

24

370861 P. 42.588

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>CO7</u>
SUBCLASE <u>D</u>

B 10 607 Case
P.C. 5081 LH/SDG

Memoria descriptiva



20 AGO 1969

para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC.

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DIOXIDOS DE
BENZOTIAZINA" (Clase Internacional Co7d)

22.8.1969

**POOR
QUALITY**



Esta invención se refiere a nuevos y útiles dióxidos de benzotiazina, incluyendo sus varios métodos de preparación y nuevos compuestos intermedios útiles en relación con ellos. Más particularmente, se refiere a una nueva serie de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, y 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida, valiosos por sus propiedades quimioterapéuticas.

Hasta ahora, han sido hechos varios intentos por numerosos investigadores en el campo de la química orgánica médica para obtener nuevos y útiles agentes anti-inflamatorios. En su mayor parte, estos esfuerzos han implicado la síntesis y ensayo de varias hormonas esteroideas, tal como los corticosteroides. No obstante, en la búsqueda de agentes anti-inflamatorios aún más nuevos y mejores, se conoce poco acerca del efecto de los agentes no esteroideos en este campo, aunque serían atractivos porque carecerían necesariamente de los desfavorables efectos secundarios esteroidales.

Según la presente invención, se ha comprobado ahora que varios compuestos de 1,1-dióxido de 2H-1,2-benzotiazina, es decir, no esteroideos, son, sorprendentemente, extramadamente útiles cuando se emplean en terapéutica como agentes anti-inflamatorios. Los nuevos compuestos de esta invención son 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazinas, de las fórmulas:



dilo, 5-carboxamido-2-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pi-
 rimidilo, 4,5-dimetil-2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-me-
 til-3-piridazinilo, 6-metoxi-3-piridazinilo, 1-fenil-
 3-pirazolonilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo,
 5 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo, 5-bromo-
 2-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 6-metil-
 2-benzotiazolilo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-
 benzotiazolilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadia-
 zolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiazolilo,
 10 6-fenil-1,2,4-triazolilo, 7-indazolilo, y fenilo mono-
 y disustituído en el que cada uno de los sustituyentes
 es halógeno, hidroxilo, alcoxi y tioalcoxi que tiene
 hasta tres átomos de carbono, alcoholilo que tiene hasta
 cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metil-
 15 sulfínilo o metilsulfonilo; R_3 es un miembro selec-
 cionado del grupo que consta de hidrógeno, alcoholilo
 que tiene de uno a seis átomos de carbono, alquenoilo
 que tiene hasta cuatro átomos de carbono y fenilalcoholilo
 que tiene hasta tres átomos de carbono en el resto de
 20 alcoholilo; y Z es oxígeno o azufre, excepto cuando R
 es OR_1 , que es oxígeno. Todos estos nuevos compuestos
 son útiles para aliviar el dolor causado por varios
 estados inflamatorios.

A este respecto son de especial interés
 25 los compuestos en los que X e Y son hidrógeno, Z es
 oxígeno, R es $-NHR_2$ donde R_2 es un miembro seleccionado
 del grupo que consta de fenilo, nitrofenilo, piridilo,
 6-metil-2-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidilo, 2-tia-
 zolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 2-ben-
 30 zotiazolilo, 7-indazolilo y fenilo mono- y disustituído



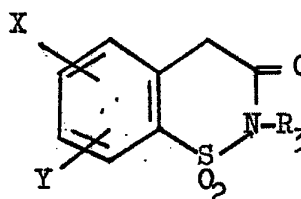
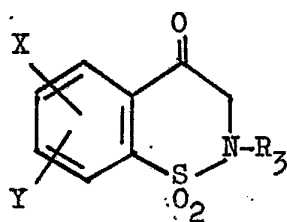
en el que cada uno de los sustituyentes es halógeno, hidroxilo, alcoxi y tioalcoxi que tienen hasta tres átomos de carbono, alcoholilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metilsulfonilo; R_3 es alcoholilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, y Z es oxígeno o azufre. Los compuestos típicos comprendidos por esta invención son el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; 1,1-dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; 1,1-dióxido de 2'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; 1,1-dióxido de 3'-trifluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; 1,1-dióxido de N-(6-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; 1,1-dióxido de 2',4'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; 1,1-dióxido de 4'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; 1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; y 1,1-dióxido de 4'-metilsulfonil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida. Ha de entenderse que muchos de estos compuestos existen en la forma enólica (es decir, son tautoméricos y pueden ser 4-hidroxi o 3-hidroxi, según el caso).

Además, los ésteres de carboxilato de esta invención, en que R es OR_1 como se ha definido anterior-



mente, son extremadamente útiles como compuestos interme-
 dios para preparar los compuestos de carboxamida antes
 citados por medio del sistema convencional de amonoli-
 sis empleando las aminas apropiadas. Los ésteres típi-
 cos y preferidos de esta invención, para su empleo a
 este respecto, incluyen los carboxilatos en los que X
 e Y son, cada uno de ellos, hidrógeno, Z es oxígeno, R
 es OR_1 , donde R_1 es un alcohilo que tiene de uno a do-
 ce átomos de carbono, y R_3 es un miembro seleccionado
 del grupo que consta de hidrógeno y de alcohilo que tie-
 ne de uno a seis átomos de carbono, como por ejemplo
 el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-ben-
 zotiazina-3-carboxilato de metilo, y el 1,1-dióxido de
 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxi-
 lato de etilo. Estos compuestos poseen también actividad
 anti-inflamatoria.

Según el procedimiento empleado para prepara-
 rar los nuevos compuestos de esta invención, un compues-
 to de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotia-
 zina o de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzo-
 tiazina adecuadamente sustituidos, de las fórmulas



es puesto en contacto con un reactivo de isocianato or-
 gánico de la fórmula R_2NCOZ , en la que Z es o bien oxígeno
 o azufre, y R_2 corresponde al sustituyente de nitró-



5 geno orgánico anteriormente definido sobre la función
de carboxamida del producto final deseado. De esta forma se obtiene el correspondiente compuesto de 3- o 4-
carboxamida(-CZNHR₂) según el caso, donde R₃ viene definido como se ha indicado anteriormente. Esta reacción particular es efectuada normalmente en un medio
10 disolvente básico, y el modo más deseable empleando un disolvente orgánico inerte frente a la reacción, tal como el tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, y preferiblemente empleando un ligero exceso en moles de una base, como trietilamina, que puede ser mezclada con el disolvente. Muchos de los reactivos de isocianato e isotiocianato antes citados (R₂NCZ) son, o bien compuestos conocidos o bien pueden ser preparados fácilmente, empleando métodos muy conocidos por los expertos en la técnica, a partir de materiales fácilmente obtenibles. En la práctica, usualmente es preferible emplear al menos aproximadamente un equivalente molar del reactivo de isocianato en la reacción de la presente invención, consiguiéndose frecuentemente los mejores resultados empleando precisamente un ligero exceso del mismo. Aunque puede emplearse cualquier temperatura inferior a la de reflujo para llevar a cabo la reacción, se ha comprobado que normalmente es lo más conveniente emplear temperaturas elevadas en casi todos los casos, para acortar el tiempo de reacción requerido, que puede estar comprendido en cualquier valor entre varios minutos y aproximadamente 24 horas, según, naturalmente, el compuesto particular de carboxamida que se está preparando. Al ser completa-

30

28 A



5 da la reacción, el producto es recuperado fácilmente de la mezcla que ya ha reaccionado vertiendo la misma en un exceso de agua con hielo que contiene un ligero exceso de ácido, con lo que el compuesto de carboxamida precipita rápidamente de la disolución y es recogido después por medios tales como la filtración por succión y similares.

10 Alternativamente, los compuestos de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; y 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida de esta invención pueden ser preparados también tratando los correspondientes ésteres de ácido 3- ó 4-carboxílicos con al menos una cantidad equimolar de una amina de la fórmula R_2NH_2 , en la
15 que R_2 es como ha sido definido anteriormente (en este caso algunas aminas disustituídas sirven también igualmente). Más específicamente, este procedimiento particular de la invención comprende hacer reaccionar un éster de carbalcoxi del tipo antes citado con una base
20 de amina apropiada en un medio disolvente orgánico inerte a la reacción, con lo que tiene lugar la deseada reacción de amonólisis. La reacción es llevada a cabo en general mezclando los dos componentes conjuntamente en dicho sistema disolvente a la temperatura ambiente o a una próxima a la misma, y después sometiendo a reflujo el sistema durante un período de aproximadamente
25 0,5 a cuatro horas. Aunque sólo es necesario que estos dos reaccionantes estén presentes en cantidades sustancialmente equimolares para efectuar la reacción, un
30 ligero exceso de uno u otro (y preferiblemente el reac-



28

5

10

15

20

25

30

tivo de base de amina, más fácilmente obtenible) no es perjudicial a este respecto, e incluso puede servir para llevar la reacción de amonolisis hasta su finalización. Los disolventes orgánicos inertes a la reacción preferidos para su empleo en la reacción de amonolisis incluyen las N,N-dialcohol alcanamidas inferiores tales como la dimetilformamida, dimetilacetamida y similares, así como disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como el benceno, tolueno, xileno, y así sucesivamente. En algunos casos, si se emplea un éster de alcohol inferior como material de partida y los dos reaccionantes son mutuamente miscibles, puede ser incluso deseable, o al menos posible, efectuar la reacción en ausencia de disolvente. En cualquier caso, puede comprobarse que es de gran ayuda y usualmente adecuado separar por destilación el subproducto de alcohol volátil tan pronto como se forma en la reacción y desplazar así el equilibrio de la amonolisis hasta su total finalización. Entre los muchos ésteres típicos de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato y de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxilato de esta invención que pueden ser empleados como sustratos en la reacción de amonolisis se encuentran los ésteres de metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, isoamilo, n-hexilo, 2-etilhexilo y n-octilo. Una vez que la reacción se completa, el producto final de carboxamida deseado es aislado en general, del modo más conveniente, a partir de la mezcla, separando por destilación el subproducto de alcohol, como se ha dicho, hasta que la temperatura

28 A



de los vapores de disolvente de alcohol volátil en la cabeza de destilación se aproxima, en grados centígrados, a la temperatura de la mezcla de reacción en el matraz (es decir, la mezcla que está siendo destilada). En este momento, la mezcla que se destila que queda en el matraz es enfriada hasta la temperatura ambiente, y el producto precipita subsiguientemente a partir de la misma.

Los ésteres de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxilato, usados como se ha descrito anteriormente como compuestos intermedios para preparar las correspondientes 4-carboxamidas de la invención, son preparados a su vez por medio de una reacción de alcoholisis a partir de ciertos compuestos de 4-carboxanilida anteriormente definidos. Por ejemplo, un compuesto adecuado de 4-carboxanilida, tal como el 1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, puede ser sometido a reflujo en alcohol para formar el éster correspondiente de dicho alcohol, con rendimientos tan altos como del 90% o más. Esto es efectuado en general calentando el compuesto de carboxanilida, como se ha dicho, con un exceso de dicho alcohol, preferiblemente un alcohol inferior que contiene hasta 6-8 átomos de carbono, a una temperatura que se encuentra en el intervalo de desde aproximadamente 50°C y el punto de reflujo de la mezcla de reacción con disolvente alcohólico. Aunque el tiempo no es usualmente un factor crítico en esta reacción, se considera deseable un período de al menos aproximadamente una hora, pero varía, naturalmente, según se



emplee una temperatura de reacción más alta o más baja. Como es obvio, las temperaturas de reacción más próximas al punto de reflujo requieren, en general, menos tiempo que temperaturas inferiores de reacción, para llevar a cabo el mismo grado de conversión en el éster deseado. Los materiales de partida de carboxanilida preferidos para su empleo en la reacción incluyen en general aquellos que tienen sustituyentes de halógeno en posición orto respecto al resto de fenilo, tales como 2'-cloro, 2'-bromo, etc.

Los ésteres de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de esta invención, empleados como compuestos intermedios para formar las 3-carboxamidas correspondientes, son preparados por medio de una sencilla síntesis en dos operaciones, a partir de materiales químicos fácilmente obtenibles. Por ejemplo, en el caso de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo y compuestos afines, tales productos son preparados simplemente tratando un éster conocido de ácido 3-oxo-1,2-benzotiazolina-2-acético (Chemische Berichte, Vol. 30, p. 1267(1897)) con un alcóxido de metal alcalino, tal como el metóxido de sodio, en un disolvente orgánico polar, tal como el dimetilsulfóxido o la dimetilformamida, con lo que tiene lugar una reestructuración, y es formado el correspondiente éster de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato por subsiguiente acidificación. La alcoholación de este último material, por medio de un halogenuro de alcoholo tal como el yoduro de metilo, en presencia de una base,

20 AG



produce después el éster de 3-carboxilato deseado, que tiene el grupo sustituyente requerido en la posición 2 de la molécula.

5

10

15

20

25

30

Las bases químicas que se utilizan como reactivos en esta invención para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas son las que forman sales no tóxicas con los muchos 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina y 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina ácidos descritos en la memoria, tales como el 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, por ejemplo. Estas sales de base no tóxicas particulares son de tal naturaleza que se dice que sus cationes son carácter esencialmente no tóxico en el amplio intervalo de dosificaciones administradas. Son ejemplos de tales cationes los de sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden ser preparadas fácilmente tratando simplemente los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina antes citados con una disolución acuosa de la base farmacológicamente aceptable deseada, es decir, los óxidos, hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos que contienen cationes farmacológicamente aceptables, y evaporando después la disolución resultante hasta sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, pueden ser preparadas también mezclando disoluciones en alcoholes inferiores de los compuestos ácidos citados y del alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando dicha disolución resultante de la misma manera que anteriormente. En cualquiera de los casos, han de emplearse



proporciones estequimétricas de los reaccionantes para asegurar que la reacción es completa, con la consiguiente producción máxima del producto puro deseado. Como es natural, también pueden formarse sales de todos estos compuestos con bases farmacológicamente no aceptables, y aunque las sales de este último tipo no son útiles terapéuticamente per se, pueden emplearse como compuestos intermedios, tanto para la producción de las sales farmacológicamente aceptables descritas anteriormente, como para la purificación básica de los mismos compuestos de la presente invención.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida y 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida de la presente invención, se adaptan todos ellos fácilmente a su empleo terapéutico como agentes anti-inflamatorios, particularmente por su capacidad para reducir el hinchamiento y aliviar el dolor causado por los desórdenes artríticos y otros de tipo inflamatorio que van normalmente asociados a dolencias básicas tales como la artritis reumática y similares. Por ejemplo, el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida y el 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, ambos agentes típicos y preferidos de la presente invención, muestran una notable actividad en el ensayo del edema alimenticio de las ratas inducido por carragenina, en el que se comprobó que el primer compuesto es casi cuatro veces más potente que la fenilbutazona, mientras



que el agente de amida heterocíclica de esta invención es de una actividad aproximadamente doble que la de la indometacina. Más específicamente, se ha comprobado que el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida y el 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida muestran su efecto en las ratas cuando son sometidos a ensayo por vía oral a valores de administración de entre 0,33 y 33 mg/kg, conservando aún ambos compuestos su actividad anti-inflamatoria extremadamente potente en animales adrenalectomizados en un grado significativamente alto. Además, ninguno de estos compuestos provoca la aparición de efectos secundarios importantes en el paciente al que son administrados de este modo, es decir, no se encuentra ningún problema de toxicidad o de una naturaleza farmacológica perjudicial, ni a escala macroscópica ni microscópica, cuando dichos compuestos son administrados para los fines antes indicados y de la manera descrita anteriormente.

Según un método de tratamiento de la presente invención, los agentes anti-inflamatorios de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-benzotiazina anteriormente descritos pueden ser administrados a un paciente aquejado, tanto por vía oral como parenteral de administración.

En general, estos compuestos son administrados del modo más deseable en dosis comprendidas entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg por día, aunque necesariamente tendrá que haber variaciones que dependen del paso del paciente o individuo que está siendo tratado.

No obstante, lo más deseable es emplear un nivel de dosi-



5 ficación de desde aproximadamente 0,16 mg a aproxima-
 damente 16 mg por kg de peso corporal y por día, para
 conseguir resultados efectivos. Sin duda alguna, aún
 ha de tenerse en cuenta que también pueden existir
10 otras variaciones a este respecto, según la especie de
 animal que es tratado y su respuesta individual a di-
 cho medicamento, así como el tipo particular de formu-
 lación farmacéutica elegido, y el período de tiempo,
 y el intervalo, con que es llevada a cabo dicha adminis-
15 tración. En algunos casos pueden ser más que suficientes
 valores de dosificación por debajo del límite inferior
 del intervalo antes indicado, mientras que en otros ca-
 sos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar nin-
 gún efecto secundario perjudicial o nocivo, siempre que
 estas dosificaciones más altas sean divididas primero
 en varias dosis más pequeñas, que han de ser administra-
 das a lo largo de todo el día.

 En relación con el empleo de los compues-
 tos de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina de
20 esta invención para el tratamiento de los pacientes ar-
 tríticos, ha de indicarse que pueden ser administrados,
 o bien sólo o en combinación con excipientes o vehícu-
 los farmacológicamente aceptables, por cualquiera de las
 vías anteriormente indicadas, y que esta administración
25 puede ser efectuada tanto en una dosis única como en
 dosis múltiples. Más particularmente, los nuevos com-
 puestos de la invención pueden ser administrados en una
 amplia variedad de diferentes formas de dosificación,
 es decir, pueden ser combinados con varios vehículos
30 inertes farmacéuticamente aceptables en forma de compri-



5 midos, cápsulas, pastillas, tabletas, confituras duras,
polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios,
jaleas, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acu-
sas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes, y si-
milabes. Estos vehículos incluyen diluyentes o cargas
sólidas, medios acuosos estériles, y varios disolventes
orgánicos no tóxicos, etc. Además, estas composiciones
farmacéuticas para administración oral pueden ser edul-
coradas y/o aromatizadas adecuadamente por medio de va-
rios agentes del tipo comúnmente empleado precisamente
10 para este fin. En general, los compuestos terapéutica-
mente efectivos de esta invención están presentes en
estas formas de dosificación a valores de concentración
comprendidos entre aproximadamente 0,5% y aproximadamen-
15 te 90% en peso con respecto al total de la composición,
es decir, en proporciones suficientes para proporcionar
la dosis unitaria deseada.

Con fines de administración oral pueden
emplearse tabletas que contienen varios excipientes, ta-
20 les como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfa-
to dicálcico, juntamente con varios agentes de desinte-
gración, tal como el almidón, y preferiblemente almidón
de tapioca o de patata, ácido algínico y ciertos silica-
tos complejos, juntamente con agentes aglomerantes, tales
25 como la polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y aca-
cia. Además, frecuentemente son muy útiles para fines
de dosificación en forma de tabletas los agentes lubri-
ficantes tales como el estearato de magnesio, lauril sul-
fato de sodio y el talco. Pueden emplearse también com-
30 posiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cáp-

26 AG



5

10

15

20

25

30

sulas de gelatina con carga dura y blanda; los materiales preferidos a este respecto incluyen también las lactosa o azúcar de leche, así como los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo de los mismos puede ser combinado con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o pigmentos, y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión también, juntamente con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones de los mismos.

Con fines de administración por vía parenteral pueden emplearse disoluciones de estos 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina particulares, bien en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como disoluciones acuosas estériles de las correspondientes sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos solubles en agua anteriormente indicadas. Tales disoluciones acuosas han de ser taponadas adecuadamente si es necesario, y el diluyente líquido ha de hacerse primero isotónico con suficiente disolución de cloruro sódico o con glucosa. Estas disoluciones particulares son especialmente adecuadas para fines de inyección por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Además, también es posible administrar localmente los antedichos compuestos de dióxido de benzotiazina al tratar estados inflamatorios sobre la piel, y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, pomadas, jaleas, pastas, ungüentos y similares, según la práctica farmacéutica convencional.



EJEMPLO I

5 En un matraz de tres bocas y fondo redondo, provisto de condensador de refleujo, agitador magnético, embudo de goteo y tubo de entrada de gases, se colocaron 0,082 g (0,0017 moles) de una dispersión al 50% de hidru-
ro de sodio en aceite mineral, habiendo sido lavada
dicha dispersión en n-hexano, y el residuo, después de
10 su decantación, puesto en suspensión en 3 ml. de dime-
tilformamida seca, bajo atmósfera de nitrógeno seco. Fue
comenzada entonces la agitación, y a la suspensión de
color gris resultante se le añadió, gota a gota, una
combinación que comprendía 0,316 g. (0,0015 moles) de
1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzo-
tiazina (H. Zinnes y otros, J. Org. Chem., Vol 31, p.
15 162(1966)) y 0,178 g. (0,0015 moles) de fenil isocianato
disueltos en 3 ml. de dimetilformamida seca. Durante la
operación de adición tuvo lugar formación de espuma y
desprendimiento de gases, y una vez completada dicha
operación, la mezcla de reacción fue agitada a tempera-
20 tura ambiente (25°C) durante un período de quince minutos,
y después vertida en 15 ml. de ácido clorhídrico 3N
frío. El precipitado de color amarillo pálido resultante
fue filtrado, y después secado al vacío, dando 302 mg.
de un material que fundía a 205-215°C. Después de una
25 recristalización a partir de isopropanol, se obtuvieron
208 mg. (42%) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-
oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida, de p. de f.
213-215°C.



Anál. Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O$ S: C, 58,17; H, 4,27;
 N, 8,48

Encontrado C, 58,14; H, 4,33;
 N, 8,14

5

EJEMPLO II

10

15

20

25

Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo anterior, salvo que 6,3 g. (0,030 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina se hicieron reaccionar con 4,65 g. (0,034 moles) de isocianato de p-fluorofenil en 40 ml. de dimetilformamida seca, en presencia de 1,6 g. (0,033 moles) de hidruro de sodio al 50% en aceite (lavado con hexano) en suspensión en 30 ml. de dimetilformamida seca. Una vez completada la operación de adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente (25°C) durante veinte minutos, y después fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante veinte minutos más. Después de añadir 7,5 ml. de metanol a la disolución resultante y verter esta última en 300 ml. de ácido clorhídrico 3N, se obtuvieron cristales de color amarillo pálido que después fueron recogidos por filtración por succión, lavados con agua y secados con aire. La recristalización del material a partir de isopropanol hirviendo produjo 2,98 g. (29%) de 1,1-dióxido de 4'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida, de p. de f. 238-240°C.

Anál. Calculado para $C_{16}H_{13}FN_2O_4S$: C, 55,16; H, 3,76

Encontrado C, 54,97; H, 3,97



EJEMPLO III

Fue repetido el procedimiento descrito en el Ejemplo I, empleando 0,576 g. (0,012 moles) de hidru-
 ro de sodio al 50% en aceite (lavado con hexano) en 15
 5 ml. de dimetilformamida seca, 2,53 g. (0,012 moles) de
 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzo-
 tiazina, 2,26 g. (0,012 moles) de isocianato de 2,5-
 diclorofenilo, en 20 ml. de dimetilformamida seca. Una
 vez completada la reacción, la mezcla resultante fue
 10 vertida en 140 ml. de ácido clorhídrico 3N enfriado con
 hielo, y filtrada. El precipitado denso recogido de esta
 manera fue secado después con aire y después disuelto
 en etanol hirviendo, a partir del cual se depositaron
 enseguida, por enfriamiento lento, cristales de color
 15 amarillo claro de 1,1-dióxido de 2',5'-dicloro-3,4-
 dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxani-
 lida (p. de f. 223-225°C). La cantidad obtenida de produc-
 to llegó a 678 mg. (14%).

20 Anál.: Calculado para $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_4S$: C 48,13; H 3,03;
 N 7,02
 Encontrado : C 48,09; H 3,10;
 N 6,95.

EJEMPLO IV

25 Fue repetido el procedimiento descrito en
 el Ejemplo I para preparar los siguientes 1,1-dióxidos



de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina y el isocianato orgánico apropiado (o el isotiocianato) en cada caso:

5

1,1-dióxido de 4'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 230-232°C.

10

1,1-dióxido de 2'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 178-180°C.

1,1-dióxido de 4'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 250-252°C.

15

1,1-dióxido de 2'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 157-160°C.

1,1-dióxido de 4'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 234-236°C.

20

1,1-dióxido de 3'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 195-198°C.

25

1,1-dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 267-269°C (con descomp.).

1,1-dióxido de 3',4'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 279-281°C (con descomp.)

30

1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 197-



199°C.

1,1-dióxido de 4'-nitro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 278-280°C (con descomp.)

5

1,1-dióxido de 4'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 233-236°C.

1,1-dióxido de 3'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 219-222°C.

10

1,1-dióxido de 4'-etoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 258,5-260,5°C.

1,1-dióxido de N-(alfa-naftil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 226-228°C.

15

1,1-dióxido de N-ciclohexil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 177-179°C.

20

1,1-dióxido de N-alil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 137-138,5°C.

1,1-dióxido de N-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 180-182°C.

25

1,1-dióxido de N-(n-butil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 117,5-119°C.

30

1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-tiocarboxanilida; p. de f. 236,5-237°C.



23 A

1,1-dióxido de N-alil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-tiocarboxamida; p. de f. 181-182°C.

EJEMPLO V

5 En un matraz de fondo redondo (equipado con agitador magnético), y bajo atmósfera de nitrógeno, fueron colocados 31,4 g. (0,17 moles) de N-metil o-tolueno-sulfonamida disueltos en 600 ml. de tetrahidrofurano seco. Esta disolución fue enfriada a 0°C, temperatura

10 a la que fueron añadidos gota a gota, y de manera rápida, 219 ml. de n-butil litio (1,6M) en n-hexano (0,35 moles). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente (25°C aprox.) durante 15 minutos, y después vertida lentamente en una suspensión

15 densa de aproximadamente 1500 ml de hielo seco en éter dietílico, que también fue mantenida bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada después a temperatura ambiente durante sesenta minutos, y al cabo de este tiempo se añadieron 500 ml. de agua, y la

20 mezcla acuosa así obtenida fue después acidulada con 700 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La disolución acuosa así acidulada fue concentrada después en vacío hasta un tercio de su volumen original, y se depositó enseguida un precipitado sólido blanco, a partir del

25 concentrado, por enfriamiento hasta temperatura ambiente. Este último material sólido fue recogido después por filtración por succión, y secado por aire hasta peso cons-



tante, dando 29,1 g. (75%) de ácido 2-(N-metilsulfamil) fenilacético, de p. de f. 158-164°C.

5 A una disolución de 29,0 g. (0,13 moles) del ácido anterior en 1500 ml. de benceno seco, se añadieron aproximadamente 100 mg. de ácido p-toluensulfónico. La totalidad del sistema fue introducido en un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, colector Dean-Stark y un tubo de secado. La disolución fue calentada después hasta el punto de ebullición y sometida después a reflujo durante dos horas, tiempo al cabo del cual se habían separado 3,0 ml. de agua (es decir, se habían separado de la mezcla de reacción). Después de filtrar la disolución caliente para separar cualquier impureza física, el filtrado resultante fue concentrado en vacío casi hasta sequedad, dando un aceite de color pardo-amarillo, que después cristalizó por enfriamiento formando un sólido amarillo. Este último material (29,3 g) fue recristalizado después a partir de isopropanol-agua, y se obtuvieron de esta manera 22 g. (61%) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina; p. de f. 89-91°C.

20 Anál.: Calculado para $C_9H_9NO_2S$: C 51,17; H 4,29; N 6,63
encontrado: C 51,42; H 4,68; N 6,62

25

EJEMPLO VI

Fue seguido el procedimiento descrito en el Ejemplo I, pero 3,09 g. (0,0143 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina en 20

28 AG



5

10

15

20

25

ml. de sulfóxido de dimetilo fueron hechos reaccionar con 2,2 g. (0,0143 moles) de isocianato de o-clorofenil en presencia de 1,45 g. (0,0143 moles) de trietilamina (en lugar de hidruro de sodio al 50%). La mezcla resultante fue purgada con nitrógeno y después agitada a temperatura ambiente (25°C aproxim.) durante un período de 20 horas. Después de verter la masa de reacción agitada en 100 ml. de ácido clorhídrico 3N a 0°C, se obtuvo un precipitado amarillo, que fue recogido después por filtración por succión, lavado con agua fría y secado. Este último material fue disuelto después en benceno hirviendo, y la disolución que se formó fue después filtrada estando aún caliente, y se dejó enfriar por reposo hasta la temperatura ambiente. De esta manera se obtuvieron 2,39 g. (46%) de 1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, que fundía a 139-141°C.

Anál.: Calculado para $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$: C 52,67; H 3,59
N 7,68

Encontrado : C 52,91; H 3,68
N 7,77

EJEMPLO VII

Fue seguido el procedimiento descrito en el Ejemplo I, excepto que 2,1 g. (0,010 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina en 15 ml. de sulfóxido de dimetilo fueron hechos reaccionar con 2,0 g. (0,010 moles) de isocianato de p-bro-



25

5

10

15

mofenil, en presencia de 1,01 g. (0,010 moles) de trietilamina (en lugar del hidruro de sodio al 50%). Una vez completada la reacción, la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente (25°C aproxim.) durante aproximadamente 20 horas, y después fue vertida en 60 ml. de ácido clorhídrico 3N a 0°C. El sólido amarillo que se formó en este momento fue filtrado, lavado con agua, y secado, para dar un material que después fue cristalizado a partir de etanol hirviendo. Por posterior recristalización a partir del mismo disolvente, se obtuvieron 990 mg. (24%) de 1,1-dióxido de 4'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, en forma de agujas blancas que fundían a 162-165°C (muestra analítica, 165-167°C).

Anál.: Calculado para $C_{16}H_{13}BrN_2O_4S$: C 46,95; H 3,20
N 6,85

Encontrado : C 46,73; H 2,94
N 6,77

EJEMPLO VIII

20

25

Fue seguido el procedimiento descrito en el Ejemplo I, excepto en que 2,1 g. (0,010 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina en 15 ml. de sulfóxido de dimetilo seco fueron hechos reaccionar con 1,9 g. (0,10 moles) de isocianato de 2,4-diclorofenilo (S. Buchan y otros, J. Chem. Soc., 137 (1931)) en presencia de 1,01 g (0,010 moles) de trietilamina (en lugar del hidruro de sodio al 50%).



73 A

5
10
15
20
25

Una vez completada la reacción, la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente (25°C aprox.) durante aproximadamente 17 horas, y después vertida en 60 ml. de ácido clorhídrico 3N a 0°C. Los cristales de color amarillo pálido que se formaron en este momento fueron filtrados y después lavados con agua sobre el embudo de filtración. Después de su recristalización a partir de acetonitrilo (unos 70 ml.) se obtuvieron 2,3 g. (58%) de 1,1-dióxido de 2',4'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, de p. de f. 201-204°C (el p. de f. aumentó hasta 206-208°C después de una recristalización adicional a partir de acetonitrilo).

Anál.: Calculado para $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_4S$: C 48,13; H 3,03; N 7,02
 Encontrado : C 48,23; H 3,09; N 7,04

EJEMPLO IX

Fue seguido el procedimiento descrito en el Ejemplo I, excepto en que 3,17 g. (0,015 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina en 30 ml. de sulfóxido de dimetilo fueron hechos reaccionar con 3,4 g. (0,017 moles) de isocianato de p-metilsulfonilo en presencia de 1,52 g. (0,015 moles) de trietileno. La mezcla resultante fue purgada con nitrógeno y después agitada durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente (unos 25°C). Después de someter a la acción del baño de vapor la mezcla de reac-



ción durante quince minutos, fue vertida lentamente
 en 150 ml. de ácido clorhídrico 2N enfriado. El precipi-
 tado amarillo ligeramente gomoso que se formó en este
 momento fue filtrado después y secado subsiguientemente
 con aire. Por cristalización de este último material a
 partir de etanol, se obtuvieron 1,28 g. (22%) de 1,1-
 dióxido de 4'-metilsulfonil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-
 2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, en forma de sólido
 de color amarillo pálido; p. de f. 177-180°C.

Anál.: Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_6S_2$: C 49,99; H 3,95;
 N 6,80

Encontrado : C 49,82; H 4,03;
 N 6,77

EJEMPLO X

Fue repetido el procedimiento descrito en
 el Ejemplo I para preparar los siguientes 1,1-dióxidos
 de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-
 carboxamida, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-
 metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina y el reactivo apropiado
 de isocianato orgánico, y empleando trietilamina en
 lugar de hidruro de sodio (sobre la misma base molar),
 en cada caso:

1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-
 2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 154-156°C.

1,1-dióxido de 4'-fluoro-3,4-dihidro-2-
 metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de
 f. 149-151°C.



1,1-dióxido de 4'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 139-141°C (con descomp.)

5

1,1-dióxido de 3'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 130-133°C.

1,1-dióxido de 4'-metil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 151-153°C.

10

1,1-dióxido de 4'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 164,5-167°C.

1,1-dióxido de 4'-nitro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 198-201°C.

15

1,1-dióxido de N-(alfa-naftil)-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida; p. de f. 185-188°C.

1,1-dióxido de 3⁴-metil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 117-120°C.

20

1,1-dióxido de 4'-etoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 159-162°C.

1,1-dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 174-177°C.

25

1,1-dióxido de 2'-metil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 161-163°C.

30



1,1-dióxido de 2',5'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 183-186°C.

5

1,1-dióxido de 2'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 157-159°C.

1,1-dióxido de 3,4'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 215-217°C.

10

1,1-dióxido de 2'-metil-4'-nitro-2,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 206-209°C.

1,1-dióxido de N-alil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida; p. de f. 120-123°C.

15

1,1-dióxido de 3'-trifluorometil-4'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 147-150°C.

1,1-dióxido de 2',4'-difluoro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 205°C (con descomp.).

20

1,1-dióxido de 2'-fluoro-5'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. superior a 330°C (con descompos.).

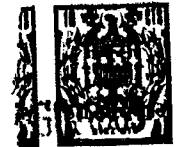
1,1-dióxido de 2'-trifluorometil-4'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 133-136°C.

25

1,1-dióxido de 4'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 143-146°C.

30

1,1-dióxido de 3'-trifluorometil-4'-bromo-2-



metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 168-171°C.

1,1-dióxido de 4'-metilsulfonil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 177-180°C.

1,1-dióxido de 4'-acetil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 137-139°C.

1,1-dióxido de 4'-dimetilsulfamil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; P. de f. 121-123°C (con descomp).

EJEMPLO XI

Una suspensión de 189,6 g (3,51 moles) de metóxido de sodio en 1,4 litros de sulfóxido de dimetilo seco, fué agitada a temperatura ambiente (unos 25°C) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión agitada se añadieron después, en una parte completa, 300 g (1,17 moles) de 1,1-dióxido de 3-oxo-1,2-benzoisotiazolin-2-acetato de metilo (Chemische Berichte, Vol. 30, p. 1267 (1897)), y el matraz de reacción que contenía el sistema fue sumergido inmediatamente después en un baño de hielo-metanol, para regular la reacción exotérmica resultante. Una vez transcurrida la reacción inicial (la temperatura aumento hasta 55-60°C en los primeros 10-15 segundos), la disolución de color rojo intenso resultante fue enfriada a 30°C, y fue retirado el baño de hielo. La disolución fue agitada después bajo atmósfera de nitrógeno a 30°C durante exactamente cuatro mi-



7848

5 nutos, enfriada rápidamente a 18°C, y después vertida
 inmediatamente en 4,8 litros de disolución de ácido
 clorhídrico 3N mezclada con hielo. La suspensión resul-
 tante fue agitada durante aproximadamente 15 minutos,
 filtrada, y la torta de filtro así obtenida fué lava-
 da después con agua y secada con aire, dando 250 g de
 producto crudo. La recristalización de este último a
 partir de una mezcla de cloroformo-etanol (1:1 en volu-
 men) en presencia de carbón vegetal, dió un rendimiento
 10 de 61% de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzo-
 tiazina-3-carboxilato- de metilo, de p. de f. 158-163°C.
 Después de dos recristaciones a partir de isopropanol,
 el punto de fusión del producto aumentó hasta 173-174°C.
 Anál.: Calculado para C₁₀H₉NO₅S: C 47,05; H 3,55; N 5,45
 15 Encontrado: C 47,14; H 3,58; S 5,62.

EJEMPLO XII

20 En un matraz de 22 litros de fondo redon-
 do fueron introducidos 800 g (3,13 moles) de 1,1-dióxido
 de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato
 de metilo, 3,2 litros de agua, 9,6 litros de etanol
 de 95%, 675 ml de yoduro de metilo (1,53 kg., 10,87 mo-
 les) y 3,15 litros de hidróxido de sodio acuoso 1N.
 25 La mezcla de reacción fué después agitada durante 30
 minutos a temperatura ambiente, bajo atmósfera de ni-
 trógeno, y la disolución transparente resultante fue
 almacenada después a temperatura ambiente (unos 25°C)
 durante 23 horas. La suspensión que se formó en este
 30 momento fue enfriada después a 0°C y filtrada. Después



de lavar la torta del filtro dos veces con agua y una vez con etanol frío, y después con éter dietílico, se obtuvieron, por secado por aire, 537 g de producto crudo que fundía a 162-165°C. La recrystalización de este último material a partir de 1,25 litros de acetonitrilo dió 469 g (55%) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo puro; p. de f. 165-168°C.

Anál.: calculado para $C_{11}H_{11}NO_5S$: C 49,06; H 4,12; N 5,20
 Encontrado: C 49,08; H 4,08; N 5,15

EJEMPLO XIII

Fue repetido el procedimiento descrito en el ejemplo anterior para preparar los siguientes 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-alcohol-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo y el yoduro de alcoholo apropiado en cada caso.

1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-etil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo; p. de f. 97-99°C.

1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-(n-propil)-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo; p. de f. 125-127°C.

1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-(n-butil)-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo; p. de f. 88-90°C.



20 13

EJEMPLO XIV

Una mezcla que constaba de 5,1 g (0,020 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, 20 ml de agua, 60 ml de etanol, 6,8 g (0,04 moles) de alfa-bromo-tolueno y 20 ml de hidróxido de sodio 1N, fue agitada a temperatura ambiente (unos 25°C) durante aproximadamente 16 horas. Por enfriamiento a 0°C, el precipitado blanco resultante fue filtrado y después lavado con agua sobre el embudo de filtración. Después de un secado a vacío, se obtuvo una producción de 5,5 g (80%) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-bencil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo; p. de f. 157-159°C.

Anál.: Calculado para $C_{17}H_{15}NO_5S$: C 59,20; H 4,40; N 4,07
 Encontrado: C 59,32; H 4,50; N 4,12

EJEMPLO XV

Una mezcla que constaba de 8,3 g (0,0325 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, 100 ml de etanol, 25 ml de agua, 33 ml de hidróxido de sodio 1N, y 8,5 g (0,070 moles) de bromuro de alilo, fué agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 22 horas. Al cabo de este tiempo, la disolución transparente resultante fué evaporada bajo presión reducida, dando un aceite, que después fue triturado con etanol caliente hasta que se obtuvo de nuevo una disolución transparente.

22.8.1969



Por enfriamiento lento hasta 0°, se formó enseguida un precipitado sólido, y una vez recogido este material sobre un embudo de filtración, y después de un secado por vacío, se obtuvieron 5,9 g (62%) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-alil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo; p. de f. 96-99°C.

Anál.: Calculado para $C_{13}H_{13}NO_5S$: C 52,90; H 4,44; N 4,75.
Encontrado: C 52,34; H 4,43; N 5,06

EJEMPLO XVI

Fue seguido el procedimiento descrito en el ejemplo anterior para preparar el correspondiente compuesto de 2-metalilo, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, y empleando bromuro de metalilo como reactivo en lugar de bromuro de alilo, pero sobre la misma base molar que anteriormente. En este caso particular, el producto real obtenido era 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metalil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo; p. de f. 120-122°C.

EJEMPLO XVII

En un matraz de fondo redondo, equipado con tubo de entrada de nitrógeno y tubos de secado, se colocaron 20,2 g (0,075 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, y 14g(0,150 moles) de anilina en



26

100 ml de dimetilacetamida seca, juntamente con aproximadamente 25 mg de ácido toluensulfónico. Después se hizo burbujear gas de nitrógeno en la mezcla por medio del tubo de entrada, y la suspensión amarilla resultante fué calentada a 130°C durante 21 horas, efectuándose inmediatamente la disolución durante los cinco primeros minutos de calentamiento. Una vez completada esta operación de la reacción, la disolución amarilla transparente resultante fué enfriada hasta la temperatura ambiente y después vertida lentamente en 800 ml de ácido clorhídrico 3N con hielo. Los cristales amarillos que se formaron en este momento fueron separados por medio de una filtración por succión, y secados por aire. La recristalización del material aislado a partir de isopropanol dio 8,8 g (35%) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 216-216,5°C, idéntico en todos los aspectos al producto del Ejemplo I.

Anál.: Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_4S$: C 58,17; H 4,27;
N 8,48; S 9,71
Encontrado: C 58,37; H 4,23;
N 8,28; S 9,59

EJEMPLO XVIII

Fue repetido el procedimiento descrito en el Ejemplo XVII para preparar los siguientes 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-

22.8.1969



22.8.69

2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, y el reactivo adecuado de amina orgánica primaria en cada caso:

5

1,1-dióxido de 2',4-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 257-259°C. (con descomp).

1,1-dióxido de 2',4'-dimetoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 192-194°C.

10

1,1-dióxido de 3',4'-dimetil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 224-225°C.

1,1-dióxido de 4'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 248-250°C.

15

1,1-dióxido de 3'-cloro-4'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 253-254°C.

20

1,1-dióxido de 2'-metil-3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 197-199°C.

1,1-dióxido de 3'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 274-275°C.

25

1,1-dióxido de (N-(beta-feniletil))-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 124-126°C.

30

1,1-dióxido de 3'-hidroxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 225-227°C.

20

1,1-dióxido de 2'-metoxi-5'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 256-257°C.

5 1,1-dióxido de 2'-fluoro-5'-trifluorometil-3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 183-185°C.

1,1-dióxido de N-cicloheptil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 192-194°C.

10 1,1-dióxido de 2'-trifluorometil-4'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 204-205°C.

15 1,1-dióxido de 3',5'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 284-285°C (con descom).

1,1-dióxido de 3'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p de f. 248-249°C (con descomp.)

20 1,1-dióxido de N-bencil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 193-195°C.

1,1-dióxido de 2'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 185-187°C.

25 1,1-dióxido de 2'-cloro-5'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 205-207°C.

30 1,1-dióxido de 3'-trifluorometil-4'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 255-256°C (con descomp.).



1,1-dióxido de 3'-cloro-4'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 249-250°C.

5 1,1-dióxido de 4'-hidroxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 279-280°C (con descomp.).

1,1-dióxido de 2'-hidroxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 205-208°C.

10 1,1-dióxido de 3'-hidroxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 231-232°C.

15 1,1-dióxido de 3'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 218-220°C.

1,1-dióxido de 3',4'-dimetoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 214-216°C.

20 1,1-dióxido de 2'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 198-200°C.

1,1-dióxido de 4'-(n-butil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 177-178°C.

25 1,1-dióxido de 2'-hidroxi-4'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 266-267°C (con descomp.).

30 1,1-dióxido de 2'-metil-5'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 191-192°C.



1,1-dióxido de 2',5'-dibromo-3,4-dihidro-2-
metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f.
228-230°C.

5 1,1-dióxido de 2',3'-dicloro-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 210-212°C.

1,1-dióxido de 2',4'-difluoro-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 211-212°C.

10 1,1-dióxido de 2',5'-difluoro-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 205-207°C.

15 1,1-dióxido de 2',5'-dimetoxi-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 156-157°C.

1,1-dióxido de 3',5'-dimetoxi-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 211-212°C.

20 1,1-dióxido de 2',3'-dimetil-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 211-212°C.

1,1-dióxido de 2',5'-dimetil-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p.
de f. 156-158°C.

25 1,1-dióxido de 2'-etil-3,4-dihidro-2-metil-
4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f.
156-158°C.

30 1,1-dióxido de N-(7-indazolil)-2-metil-
3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p.
de f. 248-250°C.



1,1-dióxido de 2'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 183-184°C.

5 1,1-dióxido de 2'-fluoro-5'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 180-182°C.

1,1-dióxido de 2'-metil-5'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 166-168°C.

10 1,1-dióxido de 2'-trifluorometil-4'-fluoro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 213-215°C.

15 1,1-dióxido de 2'-metoxi-5'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 187-189°C.

1,1-dióxido de 4'-tiometoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 239-241°C.

20 1,1-dióxido de 3'-nitro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 281-282°C.

1,1-dióxido de 2'-trifluorometil-4'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 194-196°C.

25 1,1-dióxido de 2'-bromo-5'-trifluorometil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 240-242°C.

30 1,1-dióxido de 3'-trifluorometil-4'-bromo-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 266-267°C (con descomposición).

EJEMPLO XIX

En un matraz de 3 litros de fondo redondo conectado a una cabeza de destilación y una columna de condensación, se colocaron 43,4 g. (0,180 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, 21,6 g (0,216 moles) de 2-aminotiazol y 1500 ml de xileno seco. Después se hizo burbujear gas de nitrógeno en la suspensión de color pardo-rojo durante cinco minutos, y al cabo de este tiempo la mezcla de reacción fue calentada hasta comenzar un período de lenta destilación, efectuándose una disolución completa durante los diez primeros minutos de calentamiento. Pasadas 5,5 horas, el período de destilación lenta fue interrumpido, y la mezcla de reacción se dejó calentar a reflujo durante aproximadamente 16 horas. En este momento se comenzó de nuevo la operación de destilación lenta, siendo repuesto el disolvente cada dos horas. Después de cinco horas de esta destilación adicional, la mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente, y filtrada. El material sólido pardo así obtenido fue después secado por aire durante diez minutos, y después disuelto en 1700 ml de disolución de cloroformo hirviendo a la que se habían añadido aproximadamente 100 ml de metanol. Después de filtrar y concentrar el filtrado resultante en vacío hasta 1000 ml, se obtuvo un precipitado blanco que después fué disuelto de nuevo añadiendo 500 ml de metanol a la disolución, e hirviendo durante tres minutos. Al enfriar esta última disolución lentamente en un baño de hielo, se obtuvieron 47,4 g (78%)



de 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, en forma de un sólido de color amarillo pálido que fundía a 256°C (con descomp).

5

Anál.: Calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_4S$: C 46,29; H 3,29;

N 12,45; S 19,01

Encontrado : C 46,36; H 3,46;

N 12,54; S 19,03

10

Por el procedimiento de este ejemplo fueron preparados los compuestos siguientes:

Compuestos de la fórmula I en los que X e Y son hidrógeno, Z es oxígeno, R_3 es metilo y R es l-piperidino o $-N(CH_3)R_2$, donde R_2 es o bien fenilo o m-clorofenilo.

15

Los datos de los compuestos son:

1. 1,1-dióxido de N-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 157-161°C.

20

Anál.: Calc. para $C_{17}H_{16}N_2O_4S$: C 59,28; H 4,68; N 8,14

Encontrado : C 58,81; H 4,64; N 8,07

2. 1,1-dióxido de N-metil-3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida; p. de f. 181-183°C.

25

Anál.: Calculado para $C_{17}H_{15}ClN_2O_4S$: C 54,00; H 3,98;

N 7,40

Encontrado : C 53,78; H 4,04;

N 7,19

30

3. 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-ácido carboxílico piperidina;



p. de f. 162,5-167°C.

Anál.: Calc. para $C_{15}H_{18}N_2O_4S$: C 55,80; H 5,58; N 8,79

Encontrado: C 55,75; H 5,60; N 8,51

5 4. 1,1-dióxido de N-piperidino-3,4-dihidro-
2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de
f. 209-213°C.

Anál.: calc. para $C_{15}H_{19}N_3O_4S$: C 53,39; H 5,65; N 12,45

Encontrado: C 53,70; H 5,75; N 12,17

10

EJEMPLO XX

15

Fue repetido el procedimiento descrito en el ejemplo XIX, esta vez solamente para preparar los siguientes 1,1-dióxidos N-heterocíclicos de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato de metilo, y el reactivo apropiado de amina heterocíclica en cada caso:

20

1,1-dióxido de N-(2-benzotiazol)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 234-237°C.

25

1,1-dióxido de N-(2-pirazinil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 257-258°C (con descomp.).

30

1,1-dióxido de N-(2-pirimidil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 133-135°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de

20 AG



f. 197-200°C.

1,1-dióxido de N-(4-metil-2-tiazol)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 245-247°C (con descomp.).

5

1,1-dióxido de N-[3-(1,2,4-triazinil)]-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 199-201°C (con descomp.).

10

1,1-dióxido de N-(6-metoxi-3-piridazinil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 210-212°C (con descomp.).

1,1-dióxido de (N-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazinil))-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 274-276°C. (con descomp.).

15

1,1-dióxido de N-(5-cloro-2-benzoxazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 229-234°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(4,5-dimetil-2-pirimidil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 211°C (con descomp.).

20

1,1-dióxido de N-(4-fenil-2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 277°C (con descomp.).

25

1,1-dióxido de N-(1-fenil-3-pirazolonil-5)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 251-253°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(3-hidroxi-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 264-265°C (con descomp.).

30

1,1-dióxido de N-(2-(1,3,4-tiadiazolil))-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carbo-



xamida; p. de f. 257°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(3-(6-fenil-1,2,4-triazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 275-277°C (con descomp.))

5 1,1-dióxido de N-(5-bromo-2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 216-218°C (con descomp.).

10 1,1-dióxido de N-(5-carboxamido-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 275-277°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 233-234°C (con descomp.).

15 1,1-dióxido de N-(4-cloro-2-benzotiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 315°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(6-metil-2-benzotiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 257°C (con descomp.).

20 1,1-dióxido de N-(6-bromo-2-benzotiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 305°C (con descomposición).

25 1,1-dióxido de N-(5-bromo-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 267°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(5-cloro-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 261-263°C (con descomp.).

30 1,1-dióxido de N-(4,6-dimetil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carbo-



xamida; p. de f. 198°C (con descomp).

1,1-dióxido de N-(5-nitro-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 272°C (con descomp.).

5

1,1-dióxido de N-(5-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 253°C (con descomp.).

10

1,1-dióxido de N-(6-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 189-191°C.

1,1-dióxido de N-(4-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-fenil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 243-245°C (con descomp.).

15

1,1-dióxido de N-(3-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 278°C (con descomp.).

1,1-dióxido de N-(3-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 243°C (con descomp.).

20

1,1-dióxido de N-(4-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida; p. de f. 253°C (con descomp.).

Ejemplo XXI

25

En un matraz de fondo redondo bajo un tubo de secado, se colocaron 4,0 g (0,011 moles) de 1,1 dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida (preparado como se ha descrito

30



5 en el Ejemplo VI) disueltos en 75 ml de etanol absoluto. La disolución de reacción resultante fue sometida a reflujo durante 24 horas, y después fue evaporada lentamente hasta sequedad bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo un aceite amarillo que después fue repartido entre éter dietílico y ácido clorhídrico 6N. La capa de éter separada fué lavada de nuevo con ácido clorhídrico 6N y después una vez con agua, y después fue secada sobre sulfato de calcio anhidro. Una vez separado el agente de desecación por filtración y el disolvente de éter por evaporación bajo presión reducida, se obtuvieron 1,9 g de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxilato de etilo, en forma de un sólido amarillo claro, de p. de f. 68-70°C. La muestra analítica fué triturada con éter dietílico-hexano y después secada a vacío a temperatura ambiente (unos 25°C) durante cuatro horas.

10 Anál.: Calculado para $C_{12}H_{13}NO_5$: C 50,90; H 4,63; N 4,96
Encontrado: C 50,89; H 5,08; N 4,96

20

EJEMPLO XXII

25 En un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 2,0 g (0,0071 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxilato de etilo, y 0,86 g (0,008 moles) de bencilamina en 125 ml de xileno seco. Después se hizo burbujear gas de nitrógeno en la mezcla durante aproximadamente cinco minutos, y a esto siguió un período de

30



5

10

15

20

25

30

reflujo de dos horas. Al cabo de este tiempo, la disolución de reacción fue sometida a un periodo de destilación lenta, con lo que finalmente fueron recogidos 75 ml de destilado en el curso de media hora. Por adición de 75 ml de xileno seco al líquido residual y destilación lenta continuada durante otra hora, se obtuvieron 75 ml de destilado adicional. El líquido residual fue concentrado aún más bajo alto vacío, produciendo un aceite pardo y viscoso que después fue disuelto en 25 ml de etanol. Por enfriamiento de esta última disolución en un refrigerante durante toda la noche y durante aproximadamente 16 horas, se obtuvo una producción de 600 mg (25%) de 1,1-dióxido de N-bencil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida en forma de cristales blancos sedosos, de p. de f. 147-149°C, después de una posterior recristalización a partir de etanol hirviendo.

Anál.: calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_4S$: C 59,28; H 4,68 N 8,14
Encontrado : C 58,87; H 4,47 N 8,11

EJEMPLO XXIII

Se utilizó el procedimiento descrito en el ejemplo anterior para preparar los siguientes compuestos de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida, a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxilato de etilo, y una cantidad equivalente de la base de amina apropiada en cada caso.



1,1-dióxido de 2',4'-dimetoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 171-174°C.

5

1,1-dióxido de 4'-tiometoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 189-192°C.

1,1-dióxido de 3'-cloro-4'-metil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 180-184°C.

10

1,1-dióxido de 4'-yodo-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 164-167°C.

1,1-dióxido de 4'-(n-butil)-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida; p. de f. 172-175°C.

15

1,1-dióxido de N-(n-amil)-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida; p. de f. 86-89°C.

20

1,1-dióxido de N-ciclohexil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida; p. de f. 170-173°C.

25

1,1-dióxido de N-(beta-feniletíl)-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxamida; p. de f. 180-183°C.

EJEMPLO XXIV

30

En un matraz de tres bocas y fondo redondo, equipado con agitador, embudo de goteo y tubo de secaso, se colocaron 0,75 g (0,0020 moles) de 1,1-dióxido de

20A



5

10

15

20

25

30

4'-tiometoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida (preparado en el Ejemplo XXIII) disueltos en 20 ml de ácido acético glacial. Se comenzó la agitación, y a la suspensión blanca resultante se le añadieron gota a gota 0,25 g (0,0022 moles) de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción que se formó fue agitada a temperatura ambiente (unos 25°C) durante diez minutos, y después calentada en un baño de agua a 45-50°C durante otra dos horas más. Una vez completada esta operación, la mezcla resultante fué vertida en unos 100 ml de agua de hielo y agitada durante aproximadamente diez minutos en un baño de hielo. Los sólidos blancos precipitados fueron recogidos después sobre un embudo de filtración y lavados bien con agua fría, dando, después de un secado por vacío, 570 mg (76%) de 1,1-dióxido de 4'-metilsulfonil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, de p. de f. 152-156°C (con descomp.).

EJEMPLO XXV

Es repetido el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIV para preparar otro 1,1-dióxido de metilsulfinil-3,4-dihidro-3(4)-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4(3)-carboxanilida de esta invención, simplemente sustituyendo el sustrato de metiltio apropiado (indicado en otra parte en los ejemplos anteriores) en lugar del 1,1-dióxido de 4'-tiometoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, sobre la misma base molar que anteriormente. Por ejemplo, cuando 0,75 g (0,0020



moles) de 1,1-dióxido de 3'-tiometoxi-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida en 20 ml de ácido acético glacial son sometidos a este mismo procedimiento (es decir, reacción con 0,0022 moles de H₂O₂ al 30%, etc) el producto correspondiente obtenido es 1,1-dióxido de 3'-metilsulfinil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida. De igual manera, cada uno de los demás compuestos de metilsulfinilo son preparados de modo similar.

10

EJEMPLO XXVI

En un aparato o bomba de hidrogenación de Parr se colocaron 1,5 g (0,0034 moles) de 1,1-dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-2-bencil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxanilida, 1,0 g de catalizador de paladio sobre carbón (10%) y 200 ml de una mezcla de 2:1 en volumen de cloroformo-metanol. (El compuesto de 2-bencilo antes citado había sido disuelto previamente en la mezcla disolvente antes de añadir el catalizador). Después de agitar todo el sistema en el aparato de hidrogenación durante un período de dos horas a temperatura ambiente (unos 25°C), la operación fue interrumpida para reponer el catalizador empleado. Esto se llevó a cabo separando primero el catalizador viejo del sistema por filtración, y añadiendo después 1,0 g de catalizador fresco de paladio sobre carbón al filtrado transparente resultante. Se reanudó después la agitación en el aparato de hidrogenación, y, una vez transcurridas dos horas más, no se pudo observar ya más absorción de hidrógeno, y la reacción era com-

15

20

25

30



5 pleta. En este momento, el sistema fue desconectado de nuevo, el catalizador fué separado por filtración, y el líquido de filtración o filtrado fue evaporado hasta sequedad bajo presión reducida, dando un sólido cristalino blanco. Después de secar este último material hasta peso constante en un desecador, se obtuvieron 772 mg (64%) de 1,1-dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-4-oxo-2H-benzotiazina-3-carboxanilida, de p. de f. 217-218°C (con descomp.).

10 Anál.: Calculado para $C_{15}H_{11}ClN_2O_4S$: C 51,36; H 3,2; N 8,0
Encontrado : C 51,86; H 3,41; N 8,03

EJEMPLO XXVII

15 Fue repetido el procedimiento descrito en el Ejemplo V, excepto en que el material de partida empleado era N-metil 2,5-dimetil-bencenosulfonamida, en lugar de N-metil o-toluensulfonamida. En este caso particular, 33,9 g (0,17 moles) de N-metil 2,5-dimetilbencenosulfonamida en 600 ml de tetrahidrofurano seco fueron hechos reaccionar con 219 ml de n-butil litio (1,6M) en hexano (0,35 moles), como se explicó en el procedimiento antedicho, dando 33 g (rendimiento de 92%) de ácido 2-(n-metilsulfamil)-4-metilfenilacético; p. de f. 20
25 146-151°C.

30 Este último compuesto (36 g) fue disuelto después en 1500 ml de benceno y ciclado exactamente como se describe en el ejemplo antes citado, empleando 100 mg de ácido p-toluensulfónico como catalizador, y finalmente se obtuvieron de este modo 19,6 g (51%) de



1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2,7-dimetil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, de p. de f. 91-93°C (el punto de fusión aumentó a 93-95°C después de una recristalización a partir de isopropanol).

5 Anál.: calculado para $C_{10}H_{11}NO_2S$: C 53,31; H 4,92; N 6,21
Encontrado: C 53,08; H 4,98; N 6,21

EJEMPLO XXVIII

10 Fue repetido el procedimiento descrito en el Ejemplo VI, excepto en que el material de partida empleado era 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2,7-dimetil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, en lugar del correspondiente
15 compuesto de 2-monometilo, y el reactivo empleado para dicha reacción fue isocianato de p-bromofenil. En este caso particular, 2,3 g (0,010 moles) de dicho compuesto de dimetilo disuelto en 25 ml sulfóxido de dimetilo fueron hechos reaccionar con 2,17 g (0,011 moles) de isocianato de p-bromofenilo, en presencia de 1,01 g (0,010
20 moles) de trietilamina. De este modo se obtuvieron 1,4 g (33%) de 1,1-dióxido de 4'-bromo-3,4-dihidro-2,7-dimetil-3-oxo-1,2-benzotiazina-4-carboxanilida, de p. de f. 166-168°C, tras recristalización a partir de éter dietílico-hexano.

25 Anál.: Calculado para $C_{17}H_{15}BrN_2O_4S$: C 48,23; H 3,57;
N 6,62
Encontrado : C 47,96; H 3,61;
N 6,44

30 Esta solicitud que corresponde a la pre-



sentada en Estados Unidos de América, el 27 de Agosto de 1968, bajo el número 767.594, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial:

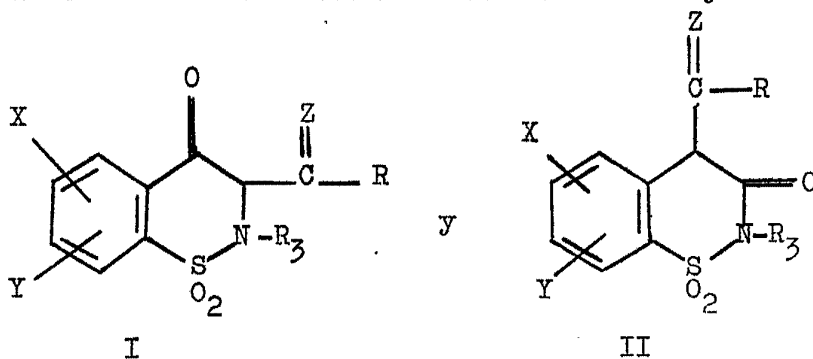
5

- REIVINDICACIONES -

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:

19

1.- Un procedimiento para preparar nuevos dióxidos de benzotiazina de las fórmulas I y II



en las que X e Y están seleccionados, cada uno de ellos, del grupo que consta hidrógeno, fluor, cloro, bromo, nitro, alcoholo y alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, y trifluorometilo; R es un miembro seleccionado del grupo que consta de 1-piperidino, $-N(CH_3)R_2$, $-OR_1$ y $-NHR_2$, donde R_1 es alcoholo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o fenilalcoholo que tiene hasta 3 átomos de

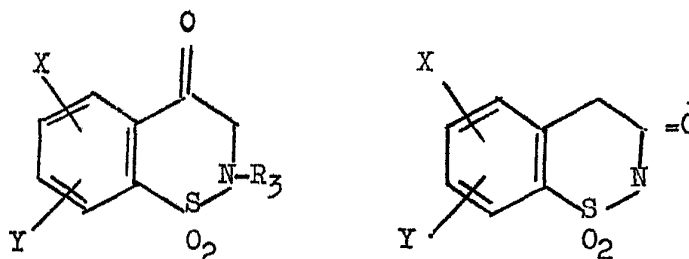
15

5 carbono en el resto alcoholo, y R_2 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno que tiene hasta 6 átomos de carbono, cicloalcoholo que tiene hasta 8 átomos de carbono, fenilalcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono en el resto de alcoholo, nitrofenilo, naftilo, piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-nitro-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 5-carboxamido-2-piridilo, 10 2-pirazinilo, 2-pirimidilo, 4,5-dimetil-2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-metil-3-piridazinilo, 6-metoxi-3-piridazinilo, 1-fenil-3-pirazolonilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo, 15 5-bromo-2-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 6-metil-2-benzotiazolilo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-benzotiazolilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiazolilo, 6-fenil-1,2,4-triazolilo, 7-indazolilo, y fenilo 20 mono- y disustituído en el que cada uno de los sustituyentes es halógeno, hidroxilo, alcoxi, y tioalcoxi que tiene hasta tres átomos de carbono, alcoholo que tiene hasta 4 átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metilsulfinilo o metilsulfonilo; R_3 es un miembro seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo que 25 tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno que tiene de hasta 4 átomos de carbono y fenilalcoholo que tiene hasta 3 átomos de carbono en el resto alcoholo; y Z es oxígeno o azufre, excepto cuando R es OR_1 , que es oxígeno, 30 caracterizado por (a) hacer reaccionar un compuesto de

28 A



1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina o un compuesto de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina adecuadamente sustituidos de las fórmulas



5 con un isocianato orgánico de la fórmula R₂NCZ, en la que Z es oxígeno o azufre y R₂ corresponde al sustituyente de nitrógeno orgánico anteriormente definido sobre la función de carboxamida del producto final deseado, y X, Y y R₃ son como han sido definidos anteriormente, o
10 (b) tratar los correspondientes ésteres de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilato o ésteres de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carboxilato con al menos una proporción equimolar de una amina de la fórmula R₂NH₂, en la que R₂ es como ha sido definido para las fórmulas I o II.

15 2.- Un procedimiento para preparar nuevos dióxidos de benzotiazina.

26



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

La presente memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 AGO. 1969

P.A.

Alberto de Alzaburu
for P.A.

5

SAP/

22.8.1969

- 58 -

**POOR
QUALITY**