fórmula III, a partir de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol por tratamiento de esta última sustancia con un agente hidrocarbonilante. Este es el procedimiento del esquema de sucesión de etapas (b). En esta manera se provee compuestos de 3-cloro-1,2,5-tiadiazol que tienen, en la posición 4, un radical alcoxilo, alquenciloxilo, alcoxialcoxilo, hidroxialcoxilo o benciloxilo. Se efectúa el procedimiento poniendo en contacto el 3-cloro-4-1,2,5-tiadiazol y el agente hidrocarbonilante en un solvente de reacción apropiado y en presencia de una base

- 7 - 332657



que sirve como agente fijador de ácido.

Como agente hidrocarbonilante se emplea un éster de un alcohol de la fórmula R_2-OH y un ácido fuerte, donde R_2 es alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi alquilo, hidroxialquilo o bencilo. Se prefiere emplear un alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi alquilo, hidroxialquilo o haluro de bencilo, tal como bromuro, ioduro o cloruro aunque si así fuera conveniente se puede utilizar satisfactoriamente ésteres de sulfato y sulfonato. Ejemplos de reactivos apropiados son ioduro de etilo, bromuro de n-propilo, ioduro de n-butilo, bromuro de alilo, cloruro de alilo, cloruro de metalilo, ioduro de crotilo, bromuro de metilo, cloruro de bencilo, sulfato de dietilo, ésteres alquílicos o alquenoílicos de ácido metan-sulfónico y ácido p-toluensulfónico, bromuro de isopropilo, bromuro de β-metoxietilo, α-bromoetanol y lo similar. Se lleva a cabo la reacción en un solvente tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetona, metil etil cetona y lo similar. Como agente fijador de ácido se puede utilizar un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, una amina terciaria tal como trimetilamina, trietilamina y lo similar. Se obtienen buenos resultados utilizando 5 a 50% de exceso molar de agente hidrocarbonilante, y calentando la mezcla de reacción a temperaturas de aproximadamente 25 a 90° C. durante 1/2 a 5 h. Si se desea, se puede agregar a la mezcla una pequeña cantidad de ioduro de metal alcalino para catalizar la reacción deseada. Al completar se la reacción, se puede recuperar el 3-cloro-4-OR₂-1,2,5-tiadiazol mediante procedimientos conocidos, por ejemplo mediante destilación con vapor o mediante extracción en un solvente orgánico apropiado tal como éter dietílico seguido por separación del solvente. Corresponde observar que esta reacción de



hidrocarbonilación proporciona un segundo método para preparar 3-cloro-4-alcóxi-1,2,5-tiadiazoles.

5 Ejemplos representativos de nuevos 1,2,5-tiadiazoles provistos por los procedimientos descritos más arriba (además de los mencionados más arriba), son 3-cloro-4-alilóxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-crotilóxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-metilóxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-bencilóxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-etóxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4-n-butóxi-1,2,5-tiadiazol, 3-cloro-4- β -metoxietóxi-1,2,5-tiadiazol y 3-cloro-4- β -hidroxietóxi-1,2,5-tiadiazol.

10 De acuerdo con otra manera de llevar a la práctica esta invención, se provee un segundo método para obtener 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, comprendiendo este método la escisión con éter de un 3-cloro-4-OR₂-1,2,5-tiadiazol en que R₂ está de acuerdo con lo definido antes. Se efectúa esto poniendo en contacto en 4-OR₂-tiadiazol con un ácido de Lewis fuerte bajo condiciones no acuosas. Ácidos de Lewis apropiados para la escisión con éter son cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, trifluoruro de boro y lo similar. Se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte tal como tolueno, benceno, xileno o lo similar, usando aproximadamente 5 a 50% de exceso molar de ácido de Lewis, y calentando la mezcla a una temperatura de aproximadamente 70 a 170° C. durante aproximadamente 1/2 a 5 h.

20 Se dan los siguientes ejemplos con fines ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO 1

25 a) Se agrega 7 g. (0,1 mol) de 1-cianoformamida a una solución de 32,4 ml. (54 g.; 0,4 mol) de monocloruro de azufre 40 ml. de dimetilformamida. Se lleva a cabo la adición a la temperatura ambiente a través de un período de 10 min. Se agi-

30



ta la mezcla resultante durante 4 h. a la temperatura ambiente y luego se la vierte en 320 ml. de agua enfriada con hielo. Se filtra la solución resultante y se extracta el filtrado acuoso con 4 porciones de 75 ml. de éter etílico. Se combinan los ex-
5 tractos etéreos y se los lava con una pequeña cantidad de agua. Se los seca entonces sobre sulfato de magnesio y se los concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo que se obtiene pesa 12 g. y consiste predominantemente en 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol. Se recrystaliza el producto a partir
10 de agua para obtener un material sustancialmente puro, cuyo punto de fusión es 110-112° C.

b) Se agrega 7 g. (0,1 mol) de 1-cianoformamida a la temperatura ambiente a una mezcla de 41,2 g. (0,4 mol) de bicloruro de azufre en 40 ml. de benceno. Se agita la mezcla durante
15 5 h. a 60° C., luego se la enfría y se la vierte en 300 ml. de agua enfriada con hielo. Se filtra la mezcla se separa la capa bencénica del filtrado. A la capa acuosa restante se la lava con 2 x 50 ml. de éter etílico, y se agregan los lavados etéreos a la solución bencénica. Bajo presión reducida se evapora hasta sequedad la solución combinada benceno-éter para ob-
20 tener un residuo de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol. Se le purifica mediante recrystalización a partir de agua.

EJEMPLO 2

Se agrega por gotas 11,2 g. de cianoformimidato de isopropilo (0,1 mol) a una solución de 40,5 g. (0,3 mol) de monocloruro de azufre en 50 dimetilformamida. Se lleva a cabo la
25 adición a una temperatura de aproximadamente 15-20° C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. y luego se la agrega a 200 ml. de agua. Se destila con vapor la mezcla resultante. Se extracta el destilado con dos porciones de 20 ml.
30



de éter de petróleo para separar el 3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol. Se combinan los extractos etéreos y se separa el solvente por destilación. Se destila el residuo bajo presión reducida para obtener 3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol, sustancialmente puro, punto de ebullición 68-69° C./15 mm.;

5 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ (E %) = 280 (533), 283, (526). Se pueda purificar más todavía el producto disolviéndolo en agua, extrayendo la solución acuosa con éter etílico, y se recupera el producto a partir del extracto etéreo.

10 Cuando se lleva a cabo el precedente procedimiento empleando 9,8 g. de cianoformimidato de etilo u 8,4 g. de cianoformimidato de metilo, se obtiene respectivamente, 3-cloro-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol, punto de ebullición 86,5-87,5° C./17 mm.;

15 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ (E %) = 278 (561); y 3-cloro-4-metoxi-1,2,5-tiadiazol, punto de ebullición 63° C./17 mm.; punto de fusión 53-54,5° C.;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ (E %) = 278 (609). Se obtiene 3-cloro-4-n-propoxi-1,2,5-tiadiazol repitiendo el procedimiento anterior con cianoformimidato de n-propilo como material de partida en vez de cianoformimidato de isopropilo.

20

EJEMPLO 3

Se agrega lentamente 11,2 g. (0,1 mol) de cianoformimidato de isopropilo a una solución de 52 g. de bicloruro de azufre al 60% (0,3 mol) en 30 ml. de benceno. Se lleva a cabo la adición con agitación a 0-5° C. Se deja calentar entonces la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la agita durante 6 h. a 25° C. Al término de este tiempo se agregan 200 ml. de agua y se destila la mezcla resultante a la presión atmosférica hasta que la temperatura del vapor alcanza 100° C. Destilan tanto el solvente benceno como el 3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol. A la capa orgánica de solvente del destilado se la

25

30

5 separa con respecto a la capa acuosa, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato de magnesio. Se la destila entonces fraccionadamente; primeramente se destila el benceno y luego el 3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol, punto de ebullición 68/69° C./15 mm.

EJEMPLO 4

10 A 55-60° C. se calienta con agitación, una mezcla de 1,36 g. (10 milimoles) de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, 1,06 g. (11 milimoles) de carbonato de sodio, 13,3 milimoles de haluro de hidrocarbonilo y 0,12 g. (0,8 milimoles) de ioduro de sodio en 25 ml. de dimetil formamida, durante el tiempo de reacción que se indica en la Tabla I. A la mezcla de reacción se agrega entonces 150 ml. de agua y se extracta la mezcla completa con 3 x 25 ml. de éter. Se combinan los extractos etéreos, se los seca sobre sulfato de magnesio y se los concentra hasta 15 sequedad bajo presión reducida. El producto residual es 3-cloro-4-hidrocarboniloxi-1,2,5-tiadiazol. En la siguiente Tabla I se indican otros detalles de experimentos específicos utilizando este método.

20

TABLA I

	<u>Haluro de hidrocarbonilo</u>	<u>tiempo de reacción (min)</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendimiento %</u>
	a) Bromuro de alilo	75	3-cloro-4-aliloxi-1,2,5-tiadiazol	90
25	b) Ioduro de isopropilo	20	3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol	63
	c) Ioduro de n-propilo	25	3-cloro-4-n-propoxi-1,2,5-tiadiazol	86
	d) Bromuro de n-butilo	60	3-cloro-4-n-butoxi-1,2,5-tiadiazol	75
30	e) Cloruro de bencilo	60	3-cloro-4-benciloxi-1,2,5-tiadiazol	90



f) Bromuro de crotilo	75	3-cloro-4-crotiloxi- 1,2,5-tiadiazol	89
g) Bromuro de metalilo	75	3-cloro-4-metaliloxi- 1,2,5-tiadiazol	86
h) Bromuro de β -metoxi- etilo	60	3-cloro-4- β -metoxietoxi- 1,2,5-tiadiazol	55
i) α -brometanol	120	3-cloro-4- β -hidroxi- etoxi-1,2,5-tiadiazol	49

EJEMPLO 5

Se agrega 1,36 g. (10 milimoles) de 3-cloro-4-hidroxi-
1,2,5-tiadiazol, 1,5 g. (15 milimoles) de trietilamina, y 15 mi-
linoles de haluro de hidrocarbonilo, a 25 ml. de acetona seca y
se somete a reflujo la mezcla resultante durante los tiempos que
se indican en la siguiente Tabla II. Al término de este tiempo
se separa mediante destilación la acetona y trietilamina. Se
disuelve el residuo en un volumen mínimo de éter etílico. Se
lava con agua la solución etérea, se la seca sobre sulfato de
magnesio y se la concentra hasta sequedad bajo presión reducida
para obtener el 3-cloro-4-hidrocarboniloxi-1,2,5-tiadiazol, que
se indica en la Tabla II.

TABLA II

	<u>Haluro de hidrocarbonilo</u>	<u>Tiempo de reacción (h)</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendi- miento %</u>
20	a) Bromuro de etilo	17	3-cloro-4-etoxi- 1,2,5-tiadiazol	73
	b) Bromuro de β - metoxietilo	19	3-cloro-4- β -metoxi- etoxi-1,2,5-tiadiazol	62
25	c) α -bromoetanol	20	3-cloro-4- β -hidroxi- etoxi-1,2,5-tiadiazol	89

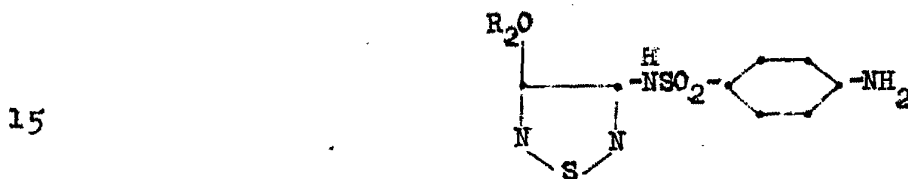
EJEMPLO 6

Se somete a reflujo una mezcla de 1,28 g. (0,0072 mol)
de 3-cloro-4-isopropoxi-1,2,5-tiadiazol y 1,28 g. (0,0096 mol)
de cloruro de aluminio en 10 ml. de tolueno durante 2 h. Al tér-



5
mino de este tiempo se enfría la mezcla de reacción hasta
aproximadamente la temperatura ambiente y se la extrae con
10 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N. Al extracto acuoso ácido
se le extrae nuevamente con 2 x 5 ml. de tolueno. Se combi
nan las soluciones de tolueno, se las seca sobre sulfato de
magnesio y luego se las concentra hasta sequedad bajo presión
reducida para obtener un residuo de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-
tiadiazol, punto de fusión 109-112° C.

10
Los nuevos 3-cloro-4-OR-1,2,5-tiadiazoles de la pre
cedente fórmula I, son útiles en el sentido de que son interme
diarios importantes en una síntesis de sulfanilamido-1,2,5-tia
diazoles de la estructura:



20
donde R₂ es como se definió antes, manifestando estas sustan
cias actividad significativa contra la coccidiosis que es una
enfermedad de las aves de corral como así también contra cier
tas bacterias. Estos sulfatiadiazoles, su uso como agentes
antiparasitarios y antibacterianos, y su síntesis, no forman
parte de esta invención.

25
Se convierten los 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazoles
de esta invención, a 3-cloro-4-OR₂-1,2,5-tiadiazoles, donde R₂
es alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior al
quilo inferior, hidroxi alquilo inferior o bencilo, mediante
el procedimiento de hidrocarbonilación descrito en detalle más
arriba. Se convierten los 3-cloro-4-OR₂-1,2,5-tiadiazoles (es
tando R₂ de acuerdo con lo definido antes) a los correspondien
tes sulfatiadiazoles haciéndoles reaccionar con sulfanilamida
30



en presencia de una base. Se da más adelante un método detallado e ilustrativo para llevar a cabo esta reacción para producir 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol. Bajo condiciones similares se hacen reaccionar los compuestos de 3-cloro-4-OR₂-1,2,5-tiadiazol de esta invención, con sulfanilamida, para obtener el correspondiente 3-OR₂-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol.

Durante 25 min. se calienta a 145° C. una mezcla de 15,6 g. de 3-cloro-4-aliloxi-1,2,5-tiadiazol, 50,3 g. de sulfanilamida, 40,4 g. de carbonato de potasio y 15 g. de acetamida. Se enfría la mezcla hasta 100° C., se agregan 200 ml. de agua y se destila la mezcla hasta una temperatura del vapor de 100° C. para separar cualquier 3-cloro-4-aliloxi-1,2,6-tiadiazol inalterado. Se enfría entonces la mezcla residual hasta la temperatura ambiente y se ajusta el pH hasta 8,8 mediante la adición de ácido clorhídrico. La sulfanilamida inalterada se precipita y se la separa mediante filtración y se la lava con agua. Se combina el filtrado acuoso y los lavados y se los acidifica hasta pH 4 con ácido clorhídrico. El 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol se precipita. Se le separa por filtración y se lava con agua. Se recristaliza este producto a partir de 500 ml. de isopropanol al 50%, después de tratar la solución de isopropanol con 5 g. de carbón decolorante para obtener 15,3 g. de 3-aliloxi-4-sulfanilamido-1,2,5-tiadiazol puro, punto de fusión 153-155° C.

Ciertos de los cianofornimidatos de alquilo inferior, utilizados como materiales de partida en el procedimiento de esta invención, son compuestos conocidos. Tanto estos como los no específicamente descritos en la técnica pueden ser preparados de la siguiente manera. Se hace pasar gas cloro a través



de una mezcla de 4,7 moles de isopropanol, 1,94 moles de cianuro de sodio, y 800 ml. de agua, manteniendo la temperatura entre -10 y -15 °C. A través de un periodo de aproximadamente 50 minutos, se agrega un mol de gas cloro. Se envejece entonces la mezcla durante tres horas entre -5 y -10 °C. (pH 9-10), luego se le extrae con 3 x 150 ml. de éter etílico. Se combinan los extractos etéreos, se los lava con 3 x 50 ml. de cloruro de sodio saturado acuoso y se los seca sobre sulfato de magnesio. Se separa entonces el éter mediante destilación y se destila el residuo bajo presión reducida. El cianoformimidato de isopropilo destila a 35-38 °C/15 mm. De una manera similar se obtienen los otros cianoformimidato de alquilo inferior, que son líquidos de bajo punto de ebullición, sustituyendo el isopropanol por el alcohol inferior apropiado.

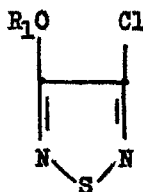
N O T A

15

Se reivindica como objeto de la presente patente :

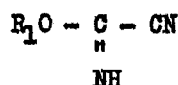
1. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente un compuesto de la fórmula :

20



25

donde R es hidrógeno ó alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar un nitrilo representado por la fórmula :



30

donde R₁ es como se definió antes, con monocloruro de azufre ó bicloruro de azufre.

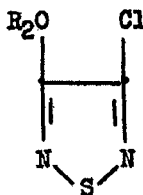


2. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar cianoformamida con monocloruro de azufre.

3. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-alcoxilo inferior-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar cianoformimidato de alquilo inferior con monocloruro de azufre.

4. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-n-propoxi-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar cianoformimidato de n-propilo con monocloruro de azufre.

5. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente un compuesto de la fórmula :



donde R_2 representa alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxilo inferior alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior ó bencilo, que comprende hacer reaccionar 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol con una sustancia de la fórmula



en presencia de una base, donde R_2 es como se definió antes, e Y es el anión de un ácido fuerte.

6. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-alqueniloxilo inferior-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol y un haluro de alquenilo inferior.

7. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente

- 17 - 332657



3-cloro-4-alcoxilo inferior-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol y un haluro de alquilo inferior.

5 8. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-alloxi-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol y haluro de alilo.

10 9. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-n-propoxi-1,2,5-tiadiazol, que comprende hacer reaccionar conjuntamente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol y haluro de n-propoxilo.

10. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, que comprende tratar 3-cloro-4-OR₂-1,2,5-tiadiazol con un ácido de Lewis fuerte bajo condiciones no acuosas, donde R₂ es alquilo inferior y alqueno inferior.

15 11. - Método para preparar tiadiazoles, y especialmente 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, que comprende tratar 3-cloro-4-alcoxilo inferior-1,2,5-tiadiazol con cloruro de aluminio bajo condiciones no acuosas.

12. - Método para preparar tiadiazoles.

Esta memoria consta de diecisiete páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

18 9 OCT 1958