

302251

P.- 27.158

20 ABR 1965

PD 1167



REHECHA I

302251

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 20 de Julio de 1.964, con el número 302.251

e n

E S P A Ñ A

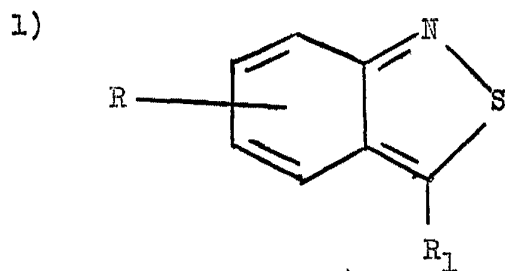
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Michigan, Estados Unidos de América, por:

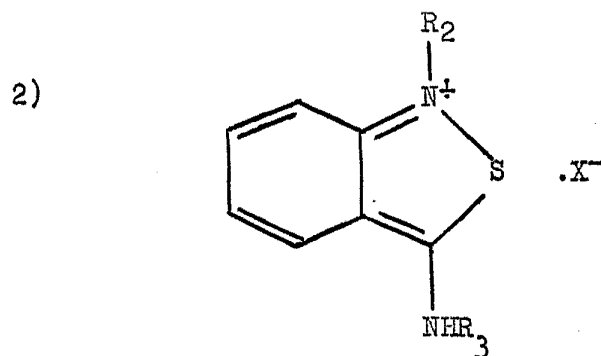
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2,1-BENZOISOTIAZOLES"

El presente invento está relacionado con nuevos compuestos químicos que tienen actividad farmacológica útil y a los medios para producir los compuestos. Más particularmente, el invento está relacionado con los 2,1-benzoisotiazoles y sales de 2,1-benzoisotiazolio que tienen las fórmulas respectivas siguientes:

5



5



10

15

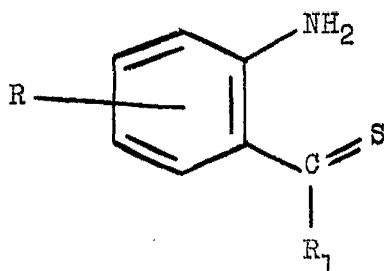
20

25

y las sales por adición de ácido de los 2,1-benzoisotiazoles, farmacéuticamente aceptables; en donde R, que puede estar enlazado en la posición 5- o 6- del grupo benzo, representa hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo o metoxi, R<sub>1</sub> representa un grupo -NH(alcoholo inferior) (preferentemente un grupo alcoholamino que contiene 1 a 3 átomos de carbono), un grupo N-pirrolidinilo o un grupo -N(alcoholo inferior)<sub>2</sub>, preferentemente un grupo dimetilamino, etilamino, o dietilamino, R<sub>2</sub> es un grupo alcoholo inferior, preferentemente un grupo metilo o etilo, R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un grupo metilo, y X<sup>-</sup> es un anión farmacéuticamente aceptable tal como anión haluro, sulfato o sulfonato.

De acuerdo con una realización del invento, los 2,1-benzoisotiazoles se obtienen sometiendo una o-amino-tiobenzamida de fórmula

302251

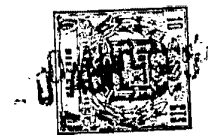


5

a ciclación oxidante por reacción de la misma con un agente oxidante débil; donde R y R<sub>1</sub> tienen el significado mencionado anteriormente. Como agentes oxidantes de la reacción se pueden usar peróxido de hidrógeno en ácido mineral diluído, aminas terciarias o alcoholes inferiores; cloraminas tales como N-clorobencenosulfonamida, derivado sódico (Cloramina B) o N-cloro-p-toluenosulfonamida, derivado sódico (Cloramina T) en alcoholes inferiores acuosos básicos; persulfato de sodio, potasio o amonio en alcoholes inferiores acuosos básicos; yodo en solución acuosa básica de yoduro sódico o solución de yoduro potásico o en alcoholes inferiores básicos; o agentes oxidantes similares. El reactivo preferido es peróxido de hidrógeno en piridina. Las condiciones de la reacción están sometidas a variación considerable. En el caso de reacción con peróxido de hidrógeno, por ejemplo, la temperatura de reacción preferida es aproximadamente 25 a 35°C, pero la temperatura se puede variar convenientemente de 0 a 60°C aproximadamente. En general, se emplea por lo menos un mol, y preferentemente un ligero exceso, de peróxido de hidrógeno por mol de tioamida. El tiempo para completarse la reacción puede variar según los casos de una a 24 horas aproximadamente, aunque generalmente se prefiere realizar la reacción entre 14 a 18 horas. La producción de

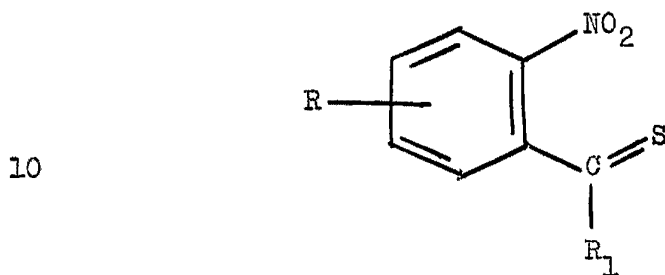
30

302251



los productos por medios de ciclación oxidante, como se ha descrito, se prefiere para aquellos compuestos en los cuales el grupo  $R_1$  es un grupo monoalcoholamino.

5 En otra realización, los 2,1-benzoisotiazoles se producen sometiendo una o-nitrotiobenzamida de fórmula



a ciclación reductora haciendo reaccionar la misma con un agente reductor débil; en donde R y  $R_1$  tienen el significado anteriormente mencionado. Como agentes reductores para la reacción, se pueden usar cinc, hierro o estaño en ácido acético o clorhídrico; sales de cinc ferrosas o estannosas en ácido acético o clorhídrico; sulfuro de sodio, potasio o amonio en solución acuosa básica de alcoholes inferiores; o agentes reductores similares. El reactivo preferido es cloruro estannoso en ácido clorhídrico. Las condiciones de la reacción están sometidas a variación considerable. En el caso de cloruro estannoso, por ejemplo, se usan por lo menos dos moles y preferentemente un ligero exceso por mol de tioamida, pero si se desea se pueden emplear excesos más grandes. La reacción transcurre a temperatura ordinaria, preferentemente en el intervalo de 20 a 30° C aproximadamente, y este intervalo se puede sobrepasar si se desea, por ejemplo, de 10 a 50° C

15

20

25

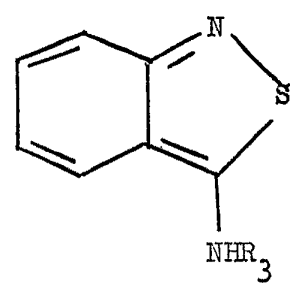
30

302251



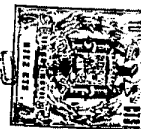
so, la reacción se completa ordinariamente en un período corto; por ejemplo, alrededor de 1 a 10 horas. Para rendimientos óptimos, generalmente se deja que la reacción transcurra en unas tres horas. La producción de los productos por medio de ciclación reductora, como se describe, se prefiere para aquellos compuestos en los que  $R_1$  representa un grupo amina terciaria.

Todavía, en una ulterior realización, las sales de 2,1-benzoisotiazolio se producen por reacción de un 3-amino-2,1-benzoisotiazol de fórmula



con un agente cuaternizante de éster alcohilo inferior  $R_2X$ ; en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado precedente. Agentes cuaternizantes apropiados son los ester de alcoholes inferiores (preferentemente metilo o etilo) de ácidos sulfónicos orgánicos o inorgánicos tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, bencenosulfonato de metilo, p-toluenosulfonato de etilo y similares. Puesto que el material de partida contiene dos átomos de nitrógeno (Fórmula I anterior en donde R es hidrógeno y  $R_1$  es una función amina), uno nuclear y el otro como un sustituyente de anillo, conduciendo de este modo a la posibilidad teórica de formación de mono- o bi-sales en ambos átomos de nitrógeno, es verdad

36 2251



ramente sorprendente que la reacción va exclusivamente a la formación del monocuaternario deseado en el átomo de nitrógeno nuclear. Por lo menos un mol y generalmente un exceso de agente cuaternizante se emplea por cada mol de isotiazol. La temperatura no es crítica, pero la reacción se favorece calentando a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante. Ordinariamente se emplea para la reacción un disolvente orgánico no reactivo. Entre los muchos disolventes que se pueden usar están los éteres alcohílicos inferiores tales como éteres de dietilo, dipropilo, diisopropilo y dibutilo; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; cetonas dialcohólicas tales como acetona, dietil-cetona, metil-etil-cetona y metil-isobutil-cetona; nitrilos alifáticos inferiores tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres alcohólicos inferiores de ácidos alcanóicos inferiores tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y propionatos de metilo y etilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y etilbenceno; éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y tetrahidropirano; y alcanos clorados inferiores tales como cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano y 1,2-dicloroetano. El acetonitrilo es el disolvente preferido para la cuaternización. La reacción se completa en un período corto, por ejemplo entre 1 a 4 horas, siendo el tiempo preferido de reacción dos horas en la mayoría de los casos.

Como se indicó anteriormente, los productos de 2,1-benzoisotiazol del invento se presentan en forma de base libre y en forma de sal por adición de ácido. La úl-



5           tima forma existe como la monosal, estando la unidad áci-  
do unida al átomo de nitrógeno nuclear. Para obtener la  
sal ácida a partir de la base libre, se hace reaccionar  
ésta por medios convencionales con un mol por lo menos de  
10           un ácido orgánico o inorgánico en presencia de un disol-  
vente orgánico conveniente del tipo antes descrito para  
la cuaternización y en el cual es insoluble la sal pro-  
puesta, permitiendo de este modo la separación por filtra-  
ción, decantación u otros medios apropiados, del producto  
15           salino deseado. Por otra parte, cuando se desea convertir  
la sal ácida en la base libre, se puede conseguir esto di-  
solviendo la sal en un disolvente apropiado tal como agua,  
metanol acuoso, etc, neutralizando la solución con un ma-  
terial básico tal como hidróxido sódico, hidróxido amóni-  
co y similares, y aislando la base libre deseada por ex-  
tracción con un disolvente orgánico inerte. Algunos ejem-  
plos de las sales de adición de ácido del invento son las  
sales por adición de ácidos inorgánicas tales como el  
20           clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato y fosfato, y  
sales por adición de ácidos orgánicas tales como el carbo-  
nato, benzoato, acetato, citrato, gluconato, ascorbato y  
bencenosulfonato. Aunque tanto los productos en forma de  
base libre y sal por adición de ácido son útiles para  
los propósitos del invento, se prefieren generalmente las  
25           sales en aquellos casos donde se desea incrementar la so-  
lubilidad en agua.

Los productos del invento poseen extraordinaria  
actividad farmacológica. En particular, los productos po-  
seen una o más propiedades tales como analgésica, antiin-  
30           flamatoria, antibradiquinica y propiedades inhibitoras

302251



gastrico-secretoras cuando se administran oral o parenteralmente en niveles de dosis bien tolerados. Por consiguiente, los productos tienen aplicación como agentes analgésicos, antiinflamatorios, e inhibidores gastrico-secretorios en uso oral o parenteral.

Los materiales de partida o-amino y o-nitro-tiobenzamida para la producción de los productos del invento pueden prepararse haciendo reaccionar las correspondientes o-amino y o-nitrobenzamidas con un equivalente de pentasulfuro de fósforo a la temperatura de reflujo en piridina seguido de hidrólisis del compuesto fosforoso en agua hirviendo, preferentemente en presencia de un disolvente orgánico tal como benceno. El producto de la reacción se puede usar ya en forma bruta o en forma purificada obtenida por cristalización en un disolvente orgánico adecuado.

Se ilustra el invento con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

A una solución de 33,2 g (0,20 moles) de o-amino-N-metil-tiobenzamida en 60 ml de piridina a 35° C se añaden gota a gota con agitación, 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (que contiene 8,3 g ó 0,24 moles de peróxido de hidrógeno). Después de permanecer a la temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de la reacción se vierte en 1,5 litros de agua helada. El producto, 3-metilamino-2,1-benzoisotiazol, se separa por filtración, se lava con agua, se seca y cristaliza en etanol; punto de fusión, 206-207° C. La sal monoclóridato correspondiente se pre



para disolviendo la base libre en éter y tratando la solución con un exceso de cloruro de hidrógeno seco.

El material de partida para la reacción se puede preparar como sigue: a una solución de 60 g (0,40 moles) de o-amino-N-metilbenzamida en 150 ml de piridina se añaden 89 g (0,40 moles) de pentasulfuro de fósforo. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 1,5 horas, se enfría y se vierte en 1,5 litros de agua helada. El sólido precipitado se recoge por filtración y luego se calienta a reflujo con una mezcla de un litro de benceno y 500 ml de agua durante 6 horas, obteniéndose dos fases claras. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se concentra y enfría para producir o-amino-N-metiltiobenzamida como cristales amarillos, punto de fusión 107-108° C.

15

#### Ejemplo 2

A una solución de 52 g (0,22 moles) de o-amino-N-etiltiobenzamida en 100 ml de piridina se añaden gota a gota a 35° C, 35 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (que contiene 11,6 g o 0,34 moles de peróxido de hidrógeno). Después de 16 horas de reposo, el producto, 3-etilamino-2,1-benzoisotiazol, se separa por filtración, se lava primero con piridina y después con agua, y se seca; punto de fusión, 195-196° C después de recristalización en etanol. Se obtiene un bromhidrato soluble en agua tratando una solución etérea de esta base libre con un ligero exceso de bromuro de hidrógeno en alcohol isopropílico. Se obtiene un citrato mezclando soluciones en metanol de la base libre y un equivalente de ácido cítrico y concentrando a un pequeño volumen.

30



El material de partida para la reacción se puede preparar como sigue: a una solución de 62 g (0,38 moles) de o-amino-N-etilbenzamida en 150 ml de piridina se añaden 84 g (0,38 moles) de pentasulfuro de fósforo. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 1 1/2 horas, se enfría y se vierte en 1.5 litros de agua helada. El sólido precipitado se separa por filtración y luego se calienta a reflujo con una mezcla de un litro de benceno y 500 ml de agua hasta obtener dos fases claras (6 horas). Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se concentra y enfría. Se obtiene la o-amino-N-etiltiobenzamida como cristales amarillos; punto de fusión, 67-68° C.

Utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 se preparan los siguientes 3-alcoholamino-2,1-benzisotiazoles de las correspondientes o-amino-N-alcoholtiobenzamidas, como sigue, las cuales a su vez se preparan a partir de las correspondientes o-amino-N-alcoholbenzamidas. Los puntos de fusión de estos nuevos tiocompuestos, tabulados por conveniencia con referencia al grupo alcohol de los mismos, están ordenados como sigue:

<u>Grupo Alcohol</u>	<u>P.F., °C (en etanol) 3-alcoholamino-2,1 benzisotiazol</u>	<u>P.F., °C o-amino-N-alcohol-tio-benzamida</u>
propilo	167-168	94-95
isopropilo	188-189	99-100
isobutilo	179-181	94-95
sec.-butilo	206-207	88-89

### Ejemplo 3

A una solución de 43 g (0,20 moles) de 2-amino-

302251

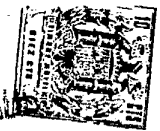


-4-cloro-N-etiltiobenzamida en 100 ml de piridina a 35° C se añaden gota a gota, con agitación, 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (que contiene 8,3 g o 0,24 moles de peróxido de hidrógeno). Después de permanecer durante 16  
5 horas a 25° C se enfría la mezcla y el producto, 6-cloro-3-etilamino-2,1-benzoisotiazol, se separa por filtración, se lava con agua y se seca; p.f., 231-232° C después de cristalización en etanol. La sal clorhidrato del producto base libre se prepara disolviendo la base libre en  
10 éter y tratando la solución con un exceso de cloruro de hidrógeno seco. La sal bromhidrato se prepara de la misma forma sustituyendo el cloruro de hidrógeno por bromuro de hidrógeno seco.

El material de partida se puede preparar como sigue: una mezcla de 101 g (0,50 moles) de ácido 4-cloro-2-nitrobenzónico y 150 ml de cloruro de tionilo se calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. El exceso de cloruro de tionilo se separa  
15 al vacío dejando un aceite. A éste se añade, agitando y en friando, una solución de 90 g (2,0 moles) de etilamina en  
20 200 ml de éter. La mezcla se agita durante una hora, se diluye con un volumen igual de agua, se enfría y filtra. El producto, 4-cloro-2-nitro-N-etilbenzamida, se lava a fondo con agua, se seca y cristaliza en etanol; punto de  
25 fusión, 126-128° C.

Una mezcla de 45,7 g (0,20 moles) de 4-cloro-2-nitro-N-etilbenzamida, 150 ml de metanol y 100 mg de óxido de platino se agita a la temperatura ambiente con hidrógeno a 3,5 Kg/cm<sup>2</sup>. Cuando se ha absorbido la cantidad  
30 calculada de hidrógeno, se separa el catalizador por fil-

302251



tración. Por concentración y enfriamiento del filtrado se obtienen cristales incoloros de 2-amino-4-cloro-N-etilbenzamida; punto de fusión, 96-98°C. El último producto se hace reaccionar con pentasulfuro de fósforo de acuerdo con el correspondiente procedimiento del Ejemplo 1 para dar 2-amino-4-cloro-N-etiltiobenzamida; punto de fusión, 118-119°C.

Ejemplo 4.

10                   A una solución de 38.8 g (0,20 moles) de 2-amino-4-metil-N-etiltiobenzamida en 70 ml de piridina a 30-35°C se añaden gota a gota, con agitación, 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (que contiene 8,3 g o 0,24 moles de peróxido de hidrógeno). Después de permanecer a 15                   25°C durante 16 horas, se enfría la mezcla y el producto, 3-etilamino-6-metil-2,1-benzoisotiazol, se separa por filtración, se lava con agua y se seca; punto de fusión, 225-226°C después de recristalización en etanol. Las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfamato y p-toluensulfonato se pueden preparar tratando una solución 20                   etérea de la base libre con un equivalente por lo menos del ácido correspondiente.

                  El material de partida tiobenzamida (punto de fusión, 102-103°C) se prepara convirtiendo el ácido 4-metil-2-nitro-benzóico en el cloruro de ácido y éste en la 25                   etilamida (p.f., 125-126°C), reduciendo la última con el catalizador óxido de platino-níquel Raney, a la aminoamida (p.f., 93-94°C), todo de acuerdo con el procedimiento correspondiente del Ejemplo 3, y convirtiendo la 30                   amida en la tioamida como se describe en el Ejemplo 1.



### Ejemplo 5

A una solución de 42 g (0,20 moles) de 2-amino-4-metoxi-N-etiltiobenzamida en 100 ml de piridina a 30-35 ° C se añaden gota a gota, con agitación, 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (que contiene 8,3 g o 0,24 moles de peróxido de hidrógeno). Después de permanecer a 25° C durante 16 horas, la mezcla reaccionante se diluye con 1.5 litros de agua helada. El producto, 3-etilamino-6-metoxi-2,1-benzoisotiazol, se separa por filtración, se lava con agua, seca y cristaliza en etanol; p.f., 181-182° C.

El material de partida tiobenzamida (p.f., 92-93° C) se puede preparar convirtiendo el ácido 4-metoxi-2-nitrobenzónico en el cloruro de ácido y éste en la etilamida (p.f., 114-116° C), reduciendo la última con catalizador níquel Raney a la aminoamida (p.f., 117-119° C), todo de acuerdo con el Ejemplo 3, y convirtiendo la amida en la tioamida como se describe en el Ejemplo 1.

### Ejemplo 6.

A una suspensión bien agitada de 109 g (0,52 moles) de o-nitro-N,N-dimetiltiobenzamida en un litro de ácido clorhídrico concentrado a 25° C se añade gota a gota una solución de 257 g (1,14 moles) de cloruro estannoso dihidratado en 250 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita después durante otras tres horas más a 25° C y luego se enfría en hielo. El complejo de estaño sólido se separa por filtración y se lava con benceno. El sólido se suspende en una mezcla de un litro de benceno y 500 ml de agua y, mientras se enfría por debajo de 20° C,

302251



se añade un exceso de hidróxido sódico acuoso al 50 %. Se separa la capa de benceno, se lava con agua y se concentra para dar, por enfriamiento, el producto deseado. Este producto, 3-dimetilamino-2,1-benzoisotiazol, funde a  
5 120-121° C, después de recristalización en etanol acuoso.

El material de partida se puede preparar como sigue: una mezcla de 208 g (1,07 moles) de o-nitro-N,N-dimetilbenzamida, 240 g (1,08 moles) de pentasulfuro de fósforo y 800 ml de piridina se calienta a reflujo durante  
10 1,5 horas. La mezcla de la reacción se vierte en dos litros de agua y el complejo sólido precipitado se separa por filtración. Después de lavar con agua, el sólido se suspende en una mezcla de dos litros de benceno y 500 ml de agua y se calienta a reflujo durante 4 horas. La capa  
15 orgánica se separa, se lava con agua y se concentra a un volumen de un litro aproximadamente para dar al enfriar, 166 g de o-nitro-N,N-dimetiltiobenzamida; p.f., 160-161° C después de recristalización en etanol acuoso.

#### 20 Ejemplo 7

A una suspensión bien agitada de 118 gr (0,50 moles) de N-(o-nitrotiobenzoil)-pirrolidina en un litro de ácido clorhídrico concentrado a 25° C se adiciona gota a gota una solución de 257 gr (1,14 moles) de cloruro estannoso dihidratado en 250 ml de ácido clorhídrico  
25 concentrado. La mezcla se agita, durante otras tres horas más a la misma temperatura y luego se enfría en hielo. El complejo de estaño sólido se separa por filtración y se lava con benceno. El sólido se suspende en una mezcla de un litro de benceno y 500 ml de agua y, mientras se enfría por  
30



debajo de 20 ° se añade un exceso de hidróxido sódico acuoso al 50 %. La capa de benceno se separa, se lava con agua y concentra para dar por enfriamiento el producto. Este producto es 3-(1-pirrolidinil)-2,1-benzoisotiazol; p.f., 144-145° C después de recristalización en etanol acuoso. La sal clorhidrato se prepara tratando una solución isopropanólica de la base libre con cloruro de hidrógeno anhidro. Esta sal clorhidrato funde a 210-215° C con descomposición.

10 El material de partida pirrolidínico (p.f.: 129-130° C) se puede preparar convirtiendo el ácido o-nitrobenzónico en el cloruro de ácido y éste en la N-nitrobenzamidpirrolidina haciéndolo reaccionar con pirrolidina como en el procedimiento del Ejemplo 3, y convirtiendo la amida en la tioamida como se describió en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 8.

A una suspensión bien agitada de 122 gr (0,50 moles) de 4-cloro-2-nitro-N,N-dimetiltiobenzamida en un litro de ácido clorhídrico concentrado a 25° C., se adiciona gota a gota una solución de 257 gr (1,14 moles) de cloruro estannoso dihidratado en 250 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante otras 3 horas más a la misma temperatura y luego se enfría en hielo. El complejo de estaño sólido se separa por filtración y se lava con benceno. El sólido se suspende en una mezcla de un litro de benceno y 500 ml de agua y, mientras se enfría por debajo de 20° C, se añade un exceso de hidróxido sódico acuoso al 50 %. Se separa la capa de benceno, se lava con agua y concentra para dar, al enfriar,

302251

el producto deseado, 6-cloro-3-dimetilamino-2,1-benzoisotiazol; p.f., 134-135° C después de recristalización en etanol acuoso.

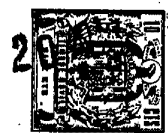
5 El material de partida, 4-cloro-2-nitro-N,N-dimetilbenzamida, se puede preparar convirtiendo el ácido 4-cloro-2-nitrobenzónico (p.f., 132-133° C) en cloruro de ácido y este en la dimetilamida (p.f., 91-92° C) haciéndolo reaccionar con dimetilamina, como en el procedimiento del ejemplo 3, y después convirtiendo la amida en la tiamida como se describió en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9.

15 A una solución de 15 g (0,10 moles) de 3-amino-2,1-benzoisotiazol en 150 ml de acetonitrilo se añaden 71 gr (0,50 moles) de yoduro de metilo. La solución resultante se calienta a reflujo durante 2 horas, y se enfría luego y el producto se recoge por filtración. El producto, yoduro de 3-amino-1-metil-2,1-benzoisotiazolio se purifica por recristalización en etanol; p. f., superior a 200° C con descomposición.

25 Sustituyendo 0,50 moles de bromuro de etilo o ester p-toluenosulfonato de metilo en el procedimiento anterior en lugar de yoduro de metilo se obtienen respectivamente, bromuro de 3-amino-1-etil-2,1-benzoisotiazolio o p-toluensulfonato de 3-amino-1-metil-2,1-benzoisotiazolio.

30 El material de partida para esta reacción se puede preparar como sigue: a una solución de 30,4 g (0,20 moles) de o-amino-tiobenzamida en 55 ml de piridina se añaden gota a gota a 35° C 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (que contiene 8,3 g o 0,24 moles de peróxido de



hidrógeno). Después de permanecer a la temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de la reacción se vierte en 1 1/2 litros de agua helada. El producto precipitado se separa por filtración, se lava con agua y seca. El producto es 3-amino-2,1-benzoisotiazol; p.f., 178-179° C después de recristalización en agua o benceno.

#### Ejemplo 10

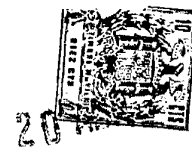
A una solución de 16,4 g (0,10 moles) de 3-metilamino-2,1-benzoisotiazol en 160 ml de acetonitrilo se adicionan 71 g (0,50 moles) de yoduro de metilo. La solución resultante se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría la mezcla de la reacción, y el producto, yoduro de 1-metil-3-metilamino-2,1-benzoisotiazolio, se recoge por filtración; p.f., 210° C con descomposición, después de recristalización en etanol.

Sustituyendo 0,50 moles de sulfato de dimetilo o bencenosulfonato de metilo en el procedimiento anterior en lugar de yoduro de metilo se obtienen los productos siguientes, sulfato de 1-metil-3-metilamino-2,1-benzoisotiazolio, o bencenosulfonato de 1-metil-3-metilamino-2,1-benzoisotiazolio, respectivamente.

#### Ejemplo 11.

A una suspensión bien agitada de 122 g (0,50 moles) de 5-cloro-2-nitro-N,N-dimetiltiobenzamida en un litro de ácido clorhídrico concentrado a 25° C se añade gota a gota una solución de 257 g (1,14 moles) de cloruro estannoso dihidratado en 250 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante otras 3 horas más a

302251



25° C y luego se enfría en hielo. El complejo de estaño sólido se separa por filtración y se lava con benceno. Se suspende el sólido en un litro de benceno y 500 ml de agua, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20° C, se añade un exceso de hidróxido sódico al 50 %. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y concentra para dar por enfriamiento el producto deseado, 5-cloro-3-dimetilamino-2,1-benzoisotiazol; p.f., 140-141° C después de recristalización en etanol acuoso.

El material de partida se puede preparar, de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 5, por reacción del pentasulfuro de fósforo con 5-cloro-2-nitro-N,N-dimetilbenzamida la cual a su vez se puede preparar del ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico, cloruro de tionilo y dimetilamina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 22 de Julio de 1.963, bajo el número 296.498, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

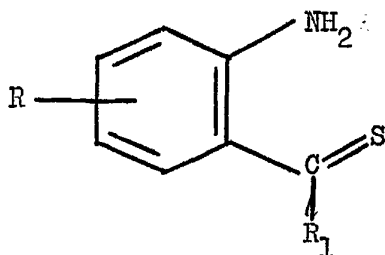
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

302251



1.- Un procedimiento para la producción de 2,1-benzoisotiazoles que comprende hacer reaccionar una o-amino-tiobenzamida de fórmula

5



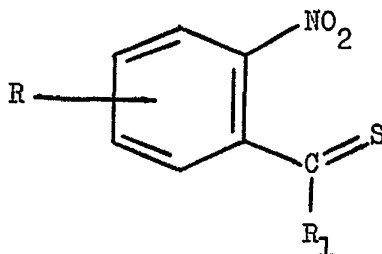
10 con un agente oxidante débil bajo condiciones suficientes para la ciclación y, si se desea, convertir el producto básico libre resultante a la correspondiente sal por adición de ácido por reacción con un ácido; en donde R es sustituido en una de las posiciones 5 y 6 del anillo ben-  
15 cénico y es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi y R<sub>1</sub> es -NH(alcoholo inferior, N-pirrolidinil ó -N(alcoholo inferior)<sub>2</sub>.

2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

20

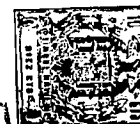
3.- Un procedimiento para la producción de 2,1-benzoisotiazoles que comprende hacer reaccionar una o-nitrotiobenzamida de fórmula

25



30 con un agente reductor débil bajo condiciones suficientes para la ciclación y recuperar el producto como base libre

302251

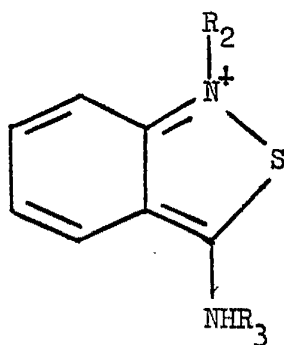


o como sal por adición de ácido de la misma obtenida por  
 reacción de la base libre con un ácido; en donde R está  
 sustituido en una de las posiciones 5 y 6 del anillo ben-  
 cénico y es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi, y  $R_1$  es  
 5 -NH(alcoholo inferior), N-pirrolidinilo o -N(alcoholo in-  
 ferior)<sub>2</sub>.

4.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 3  
 en el que el agente reductor es cloruro estannoso y la reac-  
 ción se efectúa en presencia de ácido clorhídrico.

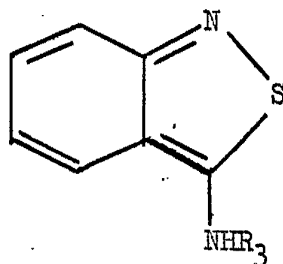
10 5.- Un procedimiento para la producción de sales  
 de 2,1-benzoisotiazolinio de fórmula

15



20 que comprende hacer reaccionar un 3-amino-2,1-benzoisotia-  
 zol de fórmula

25



30 con al menos un mol de agente cuaternizante de alcohol es-  
 ter  $R_2X$ ; en donde  $R_2$  es un grupo alcoholo inferior;  $R_3$  es  
 hidrógeno o un grupo metilo, y X es un anión farmacéutica

302251



mente aceptable.

6.- Un procedimiento para la producción de  
2,1-benzoisotiazoles.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

20 ABR 1965

Alberto de Ezaburo  
Por Poder

302251