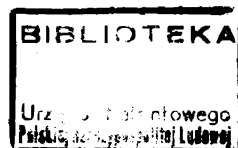


607d 93/34



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44813

Kl. 12 p. 10

Chas. Pfizer & Co., Inc
Brooklyn, Stany Zjednoczone Ameryki

Sposób wytwarzania dwutlenków 3,6 — dwupodstawionej — 7 — sulfamylo — — 3,4 — dwuhydrobenzotiadiazyny

Patent trwa od dnia 20 listopada 1959 r.

Pierwszeństwo: 6 stycznia 1959 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej grupy, bardzo skutecznych pod względem terapeutycznym związków. W szczególności terapeutycznymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwuhydrobenzo — 1,1-dwuketo — 1-tia — 2,4-diazyny. Związkami tymi są dwutlenki 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny, odpowiadające wzorowi ogólnemu (1), w którym A oznacza wodór, Cl, Br, NO₂, NH₂, grupę trójfliuorometylową, grupę alkilową i alkoksylową, z których każda zawiera 1—3 atomów C, a R' oznacza wodór lub alkil zawierający 1—3 atomów węgla, n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 3, M oznacza chlorowiec (Cl, Br, F, J) i grupę R—Y, w której Y oznacza S, SO i SO₂, a R oznacza alkil lub alkenyl, zawierający do 12 atomów węgla, cyklo-

alkil zawierający 4—6 atomów węgla; naftyl oraz grupę o wzorze (2), w którym K oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, a R₃ oznacza wodór, grupę aminową, niższą grupę alkiloaminową, nitrową, chlorową, bromową, niższą grupę alkilową i niższą grupę alkoksylową; grupę o wzorze: Z—(CH₂)_q — w której q oznacza liczbę całkowitą od 0 do 3, a Z oznacza grupę tienylową, pirymidylową, pirydylową, furylową, imidazolilową i benzimidazolilową, grupę o wzorze (7), w której m oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5; grupę o wzorze (8), w którym p oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, a X jest wybrane z grupy składającej się z — NH₂, — NHR₁, — NHHN₂, — NHHNR₁ i OR₁, w której R₁ oznacza niższą grupę alkilową, fenylo- wą, i aralkilową, zawierającą 7—10 atomów węgla; i grupę o wzorze (9), w którym r oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, a R₂ oznacza

wodór, niższy alkil, fenyl i aralkil zawierający 7—10 atomów węgla.

Aczkolwiek wyżej wymieniony wzór (1) odnosi się do najkorzystniejszej zawartości węgla w opisanych podstawnikach alkilenowych i węglowodorowych można stosować w dwutlenkach 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny, podobne grupy zawierające większe zawartości węgla. Na przykład łańcuch alkilenowy, przedstawiany wzorem $(CH_2)_n$, może mieć większą zawartość węgla od wymienionej i może być również podstawiony różnymi grupami, np. niższą alkilową, fenylową, aralkilową i alkarylową, które z kolei mogą być podstawione takimi grupami, jak chlorowiec, grupa nitrowa, alkoksylowa, aminowa i tym podobne. Jednakże aktywność terapeutyczna takich związków może mieć tendencję do zmniejszania się. Dwutlenki 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny, zawierające podstawniki alkilenowe i węglowodorowe o wyższej zawartości węgla nie dostarczają widocznej korzyści i ich związki wyjściowe do wytwarzania tych związków nie są na ogół, ze względów ekonomicznych, godne polecenia. Analogi tlenowe związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, to jest związki, w których Y oznacza tlen także posiadają wartościowe działanie terapeutyczne.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można przeprowadzać w zasadowe sole addycyjne oraz związki, w których R zawiera zasadowy azot, takie jak te, w których R zawiera grupę aminową lub heterocykliczny pierścień z azotem można również przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami. Szczególnie wartościowe są sole kwasów, zawierające farmakologicznie dopuszczalny anion i zasad zawierających farmakologicznie dopuszczalny kation.

Sposób wytwarzania dwutlenków 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny o wzorze ogólnym (1), w którym A oznacza wodór Cl, F, Br, NO₂, grupę trójfluorometylową lub alkilową lub alkoksylową zawierające 1—3 atomów węgla, R' oznacza wodór lub grupę alkilową, zawierającą 1—3 atomów węgla, M oznacza chlorowiec lub tioeter, sulfotlenek lub grupę sulfonową lub arylową lub resztę kwasu alkilosulfonowego np. mezył lub tosyl, a $n = 1, 2$ lub 3 i soli z kwasami i soli z zasadami tych dwutlenków 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwu-

hydrobenzotiadiazyny, polega na: ogrzewaniu związku, o wzorze ogólnym (3), w którym A i R' mają wyżej podane znaczenie, z aldehydem o wzorze ogólnym (10), w którym M i n mają wyżej podane znaczenie lub jego acetalem, o niższym alkilu lub hemiacetalem i ewentualnie jeśli w wytworzonym związku o wzorze (1), M oznacza chlorowiec lub resztę kwasu alkilolub arylosulfonowego przeprowadzeniu go w związek również o wzorze (1), w którym M oznacza tioeter, sulfotlenek lub grupę sulfonową. Można również redukować np. za pomocą wodoru borowo-sodowego związek o wzorze ogólnym (4), w którym n, A i M mają poprzednio podane dla wzoru pierwszego znaczenie, w celu utworzenia związku o wzorze ogólnym (1), w którym R' oznacza wodór.

Wytworzone związki o wzorze (1) przeprowadza się, jeśli to jest pożądane w sole kwasów lub zasad.

Szczególnie wartościowymi środkami terapeutycznymi są: dwutlenki — 3,6-dwupodstawionej — 7-sulfamylo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny, w których A oznacza chlor, grupę metylową lub trójfluorometylową. Te związki w których M oznacza chlorowiec są skutecznymi środkami diuretycznymi. Stosuje się je również do wytwarzania związków, w których M oznacza R—Y.

Związki w których M oznacza chlorowiec można wytwarzać przez reakcję ze związkiem, o wzorze (11), w którym B oznacza chlorowiec (F, Cl, Br, J). Te zaś w których M oznacza R—Y — przez reakcję ze związkiem, o wzorze (12).

Zamiast aldehydów można stosować odpowiednie pochodne aldehydów, np. niskoalkilowe acetale tych aldehydów, które można przedstawić wzorem: $M-(CH_2)_n-CH(OR_1)_2$, w którym R₁ oznacza niższą grupę alkilową. Reakcję korzystnie prowadzi się przez ogrzewanie mieszaniny reagentów zasadniczo w ilościach równoważnikowych, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze około 60—120°C. Stwierdzono, że czas reakcji wynoszący od około 1/2 godziny do około 5 godzin daje doskonałe wydajności żądanych produktów. Stosowanie dłuższego czasu reakcji nie dostarcza widocznej korzyści. Mały nadmiar aldehydu lub pochodnej aldehydu np. do 10% można stosować, lecz należy unikać większych nadmiarów, ponieważ prowadzi to do zmniejszenia wydajności produktu reakcji.

Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się rozpuszczalnik organiczny, który rozpuszcza re-

agenty, lecz nie reaguje z nimi w opisanych warunkach reakcji. Jakkolwiek można stosować różne rozpuszczalniki, doskonałe wyniki otrzymuje się z N, N-dwualkiloalkanoamidami, takimi jak dwumetyloformamid, dwuetyloacetamid, dwupropylopropionamid, dwuetyloformamid i tym podobnymi oraz z alkilowanymi glikolami, takimi jak eter dwumetylowy etylenoglikolu, eter metylowy propylenoglikolu, eter dwuetylowy butylenoglikolu, eter dwupropyloowy etylenoglikolu i tym podobnymi. Jeżeli zamiast aldehydów stosuje się acetale, stwierdzono że pożyteczne jest choć nie konieczne, dodawanie małej ilości wodnego roztworu kwasu mineralnego. Zazwyczaj wystarcza parę kropli wodnego roztworu kwasu, takiego jak solny, siarkowy, fosforowy i tym podobne. Dodanie kwasu zwiększa jedynie szybkość reakcji.

Gdy reakcja zostanie zakończona, produkty reakcji wyosabia się zwykłymi sposobami, takimi jak stężanie i krystalizacja. Po czym można produkty przekrystalizować w odpowiednich rozpuszczalnikach.

Według wynalazku wartościowe środki terapeutyczne, w których Y oznacza S można także wytwarzać z dwutlenków 3-(chlorowcoalkilo) — dwuhydrobenzotiadiazyny, o wzorze (5), w którym A, R' i n mają wyżej podane znaczenie, B oznacza chlorowiec (F', Cl, Br, J) przez reakcję z odpowiednim tiolem RSH, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Proces ten na ogół prowadzi się przez reakcję wyżej wymienionych dwutlenków 3-(chlorowcoalkilo) — dwuhydrobenzotiadiazyny z wybranym tiolenem w obecności nieorganicznej zasady korzystnie wodorotlenków, tlenków i węglanów i kwaśnych węglanów, metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, wodorotlenku amonowego i tym podobnych. Zasady organiczne, takie jak steryczne przeszkodzone trzeciorzędowo aminy, można również stosować. Korzystne są jedno- dwu- i trójpodstawione pirydyny, które przedstawia wzór (6), w którym R₄ oznacza chlor, brom i grupę alkilową od 1—3 atomów węgla, R₅ i R₆ oznaczają wodór, chlor, brom i grupę alkilową o 1—3 atomach węgla. Te podstawniki są najkorzystniejsze ponieważ otrzymuje się najlepsze wyniki przy ich stosowaniu. Można również w tym procesie stosować inne o przeszkodach sterycznych trzeciorzędowe aminy.

Nieorganiczną zasadę, korzystnie wodorotlenek metalu, stosuje się w postaci roztworu wodnego, na ogół o zawartości około 5—20%

wagowych wodorotlenku, aczkolwiek najlepsze wydajności otrzymuje się przy stosowaniu 5—15%-owych roztworów. Można również stosować roztwory nieorganicznych zasad w niższych alkanolach, np. w metanolu i etanolu. W roztworach wodnych reakcja zachodzi w sposób zadawalający, jednakże dodanie rozpuszczalnika organicznego istotnie ułatwia wytwarzanie żądanych związków przez umożliwienie bardziej bezpośredniego zetknięcia się reagentów, posiadających ograniczoną rozpuszczalność w wodzie. Pod tym względem użytecznymi rozpuszczalnikami organicznymi są ketony, np. aceton i etylometyloketon, niższe alkanole np. metanol, etanol i propanole. Korzystnie dwuetyloformamid i podobne alkilowane formamidy.

Jakkolwiek stwierdzono, że stosowanie reagentów w równoważnikowych ilościach, daje znaczną wydajność produktu, korzystne jest na ogół stosowanie nadmiaru tiolu w celu osiągnięcia lepszych wydajności. Stwierdzono, że nadmiar do około 40% molowych jest szczególnie korzystny, podczas gdy większy nadmiar, jakkolwiek możliwy jest do zastosowania, nie daje dostrzegalnej korzyści.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 20—120°C w ciągu 1—12 godzin. Ogrzewanie do wyższych temperatur i przez dłuższy okres czasu prowadzi do zmniejszenia wydajności żądanego produktu.

Gdy reakcja jest zakończona, produkt reakcji wyosabia się w znany sposób. Na przykład wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej oziębiając, oddziela i oczyszcza, przekrystalizowując w odpowiednich rozpuszczalnikach np. w acetonie, niższych alkanolach, mieszaninach acetonu z eterem, mieszaninach acetonu z alkanolem i tym podobnych.

Związki, w których Y oznacza SO lub SO₂ można wytwarzać także przez reakcję związków, w których Y oznacza S z odpowiednim czynnikiem utleniającym. Najkorzystniejszym na ogół stosowanym czynnikiem utleniającym jest nadtlenek wodoru w roztworze wodnym, w stężeniu około 30—40% wagowych, chociaż można stosować wyższe lub niższe stężenie nadtlenku wodoru. Można również stosować naćmanganiany metalu alkalicznego jako czynniki utleniające, lecz mogą one prowadzić do zmniejszenia wydajności żądanego produktu. Dogodnie prowadzi się reakcję w rozpuszczalniku takim jak niższe kwasy alkanowe, np. kwas octowy. Można w tym procesie utleniania stosować korzystnie i inne mieszające się

z wodą rozpuszczalniki np. niższe alkanole takie jak etanol, metanol, propanol lub ketony takie jak aceton lub metyloetyloketon. Związki te wytwarza się stosując co najmniej stechiometryczne ilości nadtlenu wodoru. Wskutek jego łatwości rozkładania się, stwierdzono, że wskazane jest stosowanie nadmiaru nadtlenu wodoru. Jak wiadomo, należy unikać bardzo znacznego nadmiaru czynnika utleniającego w wytwarzaniu związków w których Y oznacza SO, ażeby zmniejszyć tworzenie się jednocześnie związków w których $Y = SO_2$. Szczególnie dogodną metodą wytwarzania poprzedniego związku jest działanie nadmiarem około 100%-owym nadtlenu wodoru na substrat w temperaturze pokojowej (20–30°C), chociaż można stosować niższe temperatury np. temperaturę 0°C. Użycie wyższych temperatur w widoczny sposób zmniejsza wydajnośćżądanego produktu i dlatego unika się tego. Wytwarzanie związków w których $Y = SO$ można prowadzić dogodnie stosując duży nadmiar nadtlenu, powiedzmy 200–400%-owy, a nawet wyższy. Szczególnie pomocne jest ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej, ponieważ skraca czas reakcji i zapewnia całkowitą przemianę. Jest oczywiste, że związki w których $Y = SO_2$ można także wytwarzać ze związków w których $Y = SO$, stanowiących pośrednie stadium utleniania. Gdy reakcja zostanie zakończona, wyosabnia się produkt w zwykły sposób, np. przez stężenie i wytrącenie.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku, w których R jest inny niż $(CH_2)_m$, COOH lub $(CH_2)_p$, COX, jak podano wyżej, są środkami diuretycznymi. Związki w których R oznaczają $(CH_2)_p$, COX, przy czym p ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza —NH₂, —NHR₁, —NHNH₂, lub —NHNHR₁ są skutecznymi środkami obniżającymi ciśnienie. Naturalnie środki obniżające ciśnienie są stosowane do obniżania ciśnienia krwi u ludzi. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować same albo w połączeniu z innymi środkami terapeutycznymi stosowanymi w praktyce leczniczej. Związki w których R oznaczają $(CH_2)_m$, COOH lub $(CH_2)_p$, COOR₁, stanowią produkty pośrednie do wytwarzania środków obniżających ciśnienie.

Idealny środek diuretyczny powinien zwiększać wydzielanie zarówno soli jak i wody. W dodatku powinien podtrzymywać utrzymywaną w ciele ludzkim równowagę elektrolityczną cieczy, np. utrzymywać normalne wartości P_H, normalny poziom potasu i kwaśnego

węgla i wywoływać równoważne wydzielanie jonów sodu i chlorku. Następnie środek terapeutyczny powinien mieć skuteczne ciągłe działanie podczas dziennego podawania w przedłużonym okresie czasu. Liczne dawniejsze środki diuretyczne miały ograniczone działanie terapeutyczne, ponieważ nie posiadały wszystkich wyżej wymienionych właściwości. Niektóre wywołują kwasicę, związaną z przemianą materii, przez zwiększenie wartości P_H w moczu, inne wywołują zwiększone usuwanie jonu potasu i kwaśnego węgla i nie zwiększają usuwania chlorku. Liczne środki diuretyczne są łatwo znoszone w przedłużonej terapii. Niektóre początkowo posiadają wiele z tych właściwości, lecz przy przedłużającym się podawaniu albo nagle przestają działać skutecznie, albo wykazują brak ciągłości skutecznego działania, szczególnie w usuwaniu soli. Ponieważ stosowanie tych środków diuretycznych w terapii powoduje wiele niepożądanych skutków, stosowanie ich jest ograniczone, gdyż można je podawać tylko w bardzo ograniczonych warunkach. Pewne środki diuretyczne stosuje się w połączeniu z innymi środkami diuretycznymi, tak, że to połączenie posiada znaczną ilość wyżej opisanych właściwości.

Związki terapeutyczne wytwarzane sposobem według wynalazku o działaniu diuretycznym posiadają znaczną ilość właściwości doskonałego środka diuretycznego, co czyni je wartościowymi produktami w terapii.

Związki terapeutyczne otrzymywane sposobem według wynalazku można podawać same lub w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami, w ilościach wyznaczonych przez rozpuszczalność i chemiczne właściwości związku, wybrane drogą podawania i zwykłą praktyką farmaceutyczną. Na przykład można je podawać doustnie w postaci tabletek lub kapsulek, zawierających takie dodatki jak skrobia, cukier mlekowy, pewne rodzaje glinki itd. Mogą być stosowane podjęzykowo w postaci kołaczyków lub pastylek romboidalnych, w których czynny składnik jest zmieszany z cukrem lub syropem zbożowym, czynnikami smakowymi i zapachowymi i barwnikami, po czym mieszaniny te odpowiednio odwodnia się, ażeby je można było sprasować w stałą postać. Mogą być podawane doustnie, w postaci roztworów, zawierających czynniki barwiące i nadające im smak i zapach lub można je wprowadzać pozajelitowo, to znaczy domięśniowo, dożylnie lub podskórnio. Do podawania pozajelitowego stosuje się je w postaci steryl-

nego roztworu zawierającego inne roztwory, np. odpowiednią ilość soli lub glukozy, w celu utworzenia roztworu izotonicznego.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku stosuje się w ten sam sposób, jak i inne środki diuretyczne, poziom dawki jest tego samego rzędu wielkości, co ogólnie stosowany przy innych środkach terapeutycznych. Dawka terapeutyczna wynosi na ogół 100—150 mg dziennie, chociaż można podawać ją w wielu różnych dawkach jednostkowych. Szczególnie pożyteczne są tabletki zawierające 25—250 mg substancji czynnej.

W odniesieniu do farmakologicznie dopuszczalnych anionów i kationów, można wymienić np. jodek, chlorek, bromek, siarczan, metylosiarczan, octan, propionian, winian, cytrynian, glukonian i tym podobne. Termin „farmakologicznie dopuszczalny anion” oznacza nietoksyczny anion każdego z prostych kwasów, zwykle w farmakologii stosowanych, w celu zubożenia mocnych zasadowych czynników, jeśli sól tego kwasu można w terapii stosować. Farmakologiczne działanie cząsteczki jest zasadniczo funkcją kationu, anion służy głównie do zapewnienia obojętności elektrycznej. „Farmakologicznie dopuszczalne kationy” oznaczają nietoksyczny kation związków zasadowych, zwykle w farmakologii stosowanych do zubożenia kwaśnych czynników medycznych, jeśli sól ich ma być stosowana terapeutycznie. Zazwyczaj są stosowane następujące farmakologicznie dopuszczalne kationy np. sól, potas, wapń i magnez. Sole addycyjne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku z kwasem i zasadą można wytwarzać znanymi metodami. Jeden z tych sposobów polega na traktowaniu tych związków wodnym roztworem zawierającym odpowiednią ilość reagentów np. farmakologicznie dopuszczalnej zasady, o takim stężeniu utworzonej mieszaniny, żeby otrzymać pożądaną produkt. Farmakologicznie dopuszczalne zasady zawierają opisane powyżej kationy. Tymi zasadami mogą być np. tlenki, wodorotlenki, węglany i kwaśne węglany. Naturalnie, sole utworzone w farmakologicznie niedopuszczalnymi kwasami lub zasadami, chociaż nieodpowiednie do stosowania terapeutycznego, mogą służyć do oczyszczania środków terapeutycznych oraz do wytwarzania farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Wyżej opisane 5-podstawione — 2,4-dwusulfamiloaniliny można wytwarzać znanymi sposobami np. zasadniczym sposobem opisanym

w Monatsch, Chem. Vol. 48 p. 87 (1927), który podaje działanie na w meta — podstawioną anilinę 10—20 częściami wagowymi kwasu chlorosulfonowego, a następnie dodawanie stopniowe 90—170 części wagowych chlorku sodowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w przybliżeniu do temperatury 150°C w ciągu 2 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i otrzymany chlorek podstawionego w pozycji 5 anilino — 2,4-dwusulfonylu odsacza się, a następnie traktuje stężonym wodorotlenkiem amonowym, w celu otrzymania odpowiedniego dwusulfonamidu. Podstawione w meta-pozycji aniliny np. meta-chloro —, meta-fluoro —, meta-bromo —, meta-nitro —, meta-alkanylo —, meta-alkilo —, meta-trójfлуorometylo — i meta-alkoksyaniliny można łatwo otrzymywać lub wytwarzać znanymi sposobami. Różne aldehydy stosowane w tym procesie są łatwo osiągalne lub łatwe do wytworzenia.

Następujące przykłady podane są w celu wyjaśnienia wynalazku bez ograniczania go, przy czym różne możliwe odmiany niezmienną istoty wynalazku wchodzi również w zakres wynalazku.

Przykład I. 1,1-dwutlenek 3-chlorometylo — 6-chloro — 7-sulfamilo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny.

Do 8 ml 40—50%-owego wodnego roztworu chloroacetaldehydu i 7 ml dwumetyloformamidu dodaje się 10 g 24-dwusulfamilo — 5-chloroaniliny. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 2 godzin, po czym stęży się ją pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z wodą.

Stały produkt krystalizuje się w mieszaninie metanolu z eterem, po traktowaniu węglem aktywowanym. Otrzymuje się 7,2 produktu, topniejącego w temperaturze 229—230°C (rozkład). Elementarna analiza daje następujące wyniki:

Wyliczono dla $C_8H_9C_4N_3S_2Cl_2$: C27,75, H2,62
znaleziono : C28,13, H3,01

Przykład II. 1,1-dwutlenek 3-chlorometylo — 6-chloro — 7-sulfamilo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny.

Trzy krople 6 n HCl dodaje się do mieszaniny 2,85 g 2,4-dwusulfamilo — 5-chloroaniliny i 1,60 g dwumetyloacetalu chloroacetaldehydu w 4 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 3 godzin i wylewa mieszaninę reakcyjną do wody. Żywica stopniowo krystalizuje w stały produkt i po przekrystalizowaniu z metanolu z ete-

rem, otrzymuje się 2,6 g produktu. Widmo tego produktu w podczerwieni wykazuje, że jest on identyczny z produktem z przykładu I.

Przykład III. W celu wytworzenia różnych 1,1-dwutlenków 3-(chloroalkilo) — 7-sulfamilo — 3,4-dwuhydrobenzotiadiazyny, wymienionych na tablicy I, razem z reagującym aldehydem (lub acetalem) postępuje się jak w przykładzie I i II.

TABLICA I

A	n	B	R'	aldehyd lub acetal
Br	1	Br	H	$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
CF_3	1	Br	H	$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
F	2	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
OCH_3	2	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
CF_3	1	F	H	FCH_2CHO
CH_3	1	F	H	FCH_2CHO
CH_3	3	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
F	3	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
Cl	3	Cl	CH_3	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$
C_2H_5	3	Cl	CH_3	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$
CH_3	3	Br	C_2H_5	$\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$
Br	3	Br	C_2H_5	$\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$
$i\text{-C}_3\text{H}_7$	2	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
NO_2	2	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
OC_2H_5	1	Cl	H	$\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
H	1	Cl	H	$\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
NO_2	2	F	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{F}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
OC_2H_5	2	F	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{F}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
CF_3	2	F	$n\text{-C}_2\text{H}_5$	$\text{F}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
CF_3	2	F	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{F}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
NH_2	1	I	CH_3	ICH_2CHO
C_3H_7	1	I	CH_3	ICH_2CHO
H	1	Br	H	$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
C_2H_5	1	Br	H	$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$
H	1	I	H	ICH_2CHO
Cl	1	I	H	ICH_2CHO
OCH_3	2	Cl	H	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$
Cl	1	Br	H	BrCH_2CHO
Cl	1	Br	H	$\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$

Przykład IV. 1,1 - dwutlenek 3 - benzylo-metylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

Mieszaninę 1,1 - dwutlenku 3 - (chlorometylo) - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (0,02 mola) i benzylo merkaptanu (0,024 mola) w 20 ml 10%-owego wodorotlenku sodowego i 20 ml dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin. Po ogrzewaniu w ciągu 10 minut na łaźni parowej mieszaninę oziębia się i zakwasza 6 m HCl . Produkt, po przekrystalizowaniu w acetonie topnieje w temperaturze 210—211°C.

Przykład V. Postępuje się jak w przykładzie IV stosując zamiast wodorotlenku sodowego następujące zasady: wodorotlenek potasowy, barowy, litowy, wapniowy, 2 - chloropirydynę, 2 - bromopirydynę, 2 - metylopirydynę, 2 - izopropyl- i 2 m - propylopirydynę, 2,4 - lutydynę, 2,6 - lutydynę, 2, 4 - dwuchloropirydynę, 2 - metylo - 4 - etylopirydynę, 4 - chloro - 2 - metylopirydynę i 2, 4, 6 - kolidynę, osłagając porównywalne wyniki.

Przykład VI. 1,1 - dwutlenek 3 - benzylo-tiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

Do mieszaniny 2,85 g 2,4 - dwusulfamilo - 5 - chloroaniliny i 2,4 g dwumetyloacetalu benzylo-merkaptaldehydu w 5 ml dwumetyloformamidu dodaje się 3 krople 6 n HCl . Następnie mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 3 godzin, po czym stęży i rozciera z wodą. Następnie stały produkt przekrystalizowuje się w acetonie z eterem i otrzymuje się produkt topniejący w temperaturze 210—211°C.

Elementarna analiza daje następujące wyniki:

wyliczono dla; $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}_3\text{Cl}$: C 41,51; H 3,7; N 9,7
znaleziono : C 41,6; H 3,9; N 9,6

Przykład VII. 1,1 - dwutlenek 3 - benzylo-sulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny, 3,5 g produktu z przykładu IV rozpuszcza się w 25 ml acetonu i mieszaninę traktuje się 2,5 ml 30%-owego nadtlenu wodoru w 10 ml lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 7 godzin i pozostawia na 8 godzin. Po stężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa się otrzymany produkt acetonem, następnie wodą i suszy, po czym przekrystalizowuje w mieszaninie metanolu z acetonem.

Przykład VIII. 1,1 - dwutlenek 3 - benzylo-sulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny. 3,5 g produktu z przykładu IV rozpuszcza się w 25 ml acetonu i mieszaninę traktuje się 5 ml 30%-owego nadtlenu wodoru w 20 ml lodowatego kwasu octowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 4 godzin, po czym otrzymuje się produkt przez stężenie i przekrystalizowanie w mieszaninie metanolu z acetonem.

Przykład IX. Sposobem opisanym w przykładzie VI wytwarza się z odpowiednich pro-

duktów wyjściowych następujące związki:

1,1 - dwutlenek 3 - p - metoksybenzylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny, (temperatura topnienia 98—99°C).

1,1 - dwutlenek 3 - alkilotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (temperatura topnienia 184—185°C).

1,1 dwutlenek 3 - benzylotiometylo - 6 - metylo - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (temperatura topnienia 197—198,5°C).

1,1 - dwutlenek 3 - benzylotiometylo - 6 - trójfluorometylo - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (temperatura topnienia 192—193°C).

1,1 - dwutlenek 3 - p - tölilotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (temperatura topnienia 138—140°C)

Przykład X. Sposobem opisanym w przykładzie IV wychodząc z odpowiednich produktów wyjściowych wytwarza się następujące związki:

1,1 - dwutlenek 3 - dodecylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - karboksymetylotiometylo - 6 - chloro - 7 sulfamilo - 3,4 dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - etylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - karboksyetylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - p - tolilotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

Przykład XI. Związki z przykładu X utlenia się do odpowiednich sulfotlenków, za pomocą sposobu opisanego w przykładzie VIII, w celu otrzymania:

1,1 - dwutlenku 3 - dodecylosulfinylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenku 3 - karboksymetylosulfinylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenku 3 - etylosulfinylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - karboksyetylosulfinylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenku 3 - p - tolilosulfinylometylo - 6 - chloro - 7 sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

Przykład XII. Związki z przykładu X utlenia się do odpowiednich związków sulfonowych sposobem z przykładu VIII i otrzymuje się odpowiednio:

1,1 - dwutlenek 3 - dodecylosulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - karboksymetylosulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - etylosulfonylo - 6 - chloro - 7 - sulfonylo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - karboksyetylosulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - p - tolilosulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

Przykład XIII. Następujące związki wytwarza się sposobem z przykładu VI, stosując podstawione aniliny i podstawione S aldehydy lub metylo-, etylo- lub propylo- acetale:

1,1 - dwutlenek 3 - p - tolilotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - etylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

1,1 - dwutlenek 3 - etylosulfinylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny.

Przykład XIV. Dodatkowe 1,1 - dwutlenki, 3,6 - podstawionych - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny wytworzone sposobami z wyżej podanych przykładów wymienione są na tablicy 2.

TABLICA II

A	Y	R'	n	R
Br	S	H	1	C ₆ H ₅ CH ₂
Br	S	H	1	4-CH ₃ C ₆ H ₄
F	S	CH ₃	2	C ₁₂ H ₂₅
Cl	S	H	1	CH ₃
CF ₃	S	H	2	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄
CH ₃	SO	H	1	C ₆ H ₁₃
Cl	S	C ₂ H ₅	1	C ₄ H ₉
CH ₃	SO ₂	H	3	C ₆ H ₅ CH ₂

i-C ₃ H ₇	SO ₂	CH ₃	1	CH ₃
OC ₃ H ₇	S	H	1	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂
NO ₂	SO	CH ₃	2	C ₆ H ₅
CH ₃	S	i-C ₃ H ₇	1	2-CH ₃ C ₆ H ₄
CF ₃	SO ₂	H	3	4-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄
H	S	H	2	4-C ₄ H ₉ C ₆ H ₄
H	SO	C ₂ H ₅	2	C ₁₀ H ₉
H	SO ₂	H	3	allil
CH ₃	S	H	2	dodecenyl
Cl	S	H	2	heksenyl
CF ₃	SO ₂	H	3	butenyl
F	S	H	2	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃
C ₂ H ₅	SO ₂	H	3	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂
H	SO ₂	H	1	3-NO ₂ C ₆ H ₄
Cl	S	H	1	3-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂
Br	S	H	1	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
CH ₃	S	H	1	4-BrC ₆ H ₄
OCH ₃	S	H	1	4-Cl C ₆ H ₄
F	S	H	1	CH ₂ (CH ₂) ₄ COOH
Cl	S	H	1	CH ₂ CH ₂ COOH
CF ₃	SO	CH ₃	1	CH ₂ (CH ₂) ₄ COOCH ₃
H	SO ₂	H	2	CH ₂ CH ₂ COOH
Cl	SO ₂	H	1	CH ₂ COOC ₂ H ₅
Cl	SO	H	1	CH ₂ COOC ₃ H ₇
Br	S	H	2	4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄
F	SO	C ₂ H ₅	2	4-FC ₆ H ₄ (CH ₂) ₄
Cl	S	H	1	4-NH ₂ C ₆ H ₄
OCH ₃	S	H	2	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄
CH ₃	S	H	1	4-NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂
C ₃ H ₇	S	H	1	4-C ₃ H ₇ NHC ₆ H ₄
CF ₃	S	H	2	4-(C ₂ H ₅) ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂
NO ₂	SO ₂	H	2	4-CH ₃ NHC ₆ H ₄ (CH ₂) ₄
Cl	S	H	1	allil
Br	SO ₂	H	1	cykloheksyl
F	S	H	1	cyklopentyl
CH ₃	S	H	1	cyklobutyl
C ₃ H ₇	SO	H	1	tionyl
OCH ₃	S	H	1	tiazolil
OC ₃ H ₇	S	H	1	pirymidyl
Br	S	H	1	pirydył
Cl	S	H	3	pirymidyl
Cl	SO	H	2	furfurył
CH ₃	S	H	1	pikolil
C ₃ H ₇	S	H	1	tienyl etyl
Cl	S	H	1	pirydylopropyl
Cl	S	H	1	furylopropyl
Cl	S	H	1	tienyl
F	S	H	1	metrylofurfurył
Cl	S	H	1	imidazolil
Cl	S	H	2	benzimidazolil
CH ₃	S	CH ₃	1	furył
F	S	C ₃ H ₇	1	COOCH ₃
Br	SO	C ₂ H ₅	3	COOCH ₂ C ₆ H ₅
NH ₂	SO ₂	H	2	CH ₂ (CH ₂) ₄ COOC ₆ H ₅
Cl	S	H	1	C(NH ₂) = NH

CH ₃	S	H	1	C(NH ₂) = NH
NH ₂	SO ₂	H	2	C(NHCH ₃) = NH
CH ₃	S	H	1	C(NHC ₆ H ₅) = NH
Cl	S	H	1	C(NHC ₃ H ₇) = NH
Cl	SO	H	1	C(NHC ₆ H ₅) = NC ₆ H ₅
Cl	SO ₂	H	1	C(NH)(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅ = NH
Cl	S	H	1	CH ₂ C(NH ₂) = NH
CH ₃	SO ₂	H	1	CH ₂ (CH ₂) ₄ C(NHCH ₃) = NH
Cl	S	H	1	C(NHCH ₂ C ₆ H ₅) = NH

Przykład XV. 1,1 - dwutlenek 3 - benzylokarbamylometylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamyl - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny. Mieszaninę 3 - karboetoksymetylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamyl - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (0,03 mola) w 5 ml benzylaminy ogrzewa się mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze 120°C. Oziębioną stałą masę traktuje się wodą, zakwaszoną 6 n HCl, w celu osiągnięcia produktu, który przekrystalizowuje się w acetonie z wodą.

Następujące związki wytwarza się przez reakcję odpowiedniego estru niższego alkilu ze stężonym amoniakiem, hydrazyną lub aminą w sposób podany w przykładzie XV.

CH ₃	S	H	2	CONH ₂
NO ₂	S	H	2	CONHCH ₃
Cl	SO	H	1	CONHNH ₂
Cl	SO ₂	CH ₃	2	CONHCH ₂ C ₆ H ₅
Cl	S	H	3	CONHNHC ₃ H ₇
Cl	S	H	1	CONHNH(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅
Cl	SO	H	1	CONHC ₆ H ₅
Cl	SO	H	1	CH ₂ (CH ₂) ₄ CONH ₂
Cl	S	H	2	CH ₂ (CH ₂) ₄ CONH ₂
NO ₂	S	H	1	CH ₂ (CH ₂) ₄ CONHCH ₃
CH ₃ CO	SO ₂	H	1	CH ₂ CH ₂ CONHNHC ₆ H ₅

Przykład XVI. 1,1 - dwutlenek 3 - karbamylometylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamyl - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny. Do 1,1 - dwutlenku 3 - karboetoksymetylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamyl - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny (0,02 mola) w 20 ml dwumetyloformamidu dodaje się nadmiar tlenochloru fosforu i mieszaninę miesza się aż do utworzenia mieszaniny jednorodnej. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny, po czym stęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oziębia się w łaźni z lodem i traktuje stężonym wodorotlenkiem amonowym. Nadmiar amoniaku odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem i roztwór zakwasza 6 n HCl w celu wydzielenia produktu, odsącza, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje w acetonie z wodą.

W podobny sposób wytwarza się dodatkowe amidy i hydrazydy z tablicy 2, przez reakcję R_1NH_2 , R_1NHNH_2 lub $NHNH_2$ zamiast amoniaku z odpowiednimi związkami wyjściowymi.

Przykład XVII. Chlorowodorek 1,1 - dwutlenku 3 - p - aminofenylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny wytwarza się przez rozpuszczenie tego związku w wodnym roztworze zawierającym równoważnik molowy kwasu chlorowodorowego. Następnie roztwór stęży się pod zmniejszonym ciśnieniem, w celu wytworzenia odpowiedniego chlorowodoru. Sposób ten stosuje się do wytwarzania innych soli z kwasami: bromowodorowym, jodowodorowym i siarkowym.

Można sposób ten powtórzyć stosując roztwór chlorowodoru w etanolu z podobnymi wynikami.

Przykład XVIII. Sól potasową 1,1 - dwutlenku 3 - benzylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny wytwarza się przez rozpuszczenie tego związku w wodnym roztworze zawierającym równoważnik molowy węglanu potasowego.

Sposób ten powtarza się stosując wodny roztwór kwaśnego węglanu sodowego, wodorotlenku barowego i alkoholowego roztworu wodorotlenku sodowego, w celu wytworzenia soli odpowiedniego metalu.

Przykład XIX. Chlorowodorek 1,1 - dwutlenku 3 - p - aminofenylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny rozpuszcza się w wodzie, w której znajduje się równoważnik molowy octanu srebrowego. Chlorek srebrowy wytrąca się, osad odsącza się, a przesącz stęży pod zmniejszonym ciśnieniem, w celu otrzymania soli addycyjnej kwasu octowego.

W podobny sposób wytwarza się sole addycyjne z kwasami winowym, cytrynowym i propionowym.

Przykład XX. Podstawę do tabletek przygotowuje się przez zestawienie mieszaniny z następujących składników w stosunku wagowym:

sacharoza	82,0
skrobia z tapioki	13,6
stearynian magnezowy	4,4

Do tej podstawy wprowadza się odpowiednią ilość 1,1 - dwutlenku 3 - benzylotiometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydr:ben-

zotiadiazyny wytwarzając tabletki zawierające 250 mg substancji czynnej.

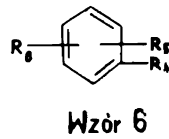
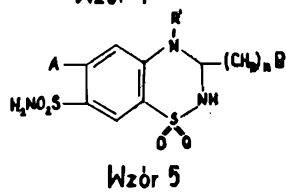
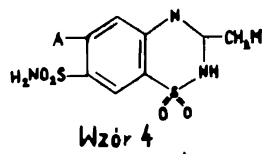
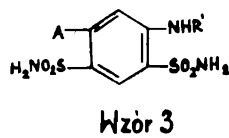
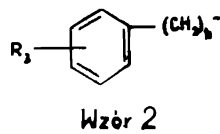
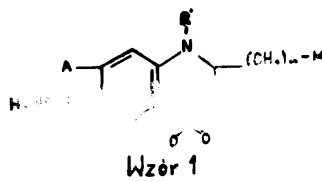
Przykład XXI. Do podstawy tabletkowej przykładu XX wprowadza się odpowiednią ilość 1,1 - dwutlenku 3 - benzylsulfonylometylo - 6 - chloro - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny i wytwarza się tabletki zawierające 0,5 g substancji czynnej.

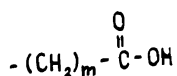
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwutlenków 3,6 - dwupodstawionej - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny o wzorze ogólnym (1), w którym A oznacza wodór, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , grupę trójfluorometylową albo grupę alkilową lub alkoksylową, z których każda zawiera 1-3 atomów węgla, R' oznacza wodór albo grupę alkilową o 1-3 atomów węgla, a M oznacza chlorowec, tioeter, sulfotlenek, grupę sulfonową, albo resztę kwasu arylo- lub alkilosulfonowego np. mezylo lub tosylo, a $n = 1,2$ lub 3 i soli kwasów i zasad wymienionych dwutlenków 3,6 dwupodstawionej - 7 - sulfamilo - 3,4 - dwuhydrobenzotiadiazyny, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym (3), w którym A i R' mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się z aldehydem lub z acetalem albo hemiacetalem niższego alkilu, przy czym aldehyd posiada wzór ogólny (10), w którym M i n mają wyżej podane znaczenie, a gdy w związku o wzorze (1) M oznacza chlorowec lub resztę kwasu alkilo- lub arylosulfonowego, jeśli to jest pożądane, to związek ten przeprowadza się w związek o wzorze (1), w którym M oznacza tioeter, sulfotlenek lub grupę sulfonową i otrzymane związki o wzorze ogólnym (1), jeśli to jest pożądane, przeprowadza się w odpowiednie sole kwasu lub zasady.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że pochodną o wzorze ogólnym (4), w którym n, A i M mają znaczenie podane dla wzoru (1), redukuje się wodorkiem sodowo-borowym do związku o wzorze ogólnym (1), w którym R' oznacza wodór i, jeśli to jest pożądane, przeprowadza w sól kwasu lub zasady.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że stosuje się aldehyd o wzorze (10),

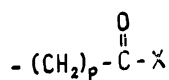
- w którym M oznacza — Y — R , przy czym Y oznacza S , SO albo SO_2 , a R oznacza jedną z następujących grup: alkiłową lub alkenylową, zawierające do 12 atomów węgla; cykloalkilową o 4—6 atomach węgla, naftylową o ogólnym wzorze (6), w którym k oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, a R_3 oznacza wodór, grupę aminową, niższą alkoaminową, nitrową, fluorową, chlorową, bromową, niższą alkiłową albo niższą alkoksylową; grupę o wzorze Z — $(CH_2)_q$, w której q oznacza liczbę całkowitą od 0 do 3, a Z oznacza grupę tienylową, tiazolilową, pirymidylową, furylową, imidazolilową lub benzimidazolilową; grupę o wzorze (9), w której r oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, a R_2 oznacza wodór, niższą grupę alkiłową, fenylową lub aralkilową, zawierającą 7—10 atomów węgla; grupę o wzorze (7), w której m oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5; albo grupę o wzorze (8), w której p oznacza liczbę całkowitą od 0 do 5, a X oznacza — OR_1 , w którym R_1 oznacza niższą grupę alkiłową, fenylową lub aralkilową, zawierającą 7—10 atomów węgla.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1—3, znamionna tym, że związki o wzorze (1), w którym R' oznacza — $(CH_2)_p$ — $COOR_1$, wprowadza się w reakcję z aminą lub hydrazyną w celu wytworzenia związków o wzorze (1), w którym R oznacza grupę — $(CH_2)_p$ — COX , w której X oznacza — NH_2 , — NHR_1 , — $NHNH_2$, — $NHNHR_1$.
 5. Sposób według zastrz. 1—4, znamionny tym, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w którym reagenty są rozpuszczalne.
 6. Sposób według zastrz. 1—5, znamionny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze około 60° — $120^\circ C$.
 7. Sposób według zastrz. 1—6, znamionny tym, że reakcję prowadzi się w ciągu $1/2$ —5 godzin.
 8. Sposób według zastrz. 1—6, znamionny tym, że dwutlenek 6 - podstawionej - 3 - chloroalkilo - 7 - sulfamilo - 3,4 - dihydrobenzotiadiazyny wprowadza się w reakcję z co najmniej równoważną ilością związku o wzorze RSH , w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 3.
 9. Sposób według zastrz. 8, znamionny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze około 20 — $120^\circ C$.
 10. Sposób według zastrz. 8 lub 9, znamionny tym, że reakcję prowadzi się w ciągu około 1—12 godzin.
 11. Sposób według zastrz. 8—10, znamionny tym, że reakcję prowadzi się w obecności co najmniej równoważnika molowego jednej z następujących zasad: wodorotlenku metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych lub aminy o wzorze (6), w którym R_4 oznacza chlor, brom albo grupę alkiłową o 1—3 atomach węgla, a R_5 i R_6 oznaczają wodór, chlor, brom lub grupę alkiłową o 1—3 atomach węgla, przy czym wspomniany wodorotlenek stosuje się w postaci wodnego roztworu, zawierającego 5—20% wagowych wodorotlenku.
 12. Sposób według zastrz. 8—11, znamionny tym, że jeśli w otrzymanym produkcie M oznacza tioeter lub sulfotlenek, wówczas produkt ten podaje się utlenieniu do odpowiedniego sulfu tlenku lub odpowiedniej grupy sulfonowej, zwłaszcza za pomocą czynnika utleniającego takiego, jak nadtlenek wodoru.

Chas, Pfizer & Co., Inc.
Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy

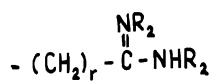




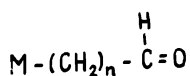
Wzór 7.



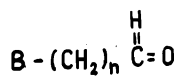
Wzór 8.



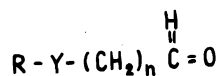
Wzór 9.



Wzór 10.



Wzór 11.



Wzór 12.

