



10	ES	11	NUMERO	16	AI
		21	439.593		
		12	FECHA DE PRESENTACION		
			21-7-75		

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.859

HOE 74/F 217

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 24 36 263.8		27-7-74		Rep. Fed. Al.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION		
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINA"		

71	SOLICITANTE (S)		
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		

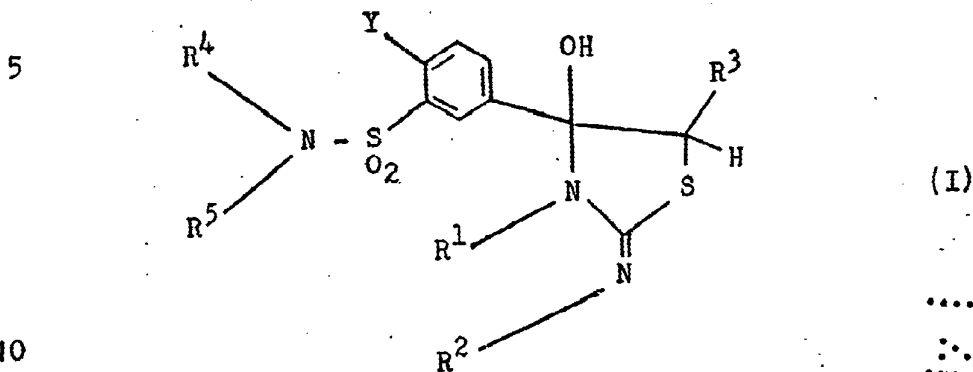
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		

75	INVENTOR (ES)		
	Dr. Hans-Jochen Lang y Dr. Roman Muschaweck		

73	TITULAR (ES)		

74	REPRESENTANTE		
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general I



en la que R¹ significa radicales alcoholo o alquenoilo de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono o grupos dialcoholilamino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo de N del grupo amino pueden formar un anillo heterocíclico saturado; R² significa un radical alcoholo, alquenoilo o alquinoilo de 1 a 8 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales fenilalcoholo de 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcohólica, que eventualmente están sustituidos en el anillo fenilo con halógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos

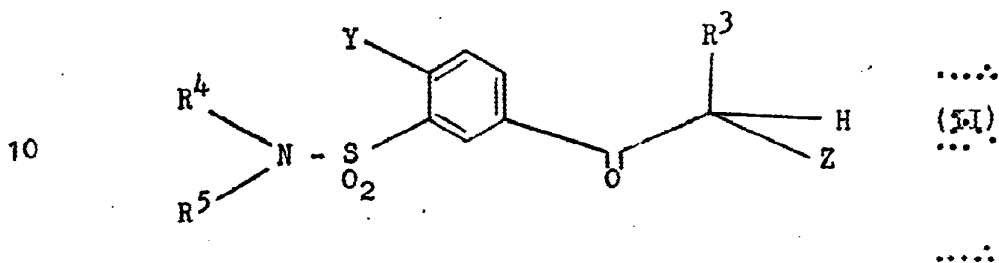
15

20

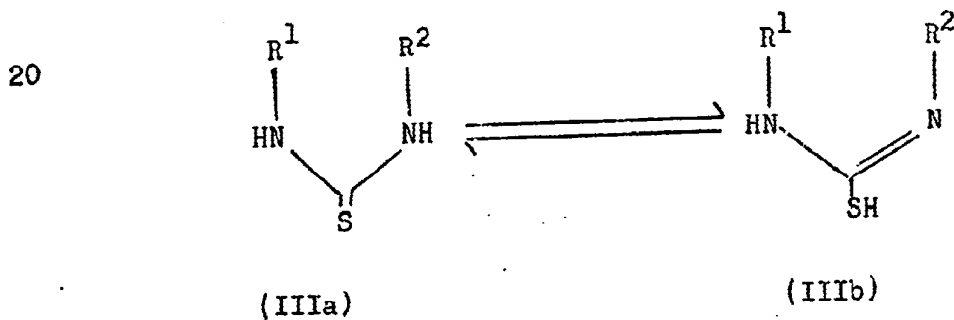
25

alcohilo de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales cicloalcohilo de 3 a 6 átomos de carbono o con radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, saturados o insaturados de 5 ó 6 miembros, o grupos dialcoholamino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo de N del grupo amino pueden formar un anillo heterocíclico saturado, y en donde R^1 y R^2 pueden representar también conjuntamente un grupo alcoholeno de 2 a 4 átomos de carbono; R^3 significa hidrógeno o alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono; R^4 y R^5 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, radicales alcoholo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente están sustituidos con alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcohilo o cicloalcoholalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilalcoholo de 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohólica, pudiendo estar sustituido el anillo fenilo eventualmente con halógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, insaturados, de 5 ó 6 miembros, pudiendo formar R^4 y R^5 también juntamente con el átomo de N un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado, eventualmente sustituido con metilo, en donde eventual-

mente un grupo CH₂ puede estar reemplazado por oxígeno;
 e Y significa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluoro-
 metilo; así como de sus sales por adición de ácido con
 ácidos farmacéuticamente compatibles; que está caracte-
 5 rizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmu-
 mula general II



15 en donde R³, R⁴, R⁵ e Y poseen los significados indica-
 dos, y Z representa halógeno o el radical de un éster
 activado de un ácido orgánico o inorgánico, con tioureas
 de la fórmula general III, que pueden presentarse en
 forma de las dos fórmulas IIIa y IIIb



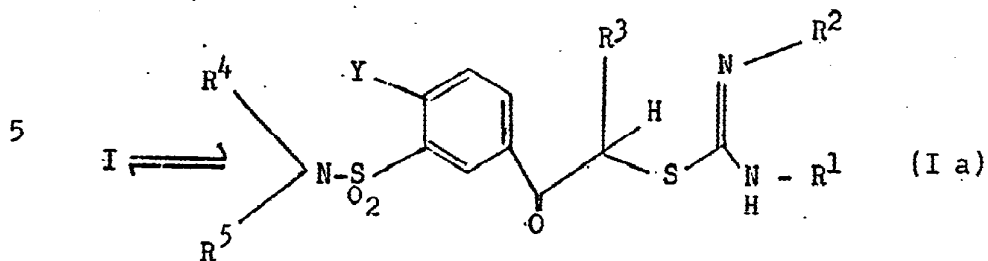
25 en donde R¹ y R² poseen los significados indicados;

y, eventualmente, los compuestos obtenidos de la fórmula general I en los cuales R^4 y/o R^5 significan hidrógeno, se transforman por alcoholación usual en compuestos, en los cuales R^4 y/o R^5 tienen uno de los otros significados arriba indicados, y/o los compuestos de la fórmula I se transforman con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido, o sales obtenidas de los compuestos de la fórmula general I se transforman con bases en los compuestos básicos libres de la fórmula I.

Como ácidos inorgánicos entran en consideración por ejemplo: hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico.

Como ácidos orgánicos se mencionarán, por ejemplo; ácido fórmico, ácido acético, ácido benzóico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido máleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido oxetansulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido metansulfónico, ácido para toluensulfónico, etc.

Los compuestos de fórmula I pueden presentarse también en sus formas tautómeras



.....

10 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento pueden presentarse además de ello en sus formas isómeras geométricas posibles.

Los radicales alcohilo o alquenilo en los sustituyentes R^1 hasta R^5 pueden ser tanto de cadena recta como de cadena ramificada.

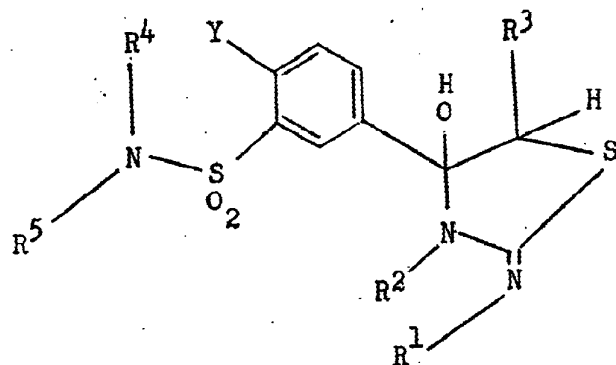
15

A través de la forma Ia tautómera de cadena abierta, los compuestos cíclicos de la fórmula I, en que son diferentes R^1 y R^2 , están en equilibrio con los compuestos isómeros de posición de la fórmula Ic y sus sales por adición de ácido

20

25

5



(I c)

.....

10

Cuál de los dos isómeros cíclicos I ó Ic o de sus sales por adición de ácido se presenten de manera preferente, dependerá en grado especial de la diferente ocupación de espacio de los sustituyentes R^1 ó R^2 , de modo tal que el sustituyente volumétricamente más pequeño se encuentra de modo preferible en posición 3 del sistema de anillo de tiazolidina. En los compuestos de acuerdo con el invento, por razones de simplicidad, sólo se indica una de las formas isómeras o tautómeras posibles de cada una de las correspondientes sustancias.

15

20

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo ventajosamente haciendo reaccionar los compuestos II con las tioureas III en una proporción molar de 1:1 hasta 1:1,5. Con mayores excesos de tiourea con respecto a la proporción equimolar no se logra en general ninguna ventaja digna de mención. La reacción se lleva a

25

cabo ventajosamente en un disolvente inerte tal como,
por ejemplo, en disolventes orgánicos polares, tales
como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, te-
trahidrofurano, acetonitrilo, nitrometano, dietilen-
5 glicoldimetiléter, etc. No obstante, se han manifesta-
do medios de reacción especialmente ventajosos ésteres
alcohólicos inferiores de ácido acético tales como
éster metílico de ácido acético y éster etílico de
ácido acético, alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos
10 de carbono, especialmente metanol, etanol, isopropanol,
así como dialcoholcetonas inferiores tales como, por
ejemplo, acetona, metil-etil-cetona, etc. Pueden utili-
lizarse también mezclas de los disolventes especificados,
así como también mezclas de los disolventes mencionados
15 por sí solos o con disolventes menos apropiados tales
como, por ejemplo, mezclas de metanol/benceno, de eta-
nol/tolueno, de metanol/dietiléter, de etanol/tetracloro-
ruro de carbono, de acetona/cloroformo, debiendo estar
presente en exceso convenientemente el disolvente más
20 polar. Los participantes de la reacción pueden presen-
tarse en tal caso suspendidos o disueltos en el disol-
vente en cuestión. En principio, los participantes
en la reacción pueden ser hechos reaccionar también
sin utilizarse ningún disolvente, especialmente cuan-
25 do la correspondiente tiourea dispone de un punto de

fusión lo más bajo que sea posible, pudiendo no obstante aparecer reacciones secundarias a causa del transcurso exotérmico de la reacción, de manera que esta variante del procedimiento no aporta ninguna ventaja con respecto al modo de trabajo con utilización de disolventes. La reacción transcurre de manera moderadamente exotérmica y puede llevarse a cabo entre 0 y 100°C, preferiblemente entre 10 y 70°C. Se manifestó como especialmente favorable un margen de temperaturas entre 20 y 55°C.

La duración de la reacción depende ampliamente de la temperatura de la reacción y se encuentra entre 2 minutos en márgenes de temperaturas más elevadas y 60 horas a temperaturas bajas. En el margen de temperaturas más favorable la duración de la reacción se encuentra en general entre 5 minutos y 40 horas.

En muchos casos los compuestos I se depositan en forma difícilmente soluble en el transcurso de la reacción en forma de sus sales por adición de ácido, pudiendo aumentarse el rendimiento al final de la reacción eventualmente por adición posterior de un agente precipitante apropiado. Como agente precipitante se utilizan, por ejemplo, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, ciclohexano, éter de petróleo, ligroína, tetracloruro de carbono y se manifiestan como

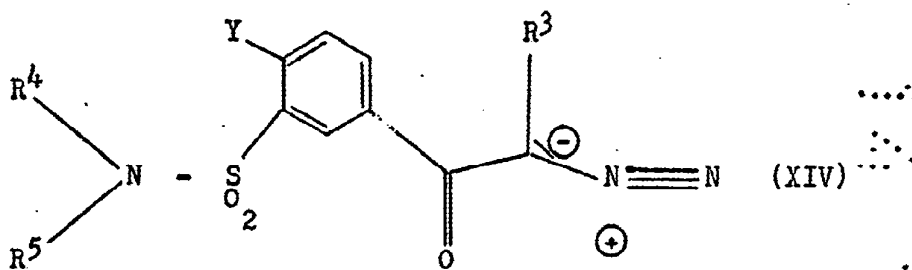
especialmente apropiados ésteres alcohólicos inferiores de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, tales como éster etílico de ácido acético y éster n-butílico de ácido acético, dialcoholéteres con 4 a 8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter y di-n-butiléter. Si después de llevarse a cabo la reacción se obtiene una solución, se precipitan convenientemente las sales de los compuestos I eventualmente después de previa concentración de la solución de reacción con uno de los agentes precipitantes mencionados, o ventajosamente se filtra la solución con el fin de eliminar impurezas heterogéneas, con agitación en uno de los agentes precipitantes especificados. Dado que la reacción de los compuestos II con las tioureas III transcurre de manera prácticamente cuantitativa en el caso de una realización óptima, los productos brutos obtenidos de los compuestos deseados son la mayor parte de las veces ya analíticamente puros.

Las tioureas III utilizadas consisten en su mayor parte en sustancias que están descritas en la bibliografía. Estas se preparan de manera conocida por reacción de aminas con isotiocianatos, sulfuro de carbono o tiofosgeno (véase Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", volumen 2, página 884, 4^a edi

ción, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1955).

En los compuestos de la fórmula II, en
calidad de radical de un éster activado Z entran en
consideración preferiblemente Cl, Br, I, -O-CO-C₆H₄-NO₂,
5 CH₃-SO₂-O-, C₂H₅-SO₂-O-, C₆H₅-SO₂-O, CH₃C₆H₄-SO₂-O-.
Pueden ser obtenidos de acuerdo con diversos métodos.

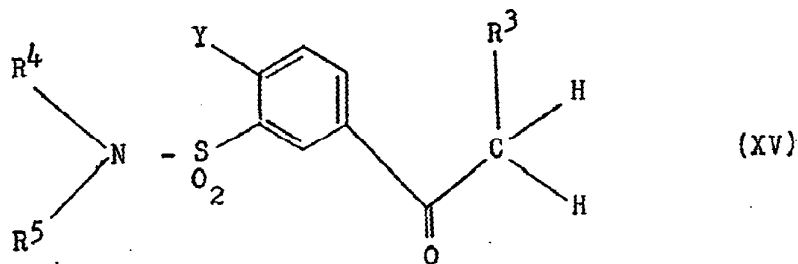
Así, las diazocetonas de la fórmula ge-
neral XIV



20 pueden ser transformadas con ácidos en las cetonas de la
fórmula II. Este procedimiento, así como un cierto número
de los compuestos II y XIV, son conocidos de la bibliografía
(véase patente suiza número 389.591 y patente belga
número 610.633), y los restantes compuestos de las fórmu-
las II y XIV pueden ser preparados y hechos reaccionar de
modo correspondiente.

25 Dado que los diazoalcanos son altamente
tóxicos, explosivos y difícilmente manipulables, los com-

puestos de la fórmula II, en donde R^3 , R^4 , R^5 e Y tienen los significados indicados y Z representa cloro o bromo, se preparan de la manera más ventajosa llevando a reacción compuestos de la fórmula general XV



con un agente de halogenación apropiado tal como, por ejemplo, con cloro o bromo elemental, cloruro de sulfuro, monoclorourea, bromuro de cobre divalente, bromo dioxano, N-bromosuccinimida, en condiciones conocidas de la bibliografía. Los compuestos XV cómodamente accesibles, en el caso en que Y represente cloro, R^3 represente hidrógeno, metilo y etilo y $R^4 = R^5$ representen hidrógeno, son conocidos de la bibliografía (E. Jucker, A. Lindenmann, E. Schenker, E. Flückinger y M. Theschler, Arzneimittel-Forsch. 13, 269 (1963)), y los restantes compuestos de la fórmula XV, necesarios para el procedimiento de acuerdo con el invento, son preparados o bien de una manera análoga, o, en el caso en que R^4 y R^5 en la fórmula XV representen hidrógeno, son transformados

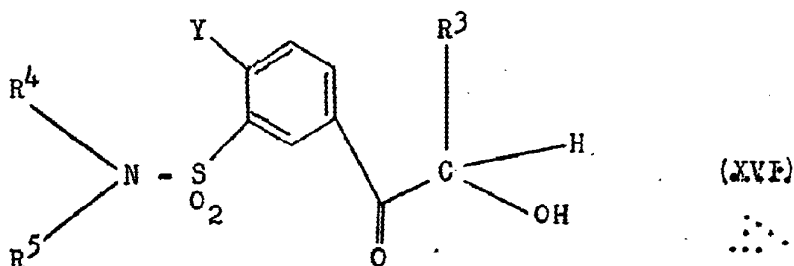
15

20

25

mados de modo usual por agentes de alcoholación en otros compuestos de la fórmula XV.

Finalmente, los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse llevando a reacción las α -hidroxicetonas de la fórmula general XVI, conocidas de la memoria de patente suiza 389.591.



15

.....

o compuestos adecuadamente sustituidos que pueden ser preparados de manera análoga, en condiciones conocidas de la bibliografía, con los derivados activados de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como cloruro de ácido metansulfónico, cloruro de ácido etansulfónico, cloruro de ácido bencenosulfónico, cloruro de ácido para-toluen sulfónico, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclorigo de fósforo o cloruro de para-nitrobenzoilo.

20

Las hidroxicetonas en que $R^4 = H$, R^3 y R^5 representan hidrógeno o alcohol inferior e Y representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo alcohol o

25

alcoxi inferiores, son conocidas de la bibliografía (véase patente suiza número 389.591).

Los compuestos de la fórmula I pueden ser hechos reaccionar de manera reversible, en un disolvente apropiado, con un ácido de la fórmula H-Z. En tal caso los compuestos I pueden ser incorporados en los ácidos puros a temperaturas entre 0 y 40°C, si éstos son líquidos o poseen un punto de fusión no esencialmente mayor de 40°C y si no dan lugar a ninguna reacción secundaria. No obstante, de manera ventajosa, se trabaja en un disolvente tal como, por ejemplo en agua, o en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo en dioxano, tetrahidrofurano, éteres, un éster alcohílico inferior de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, acetonitrilo, nitrometano, acetona, metil-etil-cetona, etc., manifestándose como especialmente apropiados alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, por cada mol de los compuestos I se utilizan 1-1,5 moles de los ácidos H-Z, pero se pueden utilizar también mayores cantidades de ácido. Convenientemente, se trabaja a temperaturas entre 0 y 40°C, preferiblemente entre 10 y 25°C. La reacción es moderadamente exotérmica.

Quando se trabaja en solución acuosa, tras añadirse ácidos H - Z se llega en general a la inmediata disolución de los compuestos I y sólo en ca

5 sos raros a la deposición de los compuestos por adición
de ácidos correspondientes. Convenientemente, se ais-
lan las sales de acuerdo con el invento, al obtenerse
una solución, mediante cuidadosa evaporación del agua,
preferiblemente mediante secado por congelación. Cuan-
do se trabaja en disolventes orgánicos, las sales por
adición de ácido se depositan en muchos casos de manera
difícilmente soluble tras añadir el correspondiente
ácido H-Z. Si se obtiene una solución, los compuestos
10 por adición de ácido, eventualmente tras previa con-
centración, se llevan a deposición con un agente preci-
pitante apropiado. Como agentes precipitantes son
apropiados los disolventes descritos para la misma
finalidad en el modo de procedimiento I.

15 Los productos por adición de ácido re-
sultan también junto con un grado de pureza muy eleva-
do, con mucha frecuencia en forma de aceites muy visco-
sos o de productos vítreos amorfos. Estos productos
amorfos pueden ser llevados a cristalización en muchos
20 casos, eventualmente calentando a 40 hasta 80°C, con
tratamiento con un disolvente orgánico. Como disolven-
tes favorecedores de la cristalización son apropiados
especialmente ésteres alcohólicos inferiores de ácido
acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción al-
25 cohólica, tales como éster metílico de ácido acético,

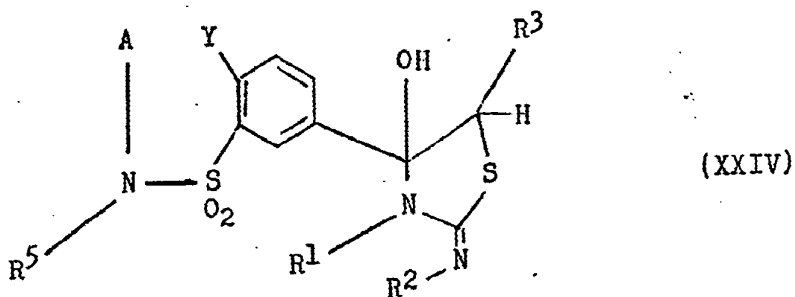
éster etílico de ácido acético, éster n-butílico de ácido acético, así como dialcoholcetomas inferiores, tales como acetona o metil-etil-cetona, dialcoholéteres inferiores, tales como dietiléter, diisopropiléter o di-n-butiléter, así como acetonitrilo, nitrometano y también en algunos casos incluso alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol.

Los productos por adición de ácido pueden ser desprotonizados en un disolvente apropiado por tratamiento con bases para formar los compuestos de la fórmula general I. Como bases entran en consideración, por ejemplo, soluciones de hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido de litio, sodio, potasio, calcio o bario, carbonatos o bicarbonatos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, amoníaco y aminas, tales como trietilamina, díciclohexilamina, piperidina, metil-díciclohexilamina.

Cuando se trabaja en medios acuosos, los compuestos básicos libres I se depositan en forma difícilmente soluble y pueden ser separados y aislados por filtración o extracción con un disolvente orgánico, preferiblemente con éster etílico de ácido acético. Como medios orgánicos de reacción son apropiados de modo especial alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de

carbono, preferiblemente metanol y etanol, pero pueden utilizarse también acetato de etilo, dietiléter, tetra hidrofurano, dioxano, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida y otros muchos más. La reacción para formar los compuestos I tiene lugar de una manera espontánea. La reacción se lleva a cabo entre -35 y 100°C, preferiblemente entre 0 y 25°C. Si se utiliza un disolvente orgánico miscible con agua, se precipitan por adición de agua las bases libres de la fórmula I, eventualmente tras haber concentrado previamente la mezcla de reacción. Cuando se utiliza un disolvente no miscible con agua, se trabaja ventajosamente lavando con agua la mezcla de reacción tras haberse efectuado dicha reacción, y evaporando el disolvente orgánico eventualmente después de previo secado.

Si se hace actuar por lo menos 1 mol de una base suficientemente fuerte sobre compuestos de la fórmula I, en donde R⁴ y/o R⁵ significan hidrógeno, se obtienen, con desprotonación del grupo sulfonamido, sales de la fórmula general XXIV



en donde A es el catión de un metal alcalino o alcalino-térreo y R¹ hasta R⁵ así como Y tienen los significados indicados.


5 Como bases pueden utilizarse hidróxidos de los metales alcalinos y alcalino-térreos, preferiblemente NaOH y KOH, alcoholatos de metales alcalinos y alcalino-térreos, preferiblemente NaOCH₃ y NaOC₂H₅, NaH, metilsulfonilmetida de sodio, etc.

10 Como disolvente se utiliza agua o disolventes orgánicos polares tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dietilenglicol-dimetiléter, acetonitrilo.

15 Especialmente las sales de potasio de la fórmula XXIV se caracterizan por su buena solubilidad en agua. Por adición de un mol de un ácido apropiado se recuperan los compuestos I de acuerdo con el invento, mostrándose ventajosas como ácidos especialmente sus sales de amonio.

20 Esta reacción reversible de ácido-base puede ser utilizada para la purificación de los compuestos I. Además de ello se pueden utilizar las sales XXIV, con el fin de preparar compuestos de la fórmula I adecuadamente modificados en el grupo sulfonamido mediante reacciones de alcoholación.

25 En el caso de reacciones de alcoholación

se trabaja en agua, pero preferiblemente en los disol-
ventes orgánicos polares mencionados, haciéndose reac-
cionar a temperaturas entre -20°C y + 50°C, preferible-
mente entre + 15°C y +35°C, a lo largo de un espacio
de tiempo de 5 a 72 horas. Para la reacción de alcohil-
lación se utilizan agentes de alcohilación usuales de
la fórmula general R⁴-X, en donde R⁴ posee los signifi-
cados indicados y X representa, por ejemplo, bromo, yodo,
cloro, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-OR⁴, -O-SO₂--CH₃.

Los más importantes compuestos de acuerdo con el invento son los de la fórmula general I, en los que los sustituyentes poseen los siguientes significados:

R¹ : metilo, etilo, alilo;

R² : metilo, etilo, alilo, metoxipropilo así como

R¹ y R², en común, alcoholeno;

R³, R⁴ y R⁵ : hidrógeno;

Y : cloro, bromo.

Además, como compuestos preferidos entran en consideración compuestos de la fórmula I, en donde los sustituyentes tienen los siguientes significados:

R¹ : propilo, isopropilo;

R² : propilo, butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, bencilo;

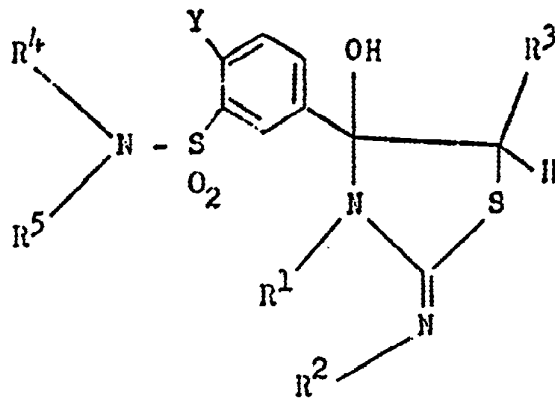
R³ y R⁴ : hidrógeno;

R⁵ : hidrógeno, alcoholo inferior, bencilo;

Y : cloro, bromo.

De acuerdo con el invento, aparte de los
 5 4-(3-sulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-oles descritos en
 los ejemplos de realización se pueden obtener por ejem-
 plo también los compuestos de la fórmula general I re-
 copilados en la siguiente tabla

10






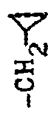


(I)

15



o sus productos por adición de ácido:

7-11-75

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3	C_2H_5	H	H	H	Cl
CH_3	$n-C_3H_7$	H	H	H	Cl
CH_3	$n-C_4H_9$	H	H	H	Cl
CH_3	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array} $	H	H	H	Cl
CH_3	$-(CH_2)_4-CH_3$	H	H	H	Cl
CH_3	$-(CH_2)_5-CH_3$	H	H	H	Cl
CH_3			H	H	Cl

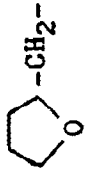
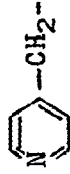
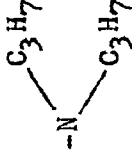
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl

681141

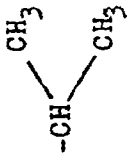



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl

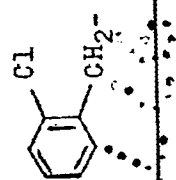
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl

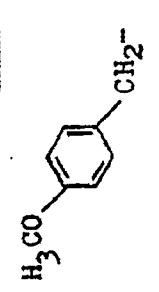
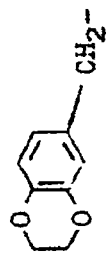


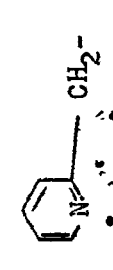
S I

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	Cl

2003




R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
H_5C_2-		H	H	H	Cl
H_5C_2-	$-(CH_2)_3-CH_3$	H	H	H	Cl
H_5C_2-	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	H	H	Cl
H_5C_2-		H	H	H	Cl
H_5C_2-		H	H	H	Cl
H_5C_2-		H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagup \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₃ C-CH=CH-CH ₂ -	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl



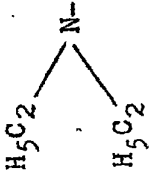
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ ⁻		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ ⁻		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ ⁻		H	H	H	Cl



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ -	$ \begin{array}{c} & & \text{N-} \\ & \diagup & \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} & & \text{H}_3\text{C} \end{array} $	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	CH ₃ -CO-NH-	H	H	H	Cl
H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	Cl
H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
H ₃ C-(CH ₂) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl

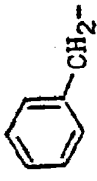

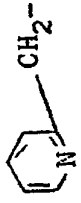
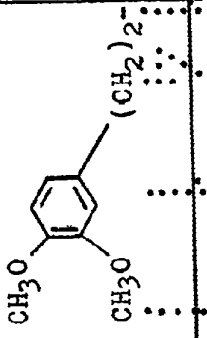
: : : : :
: : : : :
: : : : :
: : : : :

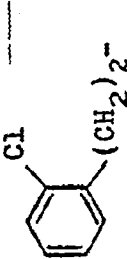


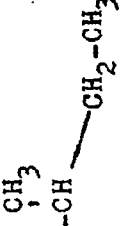


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C-C-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{H}_3\text{CO} \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl






R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH(CH ₃) ₃	H	H	H	Cl
(CH ₂) ₅ -CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Cl


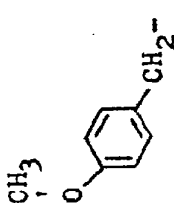
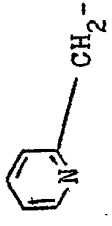

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ -		H	H	H	Cl



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H	H	H	Cl
C ₂ H ₅		H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2- \end{matrix}$	H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl



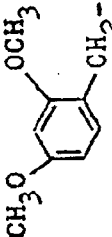
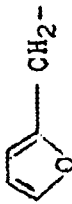
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
(CH ₃) ₂ N-	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
-N(C ₂ H ₅) ₂		H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
		H	H	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H	H	H	Cl
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}- \end{array}$		H	H	H	Cl
CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
(H ₃ C) ₂ N-		H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3 \end{array}$		H	H	H	Cl
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$		H	H	H	Cl
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$		H	H	H	Cl
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$		H	H	H	Cl


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₂ =CH-CH ₂ -	 -CH ₂ -	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H	Cl
H ₃ C-		-C ₂ H ₅	H	H	Cl
(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	Cl



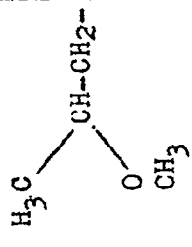
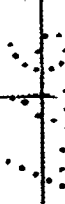
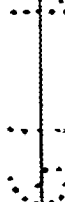
.....


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ -		-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₃ C-		-CH ₃	H	H	Cl
H ₃ C-	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-CH ₃	H	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₃ C-		-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₃ C-		-CH ₃	H	H	Cl







R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅ -	H	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H	Cl
-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
	-(CH ₂) ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₃	H	H	Cl
	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	-CH ₃	H	H	Cl





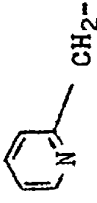

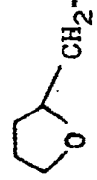

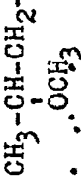

NOVA






R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-	CH_3-	H	$-CH_3$	H	Cl
CH_3-	CH_3-	C_2H_5	$-CH_3$	H	Cl
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H	$-CH_3$	H	Cl
CH_3	$-(CH_2)_5CH_3$	H	$-CH_3$	H	Cl
CH_3	$-CH_2-CH=CH_2$	H	$-(CH_2)_3-CH_3$	H	Cl
CH_3	CH_3	H	$-(CH_2)_5-CH_3$	H	Cl
$CH_2=CH-CH_2-$		$-CH_3$	$-C_2H_5$	H	Cl


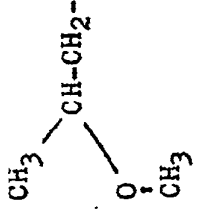


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Cl
CH ₃ -		H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
CH ₃ -		H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
CH ₃ -	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	H	Cl
		H	CH ₃ -	H	Cl

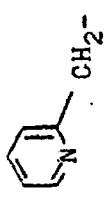
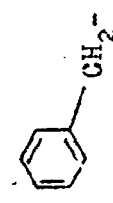

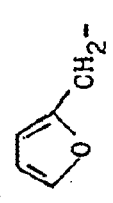
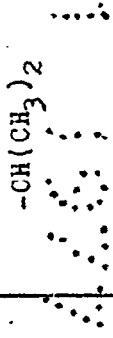
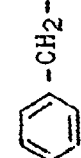
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
	-(CH ₂) ₃ -	H	-CH(CH ₃) ₂	H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	Et	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃	H ₃ C-CH-CH ₂ - OCH ₃	H	Cl
CH ₃ -	(H ₃ C) ₂ CH-	H	H ₃ C-CH-CH ₂ - OCH ₃	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H ₅ C ₂ O-(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₃ CO-(CH ₂) ₂ -	H	Cl


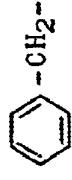


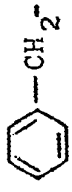
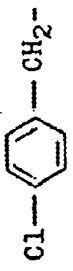
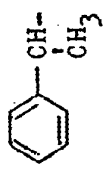
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
H_5C_2-	$H_3C-CH-CH_2-$ O-CH ₃	H_5C_2-	$H_3CO-(CH_2)_2-$	H	Cl
$H_2C=CH-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	H	$H_3C-O-(CH_2)_3-$	H	Cl
CH_3-		H	$H_3C-CH-CH_2$ OCH ₃	H	Cl
CH_3-		H	$H_5C_2-O-(CH_2)_2$	H	Cl
	$-(CH_2)_2-$	H	$H_3CO-(CH_2)_2-$	H	Cl
H_3C-	$-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl
H_3C-	 $-CH_2-CH=CH_2$	 H		H	Cl

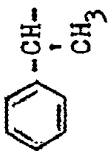
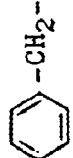
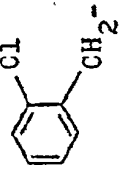
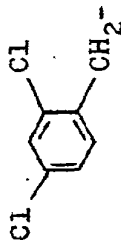
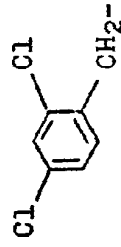
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
	-(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
H ₃ C	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₃ C-		CH ₃		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl

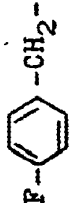
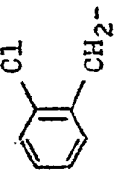

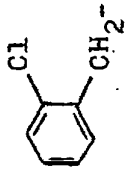
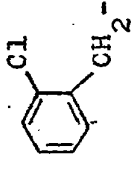
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₃ C-	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ -	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl


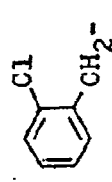
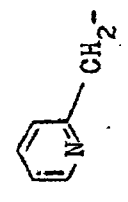
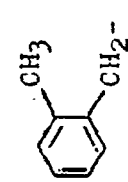
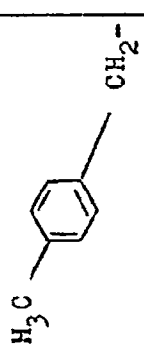
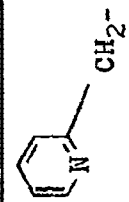
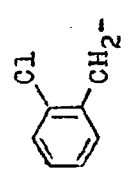
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
H ₅ C ₂ -		-C ₂ H ₅	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ =CH-CH- CH ₃	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ - 	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl

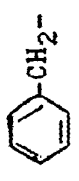
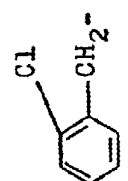
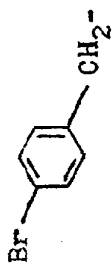
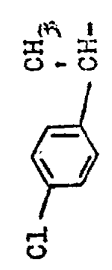
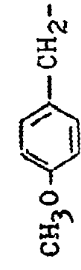
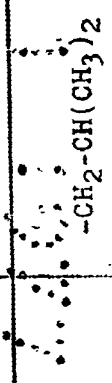
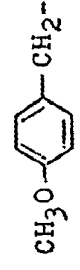
R1	R2	R3	R4	R5	Y
CH ₃ -	-CH ₃	H	(H ₃ C) ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	(H ₃ C) ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl

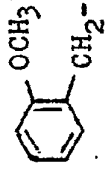
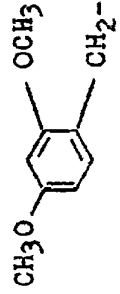
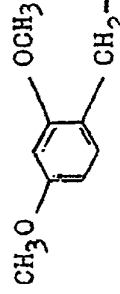

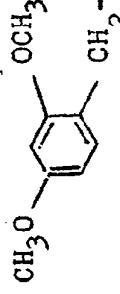
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
C_2H_5-	C_2H_5-	H		H	Cl
H_5C_2-	$-CH_2-CH=CH_2$	H		H	Cl
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl
H_5C_2-	H_5C_2-	H		H	Cl
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
H ₅ C ₂ -		H		H	Cl
H ₃ C-	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl

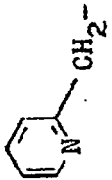
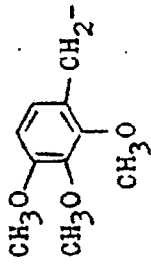
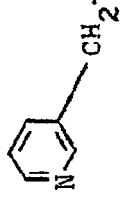
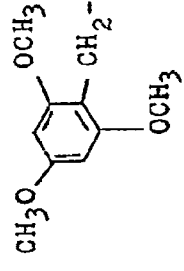
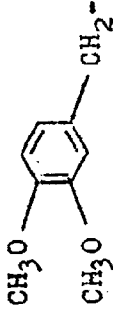

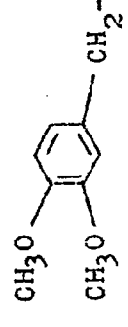
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₃ C-	-CH ₂ - 	H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₃ C-	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl

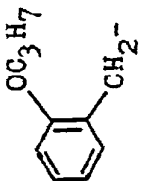
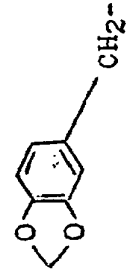

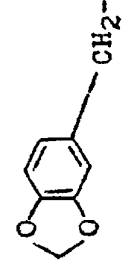
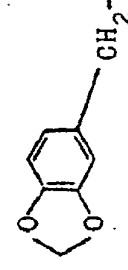
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₃ C-	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃		H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	 -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
	$-(CH_2)_2-$	H		H	Cl
CH ₃ -	$-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl



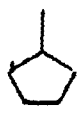

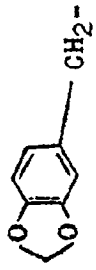

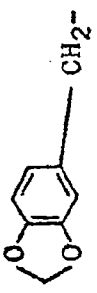

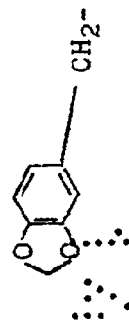
2000



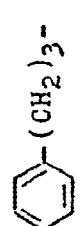
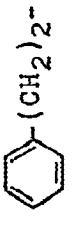



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅		H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl

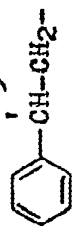
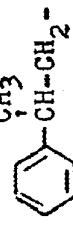


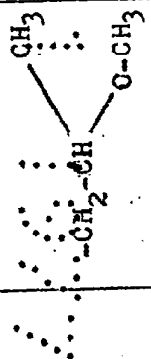
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
-(CH ₂) ₃ -		H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl

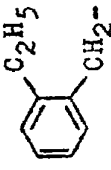
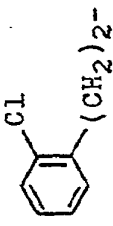
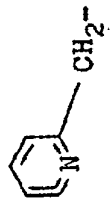
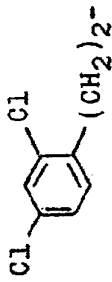
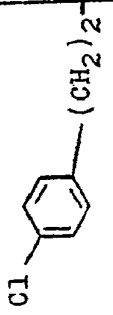
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl

2000

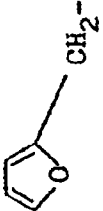
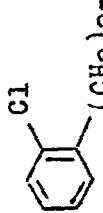
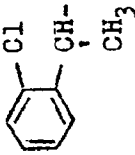
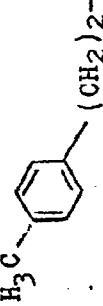
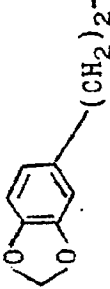
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl


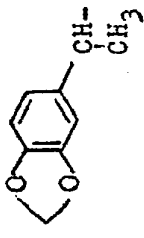


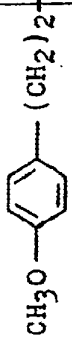
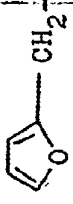
R1	R2	R3	R4	R5	Y
$-(CH_2)_3-$	H	H		H	Cl
CH ₃ -	$-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl
CH ₃ -	$-CH(CH_3)_2$	C ₂ H ₅		H	Cl
C ₂ H ₅ -	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl
CH ₃ -		CH ₃		H	Cl
CH ₃ -	$-N(C_2H_5)_2$	H		H	Cl



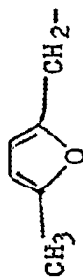
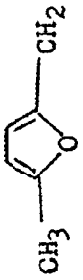
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		H	Cl
CH ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -	H	Cl









R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ ⁻	C ₂ H ₅ ⁻	H		H	Cl
CH ₃ ⁻	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃ ⁻		H	Cl
CH ₃ ⁻		H		H	Cl
C ₂ H ₅ ⁻	CH ₂ =CH-CH ₂	H		H	Cl


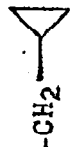






2001


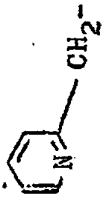



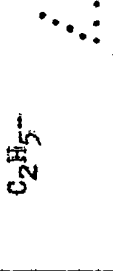
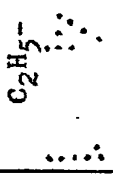
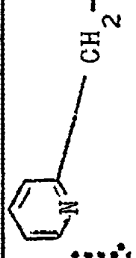
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃ -		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅		H	Cl


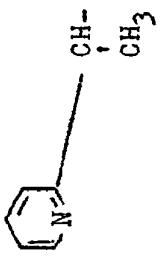
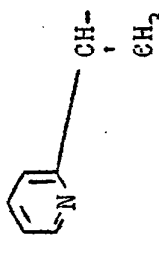


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H	Cl






R1	R2	R3	R4	R5	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃	H		H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	 -CH ₂ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃		H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	 -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃		CH ₃	 -CH ₂ -	H	Cl


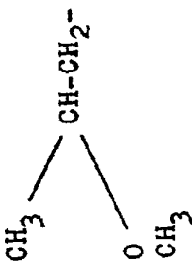



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		H	Cl

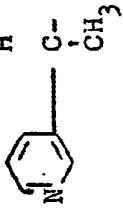


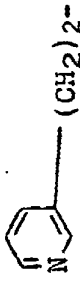



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -				H	Cl







R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl



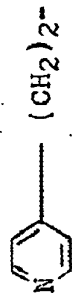





R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ -	 -CH ₂ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	H	 -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl

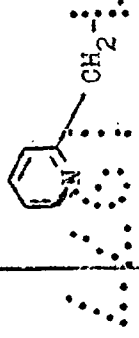
1001143



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		H	Cl


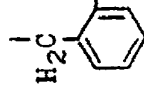


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		C ₂ H ₅		H	Cl
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl


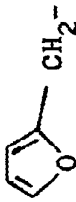


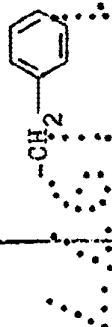
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
	$-(CH_2)_3-$	CH ₃		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -	$(CH_3)_2C=CH-CH_2$	CH ₃		H	Cl
CH ₃ -	$-CH(CH_3)_2$	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Cl





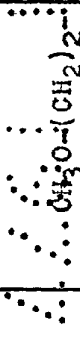

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H		H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	 -CH ₂ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	H		H	Cl

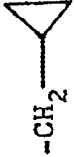


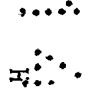
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	Cl
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	Cl
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	Cl
C ₂ H ₅		H	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -	Cl


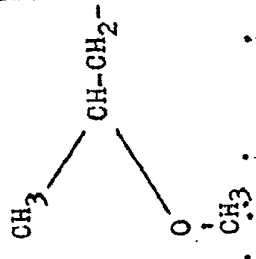
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-	CH_3-	C_2H_5	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	Cl
	$-(CH_2)_3-$	H		$-(CH_2)_5-$	Cl
CH_3-	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	$-(CH_2)-O-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)-O-(CH_2)_2-$	Cl
CH_3-	C_2H_5-	C_2H_5-	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	Cl
C_2H_5-		H	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	Cl
$CH_2=CH-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	H	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	Cl
C_2H_5-		$:H :$		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	Cl





R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		Cl
CH ₃	CH ₃	H	 -(CH ₂) ₂ -		Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	 -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	 H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl





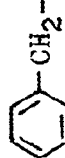
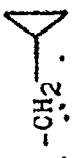
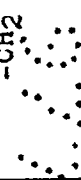
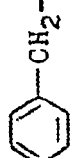
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl

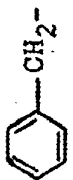
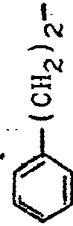
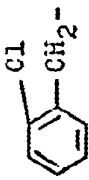
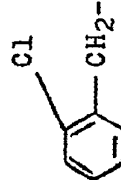

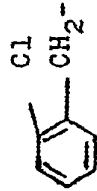
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	 -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	 H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl

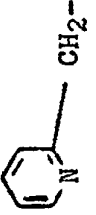
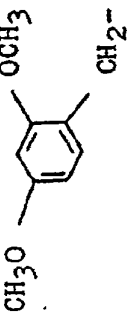
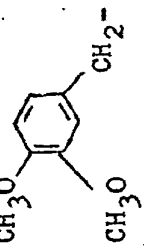

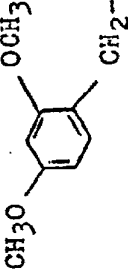

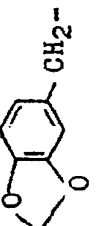
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \text{O} \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	Cl
CH ₃ -			CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	Cl





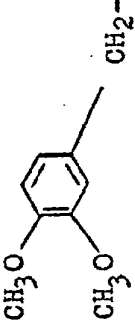

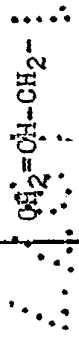


R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-	OH_2 	H	CH_3-	$-(CH_2)_3-CH_3$	Cl
CH_3	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	CH_3-	$-(CH_2)_3-CH_3$	Cl
$CH_2=CH-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	H	CH_3-	$-(CH_2)_3-CH_3$	Cl
CH_3-		H	CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	Cl







R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H	-CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₃	Cl
CH ₃ -	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$	H	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Cl
		-CH ₃	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₃	Cl
-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
CH ₃ -		$\begin{matrix} \text{H} \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix}$	CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -		H		CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	 	H		CH ₃	Cl




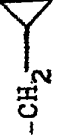

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H		$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Cl
C_2H_5^-	C_2H_5	H		CH_3	Cl
CH_3^-	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$	H		CH_3	Cl
CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H		CH_3	Cl
$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}$		H		CH_3	Cl



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H		CH ₃	Cl
(CH ₂) ₂		H		CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -		H		-CH ₂ -CH ₃	Cl
CH ₃		H		-CH ₃	Cl





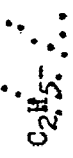
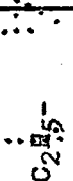

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H		CH ₃	Cl
CH ₃ -		H		(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		-CH ₃	Cl
CH ₃				-CH ₃	Cl



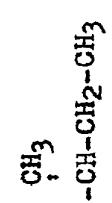
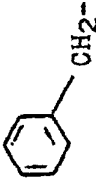
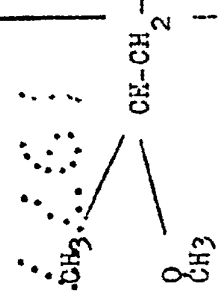
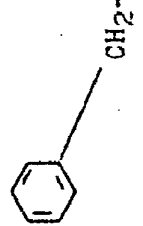
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-		H		$-(CH_2)_3CH_3$	Cl
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H		CH_3	Cl
C_2H_5-		H		CH_3	Cl
CH_3-	$CH_2=CH-CH_2-$	CH_3		CH_3	Cl

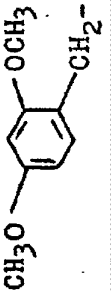
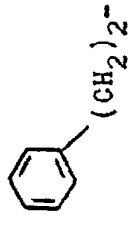

NOVA


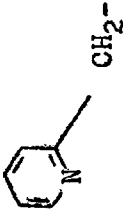
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -		H		(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	H	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	H	H	F



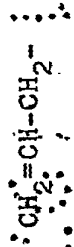
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₃	H	H	H	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H	H	F
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	F
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	F
C ₂ H ₅ -		CH ₃	H	H	F
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	F

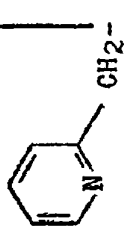
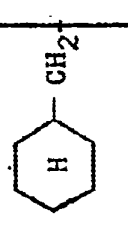
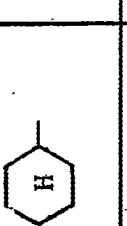
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H	H	H	F
CH ₃ -		H	H	H	F
C ₂ H ₅ -		H	H	H	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	F
			CH ₃ -	H	F

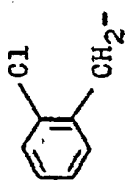

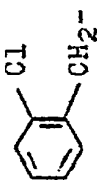
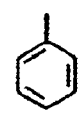
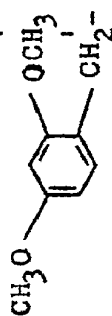
R1	R2	R3	R4	R5	Y
CH ₃ -		H	C ₄ H ₉ -	H	F
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	F
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	CH ₃ -	CH ₃ -	F
CH ₃ -		H		CH ₃ -	F
C ₂ H ₅ -		H		CH ₃ -	F




R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		CH ₂ -CH ₃ -	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		CH ₃ -	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₃	H		CH ₃ -	F
-CH ₃ -	-CH ₃ -	H	H	H	Br
CH ₃ -	CH ₃ -	-C ₂ H ₅	H	H	Br




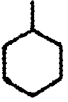

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H	Br
-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Br
-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Br
CH ₃ -		H	H	H	Br
C ₂ H ₅ -		H	H	H	Br
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	Br


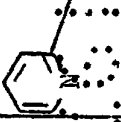
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
C_2H_5-	$-N(CH_3)_2$	H	H-	H	Br
C_2H_5-	$-CH_2-$ 	H	H	H	Br
CH_3-		H	H	H	Br
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H	CH_3-	H	Br
$CH_3-(CH_2)_3-$	$-CH_3-(CH_2)_3-$	H	CH_3-	H	Br
CH_3-	$CH_2=CH-CH_2-$ 	$\begin{matrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix}$	$CH_3-(CH_2)_4-$	H	Br


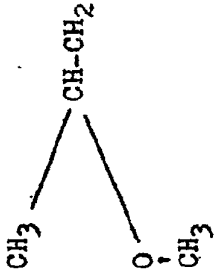

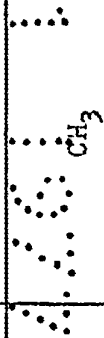
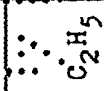
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	Br
CH ₃ -		CH ₃	C ₂ H ₅ -	H	Br
CH ₃ -		H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	Br
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(CH ₃) ₂ CH -	H	Br




R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Br
CH ₃ -		H		H	Br
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Br
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Br


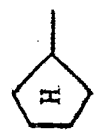

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃ -	Br
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Br
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Br
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Br
CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	H	H	CF ₃






R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CF ₃
-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	H	H	CF ₃
		CH ₃ -	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -		H	H	H	CF ₃
CH ₃ -		H	H	H	CF ₃
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H	CF ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	 -CH ₂ -	H	H	H	CF ₃




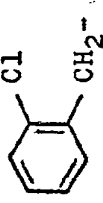
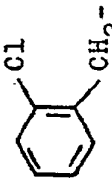
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		CH ₃	H	H	CF ₃
CH ₃ -		H	H	H	CF ₃
-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -		C ₂ H ₅	H	H	CF ₃
CH ₃ -			-CH ₃	H	CF ₃

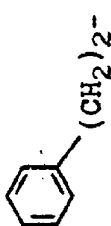
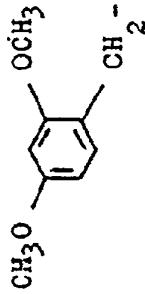

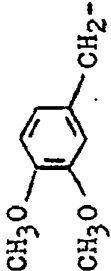

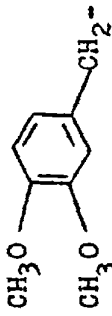
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	-C ₂ H ₅	H	CF ₃
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	CF ₃
CH ₃		H	-CH ₃	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CF
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	-CH(CH ₃) ₂	H	CF ₃



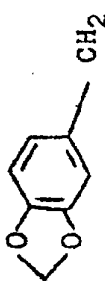
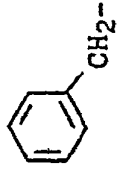
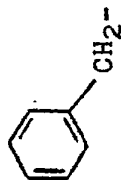
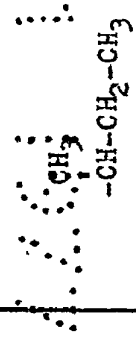
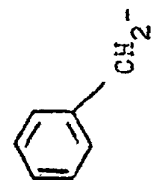
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	 -CH ₂ -	H	-CH(CH ₃) ₂	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-C ₂ H ₅	H	CF ₃
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	-C ₂ H ₅	H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -		H	CF ₃


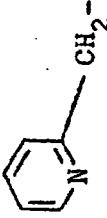

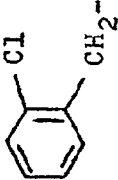
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃		H		CH ₃	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃		CF ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃

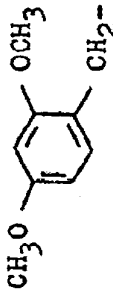

.....





R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -		C ₂ H ₅	CF ₃
CH ₃ -		H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CF ₃


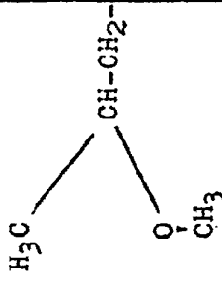

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
C_2H_5-	$-C_2H_5$	H		H	CF_3
CH_3-	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H		H	CF_3
C_2H_5-		H		H	CF_3
C_2H_5-		H		H	CF_3


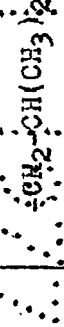
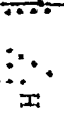

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₃	H		-CH ₃	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H		-(CH ₂) ₃ CH ₃	CF ₃
CH ₃ -	 -CH-CH ₂ -CH ₃	H		-CH(CH ₃) ₂	CF ₃



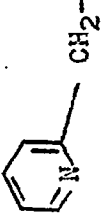

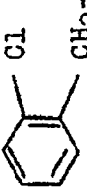
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
CH ₃ -		H	CH ₃ -	-CH ₃ -	CF ₃
CH ₃ -		CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
	-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
CH ₃ -		H		H	CF ₃


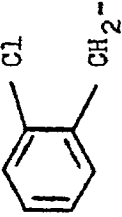
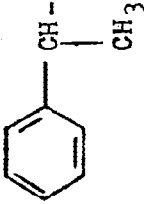

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₃	H	H	H	CH ₃
CH ₃ -	-CH ₃	C ₂ H ₅ -	H	H	CH ₃
CH ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H	H	H	CH ₃

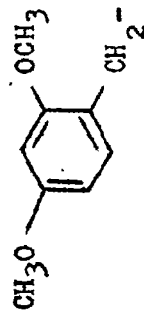
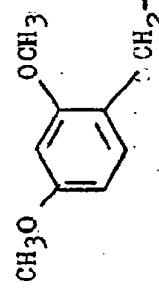
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-		H	H	H	CH_3
C_2H_5-	$CH_2=CH-CH_2-$	H	H	H	CH_3
	$-(CH_2)_3-$	H	H	H	OH_3
C_2H_5-		H	H	H	CH_3
CH_3-		H	H	H	CH_3
C_2H_5-		CH_3-	H	H	CH_3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -	H	H	CH ₃
CH ₃ -		H	H	H	CH ₃
CH ₃ -		CH ₃ -	H	H	CH ₃

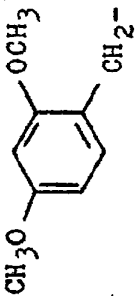

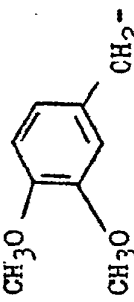
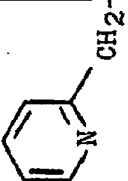
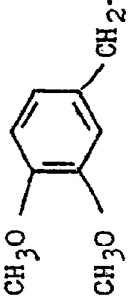
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-	CH_3-	C_2H_5-	$-C_2H_5$	H	CH_3
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H	$-(CH_2)_3-CH_3$	H	CH_3
C_2H_5-	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -HC-CH_2-CH_3 \end{array}$	H	$-CH_2-CH_2-CH_3$	H	CH_3
CH_3-		H	$-(CH_2)_3CH_3$	H	CH_3
CH_3-	$-CH(CH_3)_2$	H	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	CH_3
C_2H_5-				H	CH_3


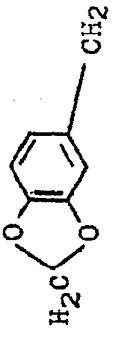

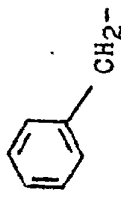
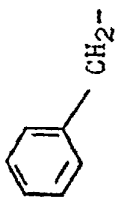
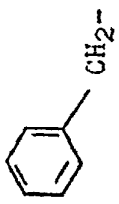
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-	$CH_2=CH-CH_2-$	CH_3-		H	CH_3
CH_3-	$-(CH(CH_3)_2)$	H		H	CH_3
C_2H_5-		H		H	CH_3
C_2H_5-	$CH_2=CH-CH_2-$	H		H	CH_3

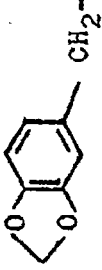

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H		H	CH ₃
-CH ₃ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H		H	CH ₃
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃




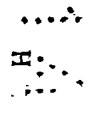
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3-	CH_3-	CH_3-		H	CH_3
CH_3-	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H		H	CH_3

2.6.1.1.1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CH ₃
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H		H	CH ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -		H	CH ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -		H		-CH ₃	CH ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃
CH ₃ -	-CH ₃ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -	CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃ 	H 	n-C ₃ H ₇ -	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	Br
CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	H	H	H	Cl
n-C ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₃ OCH ₃	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₃ C-CH ₂ H ₅	H	H	H	Cl

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Y
CH_3	$CH_2-CH-C_2H_5$ OCH_3	H	H	H	Cl
CH_3	$CH_2-CH-C_2H_5$ OCH_3	H	n-C ₃ H ₇	H	Cl
C_2H_5	$CH_2-CH-C_2H_5$ $O-C_2H_5$	H	H	H	Cl
CH_3	$CH_2-CH-C_2H_5$ $O-C_2H_5$	H	$CH_2-C_6H_5$	H	Cl
CH_3	$CH_2-CH-C_2H_5$ $O-C_2H_5$	H	H	H	Br

Los productos del procedimiento son valiosos medicamentos y se caracterizan por una actividad diurética y salurética muy buena.

5 En algunas memorias de patentes se informa acerca de un efecto anoréxico, estimulador del sistema nervioso central y diurético de derivados de 4-aril-1,3-tiazolidin-4-ol (véase DOS 1.938.674, patente de los Estados Unidos 3.671.534), tratándose de compuestos sin grupos sulfonamido junto al núcleo aromático, y cuyo efecto diurético depende en alto grado de una sustitución específica del anillo de tiazolidina. Por lo tanto, era sorprendente que los nuevos productos del procedimiento, independientemente de esta sustitución específica en el anillo, poseyesen debido a la introducción de un grupo sulfonamido en posición 3 del núcleo bencénico un efecto salidiurético muy intenso, que es claramente superior desde el punto de vista cualitativo así como desde el punto de vista cuantitativo, al de estos derivados de tiazolidina conocidos. Además de ello, se reprime ampliamente el componente de efecto anoréxico y estimulador del sistema nervioso central, menos deseable.

10

15

20

El efecto salidiurético de los nuevos productos del procedimiento fue determinado por vía oral en la rata en una dosis unitaria de 50 mg/kg.

25

En este caso superan a la actividad salidurética de preparados comerciales conocidos del grupo de la tiazida, tales como por ejemplo la Hidroclorotiazida y los de la Clorotalidona. Además de ello los nuevos productos del procedimiento se caracterizan por una duración del efecto que se mantiene durante largo tiempo, que corresponde aproximadamente a la de la Clorotalidona. Por lo tanto, los nuevos productos del procedimiento son apropiados especialmente para el tratamiento en seres humanos de estados hipertónicos, siendo combinados, del modo que hoy día es usual, eventualmente con un agente antihipertónico.

Como preparados terapéuticos de los nuevos compuestos entran en consideración sobre todo tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, así como también ampollas para la administración por vía parenteral. (i. v., s. c. e i. m.). Los productos del procedimiento están contenidos en estos preparados preferiblemente en forma de sus productos por adición de ácido. La dosis unitaria terapéutica se encuentra entre 5 y 500 mg, preferiblemente 10 a 100 mg por tableta.

Estos preparados pueden contener, especialmente en el tratamiento de la hipertensión sanguínea, aparte de las sustancias excipientes y materiales de carga usuales, además un agente antihipertensivo, tal

como por ejemplo reserpina, Hidralazina, Guanetidina,
 α -metildopa o Clonidina.

Además de ello son interesantes preparados
terapéuticos combinados con compuestos retenedores de
potasio, tales como antagonistas de la aldosterona, por
ejemplo espironolactona o pseudoantagonistas de la al-
dosterona, tales como Triamteren o Amilorid. Además de
ello entra en consideración la sustitución de K^+ en di-
ferentes formas de administración, por ejemplo grageas,
tabletas, tabletas efervescentes, zumos, etc.

En los siguientes ejemplos, los puntos de
fusión y de descomposición de los ejemplos de realiza-
ción no están corregidos. Los espectros de IR fueron
tomados en KBr, y los datos espectroscópicos de IR in-
dicados son tomados de espectros rutinarios y tampoco
fueron corregidos.

Ejemplo 1.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

4,7 g de 4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona son sus-
pendidos en 50 ml de éster etílico de ácido acético y
son mezclados con algunas gotas de una solución de 3,2
g de bromo hasta clara coloración de pardo de la mezcla.
Luego se calienta hasta virado de color a aproximadamente

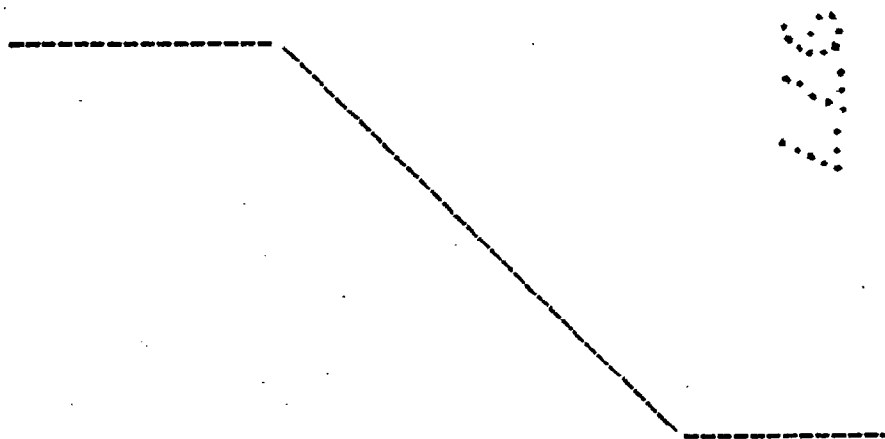
60-70°C (eventual adición de una gota de ácido bromhídrico al 48%), se enfría y se añade gota a gota con agitación a la temperatura ambiente la cantidad restante de la solución de bromo. Tras separar por destilación el disolvente se obtiene la 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoiacetofenona de punto de fusión 169°C (en n-butanol).

Ejemplo 2

El residuo es disuelto en 70 ml de acetona sin aislamiento adicional de la 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoiacetofenona y es mezclado con 2,1 g de 1,3-dimetiltiourea. Tras breve tiempo se separa en forma opaca el bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoiifenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol y cristaliza al calentar la mezcla de reacción a 40°C. Cristales incoloros, punto de fusión 218-219°C (con descomposición).

20

25



Ejemplo 3

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5

a) 20 g de 4'-cloro-3'-sulfamoil-diazoacetofenona son incorporados, con enfriamiento y agitación, en porciones, en una mezcla de 200 ml de dietilenglicol dimetiléter. Se precipita la 2,4'-dicloro-3'-sulfamoil acetofenona (punto de fusión 179°C) con 1 litro de hielo/agua.

5,3 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona son suspendidos en 35 ml de metanol y mezclados con 2,1 g de 1,3-dimetiltiourea. Se agita durante 30 minutos a 40°C, se enfría a 5°C y se separa por filtración el clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

b) 3 g de 4'-cloro-3'-sulfamoil-2-hidroxiacetofenona son puestos en ebullición en el refrigerante de reflujo durante 2 horas en 30 ml de cloruro de tionilo, y luego se separa por destilación el cloruro de tionilo. Se trata el residuo con 20 ml de metanol al 80% con enfriamiento (reacción vigorosa), se expulsa el disolvente bajo presión reducida y se lleva a reacción el residuo, sin aislamiento de la 2,4'-diclo

ro-3'-sulfamoil-acetofenona en 20 ml de acetona, con 1,7 g de 1,3-dimetiltiourea, análogamente al Ejemplo 3a).

5 El clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol se separa en forma de precipitado y es aislado por filtración.

10 c) 10 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son suspendidos en 50 ml de etanol y, con agitación y enfriamiento con hielo, se añade gota a gota rápidamente solución etnológica al 15% de ácido clorhídrico hasta reacción fuertemente ácida frente a papel indicador, no debiendo exceder de 30°C la temperatura de reacción. Después de clarificar durante breve tiempo la mezcla, se separa el clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol. Se agita 15 ulteriormente durante 10 minutos, se mezcla con 30 ml de acetato de etilo, se agita durante 15 minutos más a la temperatura ambiente y se separan por filtración los cristales. Cristales incoloros, punto de fusión: 210°C (con descomposición).

20 Ejemplo 4.

25

7-11-75

Para-toluensulfonato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5 1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-me-
til-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol, suspendidos en 10
ml de etanol, son mezclados en 1 g de ácido para-toluen
sulfónico. La solución transparente es vertida en 60 ml
de diisopropiléter y el aceite obtenido es llevado a
cristalización con dietiléter.

10 Producto incoloro, descomposición a partir
de los 94°C.

Ejemplo 5.

Metansulfonato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-me
til-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

15 1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-
-metil-2-metilimino-1,3-diazolidin-4-ol son hechos reac
cionar en 10 ml de etanol con 0,5 g de ácido metansulfó
nico, y los cristales incoloros son separados por fil-
tración tras agitar durante 3 horas.

20 Punto de fusión 168°C (con descomposición).

Ejemplo 6.

Amidosulfonato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

25 A partir de 4,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoil

fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol y 1,5 g de ácido amidosulfónico molido en 70 ml de metanol se obtiene, tras 1 hora a 50°C y subsiguiente agitación durante 10 horas a la temperatura ambiente, la sal deseada en forma de cristales incoloros de punto de fusión 171°C.

Ejemplo 7.

Formiato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

De modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 5, a partir de 1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol y 0,25 g de ácido fórmico, se obtiene el deseado formiato en forma de cristales incoloros de punto de fusión 154°C (con descomposición).

Ejemplo 8.

Lactato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son mezclados en 10 ml de etanol con 0,7 g de ácido láctico, son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas y precipitados con disopropiléter. Tras haber separado por decantación

el disolvente, se disuelve el aceite en agua y se le somete a secado por congelación. Sustancia sólida amorfa incolora, descomposición a partir de 120°C,

$\tilde{\nu}_{\text{C=N}} 1.630 \text{ cm}^{-1}$.

5

Ejemplo 9.

Maleato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

10

1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora en 10 ml de etanol con 0,7 g de ácido maleico, la sal deseada es precipitada con 50 ml de diisopropiléter y es llevada a cristalización bajo mezcla de nueva aportación de diisopropiléter/acetato de etilo. Cristales incoloros, punto de fusión 167°C (con descomposición).

15

Ejemplo 10.

20

Citrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar y tratados de modo análogo a la receta indicada en el Ejemplo 8 con 1 g de ácido cítrico molido.

25

Sustancia amorfa incolora, descomposición

a partir de 130°C $\tilde{\nu}$ C=N 1.620 cm⁻¹.

Ejemplo 11.

Salicilato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
5 -2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

1,5 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-
-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos
reaccionar y tratados de modo análogo a la receta in-
dicada en el Ejemplo 8 con 0,7 g de ácido salicílico.
10 Sustancia amorfa incolora, descomposición a partir de
131°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1.620 cm⁻¹.

Ejemplo 12.

Bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-sulfa
15 moilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

6,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamidil
acetofenona son mezclados en 40 ml de metanol con 2,2
g de 1,3-dietil-tiourea molida, son agitados durante
10 minutos a 40°C y durante 3 horas a la temperatura
20 ambiente y la sal es precipitada por adición de dietil
éter. Tras haber separado por decantación el disolven-
te, se lleva a cristalización el producto oleoso bajo
diisopropiléter caliente a 30-40°C.

Cristales incoloros, punto de fusión:

25 203°C (con descomposición).

Ejemplo 13.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoiifenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

5

a) 5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoiilaceto
fenona son hechos reaccionar análogamente a la receta
indicada en el Ejemplo 12, el producto final es preci-
pitado con dietiléter y llevado a cristalización bajo
éster etílico de ácido acético. Por disolución y nueva
precipitación (reprecipitación) en 1 parte de metanol
(carbón activo) y 3 partes de éster etílico de ácido
acético se obtienen cristales incoloros, punto de fu-
sión 177°C (con descomposición).

10

15

b) 17 g de bromhidrato de 3-etil-2-etil
imino-4-(4-cloro-3-sulfamoiifenil)-1,3-tiazolidin-4-ol
son suspendidos en 100 ml de metanol y son calentados
a ebullición durante breve tiempo tras haber añadido
10 ml de trietilamina. Se separa el disolvente por
destilación bajo presión reducida, se mezcla el resi-
duo con 150 ml de agua y se extrae con 200 ml de éster
etílico de ácido acético. Tras haber secado la fase
orgánica sobre sulfato de sodio, el disolvente es se-
parado por destilación bajo presión reducida. Se di-
suelve el residuo en 100 ml de acetona, se acidifica
con HCl etanólico al 15% y se lleva a cristalización

20

25

el precipitado oleoso del producto final bajo acetona caliente a 40°C.

Punto de fusión: 177°C (con descomposición).

Ejemplo 14.

5 Bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoiifenil)-5-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

10 4,6 g de 4'-cloro-3'-sulfamoiil-propiofenona son hechos reaccionar con 1 ml de bromo de manera correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 1a) y el disolvente es separado por destilación bajo presión reducida. La 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoiilpropiofenona que queda como residuo oleoso es disuelta en 50 ml de etanol sin operaciones de purificación adicionales, tras añadirse 2,6 g de 1,3-dietiltiourea se
15 agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se deja reposar durante la noche. El producto final es precipitado luego con éter, el disolvente es separado por decantación, el residuo oleoso es disuelto en agua y
20 sometido al secado por congelación.

Cuerpo sólido amorfo incoloro, descomposición a partir de 140°C, \checkmark $\nu_{C=N}$ 1.610 cm^{-1} .

Ejemplo 15.

Bromhidrato de 5-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 a) 6,1 g de 4'-cloro-3'-sulfamoil-butiro-
fenona son hechos reaccionar en 100 ml de éster etíli-
co de ácido acético con 3,85 g de bromo de manera co-
rrespondiente a la receta indicada en el Ejemplo 1a),
el disolvente es separado por destilación bajo presión
reducida y la 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoil-butiro-
fenona, que queda como residuo oleoso, es llevada a
10 cristalización bajo un poco de diisopropiléter.

Punto de fusión: 59°C.

15 b) 5,6 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfa-
moil-butirofenona y 1,7 g de 1,3-dimetiltiourea son
calentado a 40°C durante 10 minutos en 50 ml de metanol
y son agitados a la temperatura ambiente durante 2 ho-
ras más. Se precipita por adición de diisopropiléter
y el producto final que queda en forma oleosa es lleva-
do a cristalización bajo dietiléter.

20 Sustancia sólida incolora, descomposición
a partir de 98°C \checkmark C=N 1.620 cm⁻¹.

Ejemplo 16.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-propil-
-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

25 5,3 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilaceto

fenona y 3,2 g de 1,3-dipropiltiourea molida son calentados a 50°C durante 5 minutos en 45 ml de metanol y son agitados a la temperatura ambiente durante 30 minutos más. Tras haber vertido la mezcla de reacción en 120 ml de dietiléter se obtiene el producto final en forma de una masa muy viscosa, que cristaliza rápidamente al calentar suavemente bajo éter. Sustancia sólida incolora, punto de fusión 175°C (con descomposición).

Ejemplo 17.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

6,1 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoylacetofenona son calentados a 40°C durante 10 minutos con 2,4 g de 1-metil-3-isopropiltiourea en 50 ml de acetona, el aceite que se separa es triturado para la cristalización y la suspensión de cristales es agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora. Sustancia sólida incolora, punto de fusión 195°C (con descomposición).

Ejemplo 18.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

7 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son disueltos en 80 ml de agua caliente a 40°C y

tras añadirse a una mezcla de 60 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 100 ml de agua se agita durante 30 minutos a 40°C. Tras enfriar a la temperatura ambiente se extrae con 200 ml de dietiléter, se
5 seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 40 ml de diisopropiléter y el producto final es precipitado vertiendo en 200 ml de éter de petróleo agitado.

10 Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 110°C, \checkmark C=N 1.610 cm⁻¹.

Ejemplo 19.

15 Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

Una solución de 6 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol en 30 ml de éster etílico de ácido acético son acidificados añadiendo gota a gota ácido clorhídrico etanólico al
20 15%. Se tritura para la cristalización, se deja reposar a 0°C durante la noche y se separan los cristales por filtración.

Sustancia sólida incolora, punto de fusión 186°C (con descomposición).

Ejemplo 20.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-isopropil-2-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 5,2 g de 2,4'-dicloro-3-sulfamoilacetofeno
na son hechos reaccionar y tratados con 3,2 g de 1,3-diisopropiltiourea de manera análoga a la receta indicada en el Ejemplo 12. Sustancia sólida incolora, punto de fusión 191°C (con descomposición).

10 Ejemplo 21.

Bromhidrato de 3-n-butil-2-n-butilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

15 6,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona son hechos reaccionar con 3,8 g de 1,3-di-n-butiltiourea de acuerdo con la receta indicada en el Ejemplo 12, y el producto final es precipitado con diisopropiléter.

20 Sustancia sólida amorfa incolora, descomposición a partir de 100°C, $\tilde{\nu} \text{ C} = \text{N } 1.615 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 22.

Clorhidrato de 3-n-butil-2-n-butilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

25 5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofeno

na son hechos reaccionar con 3,8 g de 1,3-di-n-butiltio
urea de modo correspondiente a la receta indicada en el
Ejemplo 12, y el producto final es precipitado con diiso
propiléter.

5

Sustancia sólida, cristalina incolora, punto
de fusión 164°C (con descomposición).

Ejemplo 23.

10

Bromhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-
-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

15

6,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilace
tofenona y 2,92 g de 1-etil-3-isopropiltiourea son
calentados a 40°C durante 15 minutos en 40 ml de aceto
na, luego son agitados durante 3 horas más a la tempera
tura ambiente y los cristales son filtrados.

Sustancia sólida cristalina incolora, pun-
to de fusión: 188°C (con descomposición).

Ejemplo 24.

20

Clorhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-
-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

25

5,5 g de bromhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-
-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol
son disueltos en 30 ml de agua caliente y son añadidos
a una mezcla agitada a base de 50 ml de éster etílico

de ácido acético y 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica es separada, secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es separado por destilación bajo presión reducida. El 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol que queda en forma de aceite, se disuelve luego en 15 ml de etanol, se mezcla gota a gota, enfriando, con ácido clorhídrico etanólico al 15% y el producto final se precipita por adición de diisopropiléter.

Sustancia sólida cristalina incolora, punto de fusión 175°C (con descomposición).

Ejemplo 25.

Clorhidrato de 3-sec.-butil-2-sec-butylimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

5,3 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,8 g de 1,3-di-sec-butiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 16, la mezcla de reacción es vertida en una solución de 40 ml de dietiléter y 120 ml de éster etílico de ácido acético y el producto final cristalino incoloro es separado por filtración a la temperatura ambiente, tras agitar durante 4 horas.

Punto de fusión 186°C (con descomposición).

Ejemplo 26.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-isobutil-2-isobutilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5

5,3 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,8 g de 1,3-diisobutiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 16, y son tratados análogamente al Ejemplo 25. Producto final cristalino incoloro; punto de fusión: 176°C (con descomposición).

10

Ejemplo 27.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isobutilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

15

6,2 g de 4'-cloro-3'-sulfamoil-2-bromoacetofenona y 3,0 g de 1-isobutil-3-metiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 y el producto final incoloro es precipitado con 200 ml de dietiléter.

20

Descomposición a partir de 122°C. $\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{N}}$ = 1620 cm⁻¹.

Ejemplo 28.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isobutilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

25

8 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isobutilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son disueltos en 30 ml de agua y el producto final es precipitado vertiendo en 20 ml de solución saturada y agitada de carbonato de sodio.

Sustancia sólida amorfa incolora, $\tilde{\nu}$ C=N 1615 cm^{-1} .

Ejemplo 29.

Bromhidrato de 2-sec.-butilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 2,19 g de 1-sec.-butil-3-metiltiourea son hechos reaccionar análogamente a la receta indicada en el Ejemplo 28, y los cristales son separados por filtración.

Punto de fusión 163°C (con descomposición).

Ejemplo 30.

2-sec.-butilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

6 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-sec.-butilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 28.

Sustancia sólida incolora, descomposición a

partir de 99°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1610 cm⁻¹.

Ejemplo 31.

5 Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-n-hexil-
-2-n-hexilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona y 4,8 g de 1,3-di-n-hexiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12, el producto final es precipitado con dietiléter y el aceite remanente es tratado con ciclohexano.

10 Sustancia sólida amorfa incolora, descomposición a partir de 75°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1615 cm⁻¹.

Ejemplo 32.

15 Clorhidrato de 3-alil-2-alilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona y 2,5 g de 1,3-dialiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12, el producto final es precipitado con dietiléter y el aceite obtenido es llevado a cristalización bajo una mezcla de dietiléter éster etílico de ácido acético (1:1).

25 Sustancia sólida incolora, punto de fusión: 158°C (con descomposición).

Ejemplo 33.

Bromhidrato de 3-alil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-
-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 6,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilaceto
fenona y 3,16 g de 1-alil-3-isopropiltiourea son hechos
reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en
el Ejemplo 23 y el producto final cristalino incoloro es
separado por filtración.

Punto de fusión: 180°C (con descomposición).

10 Ejemplo 34.

Bromhidrato de 3-alil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ci
clopropilimino-2,3-tiazolidin-4-ol.

15 6,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilaceto
fenona y 3,1 g de 1-alil-3-ciclopropiltiourea son hechos
reaccionar y tratados de modo correspondiente a la rece-
ta indicada en el Ejemplo 12.

Sustancia sólida amorfa incolora, descom-
posición a partir de 90°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1.600 cm⁻¹.

Ejemplo 35.

20 3-alil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopropilimino-
-1,3-tiazolidin-4-ol.

6,2 g de bromhidrato de 3-alil-4-(4-cloro-
-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol
son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta
indicada en el Ejemplo 28.

25 Sustancia sólida cristalina incolora, punto

de fusión 140°C (con descomposición).

Ejemplo 36.

5 Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

10 4,15 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona son hechos reaccionar con 1,95 g de 1-ciclopropil-3-metiltiourea de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23, y el precipitado oleoso es llevado a cristalización bajo diisopropiléter. Sustancia sólida cristalina incolora, punto de fusión 204°C (con descomposición).

Ejemplo 37.

15 Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopentilmetilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

20 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona son hechos reaccionar con 2,6 g de 1-ciclopentilmetil-3-metiltiourea de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 y el producto final cristalino incoloro es separado por filtración.

Punto de fusión 189°C (con descomposición).

Ejemplo 38.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopentilmetilimino-3-
-metil-1,3-tiazolidin-4-ol

5 6 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopentilmetilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar con bicarbonato de sodio de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 2c).

Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 115°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1.615 cm⁻¹.

10 Ejemplo 39.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclohexil
imino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

15 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofeno na son hechos reaccionar con 2,6 g de 1-ciclohexil-3-metiltiourea de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 y el producto final cristalino incoloro es separado por filtración.

Punto de fusión: 178°C (con descomposición).

20 Ejemplo 40.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclohexilimino-3-metil-
-1,3-tiazolidin-4-ol.

25 6 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclohexilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son

hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 28.

Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 106°C $\tilde{\nu} C = N$ 1.610 cm^{-1} .

5

Ejemplo 41.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-ciclopropil-2-ciclopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

10

5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,1 g de 1,3-diciclopropiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12, y el precipitado cristalino incoloro del producto final es separado por filtración.

Punto de fusión 208°C (con descomposición).

15

Ejemplo 42.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-ciclohexil-2-ciclohexilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

20

5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona y 4,8 g de 1,3-diciclohexiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12, el producto final es precipitado con 200 ml de dietiléter y el aceite es llevado a cristalización bajo dietiléter tras haber separado por decantación el disolvente. Sustancia sólida cristalina incolora, punto de fusión 177°C (en acetonitrilo).

25

5 6,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofe
nona y 2,4 g de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol moli
do son hechos reaccionar de modo correspondiente a la re-
ceta indicada en el Ejemplo 12, la mezcla de reacción
es vertida en 400 ml de acetato de etilo y el precipi-
tado oleoso del producto final es llevado a cristali-
zación por calentamiento a 50-60°C.

Sustancia sólida cristalina incolora, punto
de fusión: 330-333°C. (a 210-220°C separación de agua).

10 Ejemplo 46.

Clorhidrato de 3-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-hidroxi-
-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina

15 5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofenona
y 2,4 g de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol molido
son hechos reaccionar de modo correspondiente a la re-
ceta indicada en el Ejemplo 12, la mezcla de reacción
es precipitada con 200 ml de dietiléter, el disolven-
te es separado por decantación y el producto final
20 oleoso es llevado a cristalización bajo éster acético
de ácido acético moderadamente caliente.

Sustancia sólida cristalina incolora, punto
de fusión 180°C (con descomposición).

25 Ejemplo 47.

Bromhidrato de 3-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-6,6-dimetil-
-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol

5 3,1 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofe
nona y 1,3 g de 4,4-dimetil-2-imidazolidintiona son he-
chos reaccionar en 15 ml de metanol de modo correspon-
diente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Se preci-
pita con 70 ml de dietiléter y el precipitado oleoso se
10 lleva a cristalización a 40 hasta 50°C bajo éster etí-
lico de ácido acético. Sustancia sólida cristalina in-
colora, punto de fusión: 164°C (con descomposición).

Ejemplo 48.

15 3-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-5H-
-tiazolo[3,2-b]quinazolina.

3 g de bromhidrato de 3-(4-cloro-3-sulfamoil-
fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-b]quina-
20 zolina son tratados con solución acuosa de bicarbonato
de sodio de modo correspondiente a la receta indicada
en el Ejemplo 2c) y los cristales incoloros son separa-
dos por filtración.

Punto de fusión 181°C (con descomposición)
(en agua/metanol).

25 Ejemplo 49.

7-11-75

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorobencilimino)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,1 g de 1-(2-clorobencil)-3-metiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 y el producto final cristallino es separado por filtración.

Sustancia sólida cristalina incolora, punto de fusión: 182°C (con descomposición).

Ejemplo 50.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorobencilimino)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol

6 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorobencilimino)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 2 c).

Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 114°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1615 cm⁻¹.

Ejemplo 51.

2-bencilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 2,7 g de 1-bencil-3-metiltiourea son hechos

reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23, y la mezcla de reacción es vertida con agitación en 200 ml de dietiléter. Los cristales higroscópicos del bromhidrato de 2-bencilimino-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol son separados por filtración con rapidez, disueltos en 70 ml de agua y transformados en el producto final de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 28.

Sustancia sólida cristalina, descomposición a partir de 110°C, \checkmark C=N 1610 cm⁻¹.

Ejemplo 52.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-(3,4-metilendioxibencil)-1,3-tiazolidin-4-ol

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,36 g de 1-metil-3-(3,4-metilendioxibencil)-tiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 y el producto final cristalino es separado por filtración.

Punto de fusión: 145°C (con descomposición).

Ejemplo 53.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-dimetilamino-4-hidroxi-1,3-tiazolidin-2-N,N-dimetilhidrazona.

5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofeno
na y 3,2 g de 1,1,5,5-tetrametiltiocarbohidrazida son
hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta
indicada en el Ejemplo 12, y la mezcla de reacción es
5 vertida en dietiléter. Tras separar por decantación el
disolvente se lleva a cristalización el producto final
oleoso bajo diisopropiléter.

Cristales incoloros; punto de fusión: 117°C
(con descomposición).

10 Ejemplo 54.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-ciclohexil-4-hidroxi-
-1,3-tiazolidin-2-N,N-dimetilhidrazona

15 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilaceto
fenona y 3 g de 4-ciclohexil-1,1-dimetiltiosemicarbazida
son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta
indicada en el Ejemplo 23. Luego el bromhidrato de
4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-ciclohexil-4-hidroxi-1,3-
-tiazolidin-2-N,N-dimetilhidrazona se precipita con 200
20 ml de dietiléter, se filtran rápidamente los cristales
higroscópicos y se les disuelve en 30 ml de agua modera-
damente caliente. El producto final se obtiene de modo
correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 2c)
por tratamiento con solución saturada de bicarbonato de
25 sodio.

Sustancia sólida cristalina incolora, punto de fusión: 119°C (con descomposición).

Ejemplo 55.

5 Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-dimetil amino-2-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

10 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilaceto-
fenona y 2,4 g de 1,1-dimetil-4-isopropiltiosemicarba-
zida son hechos reaccionar de acuerdo con la receta in-
dicada en el Ejemplo 23, y el producto final cristalino
es separado por filtración.

Cristales incoloros, punto de fusión 139°C
(con descomposición).

15 Ejemplo 56.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-4-hidroxi-
-3-metil-1,3-tiazolidin-2-N,N-dimetilhidrazona....

20 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilaceto-
fenona y 2 g de 1,1,4-trimetiltiosemicarbazida son
hechos reaccionar de acuerdo con la receta indicada
en el Ejemplo 23 y el producto final cristalino es
separado por filtración.

Cristales incoloros, punto de fusión 145°C
(con descomposición).

25 Ejemplo 57.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-(2-furil metilimino)-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilaceto-
fenona y 2,55 g de 1-(2-furilmetil)-3-metiltiourea son
hechos reaccionar de acuerdo con la receta indicada en
el Ejemplo 23 y el producto final es precipitado por
adición de 100 ml de dietiléter.

Sustancia sólida cristalina incolora, punto
de fusión 168°C (con descomposición).

10 Ejemplo 58.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-(2-metoxipropilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol.

15 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamtrifaceto-
fenona y 2,19 g de 1-metil-3-(2-metoxipropil)-tiourea
son hechos reaccionar de modo correspondiente a la re-
ceta indicada en el Ejemplo 23, y el producto final
cristalino es separado por filtración.

20 Sustancia sólida cristalina incolora, punto
de fusión 167°C (con descomposición).

Ejemplo 59.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-(2-metoxipro-
pilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol

25 5 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoil

fenil)-3-metil-2-(2-metoxipropilimino)-1,3-tiazolidin-
-4-ol son hechos reaccionar de acuerdo con la receta
indicada en el Ejemplo 18, y el producto final es ex-
traído con 150 ml de éster etílico de ácido acético.

5 Tras el secado de la fase orgánica sobre sulfato de
sodio, el disolvente es separado por destilación bajo
presión reducida, el residuo sólido es mezclado con
40 ml de diisopropiléter y los cristales incoloros son
separados por filtración.

10 Punto de fusión 149°C (con descomposición).

Ejemplo 60.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-(2-piridilmetilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol.

15 5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-sulfamoilacetofeno-
na y 3,5 g de 1-metil-3-(2-piridilmetil)-tiourea son
hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta
indicada en el Ejemplo 12 y el producto final es pre-
cipitado, agitando, con 400 ml de éster etílico de
20 ácido acético.

Cristales incoloros, punto de fusión 152°C
(con descomposición), $\tilde{\nu}$ C = N 1.620 cm⁻¹.

Ejemplo 61.

4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-(3-piridilme-
25 tilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofe
nona y 2,7 g de 1-metil-3-(3-piridilmetil)-tiourea son
hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta
indicada en el Ejemplo 23, depositándose el bromhidrato
de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-(3-piridilme
tilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol en forma de cristales hi
groscópicos incoloros. Se separa rápidamente por fil
tración la sustancia, se la incorpora en 30 ml de so
lución saturada de bicarbonato de sodio, con agitación,
y el producto final se lleva a cristalización por tritu
ración. Cristales de color amarillo claro, punto de
fusión 184±C (con descomposición).

Ejemplo 62.

Bromhidrato de 3-alil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-
(3-piridilmetilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofe
nona y 3 g de 1-alil-3-(3-piridilmetil)-tiourea son he
chos reaccionar de modo correspondiente a la receta in
dicada en el Ejemplo 23, y el producto final es separado
por filtración.

Sustancia sólida incolora, descomposición a
partir de 82±C, $\tilde{\nu} \text{ C} = \text{N}$ 1.605 cm^{-1} .

Ejemplo 63.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclohexilimino-3-(3-piridilmetil)-1,3-tiazolidin-4-ol

5 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,7 g de 1-ciclohexil-3-(3-piridilmetil)-tiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23. El producto final se deposita en primer término en forma de aceite y después de varias horas cristaliza a la temperatura ambiente.

10 Cristales incoloros, punto de fusión 140°C, descomposición a partir de 165°C $\tilde{\nu}$ C = N 1.600 cm⁻¹.

Ejemplo 64.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclohexilimino-3-(2-piridilmetil)-1,3-tiazolidin-4-ol

15 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 3,75 g de 1-ciclohexil-3-(2-piridilmetil)-tiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23, y los cristales son separados por filtración.

20 Sustancia sólida incolora, punto de fusión 249°C (con descomposición).

Ejemplo 65.

25 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-(2-piridilmetilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol.

4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofe
nona y 3 g de 1-etil-3-(2-piridilmetil)-tiourea son he-
chos reaccionar de modo correspondiente a la receta in-
dicada en el Ejemplo 23, y la mezcla de reacción es
5 mezclada con 150 ml de dietiléter. El bromhidrato de
3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-(2-piridilmetil
imino)-1,3-tiazolidin-4-ol higroscópico y que se de-
posita en forma cristalina, es aislado rápidamente por
filtración, disuelto en 50 ml de agua y transformado en
10 el producto final de modo correspondiente a la receta
indicada en el Ejemplo 28.

Sustancia sólida incolora, descomposición
a partir de 135°C, \checkmark C=N 1.615 cm^{-1} .

15 Ejemplo 66.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-bromo-3-sulfa
moilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

a) Cloruro de 4-bromo-3-sulfamoilbenzoilo

10 g de ácido 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico
20 son puestos en ebullición en un refrigerante de refluj-
jo en una mezcla de 80 ml de cloruro de tionilo y 50 ml
de dioxano hasta el final del desprendimiento de HCl .
Luego se concentra la mezcla de reacción bajo presión
reducida hasta 40 ml, se mezcla con 200 ml de éter de
25 petróleo y los cristales se separan por filtración.

Punto de fusión 138°C (con descomposición).

b) 4'-bromo-3'-sulfamoil-2-cloroacetofenona

En la receta de trabajo descrita en lo que sigue se han de mantener las medidas de precaución cuando se efectúa un desvío pasando por N-nitroso-N-metilurea y diazometano.

26 g de N-nitroso-N-metilurea recientemente preparada son incorporados en porciones a 0 hasta -5°C en una mezcla agitada de dos fases constituida por 200 ml de dietiléter (o diisopropiléter) y 80 ml de solución acuosa al 40% de hidróxido de potasio, la solución etérea de diazometano enfriada con hielo es separada en el embudo de decantación y es secada sobre un poco de hidróxido de potasio sólido a -10°C a lo largo de 3 horas. La solución secada del diazometano en dietiléter (o diisopropiléter) es enfriada a -5°C hasta -10°C en un matraz de tres bocas de 500 ml, que está equipado con un mecanismo de agitación, termómetro interior y tubo desecador con KOH. Luego se agrega en pequeñas porciones una suspensión de 16,8 g de cloruro de 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico en 40 ml de éster etílico de ácido acético anhidro, no debiendo la temperatura de la mezcla de reacción sobrepasar de + 5°C. Después de la adición del cloruro de 4-bromo-3-sulfamoilbenzoico se sigue agitando durante 10 minutos más a + 5°C y se

separa por filtración el precipitado cristalino de color amarillo claro de la 4'-bromo-3'-sulfamoil-diazoacetofenona. La 4'-bromo-3'-sulfamoil-diazoacetofenona obtenida de este modo es incorporada sin purificación adicional en pequeñas porciones en una mezcla, enfriada a 0°C y sometida a agitación, de 30 ml de dietilenglicoldimetiléter y 20 ml de HCl concentrado (al 37%). Una vez terminado el desprendimiento de nitrógeno se sigue agitando durante 10 minutos a 0°C, luego se mezcla con 150 ml de agua y después de reposar durante 1 hora a 0°C se filtra el precipitado cristalino en 4'-bromo-3'-sulfamoil-2-cloroacetofenona.

Cristales incoloros, punto de fusión 152°C.

c) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

4,6 g de 4'-bromo-3'-sulfamoil-2-cloroacetofenona y 1,8 g de 1,3-dietiltiourea molida son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 103°C, \checkmark C = N. 1.615 cm^{-1} .

Ejemplo 67.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-metil-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

a) Cloruro de 4-metil-3-sulfamoilbenzoilo

10 g de ácido 4-metil-3-sulfamoilbenzoico son puestos en ebullición en el refrigerante de reflujo durante 8 horas en 50 ml de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción es dejada reposar a 0°C durante la noche. Se recogen los cristales sobre una frita de vidrio sinterizado y se lava posteriormente con éter de petróleo y diisopropiléter.

Punto de fusión 180°C (con descomposición).

b) 4'-metil-3'-sulfamoil-diazoacetofenona.

12 g de cloruro de 4-metil-3-sulfamoilbenzoilo son hechos reaccionar, de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b), con diazometano en dietiléter y la sustancia que resulta en forma de precipitado de color amarillo claro es separada por filtración.

Punto de fusión 176°C (con descomposición).

c) 4'-metil-3'-sulfamoil-2-cloroacetofenona.

10 g de 4-metil-3'-sulfamoil-diazoacetofenona son hechos reaccionar y tratados con HCl al 37% en dietilenglicoldimetiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b). Cristales incoloros, punto de fusión 166°C (en isopropanol).

d) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-

-(4-metil-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

5 g de 2-cloro-4'-metil-3'-sulfamoilacetofenona y 2,7 g de 1,3-dietiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Tras añadirse 200 ml de diisopropiléter se separa el disolvente por decantación y el producto final oleoso se lleva a cristalización bajo acetato de etilo caliente a 40 hasta 50°C.

Sustancia sólida incolora, punto de fusión 160°C (con descomposición).

10 Ejemplo 68.

Clorhidrato de 3-hidroxi-3-(4-metil-3-sulfamoilfenil)-
-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina.

5 g de 2-cloro-4'-metil-3'-sulfamoilacetofenona y 2,35 g de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol molido son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12 y son sometidos a tratamiento de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 67d).

20 Cristales incoloros, punto de fusión 190°C (con descomposición).

Ejemplo 69.

25 Clorhidrato de 3-isopropil-2-isopropilimino-4-(4-metil-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

5 g de 2-cloro-4'-metil-3'-sulfamoilacetofenona y 3,2 g de 1,3-diisopropiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12 y son sometidos a tratamiento del modo indicado en la receta del Ejemplo 67d).

Cristales incoloros, punto de fusión 152°C (con descomposición).

Ejemplo 70.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-isopropil-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

a) Acido 4-isopropil-3-sulfamoilbenzoico

10,3 g de ácido 4-isopropilbenzoico son calentados a 100°C durante 20 minutos en 30,5 ml de ácido clorosulfónico. Luego se eleva la temperatura a 120°C y se mantiene en este valor hasta que está terminado el desprendimiento de HCl. Luego se enfría a 10°C y la mezcla de reacción se añade gota a gota con agitación sobre 200 g de hielo. El precipitado cristalino del ácido 3-clorosulfonil-4-isopropilbenzoico es filtrado, lavado varias veces con agua y luego el producto todavía húmedo es incorporado en 80 ml de solución acuosa al 25% de amoníaco, siendo mantenida la temperatura por debajo de 25°C por enfriamiento externo y con agitación. Tras haber dejado reposar durante la

noche se calienta durante 2 horas a 80°C, la mezcla caliente se agita durante 15 minutos después de haber añadido una cucharilla de café de carbón activo y se separa por filtración del carbón. El producto filtrado es llevado a pH 1 con HCl concentrado, el ácido 4-isopropil-3-sulfamoilbenzoico cristalino es separado por filtración y lavado varias veces con agua. Cristales incoloros, punto de fusión 245°C (en agua/etanol).

b) Cloruro de 4-isopropil-3-sulfamoilbenzoilo.

5 g de ácido 4-isopropil-3-sulfamoilbenzoico son puestos en ebullición en el refrigerante de reflujo en 50 ml de cloruro de tionilo hasta la total disolución, y luego la mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida hasta 25 ml. Después de dejar reposar a 0°C durante la noche se filtran los cristales sobre una fritada de vidrio sinterizado y se lava posteriormente con éter de petróleo.

Sustancia incolora, punto de fusión 177°C.

c) 2-cloro-4'-isopropil-3'-sulfamoilacetofenona.

13,5 g de cloruro de 4-isopropil-3-sulfamoilbenzoilo son hechos reaccionar con diazometano en éter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b), permaneciendo disuelta la 4'-isopropil-3'-sul

famoil-diazoacetofenona y no separándose por cristali-
zación. La solución así obtenida se vierte, agitando
y enfriando con hielo, en una mezcla de 200 ml de dietileg
glicoldimetiléter y 100 ml de ácido clorhídrico concentra-
do y luego el disolvente se separa ampliamente por desti-
lación bajo presión reducida. El residuo oleoso es mez-
clado con 500 ml de agua y es extraído con 200 ml de éu-
ter etílico de ácido acético. Se seca sobre sulfato de
sodio y el disolvente se separa por destilación bajo
presión reducida. El residuo oleoso cristaliza en el
transcurso de 1 a 3 días y luego es triturado bajo un
poco de xileno y separado por filtración.

Punto de fusión 141°C.

d) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-
-isopropil-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

5,5 g de 2-cloro-4'-isopropil-3'-sulfamoil
acetofenona y 2,2 g de 1,3-dietiltiourea son hechos
reaccionar y sometidos a tratamiento de modo corres-
pondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Sust-
ancia sólida incolora, descomposición a partir de 96°C.
 $\tilde{\nu} \text{ C} = \text{N } 1.610 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 71.

Clorhidrato de 3-metil-2-metilimino-4-(3-sulfamoilfenil)-
-1,3-tiazolidin-4-ol.

a) Cloruro de 3-sulfamoilbenzoilo

10 g de ácido 3-sulfamoilbenzoico molido son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 70b), el cloruro de tionilo es separado por destilación y el residuo es llevado a cristalización bajo una mezcla de éter de petróleo y dietil éter (1:1).

Punto de fusión: 123°C.

b) 3'-sulfamoil-diazoacetofenona.

11 g de cloruro de 3-sulfamoilbenzoilo son hechos reaccionar con diazometano en dietiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) y los cristales son separados por filtración.

Punto de fusión 142°C.

c) 2-cloro-3'-sulfamoilacetofenona

9,5 g de 3'-sulfamoil-diazoacetofenona son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento con HCl al 37% en dietilenglicoldimetiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b). Cristales incoloros, punto de fusión 118°C (en un poco de etanol).

d) Clorhidrato de 3-metil-2-metilimino-4-(3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

3,5 g de 2-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 1,56 g de 1,3-dimetiltiourea molidas son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo

12 y el producto final es precipitado con una mezcla de 1 parte de dietiléter y 2 partes de éster etílico de ácido acético.

Cristales incoloros, punto de fusión 184°C.

5 Ejemplo 72.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(3-sulfamoilfenil)-
-1,3-tiazolidin-4-ol.

10 3,5 g de 2-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 2,1 g de 1,3-dietiltiourea molida son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Luego se mezcla con 150 ml de diisopropiléter, el disolvente se separa por decantación y el producto final amorfo se lleva a cristalización bajo éster etílico de ácido acético.

15 Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 80°C, $\tilde{\nu}$ C = N 1.615 cm⁻¹.

Ejemplo 73.

20 Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-metil sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

a) 4'-cloro-3'-metilsulfamoil-diazoacetofenona.

25 14 g de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoilbenzoi lo son hechos reaccionar con diazometano en dietiléter

de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b), y el precipitado cristalino es filtrado. Cristales de color amarillo claro, punto de fusión 174°C (con descomposición).

5

b) 2,4'-dicloro-3'-metilsulfamoilacetofenona

12 g de 4'-cloro-3'-metilsulfamoil-diazoacetofenona son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento con HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b).

10

Cristales incoloros, punto de fusión 153°C.

c) Clorhidrato de 3-etil-2-etiliminobis(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

15

5,6 g de 2,4'-dicloro-3'-metilsulfamoilacetofenona y 2,7 g de 1,3-dietiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Tras añadirse 100 ml de diisopropiléter y de reposar durante una hora a 0°C el disolvente se separa por decantación y el producto final oleoso se lleva a cristalización bajo dietiléter hirviendo.

20

Sustancia sólida incolora, punto de fusión 168°C (con descomposición).

Ejemplo 74.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(3-n-butilsulfamoil-4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

a) Cloruro de 3-n-butilsulfamoil-4-clorobenzoilo

5 29,4 g de ácido 3-n-butilsulfamoil-4-clorobenzoico son puestos en ebullición en el refrigerante de reflujo en 140 ml de cloruro de tionilo hasta la total disolución y el final del desprendimiento de HCl (alrededor de 2 horas); el cloruro de tionilo es separado por
10 destilación bajo presión reducida y el residuo es llevado a cristalización bajo diisopropiléter.

Cristales incoloros, punto de fusión 110°C.

b) 3'-n-butilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona

15 17 g de cloruro de 3-n-butilsulfamoil-4-clorobenzoilo son hechos reaccionar con diazometano en dietiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b), permaneciendo disuelta la 3'-butilsulfamoil-4'-cloro-diazoacetofenona y no pasando a sedimentarse. La mezcla de reacción total se mezcla de modo
20 correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 70c) con HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter. Luego se separa el dietiléter por destilación bajo presión reducida, se vierte la solución restante en 600 ml de agua
25 y se separan por filtración los cristales incoloros.

7-11-75

Punto de fusión 89°C.

c) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(3-n-butilsulfamoil-4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 6,4 g de 3'-n-butilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona y 2,7 g de 1,3-dietiltiourea molida son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. El producto final oleoso se precipita por adición de 200 ml de diisopropiléter y se separa el disolvente por decantación. El residuo amorfo es
10 disuelto en 100 ml de agua y es sometido al secado por congelación.

Sustancia sólida incolora, descomposición
a partir de 130°C, $\tilde{\nu}$ C=N 1620 cm⁻¹.

15 Ejemplo 75.

Clorhidrato de 4-(3-ter.-butilsulfamoil-4-clorofenil)-
3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

a) Acido 3-ter-butilsulfamoil-4-clorobenzóico.

20 A una mezcla de 36,5 g (0,5 moles) de ter-butilamina y 250 ml de etanol se añaden con agitación y enfriamiento, en pequeñas porciones, 25,5 g (0,1 moles) de ácido 4-cloro-3-clorosulfonilbenzóico, siendo mantenida la temperatura de reacción en aproximadamente 30°C.
25 Tras haber dejado reposar durante la noche a la tempera-

tura ambiente se separa el disolvente por destilación, se disuelve el residuo en aproximadamente 200 ml de agua, se ajusta a pH 1 con HCl concentrado y se separan los cristales por filtración.

5

Punto de fusión 250°C.

Realizando la reacción y el tratamiento de modo correspondiente, a partir de 0,1 moles de ácido 4-cloro-3-clorosulfonilbenzoico y se obtiene:

10

- a) 0,5 moles de n-butilamina ácido 3-n-butilsulfamoil-4-clorobenzoico de punto de fusión 134°C (en etanol/agua);
- b) 0,5 moles de ciclohexilamina ácido 4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilbenzoico de punto de fusión 179-180°C;
- 15 c) 0,12 moles de orto-clorobencilamina y 0,4 moles de trietilamina ácido 4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilbenzoico de punto de fusión 195-197°C;
- d) 0,12 moles de β-fenetilamina y 0,4 moles de trietilamina ácido 4-cloro-3-β-fenilsulfamoilbenzoico de punto de fusión 123°C (en tolueno/carbon activo);
- 20 e) 75 ml de solución acuosa al 40% de dimetilamina ácido 4-cloro-3-dimetilsulfamoilbenzoico de punto de fusión 242°C.
- f) 0,5 moles de dietilamina ácido 4-cloro-3-dietilsulfamoilbenzoico de punto de fusión 162°C;
- 25

7-11-75

- g) 0,5 moles de dipropilamina ácido 4-cloro-3-dipropil sulfamoilbenzoico de punto de fusión 145°C;
- 5 h) 0,5 moles de di-n-butil amina ácido 4-cloro-3-di-n-butil sulfamoilbenzoico de punto de fusión 73-75°C (en metilciclohexano);
- 10 i) 0,4 moles de ciclohexil-N-metilamina ácido 4-cloro-3-N-ciclohexil-N-metil-sulfamoilbenzoico de punto de fusión 157°C;
- j) 0,5 moles de piperidina ácido 4-cloro-3-N-piperidino-sulfamoilbenzoico de punto de fusión 213°C;
- 15 k) 0,4 moles de morfolina ácido 4-cloro-3-N-morfolin-sulfamoilbenzoico de punto de fusión 187°C (en etanol/agua)

b) Cloruro de 3-ter.-butilsulfamoil-4-clorobenzoico.

20 29 g de ácido ter.-butilsulfamoil-4-clorobenzoico son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 74a) y el residuo es llevado a cristalización bajo éter de petróleo tras haber separado por destilación el cloruro de tionilo.

Cristales incoloros, punto de fusión 97°C.

25 c) 3'-ter.-butilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona

16 g de cloruro de 3-ter.-butilsulfamoil-4-
-clorobenzoilo son hechos reaccionar con una solución
de diazometano en diisopropiléter de modo correspon-
diente a la receta indicada en el Ejemplo 66b), depo-
sitándose en forma difícilmente soluble la 3'-ter.-
butilsulfamoil-4'-clorodiazacetofenona. Los crista-
les son filtrados y de modo correspondiente a la rece-
ta indicada en el Ejemplo 66b) son transformados con
HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter en la 3'-
-ter-butil-2,4'-dicloroacetofenona.

Cristales incoloros, punto de fusión 159°C

d) Clorhidrato de 4-(3-ter.-butilsulfamoil-
-4-clorofenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-
-ol

4,8 g de 3'-ter.-butilsulfamoil-2,4'-dicloro
acetofenona y 1,5 g de 1,3-dimetiltiourea son hechos
reaccionar de modo correspondiente a la receta indica-
da en el Ejemplo 23 y el producto final, tras añadirse
30 ml de éster etílico de ácido acético, es separado
por filtración. Cristales incoloros, punto de fusión
288°C (con descomposición).

25

Ejemplo 76.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilfenil)-
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5

a) Cloruro de 4-cloro-3-ciclohexilsulfamoil
benzoico

10

30 g de ácido 4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilben
zoico son hechos reaccionar con cloruro de tionilo de mo
do correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo
74a) y son tratados de modo análogo después de haberse
terminado el desprendimiento de HCl.

15

Cristales incoloros, punto de fusión 119°C
(en diisopropiléter).

b) 2,4'-dicloro-3'-ciclohexilsulfamoilaceto
fenona

20

17 g de cloruro de 4-cloro-3-ciclohexilsulfa
moilbenzoilo son hechos reaccionar de modo correspon-
diente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) con una so
lución de -----

25

diazometano en diisopropiléter, depositándose en forma difícilmente soluble la 4'-cloro-3'-ciclohexilsulfamoil diazoacetofenona. Los cristales son filtrados y transformados en la 2,4'-dicloro-3'-ciclohexilsulfamoilacetofenona con HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el ejemplo 66b).

Cristales incoloros, punto de fusión 117°C.

c) Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-ciclohexilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5 g de 2,4'-dicloro-3'-ciclohexilsulfamoilacetofenona son hechos reaccionar con 1,7 g de 1,3-dimetiltiourea de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23. La mezcla de reacción es mezclada con 30 ml de éster etílico de ácido acético y el producto final es separado por filtración.

Cristales incoloros, punto de fusión 261°C (con descomposición).

Ejemplo 77.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

a) Cloruro de 4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilbenzoilo

25,5 g de ácido 4-cloro-3-clorosulfonilbenzoico son hechos reaccionar y tratados con 45 g de ciclooctilamina de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 75a). El ácido 4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilbenzoico cristalino obtenido de este modo es secado y, sin purificación adicional, es hecho reaccionar con cloruro de tionilo de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 74a). Cristales incoloros, punto de fusión 134°C.

.5

10

b) 2,4'-dicloro-3'-ciclooctilsulfamoilacetofenona

18 g de cloruro de 4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilbenzoilo son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) con una solución de diazometano en diisopropiléter, permaneciendo disuelta la 4'-cloro-3'-ciclooctilsulfamoil-diazoacetofenona y no pasando a depositarse. La totalidad de la mezcla de reacción se hace reaccionar con HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 70c), se somete a tratamiento de manera análoga y se obtiene la 2,4'-dicloro-3'-ciclooctilsulfamoilacetofenona en forma de aceite viscoso desde incoloro hasta amarillo claro.

15

20

25

c) Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-ciclooctilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

7-11-75

5,2 g de 2,4'-dicloro-3'-ciclooctilsulfamoilacetofenona y 1,8 g de 1,3-dimetiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23. Luego se añaden a la mezcla de reacción 30 ml de éster etílico de ácido acético y el producto final se separa por filtración.

Cristales incoloros, punto de fusión 192°C (con descomposición).

Ejemplo 78.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-fenilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

a) 4'-cloro-3'-fenilsulfamoilacetofenona

12,6 g de 4'-cloro-3'-clorosulfonilacetofenona son incorporados con agitación en una mezcla de 5,6 g de anilina, 7,5 g de trietilamina y 100 ml de dioxano. Se deja reposar durante la noche a 20°C, luego se calienta con agitación durante 30 minutos a 60°C y finalmente se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina depositado. El producto filtrado es concentrado bajo presión reducida y el residuo es llevado a cristalización bajo agua. Cristales incoloros (en isopropanol/carbón activo), punto de fusión 142°C.

b) 2-bromo-4'-cloro-3'-fenilsulfamoilacetofenona

8,8 g de bromuro de cobre divalente en forma finamente pulverizada son calentados a ebullición en 75 ml de éster etílico de ácido acético y la suspensión vigorosamente agitada es mezclada con una solución de 6,3 g de 4'-cloro-3'-fenilsulfamoilacetofenona en 75 ml de cloroformo. Se pone en ebullición en el refrigerante de reflujo colocado encima, manteniendo la intensa agitación, hasta que ha desaparecido el bromuro de cobre divalente de color negro y se ha transformado en bromuro de cobre monovalente incoloro (aproximadamente 6 horas). Se separa por filtración el CuBr incoloro y el disolvente se evapora bajo presión reducida.

Cristales incoloros (en isopropanol/carbón activo); punto de fusión 154°C.

c) Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-fenilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5,2 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-fenilsulfamoilacetofenona y 1,5 g de 1,3-dimetiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23, y el precipitado del producto final es separado por filtración.

Cristales incoloros, punto de fusión 82°C (con descomposición).

Ejemplo 79

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3- β -fenetilsulfamoilfenil)-
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5

a) Cloruro de 4-cloro-3- β -fenetilsulfamoil
benzoilo

10

30 g de ácido 4-cloro-3- β -fenetilsulfamoil-
benzoico son hechos reaccionar y tratados de manera co
rrespondiente a la receta indicada en el Ejemplo 74a)
en 200 ml de cloruro de tionilo.

Punto de fusión: 112°C.

15

b) 4'-cloro-3'- β -fenetilsulfamoil-diazoace-
tofenona

20

18 g de cloruro de 4-cloro-3- β -fenetilsulfa
moilbenzoilo son hechos reaccionar con diazometano en
dietiléter de modo correspondiente a la receta indica
da

25

en el Ejemplo 66b), y el precipitado cristalino es separado por filtración. Punto de fusión 128°C (con descomposición).

5 c) 2,4'-dicloro-3'-β-fenetilsulfamoilacetofenona

10 15 g de 4'-cloro-3'-β-fenetilsulfamoil-diazocetofenona son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) con 50 ml de HCl concentrado en 100 ml de dietilenglicoldimetiléter.

Cristales incoloros, punto de fusión 127°C.

d) Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-β-fenetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-cl

15 5,5 g de 2,4'-dicloro-3'-β-fenetilsulfamoilacetofenona son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 con 1,5 g de 1,3-dimetiltiourea y los cristales son filtrados. Punto de fusión 155°C.

20 Ejemplo 80.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-cl

25 a) 4'-cloro-3'-orto-clorobencilsulfamoilacetofenona.

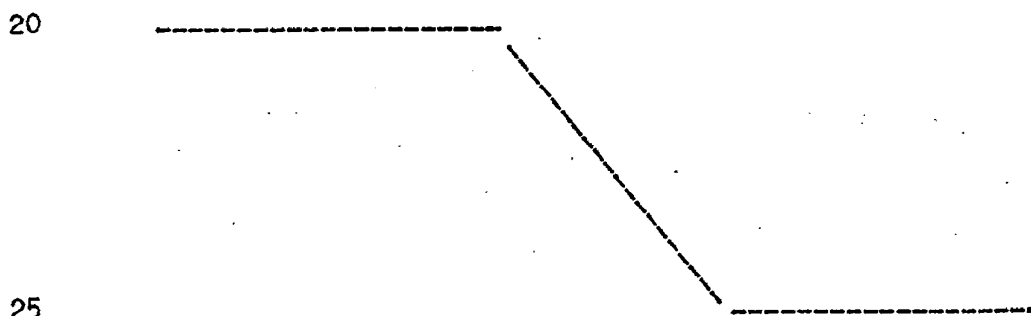
25,5 g de 4'-cloro-3'-clorosulfonilacetofenona son hechos reaccionar y tratados con 16 g de orto-clorobencilamina y 25,5 g de trietilamina.

5 Cristales incoloros en isopropanol (carbón activo), punto de fusión 102°C.

b) Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

10 7,2 g de 4'-cloro-3'-orto-clorobencilsulfamoilacetofenona son hechos reaccionar con 3,2 g de bromo según la receta indicada en el Ejemplo 1a) y el disolvente es separado por destilación. La 2-bromo-4'-cloro-3'-orto-clorobencilacetofenona obtenida es hecha reaccionar y tratada sin purificación adicional con 2,3 g de 15 1,3-dimetiltiourea de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23.

Cristales incoloros, punto de fusión 165°C (con descomposición).



Ejemplo 81.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoil
fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5

8 g de 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoil
fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son he-
chos reaccionar con solución etanólica de HCl de modo
correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 3c),
10 y el producto final es precipitado por adición de éster
etílico de ácido acético. Cristales incoloros, punto de
fusión: 170°C (con descomposición).

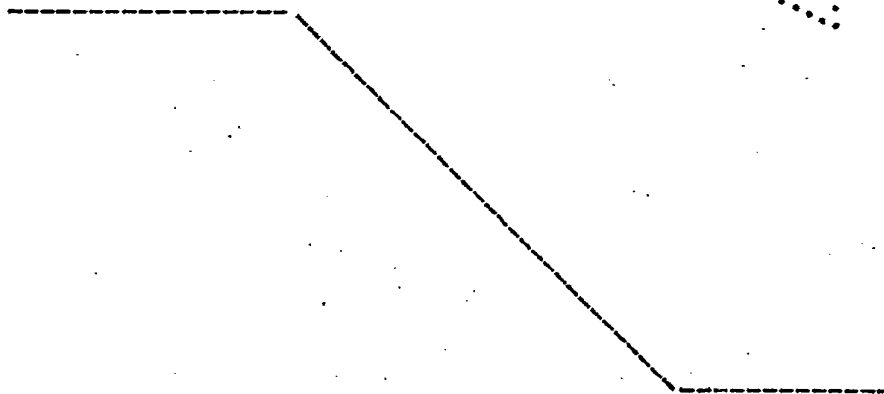
Ejemplo 82.

15

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-orto-clo
robencilsulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

20

25



a) Cloruro de 4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilbenzoilo

30 g de ácido 4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilbenzoico son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 74a) y el residuo, tras separar por destilación el cloruro de tionilo, es llevado a cristalización bajo éter de petróleo.

Cristales incoloros, punto de fusión 125-127°C.

b) 2,4'-dicloro-3'-orto-clorobencilsulfamoilacetofenona

19 g de cloruro de 4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilbenzoilo son hechos reaccionar con diazometano en dietiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b), permaneciendo en disolución la 4'-cloro-3'-orto-clorobencilsulfamoil-diazoacetofenona y no pasando a depositarse. Toda la mezcla de reacción se mezcla con HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 70c) y se le somete a tratamiento de manera análoga. El residuo oleoso cristaliza en el transcurso de 1 a 3 días. Se tritura bajo diisopropiléter y se filtran los cristales.

Punto de fusión 94°C.

c) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoil-fenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

7,8 g de 2,4'-dicloro-3'-orto-clorobencilsulfamoil

moilacetofenona y 2,5 g de 1,3-dietiltiurea son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12.

5 Cristales incoloros, descomposición a partir de 94°C, $\tilde{\nu}$ C = N 1.615 cm⁻¹

Ejemplo 83.

Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfenil)-3-propil-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

10 7,2 g de 4'-cloro-3'-orto-clorobencilsulfamoilaacetofenona son hechos reaccionar con 3,2 g de bromo de manera correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 1a) y el disolvente es separado por destilación. La 2-bromo-4'-cloro-3'-orto-clorobencilacetofenona obtenida es hecha reaccionar sin purificación adicional, de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23, con 3 g de 1,3-dipropiltiurea y el producto final es separado por filtración.

15 Cristales incoloros, punto de fusión 193-194°C (con descomposición).

Ejemplo 84.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfenil)-3-propil-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

25 9 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-orto-

clorobencilsulfamoilfenil)-3-propil-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar con 4 g de trietil amina en 250 ml de metanol, se agita durante una hora a la temperatura ambiente y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo es incorporado en 100 ml de agua y el 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfenil)-3-propil-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol es extraído con 100 ml de éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 30 ml de etanol. Después de que se ha acidificado con ácido clorhídrico etanólico al 15%, se precipita el producto final con dietil éter.

15 Cristales incoloros, punto de fusión 167°C.

Ejemplo 85.

4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

9,4 g de bromhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 2c) y el precipitado amorfo del pro

ducto final es llevado a cristalización bajo diisopropiléter hirviendo.

Cristales incoloros a partir de éster butílico de ácido acético, punto de fusión 157-158°C.

5 Ejemplo 86.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

10 a) 12 g de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 3c). Cristales incoloros, punto de fusión 169°C (con descomposición).

15 b) 5,2 g de 4-cloro-3-dimetilsulfamoilacetofenona son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas, excluyendo la humedad del aire, en una mezcla de 100 ml de tetracloruro de carbono anhidro y 2,6 g de cloruro de sulfurilo y luego se ponen a ebullición en el refrigerante de reflujo durante 6 horas. Se separa el disolvente por destilación, el residuo se descompone bajo hielo/agua
20 y la 2,4'-dicloro-3'-dimetilsulfamoilacetofenona se extrae con 100 ml de éster etílico de ácido acético. Tras haber secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio se separa el disolvente por destilación, se hace reaccionar el residuo
25 con 2,0 g de 1,3-dimetiltiourea de modo correspon-

diente a la receta indicada en el Ejemplo 23 y se separa por filtración el clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol cristalino.

5 Ejemplo 87.

Metilsulfonato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-
-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

a) Cloruro de 4-cloro-3-dimetilsulfamoilbenzoilo

10 26,4 g de ácido 4-cloro-3-dimetilsulfamoilbenzoico son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 74.

Punto de fusión: 103-105°C.

b) 4'-cloro-3'-dimetilsulfamoil-diazoacetofenona

15 14,1 g de cloruro de 4-cloro-3-dimetilsulfamoilbenzoilo son hechos reaccionar con diazometano en dimetiléter de modo correspondiente a la receta utilizada en el Ejemplo 66b) y el producto cristalino es separado por filtración.

20 Punto de fusión 136-137°C (con descomposición).

c) Ester (4'-cloro-3'-dimetilsulfamoilacetofenon-2-ílico) de ácido metansulfónico

25 5 g de 4'-cloro-3'-dimetilsulfamoil-diazoacetofenona son incorporados en porciones en 20 ml de ácido metansulfónico agitado y enfriado con hielo, y son agitados a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se mezcla con 100 ml de agua y los cristales se separan

por filtración. Punto de fusión: 116°C.

d) Metilsulfonato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoylfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5 2 g de éster (4'-cloro-3'-dimetilsulfamoylaceto-
tofenon-2-ílico) de ácido metansulfónico y 0,7 g de 1,3-
-dimetiltiourea son hechos reaccionar de modo correspon-
diente a la receta indicada en el Ejemplo 23, y el pro-
ducto final incoloro cristalino es separado por filtra-
ción. Punto de fusión 166°C (con descomposición).

10 Ejemplo 88.

Bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-dimetil-
sulfamoylfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

15 6,8 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-dimetilsulfamoylaceto-
fenona y 2,7 g de 1,3-dietiltiourea son hechos reac-
cionar de modo correspondiente a la receta indicada en
el Ejemplo 23. Se separa el disolvente por decantación
y el precipitado oleoso del producto final se lleva a
cristalización bajo acetona de nueva aportación.

20 Sustancia sólida incolora, descomposición a
partir de 154°C $\tilde{\nu} C = N$ 1.610 cm^{-1}

Ejemplo 89.

25 Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-dimetil-
sulfamoylfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

10 g de bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol es hecho reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 2c) y el precipitado amarillo del 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol es separado por filtración con rapidez. El compuesto obtenido de este modo es tratado de manera correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 3c) con ácido clorhídrico etanólico y el producto final es precipitado por adición de diisopropiléter. El disolvente se separa por decantación, el residuo amorfo se mezcla con 200 ml de agua y la solución acuosa se somete a secado por congelación.

Sustancia sólida amorfa incolora, a partir de 134°C descomposición, $\tilde{\nu} C = N$ 1.615 cm^{-1} .

Ejemplo 90.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-propil-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

6,8 g de 2-bromó-4'-cloro-3'-dimetilsulfamoila cetofenona son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 con 3,3 g de 1,3-dipropiltiourea. Tras añadirse 200 ml de dietiléter se separa el bromhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-propil-2-propilimino-1,3-tiazolidin-4-ol en forma

de aceite. Se separa el disolvente por decantación, se disuelve el producto en 30 ml de agua, se mezcla con 30 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con 100 ml de éster etílico de ácido acético. Tras el secado sobre sulfato de sodio, el disolvente es separado por destilación bajo presión reducida, el residuo amorfo es disuelto en 30 ml de etanol y es acidificado con HCl etanólico. Se separa el disolvente por destilación, se disuelve el residuo en 40 ml de agua y se obtiene el producto final mediante secado con congelación. Sustancia sólida amorfa incolora, descomposición a partir de 128°C, $\tilde{\nu}$ C = N 1.615 cm⁻¹.

Ejemplo 91.

15 Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoylfenil)-3-ciclohexil-2-ciclohexilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

2,5 g de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoylfenil)-3-ciclohexil-2-ciclohexilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son disueltos en 10 ml de metanol y son llevados a pH 3 añadiendo gota a gota ácido bromhídrico al 48%. Se separa el disolvente bajo presión reducida y se lleva a cristalización el producto final amorfo bajo dietiléter.

Cristales incoloros; punto de fusión 131°C (con descomposición).

25

Ejemplo 92.

3-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-
-tetrahidro-imidazo[2,1-b]tiazol

5

7,3 g de bromhidrato de 3-(4-cloro-3-dimetilsul-
famoilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-
tiazol son disueltos a 35-40°C en 100 ml de agua. Tras
añadirse una solución de 6 g de bicarbonato de sodio en
10 200 ml de agua se agita durante 15 minutos a la tempera-
tura ambiente y se filtra el producto final.

Cristales incoloros, punto de fusión 154°C (con
descomposición).

15

Ejemplo 93.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dietilsulfamoilfenil)-3-me-
til-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

20

a) 4'-cloro-3'-dietilsulfamoil-diazoacetofeno-
na

25

39 g de ácido 4-cloro-3-dietilsulfamoilbenzoico
son puestos en ebullición en el refrigerante de reflujo
en 200 ml de cloruro de tionilo hasta el final del despren-
dimiento de HCl, y luego el cloruro de tionilo es separa

do por destilación bajo presión reducida. Se obtiene el cloruro de 4-cloro-3-dietilsulfamoilbenzoilo en forma de aceite de color amarillo claro.

5 16 g del cloruro de 4-cloro-3-dietilsulfamoilbenzoilo así obtenido son hechos reaccionar con diazometano en diisopropiléter de manera correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) y la 4'-cloro-3'-dietilsulfamoil-diazoacetofenona cristalina es separada por filtración.

10 Cristales de color amarillo claro, punto de fusión 120°C (con descomposición).

b) 3'-dietilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona

15 12 g de 4'-cloro-3'-dietilsulfamoil-diazoacetofenona son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) con HCl concentrado en dietilenglicoldimetiléter.

Cristales incoloros, punto de fusión 63-65°C.

c) Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dietilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

20 4,8 g de 3'-dietilsulfamoil-2,4-dicloroacetofenona y 1,5 g de 1,3-dimetiltiourea son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23, y el producto final cristalino es separado por filtración.

25 Punto de fusión 165°C (con descomposición).

Ejemplo 94.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dipropilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5 a) 2,4'-dicloro-3'-dipropilsulfamoilacetofenona

43 g de ácido 4-cloro-3-dipropilsulfamoilbenzoico son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 93a) con cloruro de tionilo.

10 17 g del cloruro de 4-cloro-3-dipropilsulfamoilbenzoilo obtenido de este modo en forma de aceite, son hechos reaccionar con diazometano en diisopropiléter de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 60b), permaneciendo disuelta la 4'-cloro-3'-dipropilsulfamoil-diacetofenona y no separándose por cristalización. La solución etérea se trata con HCl de manera correspondiente a la indicada en el Ejemplo 70c) y después se somete a tratamiento ulterior de manera adecuada, obteniéndose la 2,4'-dicloro-3'-dipropilsulfamoilacetofenona como producto cristalino incoloro (punto de fusión 76°C).

15 b) Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-dipropilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

20 4,8 g de 2,4'-dicloro-3'-dipropilsulfamoilacetofenona y 1,5 g de 1,3-dimetiltiourea son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento de modo correspondiente

25

a la receta indicada en el Ejemplo 23.

Cristales incoloros, punto de fusión 166°C (con descomposición).

5

Ejemplo 95.

Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(3-di-n-butilsulfamoil-
-4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

10

a) 3'-di-n-butilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona

15 g de ácido 3-di-n-butilsulfamoil-4-cloroben-
zoico son hechos reaccionar y tratados con cloruro de
tionilo de modo correspondiente a la receta indicada en
el Ejemplo 93a).

15

18 g del cloruro de 3-di-n-butilsulfamoil-4-clo-
robenzoilo obtenido de este modo en forma de aceite son
hechos reaccionar y tratados de acuerdo con la receta in-
dicada en el Ejemplo 70c), primero en dietiléter con diazo
metano y a continuación con HCl concentrado en dietilengli-
coldimetiléter, obteniéndose la 3'-di-n-butilsulfamoil-2,4'-
dicloroacetofenona en forma de cristales incoloros de pun-
to de fusión 71°C.

20

b) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(3-di-
-n-butilsulfamoil-4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

25

7,0 g de 3'-di-n-butilsulfamoil-2,4'-dicloroace-
tofenona son hechos reaccionar y tratados con 2,7 g de

1,3-dietiltiourea de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12. Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 139°C, $\tilde{\nu}$ C = N 1.615 cm⁻¹.

5 Ejemplo 96.

Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-N-ciclohexil-N-metilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

10 a) 2,4'-dicloro-3'-N-ciclohexil-N-metilsulfamoilacetofenona

16 g de ácido 4-cloro-3-N-ciclohexil-N-metilsulfamoilbenzoico son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 93a).

15 18 g del cloruro de 4-cloro-3-N-ciclohexil-N-metilsulfamoilbenzoilo obtenido de este modo como aceite, son hechos reaccionar de manera correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) con diazometano en diisopropiléter y la 4'-cloro-3'-N-ciclohexil-N-metil-sulfamoildiazocetofenona (punto de fusión 118°C) es transformada en la 2,4'-dicloro-3'-N-ciclohexil-N-metilsulfamoilacetofenona de acuerdo con la receta del ejemplo 66b).

20 Cristales incoloros; punto de fusión 84-86°C.

25 b) Clorhidrato de 4-(4-cloro-3-N-ciclohexil-N-metilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

5,4 g de 2,4'-dicloro-3'-N-ciclohexil-N-metil sulfamoylacetofofenona y 1,6 g de 1,3-dimetiltiourea son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23.

5 Cristales incoloros, punto de fusión 164°C (con descomposición).

Ejemplo 97.

10 Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-N-piperidinossulfonilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

a) 2,4'-dicloro-3'-N-piperidinosulfonilacetofenona

15 15 g de ácido 4-cloro-3-N-piperidinosulfonilbenzoico son transformados en cloruro de 4-cloro-3-N-piperidinosulfonilbenzoilo de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 93a), y este último es hecho reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 66b) para formar la 2,4'-dicloro-3'-N-piperidino-sulfonilacetofenona.

20 Cristales incoloros de punto de fusión 134°C.

b) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-N-piperidinosulfonilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

25 5,1 g de 2,4'-dicloro-3'-N-piperidinosulfonilacetofenona y 2,0 g de 1,3-dietiltiourea son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta in-

dicada en el Ejemplo 12. Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 110°C, \checkmark C = N 1.615 cm⁻¹.

Ejemplo 98.

5 Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-N-morfoli
nosulfonilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

a) Cloruro de 4-cloro-3-N-morfolinosulfonilben
zoilo

10 30,6 g de ácido 4-cloro-3-N-morfolinosulfonilben
zoico son hechos reaccionar y tratados de modo correspon
diente a la receta indicada en el Ejemplo 74a).

Cristales incoloros, punto de fusión: 120°-122°C.

b) 2,4'-dicloro-3'-N-morfolinosulfonilacetofenona

15 17 g de cloruro de 4-cloro-3-N-morfolinosulfonil
benzoilo son hechos reaccionar de modo correspondiente a la
receta indicada en el Ejemplo 66b) pasando por la 4'-cloro-
3'-N-morfolinosulfonil-diazoacetofenona [cristales de co
lor amarillo claro, punto de fusión 186°C, (con descompo
sición)] para formar la 2,4'-dicloro-3'-N-morfolino-
sulfonilacetofenona.

Cristales incoloros, punto de fusión 130°C.

c) Clorhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-
3-N-morfolinosulfonilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol

25 6,8 g de 2,4'-dicloro-3'-N-morfolinosulfonilace
tofenona y 2,6 g de dietiltiourea son hechos reaccionar de

modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 12, el producto final es precipitado con diisopropiléter y el disolvente es separado por decantación. El residuo amorfo se disuelve en 100 ml de agua y se liofiliza.

5 Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 139°C, $\tilde{\nu} C = N$ 1.615 cm^{-1} .

Ejemplo 99.

10 Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-N-metil-N-fenilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

a) 4'-cloro-3'-N-metil-N-fenilsulfamoilacetofenona

15 6 g de 4'-cloro-3'-clorosulfonilacetofenona son hechos reaccionar y tratados de manera correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 78a).

Cristales incoloros, punto de fusión 80-81°C.

b) 2-bromo-4'-cloro-3'-N-metil-N-fenilsulfamoilacetofenona

20 9,6 g de 4'-cloro-3'-N-metil-N-fenilsulfamoilacetofenona en 150 ml de cloroformo son hechos reaccionar y tratados de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 83b) con 14 g de bromuro de cobre divalente pulverizado en 150 ml de éster etílico de ácido acético. Cristales incoloros a partir de n-butanol/carbón activo, 25 punto de fusión: 144-145°C.

c) Bromhidrato de 4-(4-cloro-3-N-metil-N-fenil-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

4 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-N-metil-N-fenilsulfamoilacetofenona son hechos reaccionar de modo correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 23 con 1,1 g de 1,3-dimetiltiourea y el producto final es precipitado con diisopropiléter.

Sustancia sólida incolora, descomposición a partir de 98°C, $\tilde{\nu} \text{ C} = \text{N}$ 1.630 cm^{-1} .

Ejemplo 100.

Clorhidrato de 4-(3-N-bencil-N-metilsulfamoil-4-clorofenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

a) 3'-N-bencil-N-metilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona

25,5 g de ácido 4-cloro-3-clorosulfonilbenzoico son incorporados en una mezcla agitada de 60 ml de piridina y 12,2 g de N-metil-N-bencilamina, de manera que no se sobrepasa la temperatura de reacción de 35°C. Se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente y se separa el disolvente por destilación. El residuo se recoge con 200 ml de agua, se ajusta a pH 1 con HCl 2 N y el precipitado se extrae con 200 ml de éster etílico de ácido acético. Tras haber secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio se separa el disolvente por desti-

lación, se hace reaccionar el residuo amorfo del ácido
3-N-bencil-N-metilsulfamoil-4-clorobenzoico de modo
correspondiente a la receta indicada en el Ejemplo 93a)
con cloruro de tionilo, y se le trata de manera análoga.
5 El cloruro de 3-N-bencil-N-metilsulfamoil-4-clorobenzoilo
obtenido en forma de aceite es hecho reaccionar con diaz
zometano en diisopropiléter de manera correspondiente a
la receta indicada en el Ejemplo 66b), y el precipitado
cristalino de la 3'-N-bencil-N-metilsulfamoil-4'-cloro-
10 -diazacetofenona (punto de fusión, 122°C con descompo-
sición) es transformada de manera correspondiente a la
receta indicada en el Ejemplo 66b) en la 3'-N-bencil-N-
-metilsulfamoil-2,4'-dicloroacetofenona. Cristales in-
coloros, punto de fusión 124°C.

15 b) Clorhidrato de 4-(3-N-bencil-N-metilsulfa
moil-4-clorofenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-
-4-ol

5,3 g de 3'-N-bencil-N-metilsulfamoil-2,4'-di
20 cloroacetofenona son hechos reaccionar con 1,3-dimetil
tiourea de manera correspondiente a la receta indicada
en el Ejemplo 23 y el producto final cristalino es se-
parado por filtración.

Cristales incoloros, punto de fusión 160°C
(con descomposición).

25 Análogamente al Ejemplo 23, en el

Ejemplo 101.

a partir de 4,9 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-metilsulfamoil
acetofenona y 1,8 g de 1-isopropil-3-metiltiourea se ob
tiene bromhidrato de 4-(4-cloro-3-metilsulfamoilfenil)-
-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de
5 fusión 244°C (con descomposición).

Ejemplo 102.

a partir de 5,1 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-dime
tilsulfamoilacetofenona y 1,8 g de 1-isopropil-3-metil
10 tiourea
se obtiene bromhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoil
fenil)-2-isopropilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol,
punto de fusión 242°C (con descomposición).

Ejemplo 103.

15 a partir de 6 g de 2-bromo-3'-bencilsulfamoil-
-4'-cloroacetofenona y 2 g de 1,3-dietiltiourea y subsi
guiente precipitación con diisopropiléter se obtiene
bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(3-bencilsulfamoil-
-4-clorofenil)-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 114°C
20 (con descomposición).

Ejemplo 104.

a partir de 6,3 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sul
famoilacetofenona y 3,2 g de 1-etil-3-isobutiltiourea se
obtiene bromhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfe
25 nil)-2-isobutilimino-1,3-tiazolidin-4-ol,
punto de fusión 187°C (con descomposición),

que con solución de bicarbonato de sodio es transformado, análogamente al Ejemplo 28, en 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isobutilimino-1,3-tiazolidin-4-ol (descomposición a partir de 125°C). A partir de ello, se obtiene, en éter, por tratamiento con ácido clorhídrico metanólico y subsiguiente cristalización bajo acetona, el correspondiente clorhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-isobutilimino-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 175°C (con descomposición).

10

Ejemplo 105.

a partir de 6,3 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sulfamoilacetofenona y 2,6 g de 1-metil-3-propargiltiourea (punto de fusión 65°C, preparada a partir de 2,8 g de propargilamina y 3,4 g de metilisotiocianato en 3,4 ml de tolueno) en presencia de un poco de metanol, se obtiene bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-propargil-imino-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 168°C (con descomposición).

15

20

Ejemplo 106.

a partir de 7,2 g de 2,4'-dibromo-3'-sulfamoilacetofenona y 2,1 g de 1,3-dimetiltiourea se obtiene bromhidrato de 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 169°C (con descomposición), (preparación

25

de 2,4'-dibromo-3'-sulfamoilacetofenona :

5,35 g de 3'-amino-4'-bromoacetofenona

punto de fusión 113°C

son diazotados a 0 hasta 5°C en 50 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado con 1,75 g de nitrito de sodio a

5 0 hasta 5°C y luego son descompuestos de acuerdo con

Meerwein con 62 ml de solución de ácido acético glacial

saturada con dióxido de azufre y 2 g de cloruro de cobre

divalente dihidratado. Tras añadirse 62 ml de agua se

10 obtiene la 4'-bromo-3'-clorosulfonilacetofenona [punto

de fusión 107°C], que es incorporada en aproximadamen-

te 50 ml de amoníaco líquido sin purificación adicional.

Tras evaporar el amoníaco y tratar con agua se obtiene

4'-bromo-3'-sulfamoil-acetofenona de punto de fusión

15 161°C.

4,8 g de 4'-bromo-3'-sulfamoilacetofenona son hechos

reaccionar análogamente al Ejemplo 12 con 2,8 g de bromo

y la 2,4'-dibromo-3'-sulfamoilacetofenona es re-
crystalizada en isopropanol [punto de fusión 179°C].

20 Ejemplo 107.

a partir de 7,2 g de 2,4'-dibromo-3'-sulfamoilacetofenona y 3,5 g de 1-ciclohexil-3-metil-tiourea

se obtiene bromhidrato de 4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-

25 -2-ciclohexilimino-3-metil-1,3-tiazolidin-4-ol,

punto de fusión 172°C (con descomposición).

Ejemplo 108.

5 a partir de 7,2 g de 2,4'-dibromo-3'-sulfamoil
acetofenona y 3 g de 1-etil-3-isopropiltiourea y subsi-
guiente precipitación con diisopropiléter
se obtiene bromhidrato de 3-etil-4-(4-bromo-3-sulfamoil
fenil)-2-isopropilimino-1,3-tiazolidin-4-ol
(a partir de 135°C, descomposición).

10 Ejemplo 109.

a partir de 7,2 g de 2,4'-dibromo-3'-sulfamoil
acetofenona y 3,2 g de 1,3-dialiltiourea y subsiguiente
precipitación con diisopropiléter se obtiene bromhidrato
15 de 3-alil-2-alilimino-4-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-1,3-
-tiazolidin-4-ol,
punto de fusión 156°C (con descomposición).

Ejemplo 110.

20 a partir de 3 g de 2-bromo-4'-flúor-3'-sulfa
moilacetofenona y 1 g de 1,3-dimetiltiourea
se obtiene bromhidrato de 4-(4-flúor-3-sulfamoilfenil)-
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol,
punto de fusión 164°C (con descomposición),

25 (Preparación de 2-bromo-4'-flúor-3'-sulfamoil

acetofenona: a) 39 g de 4'-flúor-3'-nitroacetofenona
[punto de fusión 44°C] son hidrogenados en 390 ml de
metanol a 20 atmósferas y 40°C en presencia de níquel
Raney para formar 3'-amino-4'-fluoroacetofenona [punto
de fusión 70°C].

b) 4,9 g de 3'-amino-4'-fluoroacetofenona son
diazotados en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado
a 0 a + 5°C con una solución de 2,3 g de NaNO₂ en 5 ml
de agua y son tratados con una solución, preparada a
partir de 2,7 g de bisulfito de sodio en 5 ml de agua
y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la 3'-cloro
sulfonil-4'-fluoroacetofenona que resulta en forma de
aceite es hecha reaccionar con 20 ml de amoníaco líquido
para formar la 4'-flúor-3'-sulfamoilacetofenona
[punto de fusión 135°C en ácido acético glacial].

c) 12,5 g de 4'-flúor-3'-sulfamoilacetofenona son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 12
con 9,2 g de bromo para formar la 2-bromo-4'-flúor-
-3'-sulfamoilacetofenona [punto de fusión 125°C].

Ejemplo 111.

a partir de 3 g de 2-bromo-4'-flúor-3'-sulfamoilacetofenona y 1,2 g de 1,3-dietiltiourea
se obtiene bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4'-flúor-
-3-sulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol
(descomposición a partir de 120°C)

Ejemplo 112.

a partir de 3,6 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-
-propilsulfamoilacetofenona y 1,1 g de 1,3-dimetiltio
urea

se obtiene bromhidrato de 4-(4-cloro-3-propilsulfamoil
fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol,
5 (descomposición a partir de 120°C).

(Preparación de 2-bromo-4'-cloro-3'-propil
sulfamoilacetofenona:

10 a) 12,5 g de 4'-cloro-3'-clorosulfonilaceto
fenona son hechos reaccionar en 150 ml de etanol con
18 g de n-propilamina, y la 4'-cloro-3'-propilsulfamoil
acetofenona [punto de fusión 115°C en un poco de isopro
panol] se separa por filtración.

15 b) 13,8 g de 4'-cloro-3'-propilsulfamoilace
tofenona son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo
1) con 8 g de bromo para formar 2-bromo-4'-cloro-3'-pro
pilsulfamoilacetofenona [punto de fusión 96°C en isopro
panol].

20 Ejemplo 113.

a partir de 6,1 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-
-sulfamoilacetofenona y 3,8 g de 1-metil-4,4-pentametileno
tiosemicarbazida (preparada a partir de metilisotiociana
25 to y N-aminohomopiperidina, punto de fusión 192°C) se

obtiene bromhidrato de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-4-hidroxi-1,3-tiazolidin-2-on-N,N-pentametilénhidrazo na, punto de fusión 165°C (con descomposición).

Análogamente al Ejemplo 15 b) en el

5 Ejemplo 114.

a partir de 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-
-sulfamoilacetofenona y 2,2 g de 1-etil-3-ciclopropil
tiourea (punto de fusión 106°C, preparado a partir de
10 9 g de etilisotiocianato y 5,7 g de ciclopropilamina
en tolueno) se obtiene bromhidrato de 3-etil-4-(4-clo
ro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopropilimino-1,3-tiazoli
din-4-ol,

que es disuelto en agua y transformado con solución
15 de bicarbonato de sodio, análogamente al Ejemplo 2 c),
en 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-ciclopropil
imino-1,3-tiazolidin-4-ol (punto de fusión 125°C, con
descomposición).

20 Ejemplo 115.

a partir de 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-
-sulfamoilacetofenona y 2,8 g de 1-etil-3-ciclohexil
tiourea
25 se obtiene bromhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfa

moilfenil)-2-ciclohexilimino-1,3-tiazolidin-4-ol,
que es disuelto en agua y transformado, análogamente al
Ejemplo 2 c), en 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-2-
-ciclohexilimino-1,3-tiazolidin-4-ol (descomposición a
partir de 125°C).

Ejemplo 116.

a partir de 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sul
famoilacetofenona y 2,8 g de 1-etil-3-(2-metoxipropil)-
-tiourea

se obtiene bromhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoi
lfenil)-2-(2-metoxipropilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol que,
disuelto el agua y liofilizado, proporciona una sustan
cia sólida (descomposición a partir de 120°C).

Ejemplo 117.

a partir de 4,7 g de 2-bromo-4'-cloro-3'-sul
famoilacetofenona y 2,7 g de 1-etil-3-(2-furilmetil)-
-tiourea

se obtiene bromhidrato de 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoi
lfenil)-2-(2-furilmetilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol
que es transformado, análogamente al Ejemplo 2 c), con
solución acuosa de NaHCO₃ en 3-etil-4-(4-cloro-3-sulfamoi
lfenil)-2-(2-furil-metilimino)-1,3-tiazolidin-4-ol
(descomposición a partir de 115°C).

Ejemplo 118.

4-(4-cloro-3-ciclopentilmetilsulfamoilfenil)-
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 6,7 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol (Ejemplo 2) son incor-
porados con agitación en una mezcla de 10 ml de dimetil
sulfóxido absoluto y 1,2 g de hidróxido de potasio pul-
verizado bajo protección con nitrógeno, siendo mantenida
10 la temperatura entre + 8°C y + 12°C mediante refrigera-
ción externa. Luego se añaden gota a gota, manteniendo
la refrigeración y la agitación, 3,3 g de bromuro de
ciclopentilmetilo, después se agita durante 10 horas
a la temperatura ambiente y se precipita con 100 ml
15 de agua. Se separa por decantación del precipitado
oleoso, el producto amorfo se densifica bajo 100 ml
de agua de nueva aportación, se filtra con succión y
se lava varias veces con agua.

Sustancia sólida de color pardo amarillo, descomposición
20 a partir de 72°C,
identidad de IR con el compuesto del Ejemplo 76.

Ejemplo 119.

25 4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfe
nil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

5 6,7 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-
-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol (Ejemplo 2) son suspen-
didos con agitación en 67 ml de metanol absoluto y mez-
clados con una solución recientemente preparada de 0,5
g de sodio en 15 ml de metanol absoluto. Luego, con agi-
tación, se añaden gota a gota 4,1 g de bromuro de orto-
-clorobencilo a + 10°C y la mezcla de reacción se agita
durante 24 horas a la temperatura ambiente y durante 2
horas más a 38°C. Se concentra hasta la mitad de volumen
10 bajo presión reducida, se vierte en 100 ml de agua agi-
tada, se separa por filtración y se lava posteriormente
varias veces con agua.

Sustancia incolora, punto de fusión 161°C (con descom-
posición).

15 identidad de IR con el Ejemplo 87.






Las nuevas tioureas de la fórmula III. uti-
lizadas como sustancias de partida en los ejemplos prece

20

25

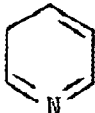
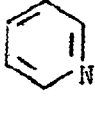

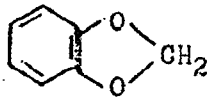
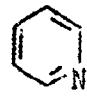


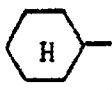

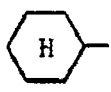
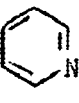
5. dentes fueron preparadas de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía (véase Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", volumen 9, página 384, 4^a edición (1955)). Los puntos de fusión de los compuestos individuales de la fórmula III se especifican en la Tabla 2:

Tabla 2: Tioureas (III)

	R ¹	R ²	Punto de fusión:
10	CH ₃ -		108 ^o C
	(CH ₃) ₂ N-	-N(CH ₃) ₂	168 ^o C
	CH ₃ O ₂ C-	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	55 ^o C
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{O-CH}_3 \end{array}$	-CH ₃	32 ^o C
	(CH ₃) ₂ CH-	-N(CH ₃) ₂	134 ^o C
20	CH ₃ -	-CH ₂ - 	78 ^o C
	CH ₂ =CH-CH ₂		106 ^o C
25			144 ^o C

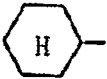
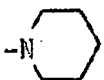
7-11-75

Tabla 2 (cont.)

	R ¹	R ²	Punto de fusión:
5	CH ₃ -	-CH ₂ - 	142°C
	CH ₃ -	-CH ₂ - 	144°C
10	CH ₃ -	-CH ₂ - 	95°C
	CH ₃ -	-CH ₂ - 	158°C
15	CH ₂ =CH-CH ₂	-CH ₂ - 	75°C
	 -CH ₂ -	-CH ₂ - 	67°C
20		-CH ₂ - 	104°C
		-CH ₂ - 	198°C

7-11-75

Tabla 2 (cont.)

	R ¹	R ²	Punto de fusión:
5		-N(CH ₃) ₂	152°C
	CH ₃ -		192°C

10 Para la preparación de otros compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento se sintetizaron las sulfamoilhalógenocetonas de la fórmula general II especificadas en la Tabla 3.


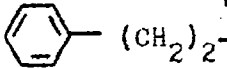
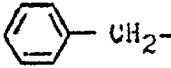
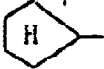
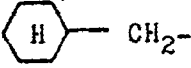
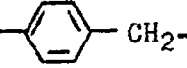
15 Tabla 3

Sulfamoilhalógenocetonas (II) a partir de sulfamoilcetonas (XV), preparadas análogamente al Ejemplo 1.

	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Z	Punto de fusión (°C)
	H	CH ₃ -	H	Cl	Br	148
	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	Cl	Br	104
25	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	Cl	Br	57


7-11-75

Tabla 3 (cont.)

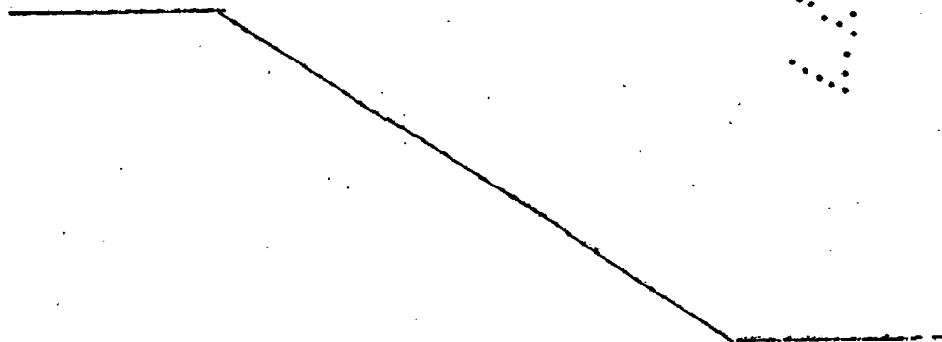
	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Z	Punto de fusión (° C)
	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ 	Cl	Br	108
5	H	H		Cl	Br	114
	H	H		Cl	Br	138
10	H		-(CH ₂) ₄ -	Cl	Br	...127
	H		-(CH ₂) ₅ -	Cl	Br	...108
15	H	CH ₃ -		Cl	Br	...103
	H	H		Cl	Br	...108
	H	H		Cl	Br	...99
20	H	H	C ₂ H ₅ -	Cl	Br	106
	H	H	(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -	Cl	Br	100
	H	H	H ₃ C-  -CH ₂ -	Cl	Br	116
25	H	H	H	Br	Br	179

7-11-75

Tabla 3 (cont.)

	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Z	Punto de fusión (°C)
5	C ₂ H ₅ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	Br	111
	CH ₃ -	H		Cl	Br	153
	CH ₃ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	Br	116
10	CH ₃ -	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ H	Cl	Br	166
	CH ₃ -	H	CH ₃ -	Cl	Br	...91

15 Las sulfamoilcetonas (XV) necesarias para las sulfamoilhalógenocetonas (II) de la Tabla 3 son preparadas por acción de una amina (VII) sobre un sulfocloruro (IV), y están especificadas en la Tabla 4.



7-11-75

Tabla 4

Sulfamoilcetonas (XV)

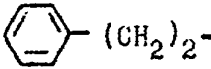

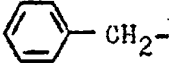



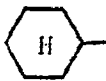
	R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Punto de fusión (° C)
5	H	CH ₃	H	Cl	153
	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	Cl	55
	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	H	Cl	74
	H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ 	Cl	89
10	H	H	 (CH ₂) ₂ -	Cl	87
	H	H		Cl	109
15	H	- (CH ₂) ₅ -		Cl	112
	H	- (CH ₂) ₄ -		Cl	98
20	H	CH ₃	 CH ₂ -	Cl	97
	H	H		Cl	82
25	H	H	C ₂ H ₅ -	Cl	116

Tabla 4 (cont.)

R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Punto de fusión (± C)
H	H	 -CH ₂ -	Cl	114
5	H	(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -	Cl	60
H	H	H ₃ C-  -CH ₂ -	Cl	85
10	H	H	Br	161
C ₂ H ₅ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	112
15	H	 -	Cl	63
CH ₃ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	80
CH ₃ -	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ 	Cl	65
20	H	CH ₃ -	Cl	124

REIVINDICACIONES

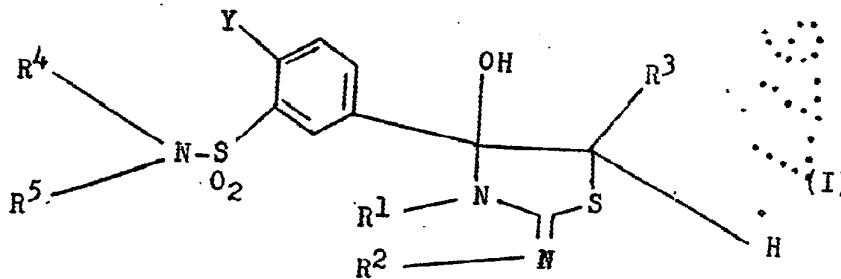
5

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

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general I:

15

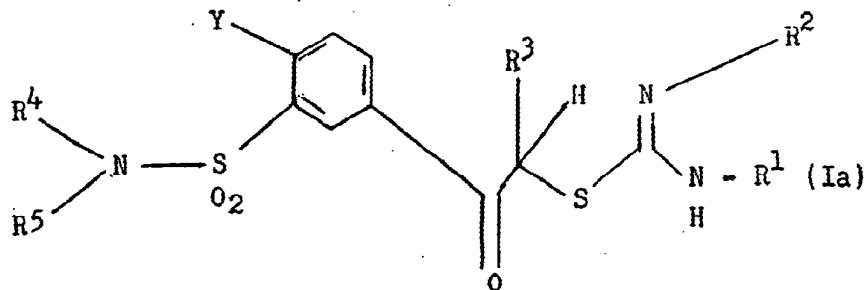


20

o su forma tautómera I a

25

8.1.77



5

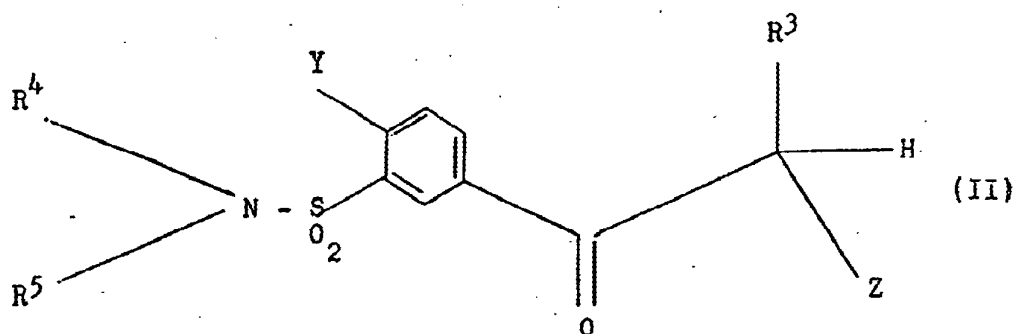
en la que R^1 significa radicales alcoholo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono o grupos dialcoholamino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo de N del grupo amino pueden formar un anillo heterocíclico saturado; R^2 significa un radical alcoholo, alqueno o alquino de 1 a 8 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales fenilalcoholo de 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcohólica, que eventualmente están sustituidos en el anillo fenilo con halógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono o con radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, saturados o insaturados de 5 ó 6 miembros, o grupos dialcoholamino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo de N del grupo amino

25

pueden formar un anillo heterocíclico saturado, y en don
de R^1 y R^2 pueden representar también conjuntamente un
grupo alcoholeno de 2 a 4 átomos de carbono; R^3 signifi-
ca hidrógeno o alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono; R^4 y
5 R^5 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, ra-
dicales alcoholo o alqueno de 1 a 6 átomos de carbono,
que eventualmente están sustituidos con alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, cicloalcoholo o cicloalcoholo de
de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilalcoholo de 1 a
10 3 átomos de carbono en la porción alcohólica, pudiendo
estar sustituido el anillo fenilo eventualmente por ha-
lógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholen
dioxo, grupos alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono, que
están sustituidos con radicales heterocíclicos que con-
15 tienen O, N ó S, insaturados de 5 ó 6 miembros, puden-
do formar R^4 y R^5 también juntamente con el átomo de N
un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado, even-
tualmente sustituido con metilo, en donde eventualmente
un grupo CH_2 puede estar reemplazado por oxígeno; e Y
20 significa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluorometilo;
así como de sus sales por adición de ácido con ácidos
farmacéuticamente compatibles; caracterizado porque se
hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

25

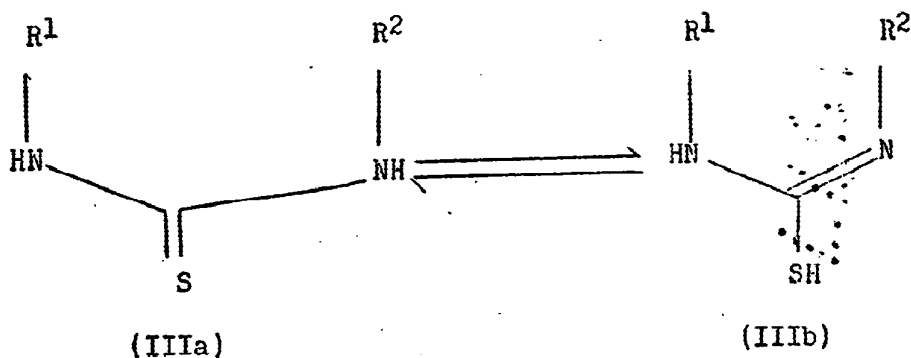
5



10

en donde R^3 , R^4 , R^5 e Y poseen los significados indicados, y Z representa halógeno o el radical de un éster activado de un ácido orgánico o inorgánico, con tioureas de la fórmula general III, que pueden estar presentes en forma de las dos fórmulas IIIa y IIIb

15



20

en donde R^1 y R^2 poseen los significados indicados; y, eventualmente, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en los cuales R^4 y/o R^5 significan hidrógeno se transforman por alcoholación usual en compuestos en los cuales R^4 y/o R^5 tienen uno de los otros significados

25

arriba indicados, y/o los compuestos de la fórmula I se transforman con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido o sales obtenidas de los compuestos de la fórmula general I se transforman con bases en los compuestos básicos libres de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar compuestos de la fórmula I en la que R³, R⁴ y R⁵ significan hidrógeno, Y significa cloro y R¹ y R² significan metilo o etilo, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II en la que R³, R⁴, R⁵ e Y tienen los significados anteriormente indicados y Z significa bromo o cloro, con tioureas de la fórmula III, que pueden estar presentes en forma de las dos fórmulas IIIa y IIIb en las que R¹ y R² tienen los significados anteriormente indicados.

3ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina.

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

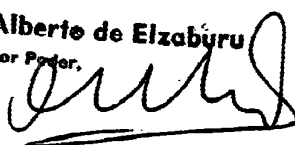
Esta Memoria consta de doscientas veintitres

hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14.ENE.1977

P.A.

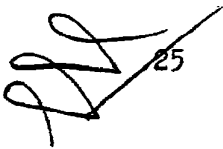
5

Alberto de Elzaburu
Por Poder.


10

15

20


25

8.1.77
EBL. -