

CORD 93/34



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44280

Kl. 12 p, 10

Ciba Société Anonyme

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania 1,1-dwutlenków sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyn

Patent trwa od dnia 27 lutego 1959 r.

Pierwszeństwo: 9 kwietnia 1958 r. dla zastrz. 1;

9 czerwca 1958 r. dla zastrz. 2, 6 i 7;

29 lipca 1958 r. dla zastrz. 3 i 8;

29 września 1958 r. dla zastrz. 4 i 9 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Przedmiotem wynalazku jest wytwarzanie 1,1-dwutlenków sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyn, o wzorze ogólnym 1, ich N-acylo pochodnych oraz soli tych związków, zwłaszcza z metalami alkalicznymi. W podanym wzorze R_1 , R_3 , R_5 i R_6 oznaczają wodór lub reszty alkilowe, zwłaszcza o 1-5 atomach węgla, R_2 oznacza wodór albo niepodstawioną lub podstawioną resztę węglowodorową lub heterocykliczną, R_4 oznacza niepodstawioną lub podstawioną alifatyczną resztę węglowodorową, zwłaszcza resztę alkilową o 1-5 atomach węgla, albo zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową, albo atom chlorowca i w przypadku gdy R_2 , R_3 , R_5 i R_6 oznaczają wodór, a R_4 oznacza chlor, wówczas R_1 oznacza resztę alkilową lub acylową. Jako reszty wę-

glowodorowe należy wymienić przede wszystkim reszty alkilowe, jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl lub pentyl, albo reszty alkenylowe, jak winyl lub 1-propenyl, albo reszty alkinyłowe, jak etynyl, albo reszty cykloalifatyczne, jak reszty cykloalkilowe lub cykloalkenylowe, np. cyklopentyl lub cykloheksenyl, albo reszty cykloalkiloalkilowe, np. cykloheksyloetyl, albo reszty cykloalkenyloalkilowe, np. cykloheksenyloetyl, albo reszty aryłowe, zwłaszcza jedno i dwupierścieniowe, np. fenyl, naftyl-(1) lub naftyl-(2), albo reszty aralifatyczne, np. benzyl, 2-fenylonaftyl; naftylo-(1)-metyl lub naftylo-(2)-metyl. Jako reszty heterocykliczne należy w pierwszym rzędzie wymienić furył, tienyl, pirydył lub chinolil, które mogą też być związane z pierścieniem tiadiazynowym

poprzez resztę alkilową, jak furfuryl lub tenyl. Jako podstawniki tych reszt można wymienić np. reszty alkilowe, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy wodorotlenowe lub merkapt-, np. grupy acetoksyłowa, metoksyłowa, fenoksyłowa, metylenodwuoksyłowa lub metylomerkapt-, reszty sulfamyłowe, grupy aminowe, jak grupa dwumetyloaminowa albo atomy chlorowca.

Jako pochodne acylowe należy wymienić zwłaszcza pochodne organicznych kwasów karboksylowych, jak jednoestry kwasu węglowego, np. kwas alkoksymrówkowy, albo szczególnie kwasów alifatycznych, w pierwszym rzędzie o 1-5 atomach węgla, jak kwasów alkanokarboksylowych, np. kwasu octowego lub propionowego, aromatycznych kwasów karboksylowych, jak kwasu benzoesowego lub podstawionych kwasów benzoesowych, albo kwasów aralkanokarboksylowych, jak kwasu fenylooctowego.

Nowe 1,1-dwutlenki sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyn wykazują działanie diuretyczne i natriuretyczne i znajdują zastosowanie jako leki.

Wybitnym działaniem diuretycznym odznaczają się zwłaszcza związki oraz ich sole o wzorze 2, w którym R_7 , R_8 i R_{11} oznaczają wodór lub resztę alkilową o 1-5 atomach węgla, a powyżej dwie z tych reszt oznaczają też resztę alkanoilową o 1-5 atomach węgla, R_8 oznacza wodór albo alifatyczną resztę węglowodorową o 1-8 atomach węgla, niepodstawioną lub podstawioną przez chlorowiec, wolne, zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy wodorotlenowe albo grupy aminowe, albo oznacza resztę cykloalkilową lub cykloalkenylową, resztę fenyłową, pirydylową, tienylową, tenylową, furyłową lub furfuryłową albo też resztę fenyloalkilową, a R_{10} oznacza chlorowiec, grupę alkoksylową o 1-5 atomach węgla, albo niepodstawioną lub podstawioną chlorowcem alkil, o 1-5 atomach węgla, przy czym w przypadku, gdy R_8 , R_9 i R_{11} oznaczają wodór, a R_{10} oznacza chlor, wówczas R_7 oznacza resztę alkilową lub alkanoilową o 1-5 atomach węgla.

Z grupy tej odznaczają się swoją aktywnością również związki (albo ich sole) o wzorze ogólnym 3, w którym R_7 , R_8 i R_{11} mają oznaczenie podane wyżej; R_{12} oznacza wodór, resztę alkilową o 1-5 atomach węgla, niepodstawioną lub podstawioną grupami aminowymi lub wodorotlenowymi lub atomami chloru, resztę cykloheksenylową, benzylową lub fenyloetyłową, a R_{13} oznacza chlorowiec, jak brom, fluor i zwłaszcza chlor, albo resztę alkilową

o 1-5 atomach węgla, przy czym w przypadku, gdy R_8 , R_{11} i R_{12} oznaczają wodór, a R_{13} oznacza chlor, wówczas R_7 oznacza resztę alkilową lub resztę alkanoilową o 1-5 atomach węgla.

Jako szczególnie czynne związki należy wymienić np. 1,1-dwutlenek 3-n-propylo- i 3-izopropylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-n-butylo- i 3-izobutylo-6-chloro-7-sulfamylo-3, 4-dwuhydro-1,2, 4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-chlorometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-etoksymetylo- i 3-fenyloksymetylo-6-chloro-7-sulfamylo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-benzoylo i 3-(2'-fenyloetylo)-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-cykloheks-3'-enyl-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 6-trójkfluorometylo-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2, 4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 2-metylo- i 4-metylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenek 2-metylo-6-chloro-7-metylosulfamylo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny oraz ich sole.

Nowe związki można stosować, jako leki w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających te związki razem z farmaceutycznymi, organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami, nadającymi się do podawania dojelitowego, np. doustnego albo pozajelitowego. Do wytwarzania wspomnianych preparatów wchodzi w grę takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumy, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać np. tabletek, drażetek, kapsulek albo mieć postać ciekłą, np. roztworów, zawiesin lub emulsji. Mogą one być ewentualnie wyjałowione i (lub) zawierać substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego albo substancje buforujące. Mogą one również zawierać inne terapeutycznie cenne substancje, np. środki obniżające ciśnienie krwi, jak alkaloidy rauwolfii lub weratrum, np. rezerpinę, rescynnaminę, dezerpidynę, germinę lub protowatrynę, syntetyczne środki obniżające ciśnienie, np. hydralazynę albo środki blokujące węzły nerwowe, jak chloroizondamina.

Nowe związki otrzymuje się, jeśli 2-sulfamioanilinę (lub jej sól), o wzorze 4, w któ-

rym- R_4 , R_5 i R_6 mają znaczenie podane wyżej, a R'_1 i R'_3 oznaczają wodór albo resztę alkilową, poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze R_2CHO , w którym R_2 ma znaczenie poćpane wyżej i otrzymane związki z atomami azotu dającymi się podstawiać, traktuje, jeśli to jest pożądane, środkami wprowadzającymi resztę alkilową i (lub) acylującymi, a w każdym razie w przypadku, gdy R'_1 , R_2 , R'_3 , R_5 i R_6 oznaczają wodór i R_4 oznacza atom chloru. Reakcję z aldehydem przeprowadza się korzystnie w obecności kwasu, np. mineralnego, takiego jak kwas chlorowcowodorowy, np. kwas solny lub bromowodorowy, albo takiego, jak kwas siarkowy, jeśli to jest pożądane, w postaci bezwodnej. Aldehyd o wzorze R_2CHO można też stosować w postaci jego polimerów lub zdolnych do reakcji pochodnych funkcyjnych takich, jak paraformaldehyd, trioksan lub sześciometylenocztereamina albo w postaci acetalu takiego, jak dwumetoksymetan, dwuetoksymetan, 1,1-dwumetoksyetan lub 1,1-dwuetoksyetan. Reakcję przeprowadza się w pierwszym rzędzie, biorąc w przybliżeniu równoważne ilości składników reakcji. Większe ilości aldehydu mogą ewentualnie spowodować zmniejszenie wydajności wskutek reakcji z grupą o wzorze 8. Reakcję można przeprowadzać w nieobecności lub korzystnie w obecności rozpuszczalnika, np. eteru takiego, jak p-dioksan lub eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, albo formamidu takiego, jak dwumetyloformamid, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, pod ciśnieniem normalnym lub podwyższonym albo w obecności gazu obojętnego takiego, jak azot. Jako sole 2-sulfamylolaniliny stosuje się do tej reakcji, zwłaszcza sole z metalami alkalicznymi lub z kwasami, w pierwszym rzędzie z kwasami nieorganicznymi, np. kwasami chlorowcowodorowymi takimi, jak kwas solny lub bromowodorowy.

Substancje wyjściowe do tej reakcji są znane albo można je otrzymać według znanych metod. Tak więc 2-sulfamylolaniliny można otrzymać przez reakcję aniliny o wzorze 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, z kwasem chlorowcosulfonowym, np. z kwasem chlorosulfonowym i następną reakcją z amoniakiem, najkorzystniej ciekłym lub w roztworze wodnym, albo z aminą o wzorze 9 lub $H_2N-R'_1$, w którym R'_1 , R_5 i R_6 mają znaczenie podane wyżej. Reakcję tę można też prowadzić stopniowo w ten sposób, że najpierw wprowadza się tylko jedną grupę chlorowcosulfonylową i następnie przeprowadza ją

w resztę sulfamylową, po czym wprowadza się drugą grupę chlorowcosulfonylową i tę potem również przeprowadza w amid. W ten sposób można otrzymać substancje wyjściowe, w których podstawniki grupy amidowej różnią się od siebie.

Dalsza metoda wytwarzania nowych związków polega na tym, że w 1,1-dwutlenkach benzotiadiazyny o wzorze ogólnym 6 lub 7 i ich pochodnych N-acylowych, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają znaczenie podane wyżej, redukuje się wiązanie podwójne $C=N$ i otrzymane związki z atomami azotu dającymi się podstawiać, jeśli to jest pożądane, a w każdym razie w przypadku, gdy R_1 , R_2 , R_3 , R_5 i R_6 oznaczają wodór i R_4 oznacza atom chloru, traktuje środkami wprowadzającymi resztę alkilową i (lub) acylującymi. Redukcję przeprowadza się najkorzystniej za pomocą wodorków dwumetalowych, w pierwszym rzędzie za pomocą borowodorków metali alkalicznych, jak borowodorku litowego, potasowego lub zwłaszcza sodowego. Wymienione wodorki metali, stosuje się w obecności rozpuszczalnika, jak wodnych roztworów wodorotlenków metali alkalicznych, np. wodorotlenku litowego, sodowego lub potasowego, eteru, jak eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego, lub ciekłego amidu kwasu karboksylowego, jak formamidu, np. samego formamidu lub dwumetyloformamidu. Redukcję można przeprowadzać w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej i jeśli to jest pożądane w obecności obojętnego gazu, np. azotu. Wiązanie podwójne $C=N$ można jednak również zredukować elektrolitycznie według znanych sposobów. Materiały wyjściowe stosowane w tym sposobie wytwarzania są znane lub można je otrzymać w znany sposób.

W otrzymanych 1,1-dwutlenkach sulfamyl-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny z atomami azotu dającymi się podstawiać, można atomy wodoru grup z azotem podstawiać w znany sposób resztami alkilowymi. Można więc wprowadzać reszty alkilowe, takie jak reszta metylowa lub etylowa przez poddawanie reakcji roztworów otrzymanych 1,1-dwutlenków sulfamyl-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w wodnym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego, np. w roztworze wodorotlenku litowego, sodowego lub potasowego ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu, np. siarczanem dwu-alkilowym, jak siarczan dwumetylowy lub dwuetylowy. Można przy tym otrzymać produkty jednopodstawione lub wielopodstawione.

Można dalej otrzymane 1,1-dwutlenki sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny z atomami azotu dającymi się podstawiać, przeprowadzać w znany sposób w pochodne jedno lub wieloacylowe, przez reakcję ze środkiem acylującym takim, jak organiczny kwas karboksylowy lub jego funkcjonalne pochodne, np. haloidek, jak chlorek lub bezwodnik. Reakcję tę można przeprowadzać w obecności lub nieobecności środków kondensujących i (lub) rozpuszczalników. Jeśli stosuje się bezwodnik kwasowy, najlepiej jest prowadzić reakcję w obecności ciekłej zasady organicznej, np. trójalkilaminy, zwłaszcza trójetyloaminy albo pirydyny lub kolidyny. Przy stosowaniu haloideku kwasowego najkorzystniej jest wyjść z soli metalu, jak soli srebra lub soli metalu alkalicznego, np. sodowej lub potasowej 1,1-dwutlenków sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Jako rozpuszczalniki stosuje się w pierwszym rzędzie rozpuszczalniki organiczne, takie jak alifatyczne ketony, np. aceton. Ciekłe zasadowe środki kondensacyjne można również stosować jako rozpuszczalniki.

Zależnie od warunków reakcji nowe związki otrzymuje się w postaci wolnej lub w postaci ich soli. Otrzymane sole metali można przeprowadzać w wolne związki, np. przez reakcję z wodnymi kwaśnymi środkami, takimi jak kwas mineralny, np. kwas chlorowodorowy, taki jak kwas solny lub kwas siarkowy. Wolne związki można znów przeprowadzać w sole metali, np. w sole metali alkalicznych przez traktowanie, np. wodorotlenkiem metalu, takim jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, w rozpuszczalniku takim jak alkohol, np. metanol lub etanol albo w wodzie i następnie odparowanie rozpuszczalnika, albo też przez poddawanie reakcji wolnego związku, w eterze takim, jak dioksan lub roztwór eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego z wodorkiem lub amidkiem metalu alkalicznego, np. z wodorkiem lub amidkiem sodowym lub potasowym. Można przy tym otrzymywać sole jedno- lub wielometalowe.

Nowe związki mogą też występować w postaci ich optycznych antypodów. Otrzymane racematy można w zwykły sposób rozdzielić na ich antypody.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza takich postaci wykonywania sposobu, według których wychodzi się z takich materiałów wyjściowych i tak postępuje, że otrzymuje się związki wymienione na początku, jako szczególnie wartościowe.

Wynalazek dotyczy też postaci wykonywania sposobu, według których wychodzi się ze związków dających się otrzymać, jako produkty pośrednie w dowolnym stadium sposobu i przeprowadza się brakujące stadia sposobu, albo według których materiał wyjściowy tworzy się w warunkach reakcji.

Wynalazek zostanie bliżej opisany w podanych w dalszym ciągu przykładach, w których temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamyloaniliny w 20 cm³ bezwodnego eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,44 g acetaldehydu i 0,5 cm³ roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego (109,5 g chlorowodoru w litrze) ogrzewa się do temperatury 80–90° i utrzymuje w ciągu godziny w tej temperaturze. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje do niej wody i odsąca utworzony osad, który przekrystalizowuje się w etanolu lub wodnym etanolu. Otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-metylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 258–260°.

Ten sam związek otrzymuje się, gdy acetaldehyd zastąpi się 0,9 g 1,1-dwumetoksyetanu lub 1,2 g 1,1-dwuetoxyetanu.

Przykład II. Jeśli zamiast acetaldehydu użytego w przykładzie I zastosuje się odpowiednią ilość aldehydu propinowego lub 2-etoksyacetaldehydu i postępuje poza tym tak, jak opisano w tym przykładzie, wówczas otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-etylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny albo 1,1-dwutlenek 3-etoksymetylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Przykład III. Mieszaninę 3,4 g 5-bromo-2,4-dwusulfamyloaniliny w 15 cm³ bezwodnego eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,5 cm³ estru etylowego kwasu octowego, zawierającego 109,5 g chlorowodoru w litrze i 0,33 g paraformaldehydu ogrzewa się do temperatury 80–90° i utrzymuje w ciągu godziny w tej temperaturze. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury pokojowej, zagęszcza ją pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości i rozcieńcza wodą. Wykryształizowany produkt odsąca się i przekrystalizowuje w wodzie. Otrzymuje się 1,1-dwutlenek 6-bromo-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Przykład IV. Do roztworu 1,0 g 5-fluoro-2,4-dwusulfamyloaniliny o temperaturze topnienia 233–236° w 5 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 0,1 g paraformal-

dehydu i 0,2 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—90°. Po ochłodzeniu zagęszcza się roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody i wodny roztwór ponownie zagęszcza. Krystaliczny osad odsąca się i przekrystalizowuje w wodzie. Otrzymuje się 1,1-dwutlenek 6-fluoro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 229—231°.

Przykład V. Do roztworu 5,8 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 2,2 g benzaldehydu i 1 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90°, następnie po ochłodzeniu odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza wodą, przy czym wydziela się olej, który przez traktowanie eterem doprowadza się do krystalizacji. Tak otrzymano 1,1-dwutlenek 3-fenilo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się w wodzie. Jego temperatura topnienia wynosi 246—249°.

Jeżeli zamiast benzaldehydu użyje się odpowiednią ilość 4-chlorobenzaldehydu lub 3,4,5-trójmetoksybenzaldehydu, otrzymuje się w taki sam sposób 1,1-dwutlenek 3-(4'-chlorofenilo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenek 3-(3', 4', 5'-trójmetoksyfenilo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Przykład VI. 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego poddaje się reakcji z 0,75 g aldehydu izomasłowego w obecności 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego, w temperaturze 80—90°. Po upływie około 10 minut wytrąca się krystaliczny 1,1-dwutlenek 3-izopropilo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny. Po odsączeniu przekrystalizowuje się go z dwumetyloformamidu przez dodanie gorącej wody. Jego temperatura topnienia wynosi 304—306°.

Przykład VII. 0,75 g aldehydu n-masłowego w 10 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego poddaje się reakcji z 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w obecności 0,3 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego, w ciągu 1 godziny, w temperaturze 80—90°. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem

i rozcieńcza wodą. Osad odsąca się i przekrystalizowuje w rozcieńczonym etanolu. Tak otrzymano 1,1-dwutlenek 3-n-propylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny wykazuje temperaturę topnienia 254—256°.

Przykład VIII. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 1,2 g 2-tiofenokarboksaldehydu, 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90° i następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu wody wytrąca się olej, który wolno krystalizuje. Otrzymano w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-(2'-tienylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się w etanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 222—225°.

Jeżeli zamiast tiofenokarboksaldehydu zastępuje się odpowiednią ilość 2-tiofenoacetaldehydu, otrzymuje się w ten sam sposób 1,1-dwutlenek 3-tienylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Przykład IX. Roztwór 4,62 g 5-metoksy-2,4-dwusulfamiloaniliny w 70 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się z 0,4 g paraformaldehydu i 1,0 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego, w ciągu 2 godzin w temperaturze 80—90°. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza wodą, przy czym wytrąca się 1,1-dwutlenek 6-metoksy-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny. Po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu wykazuje on temperaturę topnienia 254—257°.

Przykład X. Do roztworu 5,8 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 2,2 g 4-pirydynoaldehydu i 1 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, następnie ogrzewa się w ciągu dalszej godziny w temperaturze 80—90° i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się wodą, dekantuje górny roztwór z nad dolnej warstwy olejistej i dodaje etanolu. 1,1-dwutlenek 3-(4'-pirydylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny wykrywalizowuje powoli. Jego temperatura topnienia wynosi 310°.

Przykład XI. Roztwór 5,4 g 2,4-dwusulfamilo-5-metyloaniliny w 40 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego miesza się z 0,6 g

paraformaldehydu i 1,5 cm³ stężonego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i utrzymuje mieszaninę w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—100°C. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje do niej wody. Osad odsącza się i przekrystalizowuje w mieszaninie dwumetyloformamidu i wody (1:1). Otrzymany w ten sposób 1,1-dwutlenek 6-metylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny posiada temperaturę topnienia 263—265°.

Jeśli zamiast 2,4-dwusulfamilo-5-metyloaniliny użyje się równoważną ilość 2,4-dwusulfamilo-5-trójfliuorometyloaniliny i postąpi poza tym tak, jak opisano wyżej, otrzymuje się 1,1-dwutlenek 6-trójfliuorometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 198—200°.

Przykład XII. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 1,0 g aldehydu 2-furanowego, 0,5 cm³ stężonego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90°, następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje wody, przy czym wydziela się olej, który krystalizuje po potraktowaniu wodnym etanolem. Otrzymany 1,1-dwutlenek 3-(2'-furylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu posiada temperaturę topnienia 214—218°.

Przykład XIII. Do roztworu 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 0,9 g aldehydu izowalerianowego i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90°, następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza wodą. Wodę zdekantowuje się i do pozostałego oleju dodaje etanolu. Wykrystalizowuje 1,1-dwutlenek 3-izobutylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, który odsącza się i przekrystalizowuje w mieszaninie dwumetyloformamidu i wody. Jego temperatura topnienia wynosi 241—245°.

Przykład XIV. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 1,53 g acetalu dwuetylowego aldehydu chlorooctowego, 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90°,

a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wody i eteru, przy czym krystalizuje ona powoli. Tak otrzymany 1,1-dwutlenek 3-chloro-metylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się w wodnym etanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 235° (z rozkładem).

Przykład XV. Do roztworu 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 1,2 g fenyloacetaldehydu i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 90—100°, następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje wody, przy czym wydziela się syropowaty osad. Wodę zdekantowuje się i pozostałość krystalizuje przez dodanie etanolu. Otrzymany w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się w mieszaninie dwumetyloformamidu i wody. Jego temperatura topnienia wynosi 247—250°.

Jeśli zamiast fenyloacetaldehydu stosuje się równoważne ilości 4-chlorofenyloacetaldehydu, 3,4,5-trójetoksifyenyloacetaldehydu lub 3-metylofenyloacetaldehydu i postępuje poza tym tak, jak opisano wyżej, wówczas otrzymuje się odpowiednio 1,1-dwutlenek 3-(4'-chlorobenzylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-(3',4',5'-trójetoksibenzylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenek 3-(3'-metylobenzylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Przykład XVI. Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 1,1 g aldehydu n-walerianowego i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 80—90°. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje wody i dekantuje z nad wydzielonego oleju. Przez rozpuszczenie w etanolu i pozostawienie w spokoju w temperaturze pokojowej wytrąca się nieco materiału wyjściowego, który odsącza się. Przesącz odparowuje się do sucha, pozostałość traktuje benzenem i następnie wodnym etanolem otrzymując 1,1-dwutlenek 3-n-butylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, który po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu wykazuje temperaturę topnienia 176—179°.

Przykład XVII. Mieszaninę 1,0 g 5-chloro-2,4-dwusulfamilo-N-metylo-aniliny, 10 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,09 g paraformaldehydu i 0,25 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w bezwodnym eterze etylowym kwasu octowego ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—100°. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje wody i krystaliczny 1,1-dwutlenek 4-metylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje w wodnym etanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 225—227°.

Przykład XVIII. Mieszaninę 2,0 g 5-chloro-2,4-dwu-(N-metylosulfamilo)-aniliny, 20 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,18 g paraformaldehydu i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w bezwodnym estrze etylowym kwasu octowego ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90°, następnie chłodzi, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozcieńcza wodą. Wodę zdekantowuje się i dodaje etanolu i wody, przy czym tworzy się krystaliczny osad, który odsącza się. Tak otrzymany 1,1-dwutlenek 2-metylo-6-chloro-7-(N-metylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny rozpuszcza się w etanolu i wytrąca przez dodanie wody. Po odsączeniu jego temperatura topnienia wynosi 203—206°.

Użyty w tym przykładzie związek wyjściowy można otrzymać w następujący sposób: 3,25 g 2,4-dwusulfonylochlorku 5-chloroaniliny traktuje się 20 cm³ 25%-owego wodnego roztworu metyloaminy, w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i w ciągu 15 minut na łaźni parowej. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, przesącza i wyosobnioną 5-chloro-2,4-dwu-(N-metylosulfamilo)-anilinę przekrystalizowuje dwukrotnie w wodnym etanolu (1:1). Jej temperatura topnienia wynosi 186—190°.

Przykład XIX. 2,6 g 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny rozpuszcza się w 11 cm³ 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 40 cm³ wody. Roztwór ochładza się do temperatury 10°, dodaje 1,4 g siarczianu dwumetylowego i miesza w ciągu godziny w temperaturze 10° i w ciągu dalszej godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się osad, krystalizuje go czterokrotnie w wodnym etanolu otrzymując 1,1-dwutlenek 2-metylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny o temperaturze topnienia 240—245°.

Z ługu macierzystego można wyosobnić 1,1-dwutlenek 2-metylo-6-chloro-7-(N-metylosulfa-

mylo)-3-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 203—206°, identyczny z produktem opisanym w przykładzie XVIII.

Przykład XX. 1,0 g 1,1-dwutlenku 2-metylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny ogrzewa się do wrzenia z 5 cm³ bezwodnika kwasu octowego, w ciągu 1 godziny, pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się etanolem, przy czym krystalizuje 1,1-dwutlenek 2-metylo-4-acetylo-6-chloro-7-(N-acetylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, który po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu wykazuje temperaturę topnienia 227—229° z rozkładem.

Przykład XXI. Mieszaninę 2,5 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 1,4 g 2-karboksybenzaldehydu, 1 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 50 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 90°, następnie odparowuje 1/3, rozpuszczalnika i pozostałość wlewa do wody. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w temperaturze pokojowej, zdekantowuje wodę i przemywa pozostałość ponownie wodą. Otrzymany w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-(2'-karboksyfenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się w mieszaninie etanolu i wody. Jego temperatura topnienia wynosi 340—345°.

Jeżeli w powyższym przykładzie zamiast 2-karboksybenzaldehydu użyje się innych aldehydów lub acetalu z niskimi alkoholami, np. z metanolem lub etanolem otrzymuje się następujące związki:

	Temperatura topnienia
1,1-dwutlenek 3-(2'-fluorofenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	248—250°
1,1-dwutlenek 3-(3'-fluorofenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	227—229°
1,1-dwutlenek 3-(2'-metylofenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	263—266°
1,1-dwutlenek 3-(3'-metylofenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	232—235°
1,1-dwutlenek 3-(3'-hydroksyfenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny	238—240°

1,1-dwutlenek 3-(4'-izopropylfenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny (prawdopodobnie okludujący przy krystalizacji etanol)

225°

1,1-dwutlenek 3-brometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny

215—216°

1,1-dwutlenek 3-dwuchlorometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny

242—244°

Przykład XXII. Mieszaninę 5,7 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 3,2 g aldehydu dwuetyloaminopiwalowego i 1 tabletki wodorotlenku sodowego w 60 cm³ 90%-owego wodnego alkoholu ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni parowej. Następnie odparowuje się 2/3 rozpuszczalnika, dodaje wody i zobojętnia roztwór rozcieńczonym wodnym kwasem solnym. Osad odsąca się, rozpuszcza, tak otrzymany 1,1-dwutlenek 3-(1',1'-dwumetylo-2-dwuetyloaminoetylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w dwumetyloformamidzie i dodaje wody. Krystaliczny produkt wykazuje temperaturę topnienia 288—290°.

Przykład XXIII. Mieszaninę 5,6 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 4,0 g 1,1-dwuetoksy-2-piperydynoetanu i 7 cm³ estru etylowego kwasu octowego nasyconego chlorowodorem, w 50 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni parowej. Wytrącony krystaliczny produkt odsąca się i przekrystalizowuje w etanolu. Otrzymuje się w ten sposób chlorowoderek 1,1-dwutlenku 3-piperydynometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 208—210°.

Chlorowoderek rozpuszcza się w wodzie i zobojętnia roztwór węglanem sodowym, przy czym wytrąca się 1,1-dwutlenek 3-piperydometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 150—152°.

Przykład XXIV. Mieszaninę 5,7 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 2,2 g 3-cykloheksenylokarboksyaldehydu i 1 cm³ estru etylowego kwasu octowego, nasyconego chlorowodorem w 50 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni parowej. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem 2/3 rozpuszczalnika, dodaje mieszając wody i odsąca krystaliczny 1,1-dwutlenek 3-(3'-cykloheksenylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny. Po przekrystalizowaniu w metanolu posiada on temperaturę topnienia 252—254°.

W taki sam sposób wychodząc z innych cykloalkilo- lub cykloalkenyloaldehydów można otrzymać analogiczne związki, posiadające w położeniu 3, np. reszty: 2-cyklopentylometylo-, cyklopentyl-, cykloheksyl-, cykloheksenylometylo-, cykloheksenylometylo-. Przez odpowiedni wybór materiału wyjściowego można też chlor zastąpić np. bromem, trójfluorometylem.

Przykład XXV. Do roztworu 5,8 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 1 cm³ 2 n roztworu chlorowodoru w bezwodnym estrze etylowym kwasu octowego i 4,2 g acetalu dwuetylowego fenoksyacetaldehydu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80—90°, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość traktuje heksanem. Przy dodawaniu wody wykryszalizowuje 1,1-dwutlenek 3-fenoksymetylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1, 2,4-benzotiadiazyny, który po przekrystalizowaniu w wodnym dwumetyloformamidzie wykazuje temperaturę topnienia 262—264°.

Przykład XXVI. Do roztworu 1,2 g 1,1-dwutlenku 3-acetoksymetylo-6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 0,3 g borowodoru sodowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w spokoju, w temperaturze pokojowej, przez przeciąg 1½ godziny, po czym zagęszcza się ją pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dolewa się wody i zobojętnia roztwór rozcieńczonym kwasem solnym. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje ponownie wody i odsąca stały osad. Otrzymany w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-acetoksymetylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się dwukrotnie w wodnym dwumetyloformamidzie. Jego temperatura topnienia wynosi 264—265°.

Materiał wyjściowy użyty w tym przykładzie można otrzymać przez poddawanie reakcji 2,4-dwusulfamilochlorku 5-chloroaniliny z chlorkiem kwasu acetoksyglikolowego i następne traktowanie amoniakiem.

1,1-dwutlenek 3-acetoksymetylo-6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny topnieje w temperaturze 310—312°.

Przykład XXVII. Mieszaninę 5,8 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 3,5 g acetalu dwuetylowego acetaminoacetaldehydu (otrzymanego przez traktowanie acetalu dwuetylowego aldehydu aminooctowego bezwodnikiem kwasu octowego; temperatura wrzenia 101—104°, przy

ciśnieniu 0,6 torr), 1 cm³ 2-n roztworu chlorowodoru w bezwodnym estrze etylowym kwasu octowego i 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu godziny na łaźni parowej. Po oziębieniu roztwór zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i odsąca krystaliczny produkt. Po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu 1,1-dwutlenek 3-acetaminometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny topnieje w temperaturze 258—260°.

Przykład XXVIII. Do roztworu 5,8 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 10 cm³ 2-n roztworu chlorowodoru w bezwodnym octanie etylu i 3,7 g 1,1-dwuetoksy-2-dwuetyloaminoetanu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny na łaźni parowej, przy czym tworzą się dwie warstwy i po oziębieniu oddziela się warstwę eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego. Do dolnej warstwy dodaje się 30 cm³ wody, węglanu sodowego i 30 cm³ eteru, przy czym tworzy się krystaliczny osad. Po odsączeniu 1,1-dwutlenek 6-chloro-3-dwuetyloaminometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się trzykrotnie w wodnym dwumetyloformamidzie. Jego temperatura topnienia wynosi 196° (z rozkładem).

Jeśli 1,1-dwuetoksy-2-dwuetyloaminoetan zastąpi się 3,22 g 1,1-dwuetoksy-2-dwumetyloaminoetanu i poza tym postępuje tak, jak opisano wyżej, otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-dwumetyloaminometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 184° (z rozkładem).

Przykład XXIX. Mieszaninę 5,8 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 2,9 g 1,1-dwuetoksy-2-metyloaminoetanu, 10 cm³ 2-n roztworu chlorowodoru w bezwodnym estrze etylowym kwasu octowego oraz 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego przerabia się tak, jak opisano w poprzednim przykładzie. Krystaliczny produkt, otrzymany po zubożeniu za pomocą węglanu sodowego, wyciąga się estryem etylowym kwasu octowego, roztwór zagęszcza i dodaje do niego heksanu, przy czym wykrystalizowuje 1,1-dwutlenek 3-metyloaminometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny. Po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu wykazuje on temperaturę topnienia 163° (z rozkładem).

Przykład XXX. 1 g 1,1-dwutlenku 3-propylo-6-chloro-7-sulfamilo-1, 2, 4-benzotiadiazyny rozpuszcza się w 20 cm³ dwumetyloforma-

midu i dodaje 30 cm³ 2-n wodnego kwasu siarkowego. Roztwór ten umieszcza się w przestrzeni katodowej komórki elektrolitycznej z katodą rtęciową o powierzchni 20,5 cm². Przestrzeń katodowa oddzielona jest od przestrzeni anodowej za pomocą membrany ceramicznej (alundum). Ciecz anodową stanowi mieszanina (2:3) dwumetyloformamidu i 2-n wodnego kwasu siarkowego. Jako elektrodę stosuje się elektrodę platynową. Pracuje się w temperaturze 15—20°. Początkowa gęstość prądu wynosi 0,163 ampera na cm² i po 24 minutach przebiegu reakcji spada do 0,059 amperów na cm². Potencjał w stosunku do standardowej elektrody kalomelowej wynosi — 1,3 wolta.

Po redukcji ciecz katodową zubożętnia się 35 cm³ 2-n wodnego wodorotlenku sodowego, odparowuje ją do niewielkiej objętości, przesącza i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość zadaje się wodą, odsąca 1,1-dwutlenek 3-propylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny i przekrystalizowuje go w wodzie. Jego temperatura topnienia wynosi 254—256°. Próba topnienia mieszaniny tego produktu ze związkiem otrzymanym według przykładu VII nie wykazuje żadnego obniżenia temperatury topnienia.

Sól sodową tego związku otrzymuje się przez odparowanie roztworu 1,1-dwutlenku 3-propylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w równocząsteczkowej ilości wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.

Przykład XXXI. Do roztworu 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 15 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 1,2 g fenyloacetaldehydu i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w bezwodnym estrze etylowym kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 90—100°, po czym zagęszcza ją pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje wody, przy czym wydziela się syropowata ciecz. Wodę zdekantowuje się i wywołuje krystalizację przez dodanie etanolu. Otrzymany 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-3, 4-dwuhydro-1, 2, 4-benzotiadiazyny przekrystalizowuje się w mieszaninie dwumetyloformamidu i wody. Jego temperatura topnienia wynosi 247—250°.

Jeśli zamiast fenyloacetaldehydu stosuje się 4-chlorofenyloacetaldehyd, 3,4,5-trójetoksyfenyloacetaldehyd lub 3-metylofenyloacetaldehyd i postępuje poza tym tak, jak wyżej opisano, otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-(4'-chlorobenzyl)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, 1,1-dwutlenek 3-(3',4',5'-trójeteto-

ksybenzylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny oraz 1,1-dwutlenek 3-(3'-metylobenzylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Jeżeli roztwór otrzymanego 1,1-dwutlenku 3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w wodnym wodorotlenku sodowym traktuje się siarczanem dwumetylowym w ciągu jednej godziny w temperaturze 10—20° i w ciągu dalszej godziny w temperaturze pokojowej, otrzymuje się mieszaninę 1,1-dwutlenku 2-metylo-3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenku 2-metylo-3-benzylo-6-chloro-7-N-metylosulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, którą można przez frakcjonowaną krystalizację rozłożyć na jej składniki.

Przykład XXXII. Roztwór 1,1-dwutlenku 3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny w eterze dwuetylenoglikolodwumetylowym zadaje się borowodorkiem sodowym i mieszaninę pozostawia w spokoju przez przeciąg 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie przesącza się, nastawia roztwór na wartość pH-7, odsącza osad i krystalizuje, tak otrzymano 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, który jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu XXXI.

Materiał wyjściowy można otrzymać następująco:

Roztwór 2,4-dwusulfonylochlorku 5-chloroaniliny w chlorku fenyloacetylenu pozostawia się na przeciąg jednego dnia w spokoju w temperaturze pokojowej i otrzymano 2,4-dwusulfonylochlorki N-fenyloacetylenu-5-chloroaniliny zadaje nadmiarem ciekłego amoniaku. Po odparowaniu nadmiaru amoniaku w temperaturze pokojowej i ogrzewaniu pozostałości w temperaturze 200° w ciągu 3 godzin otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny.

Jeśli 2,4-dwusulfonylochlorki 5-chloroaniliny zastąpi się 2,4-dwusulfonylochlorkiem 5-metyloaniliny lub 2,4-dwusulfonylochlorkiem 5-trójfлуorometyloaniliny, wówczas w analogiczny sposób otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-metylo-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny lub 1,1-dwutlenek 3-benzylo-7-sulfamilo-6-trójfлуorometylo-1,2,4-benzotiadiazyny, które jak wyżej opisano można przeprowadzić w 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-metylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenek 3-benzylo-7-sulfamilo-6-trójfлуorometylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny przez traktowanie

ich roztworów w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego borowodorkiem sodowym.

Przykład XXXIII. Roztwór 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego traktuje się 1 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 2,68 g aldehydu 3-fenylopropionowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 70—90°, następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do niewielkiej objętości i dodaje 30 cm³ wody. Wykrystalizowuje 1,1-dwutlenek 6-chloro-3-(2'-fenyloetylo)-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, który odsącza się i przekrystalizowuje w etanolu. Topnieje on w temperaturze 117—119°, zawierając prawdopodobnie okłodowany etanol. Po wysuszeniu w temperaturze 80° temperatura topnienia wynosi 174—175°.

W taki sam sposób można przez zastosowanie odpowiednich produktów wyjściowych otrzymać analogiczne związki, posiadające np. w położeniu 3 resztę fenyloetylową podstawioną przez metyl, izopropyl, grupy metoksylovą, metylenodwuoksylovą, nitrową, dwumetyloaminową, chlor, brom lub fluor, a w położeniu 6 zamiast chloru atom bromu, grupę metylową lub grupę trójfлуorometylovą.

Przykład XXXIV. Mieszaninę 5,6 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 2,6 g aldehydu fenylopropionowego, 1 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 25 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej, następnie odparowuje do połowy objętości, rozcieńcza wodą i przerabia tak, jak w przykładzie poprzednim. Otrzymuje się 1,1-dwutlenek 3-(1'-fenyloetylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w postaci żółtych kryształów, które po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu topnieją w temperaturze 226—228°.

Przykład XXXV. Do roztworu 5,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny w 30 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 1 cm³ 2-n roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego i 3,2 g acetalu dwuetylowego etoksyacetaldehydu i ogrzewa mieszaninę w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—90°. Po oziębieniu odparowuje się ją pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje wody, przy czym wydziela się oleisty produkt. Po zdekantowaniu wody i dodaniu eteru krystalizuje 1,1-dwutlenek 3-etoksymetylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, który odsą-

czą się trzykrotnie przykryształizowuje w mieszaninie etanolu i wody (1:1). Temperatura topnienia wynosi 186—190°.

Przykład XXXVI. 9,4 g 1,1-dwutlenku 3-metylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny rozpuszcza się w mieszaninie 33 cm³ 1-n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 120 cm³ wody. Część nierozpuszczalną odsącza się, następnie chłodzi do temperatury 10°, dodaje 2,4 g siarczanu dwumetylowego i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Przez dalszą godzinę utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej po czym odsącza i pozostałość przekryształizowuje dwukrotnie w mieszaninie (1:1) etanolu i wody. Otrzymuje się w ten sposób 1,1-dwutlenek 2,3-dwumetylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 274—276°.

Ługi macierzyste z operacji przekryształizowania zagęszcza się, przy czym otrzymuje się stałą pozostałość, którą można krystalizować w metanolu. Produkt przekryształizowuje się w wodnym etanolu. Otrzymany 1,1-dwutlenek 2,3-dwumetylo-6-chloro-7-(N-metylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny posiada temperaturę topnienia 248—251°.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco:

Mieszaninę 2,9 g 5-chloro-2,4-dwusulfamiloaniliny, 20 cm³ bezwodnego eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego, 0,44 g acetaldehydu i 0,5 cm³ roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego (109,5 g chlorowodoru w litrze) ogrzewa się do temperatury 80—90° i w ciągu 1 godziny utrzymuje w tej temperaturze. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie dodaje do niej wody i odsącza wykrystalizowany produkt. Otrzymany w ten sposób 1,1-dwutlenek 3-metylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 258—260° można przekryształizować w wodnym etanolu.

Przykład XXXVII. Do roztworu 12,2 g 1,1-dwutlenku 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w mieszaninie 55 cm³ 1-n wodnego wodorotlenku sodowego i 200 cm³ wody dodaje się 6,9 cm³ siarczanu dwumetylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 10—20° w ciągu 5½ godzin, a następnie pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Lepki osad oddziela się, rozpuszcza w niewielkiej ilości etanolu i oddziela przez przesączenie od nieprzereagowanego produktu

wyjściowego. Po pozostawieniu przesącza w spokoju w temperaturze pokojowej wykrystalizowuje 1,1-dwutlenek 2-etylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny który przekryształizowuje się w wodnym etanolu. Temperatura topnienia wynosi 195—198°.

Przykład XXXVIII. Roztwór 10,6 g 1,1-dwutlenku 3-n-butylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w 66 cm³ 1-n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 120 cm³ wody ochładza się do temperatury 20° i dodaje wolno 4,2 g siarczanu dwumetylowego. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w tej temperaturze, w ciągu dalszej godziny w temperaturze pokojowej i ekstrahuje ją trzykrotnie estrem etylowym kwasu octowego. Warstwę organiczną osusza się nad siarczanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik, otrzymując bezpostaciową mieszaninę 1,1-dwutlenku 2-metylo-3-n-butylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenku 2-metylo-3-n-butylo-6-chloro-7-(N-metylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Wykazuje ona temperaturę topnienia 90—95° (z rozkładem i pienieniem się).

Przykład XXXIX. Roztwór 1,1-dwutlenku 6-trójfluorometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny w wodnym wodorotlenku sodowym traktuje się siarczanem dwumetylowym w temperaturze około 10°. Otrzymaną kryształiczną mieszaninę 1,1-dwutlenku 2-metylo-6-trójfluorometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny i 1,1-dwutlenku 2-metylo-6-trójfluorometylo-7-(N-metylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny można rozdzielić przez krystalizację frakcjonowaną.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco:

Do roztworu 0,85 g 2,4-dwusulfamilo-5-trójfluorometyloaniliny w 20 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 0,08 g paraformaldehydu i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego, po czym mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 95°. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do połowy jej objętości, dodaje wody i osad przekryształizowuje w wodnym etanolu. Otrzymuje się w ten sposób 1,1-dwutlenek 6-trójfluorometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 198—200°.

W analogiczny sposób można otrzymać inne 1,1-dwutlenki 2-niskoalkilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny.

Przykład XL. Do roztworu 3,42 g 5-chloro-2,4-dwu-(N-etylosulfamilo)-aniliny w 25 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego dodaje się 0,3 g paraformaldehydu i 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 80—90°, następnie odparowuje rozpuszczalnik i do pozostałości dodaje wody. Wodę zdekantowuje się i rozpuszcza pozostałość w niewielkiej ilości ciepłego etanolu, przy czym krystalizuje 1,1-dwutlenek 2-etylo-6-chloro-7-(N-etylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny. Po przekrystalizowaniu w wodnym etanolu produkt ten wykazuje temperaturę topnienia 163—166°.

Przykład XLI. Jeśli tak jak w poprzednim przykładzie poddaje się reakcji 4,0 g 5-chloro-2,4-dwu-(N-n-butylosulfamilo)-aniliny w 20 cm³ eteru dwuetylenoglikolodwumetylowego z 0,3 g paraformaldehydu, w obecności 0,5 cm³ nasyconego roztworu chlorowodoru w estrze etylowym kwasu octowego, wówczas otrzymuje się 1,1-dwutlenek 2-n-butylo-6-chloro-7-(N-n-butylosulfamilo)-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny, o temperaturze topnienia 170—171°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 1,1-dwutlenków sulfamilo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyn, o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₃ oznaczają wodór lub resztę alkilową, R₂ oznacza wodór albo niepodstawioną lub podstawioną resztę węglowodorową, R₄ oznacza niepodstawioną lub podstawioną alifatyczną resztę węglowodorową, zetyfikowaną grupę wodorotlenową lub atom chlorowca, a R₅ i R₆ oznaczają wodór i w przypadku gdy R₂ i R₃ oznaczają wodór, a R₄ oznacza chlor, wówczas R₁ oznacza resztę alkilową lub acylową, jak również ich N-acylopochodnych oraz soli tych związków, znamieny tym, że 2-sulfamiloanilinę, o wzorze 4, lub jej sól, w którym R₄, R₅ i R₆ mają znaczenie podane powyżej, a R'₁ i R'₃ oznaczają wodór lub resztę alkilową, poddaje się reakcji z aldehydem, o wzorze R₂-CHO, w którym R₂ ma znaczenie podane wyżej i otrzymane związki z atomami azotu dającymi się podstawiać, jeśli to jest pożądane, a w każdym razie w przypadku, gdy R₁, R₂, R₃, R₅ i R₆ oznaczają wodór i R₄ oznacza atom chloru traktuje środkami wprowadzającymi resztę alkilową i (lub) acylującymi i (lub), jeśli to

jest pożądane otrzymane sole przeprowadza się w wolne związki, albo otrzymane wolne związki zmienia w ich sole.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się aldehyd o wyżej podanym wzorze, w którym R₂ oznacza niepodstawioną resztę heterocykliczną.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że stosuje się 2-sulfamiloanilinę lub jej sól o wyżej podanym wzorze, w którym R₅ oznacza resztę alkilową.
4. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że stosuje się 2-sulfamiloanilinę lub jej sól o wyżej podanym wzorze, w którym R₆ oznacza resztę alkilową.
5. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że stosuje się 2-sulfamiloanilinę lub jej sól o wyżej podanym wzorze w którym R₄ oznacza zetyfikowaną grupę wodorotlenową.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że redukuje się w 1,1-dwutlenkach benzotiadiazyny, o wzorze ogólnym 6 lub 7 i w ich pochodnych N-acylowych, w których to wzorach R₁, R₃ i R₄ mają znaczenie podane w zastrz. 1, R₅ i R₆ oznaczają wodór lub resztę alkilową, R₂ oznacza wodór, niepodstawioną lub podstawioną resztę węglowodorową, albo resztę heterocykliczną i w przypadku, gdy R₂, R₃, R₅ i R₆ oznaczają wodór, a R₄ oznacza chlor, wówczas R₁ oznacza resztę alkilową lub acylową — wiązania podwójne C=N- i otrzymane związki z atomami azotu dającymi się podstawiać, jeśli to jest pożądane, a w każdym razie w przypadku, gdy R₁, R₂, R₃, R₅ i R₆ oznaczają wodór, a R₄ oznacza atom chloru, traktuje środkami wprowadzającymi resztę alkilową i (lub) acylującymi i (lub), jeżeli to pożądane, otrzymane sole przeprowadza się w wolne związki, albo otrzymane wolne związki zmienia w ich sole.
7. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że podwójne wiązanie C=N- redukuje się za pomocą wodoroków boru i metali alkalicznych.
8. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że podwójne wiązanie C=N- redukuje się elektrolitycznie.

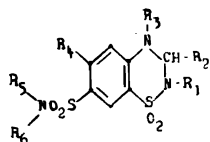
9. Sposób według zastrz. 6—8, znamienny tym, że redukuje się podwójne wiązanie $C=N$ w 1,1-dwutlenku 6-trójkfluorometylo--sulfa-mylobenzotiadiazynie.

10. Sposób według zastrz. 6—9, znamienny tym, że stosuje się 1,1-dwutlenek benzotiadiazyn-

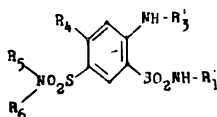
ny lub jego N-acylową pochodną o wyżej podanym wzorze, w którym R_4 oznacza zestyfikowaną grupę wodorotlenową.

Ciba Société Anonyme

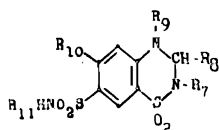
Zastępca: Inż. Józef Felkner.
rzecznik patentowy



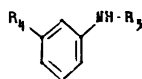
WZOR 1



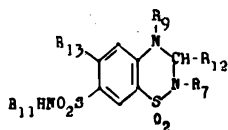
WZOR 4



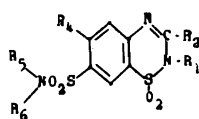
WZOR 2



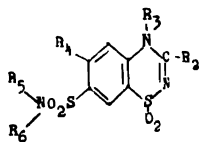
WZOR 5



WZOR 3



WZOR 6



WZOR 7



WZOR 8



WZOR 9