

REF.: Case No. 14766

412816



Int. Cl.: C07D11A61K

Nº 412.816

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

-PATENTE DE INVENCION-

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio : 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey
USA.

Enunciado : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE
VOS COMPUESTOS DE BENZOTIADIAZINA".

Prioridad : de la solicitud de patente estadounidense
nº 236.243 del 20 de marzo de 1.972.

- - - - -

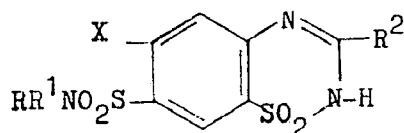
412816



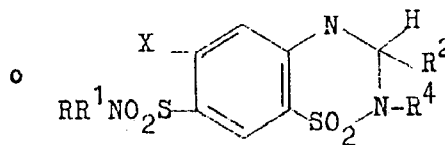
1 Esta invención se refiere a compuestos de benzo-
 tiadiazina con un sustituyente 3-diazina que se ha encontrado
 que presentan marcadas propiedades de inhibición de la xantina
 oxidasa, iguales o superiores a las presentadas por el alopuri-
 5 nol cuando todos los compuestos se evalúan en el mismo ensayo
in vitro.

Los nuevos productos de esta invención responden
 a la fórmula estructural:

10



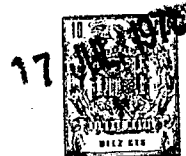
I



II

15 y sus sales farmacológicamente aceptables, donde R, R¹ y R⁴ son
 grupos iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno y al-
 quilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, X está seleccionado
 entre halógeno, especialmente cloro o bromo, trifluorometilo y
 alquilo inferior conteniendo ventajosamente de 1 a 3 átomos de
 20 carbono y R² es una diazina unida a través de uno de sus átomos
 de carbono al núcleo de benzotiadiazina y opcionalmente monosus-
 tituída o disustituída con grupos iguales o diferentes seleccio-
 nados entre alquilo C₁₋₃, halógeno, ventajosamente cloro y bro-
 mo, e hidroxilo. El sustituyente diazina deriva de una pirazina,
 25 piridazina o pirimidina y la unión al núcleo de benzotiadiazina
 puede realizarse a través de cualquiera de los carbonos disponi-

412816



1 bles del núcleo de diazina.

Los productos de esta invención pueden ser preparados por uno u otro de los procedimientos conocidos para la obtención de compuestos de benzotiadiazina de estructura I o de compuestos de 3,4-dihidrobenzotiadiazina de estructura II.

5 En general, los compuestos de benzotiadiazina de estructura I pueden ser preparados haciendo reaccionar una mezcla del derivado apropiado de ortanilamida con el haluro de ácido heterocíclico que, para fines prácticos, puede ser el cloruro de ácido. El cloruro de ácido puede ser formado previamente y
10 empleado en la reacción o puede ser preparado in situ por adición de oxiclورو de fósforo a una mezcla de la ortanilamida y el ácido carboxílico heterocíclico. Cuando se forma previamente el cloruro de ácido, la reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente inerte como dioxano, tetrahidrofurano, di
15 metilformamida y similares y es facilitada calentando hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Cuando se forma in situ el cloruro de ácido heterocíclico, el oxiclورو de fósforo sirve no solamente para formar el cloruro de ácido sino tam
20 bién como disolvente.

Un método convencional de preparación de la 3,4-dihidrobenzotiadiazina de estructura II consiste en hacer reaccionar una mezcla del derivado apropiado de ortanilamida con el aldehido heterocíclico, generalmente en presencia de un ácido mineral. En aquellos casos en los que esté unido al radical heterocí

412816



1 clico o al radical ortanilamida un sustituyente que sería sepa-
rado en condiciones ácidas, la reacción puede tener lugar en pre-
sencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino o
bien el tiempo de reacción en presencia de un ácido mineral pue-
5 de ser seguido de cerca para determinar el momento en el que se
ha efectuado la ciclación. Cuando se encuentran presentes grupos
lábilés a los ácidos, la reacción generalmente se efectúa a la
temperatura ambiente en presencia de ácido mineral. Cuando se
emplea un hidróxido de metal alcalino o cuando no hay grupos
10 lábilés a los ácidos, la mezcla de reacción puede ser calentada
hasta reflujo. Es sabido que los 3,4-dihidro-derivados (II) pue-
den ser preparados a partir de los hidroderivados (I) por reduc-
ción, empleando una hidrogenación en presencia de rutenio o por
tratamiento con un borohidruro de metal alcalino o un agente re-
15 ductor equivalente capaz de reducir el doble enlace. Se han des-
crito en la bibliografía diversos métodos de reducción del doble
enlace y puede emplearse cualquiera de estos métodos para la con-
versión de los productos de estructura I en los productos de es-
tructura II.

20 Las sales farmacológicamente aceptables en general
son las sales de metales alcalinos que pueden ser preparadas por
métodos convencionales, por ejemplo por tratamiento con un hi-
dróxido de metal alcalino, v.g. hidróxido sódico o potásico, en
un disolvente como un alcohol inferior o en agua y evaporación
25 del disolvente o por reacción del compuesto libre, por ejemplo

412816



1 en solución etérea, v.g. en p-dioxano o éter dimetílico de di-
etilenglicol, con un hidruro o amida de metal alcalino y sepa-
rando el disolvente. Pueden obtenerse monosales o polisales.

5 Los nuevos productos de esta invención son efica-
ces inhibidores de la xantina oxidasa, reduciendo la concentra-
ción de ácido úrico en la sangre y en la orina y aumentando la
excreción de hipoxantina y xantina. Por lo tanto, los productos
son útiles en el tratamiento y manejo de la gota, preferiblemen-
te por administración oral de unos 100 a 800 mg diarios en do-
sis divididas, según prescripción facultativa.

10 Para preparar los productos de la Tabla I se em-
plean los siguientes métodos.

METODO A

15 Una mezcla de 0,02 moles del derivado de ortanilami-
da y 0,022 moles del cloruro de ácido heterocíclico en 75 ml de
dioxano y otro disolvente orgánico inerte se calienta bajo con-
diciones de reflujo durante unas 24 horas. Se enfría la mezcla,
se recoge el sólido, se lava con éter frío y se disuelve en una
mezcla de 75 ml de etanol y 75 ml de hidróxido amónico concen-
20 trado. La solución se calienta a reflujo durante 3 horas y des-
pués se concentra a sequedad en vacío, se suspende el residuo en
100 ml de agua y el producto se precipita por acidulación con
ácido clorhídrico. El producto se purifica por recristalización
de una mezcla de dimetilformamida y agua.

25

412816



1

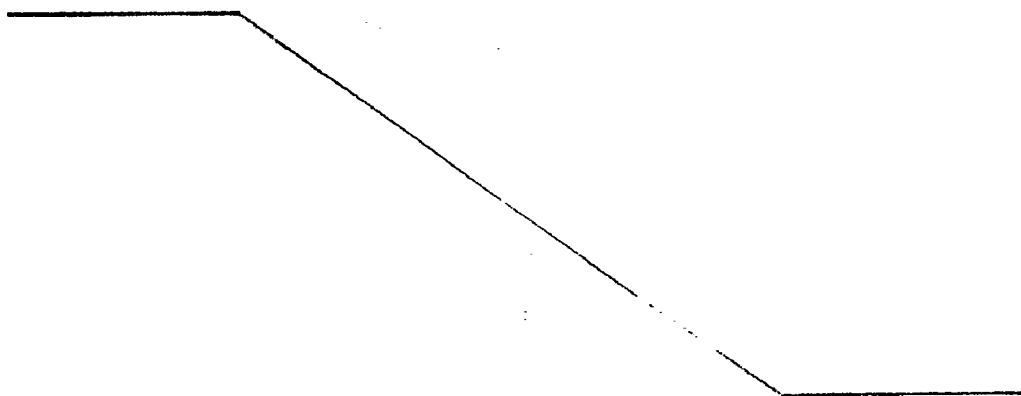
METODO B

Se calienta una mezcla íntima de 0,01 moles del derivado de ortanilamida y 0,01 moles del ácido carboxílico heterocíclico con 20 ml de oxiclорuro de fósforo, durante 15 minutos a 50°C y durante 45 minutos más en un baño de vapor. Se enfría la solución y se vierte sobre hielo. Se separa el producto y después se calienta en un baño de vapor en una mezcla de 50 ml de etanol y 50 ml de hidróxido amónico concentrado, durante 2 horas. Después de concentrar a vacío, el residuo se trata con 50 ml de agua y el producto se separa por acidulación con ácido clorhídrico.

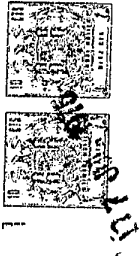
Los productos de la Tabla I se preparan por el procedimiento del Método A o del Método B como se indica en la tabla, empleando la ortanilamida y el ácido carboxílico heterocíclico o el haluro de ácido que contienen los sustituyentes indicados en la tabla. Los sustituyentes X, R, R¹ y R² de los materiales de partida aparecen inalterados en el producto final I.

20

25

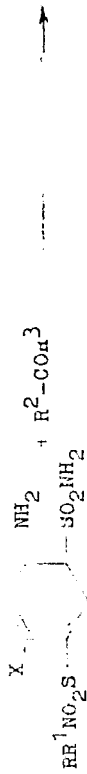


412816



412816

TABLA I



Ej. num.	X	R	R ¹	R ²	R ³	p.f. °C	Método de síntesis
1	Cl	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	pirazinilo	Cl	259-60	A
2	Cl	H	H	pirazinilo	Cl	>360	A
3	Cl	H	H	2-metilpirazin-5-ilo	Cl	>360	B
4	Cl	H	H	piridazin-4-ilo	OH	>360	B
5	CF ₃	H	H	piridazin-4-ilo	OH	>360	B
6	CH ₃	H	H	3-Cl-piridazin-6-ilo	OH	>350	B
7	Cl	H	H	6-Cl-3-OH-piridazin-4-ilo	OH	350	B
8	Cl	H	H	pirimidin-4-ilo	OH	>360	B
9	CF ₃	H	H	pirimidin-4-ilo	OH	325-27	B
10	Cl	H	H	pirimidin-2-ilo	OH	>360	B
11	CH ₃	H	H	pirimidin-4-ilo	OH	>360	B
12	Cl	H	H	2,6-(OH) ₂ -pirimidin-4-ilo	OH	>350	A

1

5

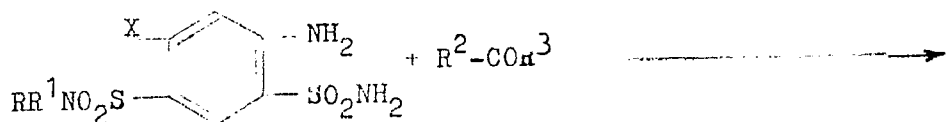
15

20

25

412816

TABLA I



1

5

10

15

20

25

Ej. núm.	X	R	R ¹	R ²	R ³
1	Cl	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	pirazinilo	Cl
2	Cl	H	H	pirazinilo	Cl
3	Cl	H	H	2-metilpirazin-5-ilo	Cl
4	Cl	H	H	piridazin-4-ilo	OH
5	CF ₃	H	H	piridazin-4-ilo	OH
6	CH ₃	H	H	3-Cl-piridazin-6-ilo	OH
7	Cl	H	H	6-Cl-3-OH-piridazin-4-ilo	OH
8	Cl	H	H	pirimidin-4-ilo	OH
9	CF ₃	H	H	pirimidin-4-ilo	OH
10	Cl	H	H	pirimidin-2-ilo	OH
11	CH ₃	H	H	pirimidin-4-ilo	OH
12	Cl	H	H	2,6-(OH) ₂ -pirimidin-4-ilo	OH

2816



127816

TABLA I

412816

R²-CO_R³ →

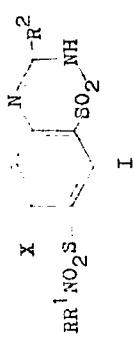
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>p.f. °C</u>	<u>Método de síntesis</u>
pirazinilo	Cl	259-60	A
pirazinilo	Cl	>360	A
2-metilpirazin-5-ilo	Cl	>360	B
piridazin-4-ilo	OH	>360	B
piridazin-4-ilo	OH	>360	B
3-Cl-piridazin-6-ilo	OH	>350	B
6-Cl-3-OH-piridazin-4-ilo	OH	350	B
pirimidin-4-ilo	OH	>360	B
pirimidin-4-ilo	OH	325-27	B
pirimidin-2-ilo	OH	>360	B
pirimidin-4-ilo	OH	>360	B
2,6-(OH) ₂ -pirimidin-4-ilo	OH	>350	A



412816

TABLA I (continuación)

412816



Ej. num.	Fórmula	Análisis					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
1	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₄ S ₂	44,59	4,40	15,29	44,86	4,36	15,06
2	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₄ S ₂	35,34	2,16	18,74	35,19	2,15	18,79
3	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₅ O ₄ S ₂	37,16	2,60	18,06	37,59	2,71	17,83
4	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₄ S ₂	35,34	2,16	18,74	35,22	2,49	19,03
5	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₅ O ₄ S ₂	35,38	1,98	17,19	35,51	2,17	16,89
6	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₅ O ₄ S ₂	37,16	2,60	18,06	36,68	2,66	17,70
7	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₅ O ₄ S ₂	31,14	1,66	16,51	30,67	1,71	16,17
8	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₄ S ₂	35,34	2,16	18,74	35,68	2,32	18,61
9	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₅ O ₄ S ₂	35,38	1,98	17,19	35,54	2,02	17,24
10	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₄ S ₂	35,34	2,16	18,74	35,54	2,13	18,54
11	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	40,78	3,14	19,82	40,65	3,27	19,45
12	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₄ S ₂	32,56	1,99	17,26	33,18	1,92	17,29

1

5

10

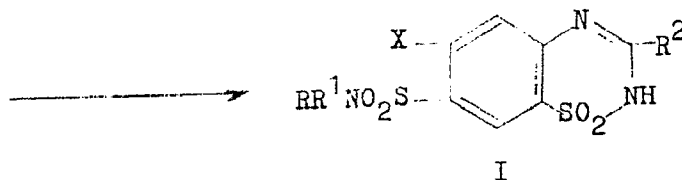
15

20

25

412816

TABLA I (continuación)



1

5

10

15

20

Ej. núm.	Fórmula	Calculado			Anál
		C	H	N	
1	$C_{17}H_{20}ClN_5O_4S_2$	44,59	4,40	15,29	
2	$C_{11}H_8ClN_5O_4S_2$	35,34	2,16	18,74	
3	$C_{12}H_{10}ClN_5O_4S_2$	37,16	2,60	18,06	
4	$C_{11}H_8ClN_5O_4S_2$	35,34	2,16	18,74	
5	$C_{12}H_8F_3N_5O_4S_2$	35,38	1,98	17,19	
6	$C_{12}H_{10}ClN_5O_4S_2$	37,16	2,60	18,06	
7	$C_{11}H_7Cl_2N_5O_5S_2$	31,14	1,66	16,51	
8	$C_{11}H_8ClN_5O_4S_2$	35,34	2,16	18,74	
9	$C_{12}H_8F_3N_5O_4S_2$	35,38	1,98	17,19	
10	$C_{11}H_8ClN_5O_4S_2$	35,34	2,16	18,74	
11	$C_{12}H_{11}N_5O_4S_2$	40,78	3,14	19,82	
12	$C_{11}H_8ClN_5O_6S_2$	32,56	1,99	17,26	

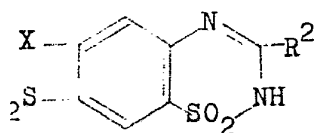
25

816



TABLA I (continuación)

412816



I

Análisis

Calculado			Encontrado		
C	H	N	C	H	N
44,59	4,40	15,29	44,86	4,36	15,06
35,34	2,16	18,74	35,19	2,15	18,79
37,16	2,60	18,06	37,59	2,71	17,83
35,34	2,16	18,74	35,22	2,49	19,03
35,38	1,98	17,19	35,51	2,17	16,89
37,16	2,60	18,06	36,68	2,66	17,70
31,14	1,66	16,51	30,67	1,71	16,17
35,34	2,16	18,74	35,68	2,32	18,61
35,38	1,98	17,19	35,54	2,02	17,24
35,34	2,16	18,74	35,54	2,13	18,54
40,78	3,14	19,82	40,65	3,27	19,45
32,56	1,99	17,26	33,18	1,92	17,29

412816



1

EJEMPLO 13

1,1-Dióxido de 6-metil-3-(piridazin-3-il)-7-sulfamoil-1,2,4-
benzotiadiazina

5 Una solución de 1,2 g (0,003 moles) de 1,1-dióxido
de 6-metil-3-(3'-cloro-6'-piridazinil)-7-sulfamoil-1,2,4-benzo-
tiadiazina (preparado como se describe en el Ejemplo 6) en 15 ml
de solución de hidróxido sódico al 10 % y 5 ml de etanol se sa-
cude en atmósfera de hidrógeno en un aparato Parr, en presen-
cia de 200 mg de catalizador de paladio al 5 % en carbón, has-
10 ta que se consume la cantidad calculada de hidrógeno. Se fil-
tra la solución y el filtrado se acidula. Cuando el producto se
recristaliza de dimetilformamida-agua, funde a 330-335°C.

Análisis para $C_{12}H_{11}N_5O_4S_2$:

Cálculado : C, 40,78; H, 3,14; N, 19,82

15

Encontrado: C, 40,74; H, 3,27; N, 19,49

Los métodos generales empleados para la prepara-
ción de los compuestos de 3,4-dihidrobenzotiadiazina están des-
critos en los siguientes métodos C-E.

METODO C

20

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución
de 0,01 moles del derivado de ortanilamida apropiado y 0,011 mo-
les del aldehído heterocíclico en 60 ml de agua, 2 ml de etanol
y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se filtra la mezcla
caliente y el producto se purifica por recristalización de una
25 mezcla de dimetilformamida y agua.



1

METODO D

Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de 0,005 moles del derivado de ortanilamida apropiado y 0,006 moles de aldehído heterocíclico en 22,5 ml de etanol y una solución de 90 mg de hidróxido sódico en 2,5 ml de agua, se enfría y filtra. El producto se precipita del filtrado por acidulación con ácido clorhídrico y después se purifica por recristalización de una mezcla de dimetilformamida y agua.

5

METODO E

10

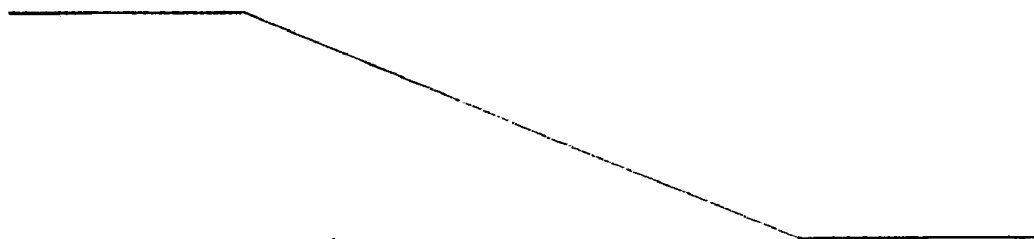
Se agita a la temperatura ambiente durante una hora una solución de 0,01 moles del derivado de ortanilamida apropiado y 0,02 moles del aldehído heterocíclico en 20 ml de etanol y 20 ml de ácido clorhídrico 6 N. El sólido resultante se recoge por filtración y se purifica por recristalización de una mezcla de dimetilformamida y agua.

15

Los sustituyentes unidos a la ortanilamida y al aldehído heterocíclico reaccionante, así como al producto final, estructura II, están identificados en la Tabla II junto con el punto de fusión y el análisis del producto final obtenido por el método de síntesis indicado.

20

25

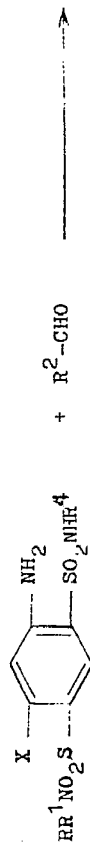


412816

412816

1

TABLA II



5

Ej. num.	X	R	R ¹	R ²	R ⁴	p.f. °C	Método de síntesis
14	Cl	H	H	2-metoxipirazin-5-ilo	H	270-71	C
15	Cl	H	H	pirazinilo	H	228-29	C
16	Cl	H	H	2-metoxipirazin-5-ilo	CH ₃	233-35	C
17	Cl	H	H	2-HO-pirazin-5-ilo	H	>360	C
18	Cl	H	H	2-etoxipirazin-5-ilo	H	231-33	D
19	Cl	H	H	2-propoxipirazin-5-ilo	CH ₃	234-37	E
20	Cl	H	H	2-HO-pirazin-5-ilo	CH ₃	274-76	E
21	Cl	H	H	2-etoxipirazin-5-ilo	CH ₃	178-80	E
22	Cl	H	H	2-metilpirazin-5-ilo	CH ₃	247-48	E
23	Cl	H	H	2-pentiloxipirazin-5-ilo	CH ₃	215-17	E

10

15

20

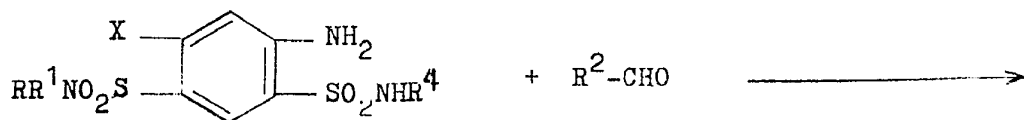
25

412816

1

TABLA II

5



10

15

<u>Ej. num.</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
14	Cl	H	H	2-metoxipirazin-5-ilo
15	Cl	H	H	pirazinilo
16	Cl	H	H	2-metoxipirazin-5-ilo
17	Cl	H	H	2-HO-pirazin-5-ilo
18	Cl	H	H	2-etoxipirazin-5-ilo
19	Cl	H	H	2-propoxipirazin-5-ilo
20	Cl	H	H	2-HO-pirazin-5-ilo
21	Cl	H	H	2-etoxipirazin-5-ilo
22	Cl	H	H	2-metilpirazin-5-ilo
23	Cl	H	H	2-pentiloxipirazin-5-ilo

20

25

412816

TABLA II



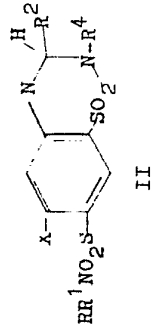
R^2	R^4	p.f. °C	Método de síntesis
2-metoxipirazin-5-ilo	H	270-71	C
pirazinilo	H	228-29	C
2-metoxipirazin-5-ilo	CH ₃	233-35	C
2-HO-pirazin-5-ilo	H	>360	C
2-etoxipirazin-5-ilo	H	231-33	D
2-propoxipirazin-5-ilo	CH ₃	234-37	E
2-HO-pirazin-5-ilo	CH ₃	274-76	E
2-etoxipirazin-5-ilo	CH ₃	178-80	E
2-metilpirazin-5-ilo	CH ₃	247-48	E
2-pentiloxipirazin-5-ilo	CH ₃	215-17	E

41391

412816

1

TABLA II (continuación)



5

Ej. núm.	Fórmula	Análisis					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
14	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O ₅ S ₂	35,51	2,98	17,26	35,88	3,03	17,16
15	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅ O ₄ S ₂	35,15	2,68	18,64	34,92	2,69	18,67
16	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₅ O ₅ S ₂	37,19	3,36	16,68	37,41	3,36	16,71
17	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅ O ₅ S ₂	33,72	2,57	17,88	33,94	2,87	17,54
18	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₅ O ₅ S ₂	37,19	3,36	16,68	37,55	3,42	16,62
19	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₅ S ₂	40,22	4,05	15,64	40,44	4,06	15,65
20	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O ₅ S ₂	35,51	2,98	17,26	35,55	3,05	17,12
21	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₅ O ₅ S ₂	38,75	3,72	16,14	39,09	3,89	16,21
22	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₅ O ₄ S ₂	38,66	3,49	17,34	39,20	3,69	17,25
23	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₅ O ₅ S ₂	42,90	4,66	14,71	43,11	4,74	14,58

10

15

20

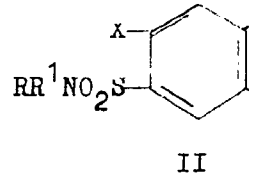
25

412916

1

TABLA II (continuación)

5



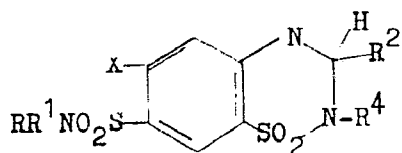
Ej. núm.	Fórmula	Calculado		
		C	H	
10	14	$C_{12}H_{12}ClN_5O_5S_2$	35,51	2,98
	15	$C_{11}H_{10}ClN_5O_4S_2$	35,15	2,68
	16	$C_{13}H_{14}ClN_5O_5S_2$	37,19	3,36
	17	$C_{11}H_{10}ClN_5O_5S_2$	33,72	2,57
	18	$C_{13}H_{14}ClN_5O_5S_2$	37,19	3,36
15	19	$C_{15}H_{18}ClN_5O_5S_2$	40,22	4,05
	20	$C_{12}H_{12}ClN_5O_5S_2$	35,51	2,98
	21	$C_{14}H_{16}ClN_5O_5S_2$	38,75	3,72
	22	$C_{13}H_{14}ClN_5O_4S_2$	38,66	3,49
	23	$C_{17}H_{22}ClN_5O_5S_2$	42,90	4,66

20

25

412816

TABLA II (continuación)



Análisis

Calculado			Encontrado		
C	H	N	C	H	N
35,51	2,98	17,26	35,88	3,03	17,16
35,15	2,68	18,64	34,92	2,69	18,67
37,19	3,36	16,68	37,41	3,36	16,71
33,72	2,57	17,88	33,94	2,87	17,54
37,19	3,36	16,68	37,55	3,42	16,62
40,22	4,05	15,64	40,44	4,06	15,65
35,51	2,98	17,26	35,55	3,05	17,12
38,75	3,72	16,14	39,09	3,89	16,21
38,66	3,49	17,34	39,20	3,69	17,25
42,90	4,66	14,71	43,11	4,74	14,58

412816



1

EJEMPLO 24

1,1-Dióxido de 6-cloro-2-metil-3-(pirimidin-4-il)-7-sulfamoil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina .

5

Este producto se prepara haciendo reaccionar 2-(N-metilsulfamoil)-4-sulfamoil-5-cloroanilina y 4-dietilacetal de pirimidinaldehido de acuerdo con el procedimiento del Método E.

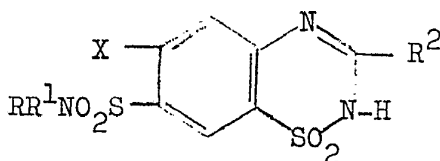
Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, declaramos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de benzotiadiazina de fórmula:

15



20

y sus sales farmacológicamente aceptables, donde R, y R¹ son grupos iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno y alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, X está seleccionado entre halógeno, especialmente cloro o bromo, -trifluormetilo y alquilo inferior conteniendo ventajosamente de 1 a 3 átomos de carbono y R² es una diazina unida a través de uno de sus átomos de carbono al núcleo de benzotiadiazina y opcionalmente monosustituída o disustituída -

25



412816



1 con grupos iguales o diferentes seleccionados entre alquilo
C₁₋₃, halógeno, ventajosamente cloro y bromo, e hidroxí, ca
racterizado porque consiste en hacer reaccionar una 2-sulfa
moil-4-(RR¹NO₂S)-5-X-anilina con un haluro de R²-ácido para
5 dar un 1,1-dióxido de 3-R²-6-X-7-(RR¹NO₂S)-1,2,4-benzotiadia
zina,

donde, en cada uno de los compuestos anteriores:

R es hidrógeno o alquilo inferior;

R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

10 R² es pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo opcionalmente
conteniendo uno o dos sustituyentes iguales o distintos,
seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, -
hidroxí, cloro o bromo; y

X es halógeno, alquilo inferior y trifluormetilo.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de se emplea un haluro de ácido pirazincarboxílico para dar
un producto donde R² es un sustituyente pirazinilo o alquil
(inferior) pirazinilo.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de se emplea un haluro de ácido piridazincarboxílico para -
dar un 1,1-dióxido de 2-R⁴-3-piridazinil-6-X-7-(RR¹NO₂S)-1,
2,4,-benzotiadiazina.

25 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de se hace reaccionar 2,4-disulfamoil-5-cloroanilina con un
haluro de ácido 4-piridazincarboxílico para dar 1,1-dióxido

412816



1 de 6-cloro-3-(piridazin-4-il)-7-sulfamoil-1,2,4-benzotia-
diazina.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, -
donde se hace reaccionar 2,4-disulfamoil-5-trifluormetila
nilina y un haluro de ácido 4-piridazincarboxílico para -
dar 1,1-dióxido de 6-trifluormetil-3-(piridazin-4-il)-7-
sulfamoil-1,2,4-benzotiadiazina.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, -
donde se empela un haluro de ácido pirimidincarboxílico pa
ra dar un 1,1-dióxido de 3-pirimidinil-6-X-7-(RR¹NO₂S)-1,
2,4-benzotiadiazina.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, --
donde se hace reaccionar 2,4-disulfamoil-5-cloroanilina y
un haluro de ácido 4-pirimidincarboxílico para dar 1,1-dió
xido de 6-cloro-7-sulfamoil-3-(pirimidin-4-il)-1,2,4-benzo
tiadiazina.

20 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de se hace reaccionar 2,4-disulfamoil-5-trifluormetilanili-
na con un haluro de ácido 4-pirimidincarboxílico para dar
1,1-dióxido de 6-trifluormetil-7-sulfamoil-3-(pirimidin-4-il)-
1,2,4-benzotiadiazina.

25 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de se hace reaccionar 2,4-disulfamoil-5-metilanilina con un
haluro de ácido 4-pirimidincarboxílico para dar 1,1-dióxido
de 6-metil-7-sulfamoil-3-(pirimidin-4-il)-1,2,4-benzotia-

412816



1 zina.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
5 DE BENZOTIADIAZINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
prepsente Memoria descriptiva que consta de dieciseis pá-
ginas mecanografiadas.

10

Madrid, 17 de Marzo de 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.
BU

15

20

25