



17

P-57.321

B 30049

Case 5496

MEMORIA DESCRIPTIVA

425398

F.E. 15-12-75

Int. Cl.: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,
Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2-
-BENZO-TIAZIN-3-CARBOXAMIDAS"

(Clase Internacional C07d)

11.4.1974

425398

17



Esta invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de 1,2-benzo-tiazin-3-carboxamidas, y en particular a la preparación de 1,1-dióxidos de N-aril-3,4-dihidro-2-alkuil-4-oxo-2H-1,2-
5 .-benzotiazin-3-carboxamida, una clase de compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y a las N-aril-N'-alkuil-N'-(2'-alcoxicarbonilbencensulfonil)glicinamidas como intermediarios útiles para dicho procedimiento.

10 La síntesis de los 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-alkuil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida se ha logrado previamente mediante la aminación del éster del ácido 3-carboxílico correspondiente o mediante tratamiento del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-
15 -2-alkuil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina original con el isocianato apropiado. Lombardino, y otros, J. Med. Chem. 14, 1171 (1971) y Zinnes, y otros, idem, 16, 43 (1973), y la Patente de los Estados Unidos 3.591.584. Además, Zinnes, y otros, referencia citada, han mostrado la preparación de 3-carboxamidas mediante tratamiento de la pirrolidin enamina del 1,1-dióxido de
20 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina con fosgeno seguido por el tratamiento del cloruro de 3-carbonilo resultante con una amina apropiada.

25 La Patente de los Estados Unidos 3.714.155

11.4.1974

- 2 -

425398

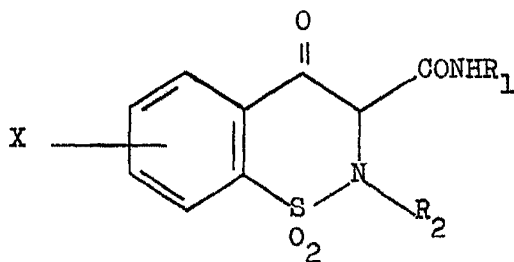
1717



5 describe los 1,1-dióxidos de 4-hidroxi-2N-dimetil-2H-
-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida como agentes antiin-
flamatorios, sintetizados por la metilación de la N-
-fenil carboxamida correspondiente con sulfato de di
metilo, en presencia de hidruro de sodio.

Se ha descubierto ahora que la prepara-
ción de los compuestos de la fórmula

10



15

20

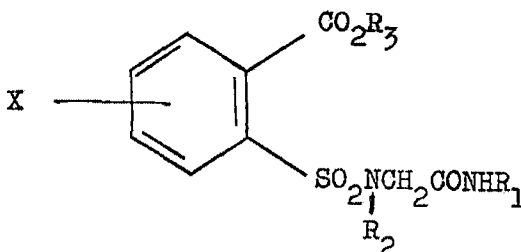
en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de
fenilo; fenilo monosustituido, en donde dicho subs-
tituyente es flúor, cloro, metilo o metoxi; 2-tiazoli-
lo; 4,5-dimetil-2-tiazolilo; 2-piridilo; 6-metil-2-
-piridilo; y 5-metil-3-isoxazolilo; R_2 es alquilo
que contiene de uno a tres átomos de carbono; y X es
un sustituyente seleccionado del grupo que consiste
de hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro y bromo,
que comprende poner en contacto un compuesto de la
fórmula:

25

11.4.1974

425398¹⁷

5



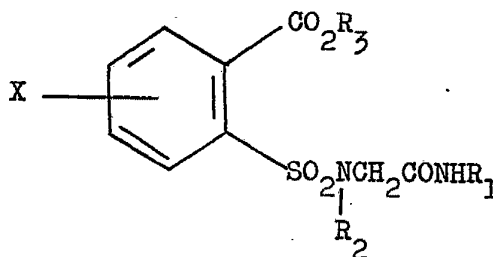
10

en donde R_3 es alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, con un hidruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en un solvente inerte a la reacción, a 50-150°C, conduce a los compuestos deseados que son agentes antiinflamatorios no esteroideos potentes.

15

También se reclaman como intermediarios útiles que conducen a los productos finales, los compuestos de la fórmula

20



25

en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de fenilo; fenilo monosustituido, en donde dicho sub

11.4.1974

425398 17 A



5 tituyente es flúor, cloro, metilo o metoxi; 2-tiazo-
lilo; 4,5-dimetil-2-tiazolilo; 2-piridilo; 6-metil-2-
-piridilo; y 5-metil-3-isoxazolilo; R_2 es alquilo que
contiene de uno a tres átomos de carbono; y X es un
substituyente seleccionado del grupo que consiste de
hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro y bromo.

10 También se considera dentro del alcance
de la presente invención, el procedimiento en donde
 R_3 es alquilo de hasta 8 átomos de carbono, arilo o
aralquilo, y en donde el hidruro metálico está sub-
tituido por un reactivo organometálico adecuado.

15 Un aspecto preferido del procedimiento
que conduce a los compuestos de la presente invención
es el empleo de hidruro de sodio como el hidruro me-
tálico y el tetrahidrofurano como el solvente inerte
a la reacción, mientras que los intermediarios pre-
feridos son las N-(aril)-N'-metil-N'-(2'-alcoxicar-
bonilbencensulfonil)glicinamidas.

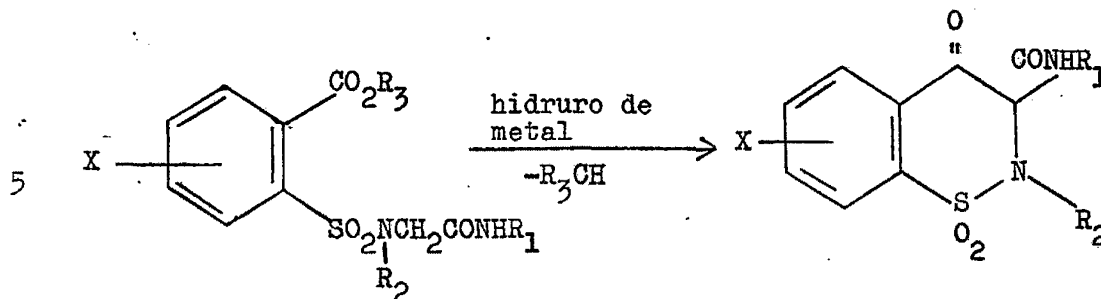
20 La reacción mencionada anteriormente se
exhibe en el siguiente esquema

25

11.4.1974

425398

17



10 en donde R₁, R₂, R₃ y X son según se describió previamente.

15 En la reacción anterior de la bencensulfonilglicinamina con un hidruro de metal, la relación de los reactivos es de dos equivalentes de hidruro por mol de glicinamina. En la práctica, un exceso ligero de 5-10% sobre los dos equivalentes del hidruro de metal no tiene un efecto dañino en la formación del producto deseado.

20 Es también deseable conducir dicha reacción en un solvente inerte a la reacción. Por dicho solvente, o mezclas de los mismos, se contemplan aquellos, que bajo las condiciones del procedimiento presente no entran en una reacción apreciable ni con los reactivos de partida ni con los productos. Se prefiere que se empleen solventes polares, apróticos, no acuosos. Los solventes adecuados o mezclas de los

25

11.4.1974

425398

17



5 mismos que se incluyen en este grupo son los éteres alicíclicos, los dialcoxialcanos (inferiores), los sulfóxidos de dialquilo (inferior). Las amidas dialquil(inferior)alcanóicas(inferior), y las hexa-

5 -alquil(inferior)fosforamidas. Los solventes favoritos para el procedimiento de la presente invención, son tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y sul

fóxido de dimetilo. El solvente especialmente preferido es el tetrahidrofurano.

10 Se prefiere también, aunque no es un requisito, que el solvente empleado sea miscible con el agua.

15 El tiempo de reacción no es crítico y es inherentemente dependiente de la concentración, de la temperatura de reacción, y de la reactividad de los materiales de partida. En general, cuando se emplean temperaturas de 50-100°C, el tiempo de reacción varia

rá entre 4 y 10 horas.

20 Con respecto a la escala de temperatura, se prefiere, por razones prácticas, que el procedimiento reclamado en la presente utilice calor a fin de ob

tener rendimientos óptimos de los productos deseados. Es operante una escala de temperatura de 50-150°C, siendo la escala preferida de 50-100°C.

25 Al término de la reacción de ciclización

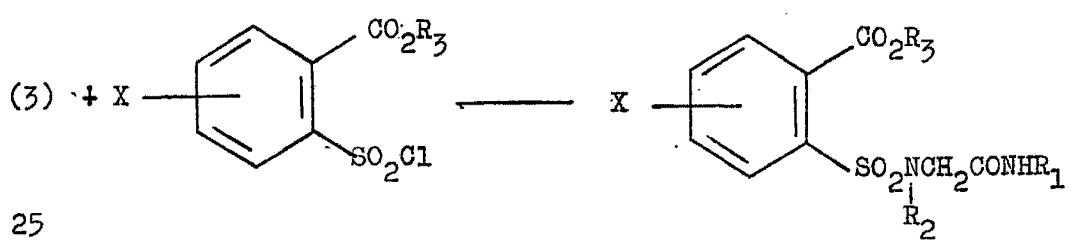
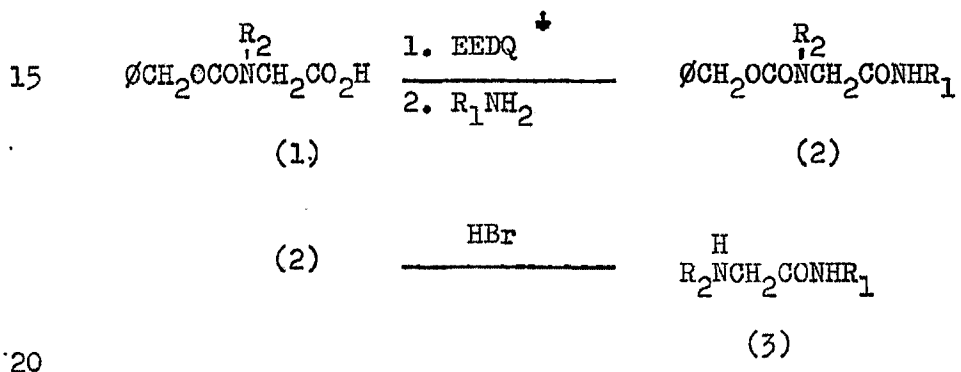
11.4.1974



425398

la mezcla se enfría y se agrega a agua, a la cual se
 agrega después suficiente ácido para hacer la mezcla
 ácida al papel tornasol. El producto se extrae des-
 pués con un solvente inmiscible con el agua, tal co-
 5 mo cloruro de metileno o cloroformo, y los extractos
 orgánicos se concentran a sequedad. La purificación
 adicional de los productos se efectúa mediante recris-
 talización en un solvente apropiado.

Las bencensulfonilglicinamidas interme-
 10 diarias que se ciclizan bajo las condiciones del pro-
 cedimiento presente, se preparan según se muestra por
 el siguiente diagrama del proceso de fabricación:



425398



↓ N-Etoxicarbonil-2-etoxi-
1,2-dihidroquinolina.

Los derivados de glicina (1), se prepara-
ran fácilmente mediante los métodos revisados por
5 Greenstein y Winitz, "Química de los Amino Acidos",
John Wiley & Sons, Inc., New York, New York 1961.
Volúmenes 1-3.

Según se mencionó previamente, los com-
puestos de la presente invención son útiles como agen-
te antiinflamatorios, y la Patente de los Estados Uni-
10 dos 3.591.584 muestra como emplear estos compuestos,
en cuanto a su utilidad. Es de interés particular
en la presente invención, la síntesis del 1,1-dióxido
de benzotiazina, en donde R_2 es metilo, X es hidróge-
15 no y R_1 es fenilo, 2-pirilo, 2-tiazolilo o 6-metil-
-2-piridilo.

Los intermediarios de bencensulfonilgli-
cinamida particularmente preferidos, son aquellos en
donde R_1 es fenilo, piridilo, 2-tiazolilo o 6-metil-
20 -2-piridilo, y R_2 y R_3 son cada uno metilo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan
en vía de ilustración y no deben considerarse como
limitaciones de esta invención, de la cual son posi-
bles muchas variaciones dentro del espíritu y alcan-
25 ce de la misma.

425398

17



zotiazin-carboxanilida

5 A una solución de 3,77 g (0,01 moles) de N-fenil-N'-metil-N'-(2-etoxicarbonilbencensulfonil) glicinamida en 40 ml de dimetilformamida, mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan en porciones, 960 mg (0,02 moles) de una suspensión de hidruro de sodio al 50% en aceite, y la mezcla de reacción se calienta a temperaturas de baño de vapor, durante 6 horas. La mezcla se enfría, se vierte en hielo y agua, y se acidifica con ácido clorhídrico 10 6 normal. El producto se extrae con cloroformo y los extractos clorofórmicos combinados (3) se lavan nuevamente con agua y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida, 15 y la goma residual se induce a cristalizar mediante trituración con isopropanol frío. El producto filtrado prueba ser idéntico a aquel reportado en la Patente de los Estados Unidos 3.591.584.

20

EJEMPLO 3

1,1-Dióxido de N-(6-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida

25 En una forma similar a los ejemplos 1 y 2, se tratan 2,03 g (5mmoles) de N-(6-metil-2-piridil)-

11.4.1974

425398

17 A



5 -N'-metil-N'-(2'-propoxicarbonilbencensulfonil)glicina-
namida en 25 ml de dioxano, con 205 mg (5 mmoles) de
hidruro de calcio, y la mezcla resultante se calien-
ta bajo reflujo toda la noche. La mezcla de reac-
ción enfriada, se enfría rápidamente con hielo, se
acidifica y el producto se extrae con cloruro de me-
tileno. Los extractos orgánicos se combinan, se se-
can sobre sulfato de sodio, y se concentran al vacío
a una goma. La trituración con acetonitrilo frío, se-
10 guida por filtración, proporciona el producto deseado.

EJEMPLO 4

15 1,1-Dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-
-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida

Se repite el procedimiento del ejemplo 1,
empezando con 4,11 g (0,01 moles) de N-(3-clorofenil)-
-N'-metil-N'-(2-metoxicarbonilbencensulfonil)glicina-
mida, y 800 mg (0,02 moles) de una suspensión al 50%
20 de hidruro de potasio en 40 ml de sulfóxido de dime-
tilo, para producir el producto crudo deseado. La
purificación adicional se logra mediante recristali-
zación en ácido acético.

25

EJEMPLO 5

11.4.1974

- 12 -

425398

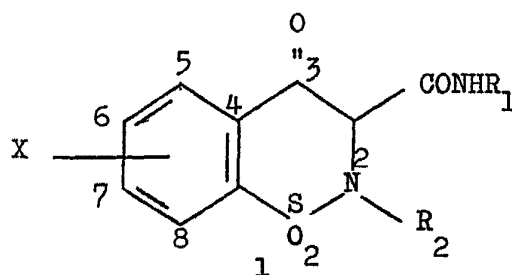


17 A

1974

Se repite nuevamente el procedimiento del ejemplo 1, empezando con las N-aril-N'-alquil-N'-(2-metoxicarbonilbencensulfonil)glicinamidas apropiadas, para proporcionar los siguientes compuestos del mismo género:

5



10

	X	R ₁	R ₂
	6-F	C ₆ H ₅ -	CH ₃
15	6-F	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃
	6-F	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅
	8-F	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃
	8-F	4-ClC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅
	8-F	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	n-C ₃ H ₇
20	6-Cl	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃
	6-Cl	2-C ₃ H ₂ NS-	n-C ₃ H ₇
	6-Cl	3-FC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇
	6-Cl	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇
	7-Cl	2-C ₃ H ₂ NS-	CH ₃
25	7-Cl	2-C ₃ H ₂ NS-	C ₂ H ₅

11.4.1974

42539817 Adm.



	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	7-Cl	2-C ₅ H ₄ N-	C ₂ H ₅
	7-Cl	2-C ₅ H ₄ N-	i-C ₃ H ₇
	7-Cl	2-C ₄ H ₃ O-	CH ₃
5	8-Cl	C ₆ H ₅ -	CH ₃
	5-CH ₃	C ₆ H ₅ -	CH ₃
	5-CH ₃	4,5-(CH ₃) ₂ C ₃ NS-	CH ₃
	5-CH ₃	4,5-(CH ₃) ₂ C ₃ NS-	n-C ₃ H ₇
	5-CH ₃	4-ClC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅
10	7-Cl	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO	CH ₃
	5-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃
	6-CH ₃	2-C ₃ H ₂ NS-	CH ₃
	6-CH ₃	2-C ₅ H ₄ N-	C ₂ H ₅
	6-CH ₃	2-C ₄ H ₃ O-	CH ₃
15	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃
	6-CH ₃	2-C ₅ H ₄ N-	i-C ₃ H ₇
	7-CH ₃	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	CH ₃
	7-CH ₃	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	n-C ₃ H ₇
	7-CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃
20	7-CH ₃	4,5-(CH ₃) ₂ C ₃ NS-	CH ₃
	7-CH ₃	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅
	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	CH ₃
	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅
	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇
25	5-CH ₃ O	2-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃

11.4.1974

425398

17 ABR



	<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	6-CH ₃ O	2-C ₄ H ₃ O-	CH ₃
	7-CH ₃ O	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃
	7-CH ₃ O	2-C ₃ H ₂ NS-	n-C ₃ H ₇
5	7-CH ₃ O	2-C ₅ H ₄ N-	C ₂ H ₅
	7-CH ₃ O	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	CH ₃
	7-CH ₃ O	3-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃
	8-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	CH ₃
	8-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅
10	8-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
	8-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃
	6-CH ₃	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO	CH ₃
	6-CH ₃ O	5-CH ₃ -3-C ₆ HNO	CH ₃

15

EJEMPLO 6

20

Empezando con la N-aril-N'-alquil-N'-(2-metoxicarbonil-bencensulfonil)glicinamida requerida y el hidruro de metal indicado, se repite el procedimiento del ejemplo 2, en donde se sintetizan los siguientes compuestos (producto, hidruro de metal):

25

1,1-dióxido de 3'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, LiH, 1,1-dióxido de 4'-metoxi-3,4-dihidro-2-etil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, CaH₂; 1,1-dióxido

11,4.1974



de 4'-cloro-3,4-dihidro-2-etil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, KH; 1,1-dióxido de N-(6-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-n-propil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, NaH; 1,1-dióxido de 2'-fluro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, RbH; 1,1-dióxido de 4'-fluoro-3,4-dihidro-2-etil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, CaH₂; 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-i-propil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, CaH; 1,1-dióxido de N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, BaH₂; 1,1-dióxido de N-(2-furil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, CaH₂; 1,1-dióxido de N-(2-furil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, LiH; 1,1-dióxido de 3'-metoxi-3,4-dihidro-2-n-propil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, KH; 1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-etil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, MgH₂; 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido, RbH; 1,1-dióxido de N-(6-metil-2-piridil)-3,4-dihidro-2-etil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, LiH; 1,1-dióxido de 4'-metil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida, KH; 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-i-propil-4-

425398

17 ABR. 1974



5 -oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, BaH₂; 1,1-
-dióxido de N-(5-metil-3-isoxazolil)-3,4-dihidro-2-
-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, CaH₂;
y 1,1-dióxido de N-(5-metil-3-isoxazolil)-3,4-dihidro-
-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, LiH.

PREPARACION A

Benciloxicarbonilglicinamidas

10 1. N-Metil-N'-benciloxicarbonil-N-(2-tiazolil)-
-glicinamida (2: R₁ = 2-C₇H₂NS; R₂ = CH₃;
R₃ = CH₃; X = H)

15 A una solución amarilla de 9,44 g (42,3
mmoles) de N-benciloxicarbonil-N-metilglicina comer-
cialmente disponible y 4,8 g (48 mmoles) de 2-amino-
tiazol en 75 ml de tetrahidrofurano seco. Bajo una
atmósfera de nitrógeno, se agregan gota a gota 13 g
(53 mmoles) de N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-
20 xiquinolina en 75 ml del mismo solvente. La mezcla
de reacción resultante se deja agitar a temperatura
ambiente durante 1 hora, y después se calienta bajo
reflujo durante 2 horas. La solución se enfría en
hielo y los sólidos resultantes se filtran y se se-
can, 4,6 g, p.f. 203-205°C.

25

11.4.1974

425398

17 ABR. 1974



Análisis calculado para $C_{14}H_{15}O_3N_3S$:

C, 55,06; H, 4,59; N, 13,76

Encontrado: C, 55,02; H, 4,94; N, 13,71

2.- En una forma similar a la preparación
 5 A-1, empezando con la arilamina y el derivado de glicina requeridos, se sintetizan las siguientes bencil oxycarbonilglicinamidas, como intermediarios:



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	C_6H_5	CH_3, C_2H_5 y $n-C_3H_7$
15	6- CH_3 -2- C_5H_4N -	CH_3, C_2H_5 y $n-C_3H_7$
	3-Cl C_6H_4 -	CH_3
	3- $CH_3C_6H_4$ -	CH_3
	4- $CH_3OC_6H_4$	CH_3 y C_2H_5
	2- C_4H_3O -	CH_3
20	4,5-(CH_3) ₂ C_3NS -	CH_3 y $n-C_3H_7$
	2-Cl C_6H_4 -	CH_3 y C_2H_5
	4-Cl C_6H_4 -	CH_3 y C_2H_5
	2-FC C_6H_4	CH_3
	2- C_5H_4N -	CH_3, C_2H_5 e $i-C_3H_7$
25	4- $CH_3C_6H_4$ -	CH_3

425398 17 ABR. 1974



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
2-C ₃ H ₂ NS-	C ₂ H ₅ , n-C ₃ H ₇ e i-C ₃ H ₇
4-FC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅
3-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	n-C ₃ H ₇
5 3-FC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇
2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇
5-CH ₃ -3-C ₃ HNO-	CH ₃

PREPARACION B

10

Glicinamidas

1. N'-metil-N-(2-tiazolil)glicinamida

(3: R₁ = CH₃; R₂ = 2-C₃H₂NS)

15

A 5 g de N'-metil-N'-benciloxicarbonil-N-(2-tiazolil)glicinamida bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan lentamente, con agitación 50 ml de una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético. Después de que se ha calmado el desprendimiento vigoroso de dióxido de carbono, la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente toda la noche. Se agrega éter dietílico (275 ml) y los sólidos precipitados se filtran y se secan 5,4 g, p. f. 242-244°C descomposición.

20

La muestra analítica se recrystaliza en etanol-éter dietílico.

25

11.4.1974

Análisis calculado para $C_6H_9ON_3S \cdot 2HBr$:

C, 21,64; H, 3,33; N, 12,62

Encontrado: C, 22,36; H, 3,34; N, 12,87

5 La base libre se genera mediante el tratamiento de una solución acuosa de la sal bromhidrato con una solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido por extracción de la base libre en un solvente inmiscible con el agua tal como benceno.

2. N'-Alquil-N-Arilglicinamidas

10 Empezando con el intermedario requerido de la preparación A-2 y siguiendo el procedimiento de la preparación B-1, se preparan los siguientes productos intermediarios.



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	C_6H_5-	CH_3, C_2H_5 y $n-C_3H_7$
	$6-CH_3-2-C_5H_4N-$	CH_3, C_2H_5 y $n-C_3H_7$
20	$3-ClC_6H_4-$	CH_3
	$3-CH_3C_6H_4-$	CH_3
	$4-CH_3OC_6H_4-$	CH_3 y C_2H_5
	$2-C_4H_3O-$	CH_3
	$4,5(CH_3)_2C_3NS$	CH_3 y $n-C_3H_7$
25	$2-ClC_6H_4-$	CH_3 y C_2H_5

425398

17 ADR.



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
	4-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃ y C ₂ H ₅
	2-FC ₆ H ₄ -	CH ₃ y C ₂ H ₅
	2-C ₅ H ₄ N-	CH ₃ , C ₂ H ₅ e i-C ₃ H ₇
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃
	2-C ₃ H ₂ NS-	C ₂ H ₅ , n-C ₃ H ₇ e i-C ₃ H ₇
	4-FC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅
	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	n-C ₃ H ₇
	3-FC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇
10	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇
	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO-	CH ₃

PREPARACION C

Cloruros de 2-Carboalcoxibencensulfonilo

- 15 1. Se agita un precipitado pesado que resulta de la adición de 85 ml de ácido clorhídrico 12 normal, a 37,8 g de antranilato de metilo en 50 ml de agua fría, y se mantiene a 0-5°C en un baño de hielo, mientras se agregan gota a gota, 19,0 g de nitrito de sodio en 30 ml de agua fría. La solución amarilla, 20 pálida, resultante, se agita durante 30 minutos a 0-5°C, y se filtra a través de un filtro de vidrio sinterizado.

25 El filtrado anterior, que contiene la sal de diazonio se agrega lentamente, gota a gota, a una

11.4.1974

425398

17 ABR 1974



5 solución que resulta de la adición de una solución
fría de 40 g de dióxido de azufre en 200 ml de ácido
acético glacial, a una suspensión fría de 8 g de clo
10: ruro cúprico en 111 ml de ácido acético glacial. Du
rante la segunda mitad de la adición y durante 20 mi
nutos después de que se termina la adición, es evi
dente el desprendimiento de gas. Después de agitar
la mezcla de reacción durante 1 hora en frío, se agre
gan 1,4 litros de agua helada, y el producto interme
diario precipitado se filtra y se seca al vacío, 9,2
g, p.f. 60-62°C.

Meerwein, y otros, Chem. Ber., 90, 841
(1957) reporta un p.f. de 64-65°C para este compuesto,
el cual se prepara mediante un procedimiento similar

15 2. Cloruros de 2-carboalcoxibencensulfonilo
substituidos

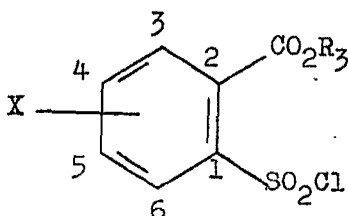
Empezando con los ésteres de ácido antra
nílico apropiadamente substituidos, los cuales ya sea
que son conocidos en la literatura química o que pue
20 den prepararse fácilmente mediante métodos conocidos
para aquellos expertos en la técnica, y empleando el
procedimiento de Meerwein y otros, o aquél de la pre
paración G-1, se sintetizan los siguientes cloruros
de sulfonilo:

25

11.4.1974

425398

17



10

X	R ₃
4-F	CH ₃
6-F	CH ₃
4-Cl	CH ₃
5-Cl	CH ₃
6-Cl	CH ₃
3-CH ₃	CH ₃
4-CH ₃	CH ₃
5-CH ₃	CH ₃
4-CH ₃ O	CH ₃
5-CH ₃ O	CH ₃
6-CH ₃ O	CH ₃
20 H	C ₂ H ₅
H	n-C ₃ H ₇

15

PREPARACION D

N-Bencensulfonilglicinamidas

- 25 1. N-(2-Tiazolil)-N'-metil-N'-(2'-metoxicar

17 FEB 1974

425398

bonilbencensulfonil)-glicinamida

La N'-metil-N-(2-tiazolil)glicinamida, ge
 nerada a partir de 4,84 g de la sal dibromhidrato co-
 rrespondiente, en 50 ml de benceno, se trata con 3,41
 5 g de cloruro de 2-metoxicarbonilbencensulfonilo, y la
 mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 30
 horas. La mezcla de reacción se enfría, y los sólidos
 precipitados se filtran, se lavan con benceno y se
 dividen entre agua y cloroformo. La capa acuosa se ex-
 10 trae varias veces adicionales con cloroformo, y los
 extractos clorofórmicos se combinan y se secan sobre
 sulfato de sodio. El solvente orgánico se separa al
 vacío, y el sólido residual color canela se tritura
 con hexano y se filtra, 640 mg, p.f. 215°C descomposi-
 15 ción. La muestra analítica se recristaliza en meta-
 nol, p.f. 216-218°C, descomposición.

Análisis calculado para $C_{14}H_{15}O_5N_3S_2$:

C, 45,52; H, 4,09; N, 11,37

Encontrado: C, 45,02; H, 4,12; N, 11,71

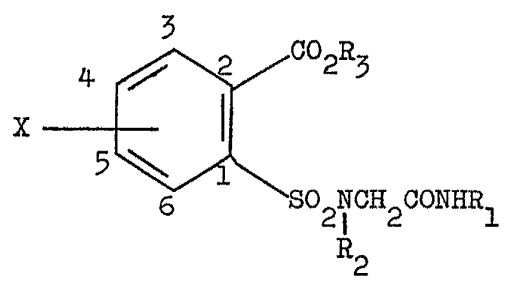
20 2. N-Aril-N'-alquil(2'-alcoxicarbonilbencen-
 sulfonil)glicinamidas

Empezando con los intermediarios requeri-
 dos de las preparaciones B y C, y empleando el proce-
 dimiento de la preparación D-1, se preparan los si-
 25 guientes intermediarios:

17 APR. 1974

425398

5



	X	R ₁	R ₂	R ₃
	H	C ₆ H ₅ -	CH ₃	C ₂ H ₅
10	H	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	CH ₃	n-C ₃ H ₇
	H	3-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	4-F	C ₆ H ₅ -	CH ₃	CH ₃
	4-F	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	4-F	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
15	6-F	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	6-F	4-ClC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	6-F	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	4-Cl	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	4-Cl	2-C ₃ H ₂ NS-	n-C ₃ H ₇	CH ₃
20	4-Cl	3-FC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇	CH ₃
	4-Cl	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇	CH ₃
	5-Cl	2-C ₃ H ₂ NS-	CH ₃	CH ₃
	5-Cl	2-C ₃ H ₂ NS-	C ₂ H ₅	CH ₃
	5-Cl	2-C ₅ H ₄ N-	C ₂ H ₅	CH ₃
25	5-Cl	2-C ₅ H ₄ N-	i-C ₃ H ₇	CH ₃

11.4.1974

425398

17 A



	X	R ₁	R ₂	R ₃
	5-Cl	2-C ₄ H ₃ O-	CH ₃	CH ₃
	6-Cl	C ₆ H ₅ -	CH ₃	CH ₃
	3-CH ₃	C ₆ H ₅ -	CH ₃	CH ₃
5	3-CH ₃	4,5-(CH ₃) ₂ -2-C ₃ NS-	CH ₃	CH ₃
	3-CH ₃	4,5-(CH ₃) ₂ -2-C ₃ NS-	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	3-CH ₃	4-ClC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	3-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	4-CH ₃	2-C ₃ H ₂ NS-	CH ₃	CH ₃
10	4-CH ₃	2-C ₅ H ₄ N-	C ₂ H ₅	CH ₃
	4-CH ₃	2-C ₄ H ₃ O-	CH ₃	CH ₃
	4-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	4-CH ₃	2-C ₅ H ₄ N-	i-C ₃ H ₇	CH ₃
	5-CH ₃	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	CH ₃	CH ₃
15.	5-CH ₃	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	5-CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	5-CH ₃	4,5-(CH ₃) ₂ C ₃ NS-	CH ₃	CH ₃
	5-CH ₃	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	CH ₃	CH ₃
20	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	4-CH ₃ O	2-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	4-CH ₃ O	2-C ₄ H ₃ O	CH ₃	CH ₃
	5-CH ₃ O	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
25	5-CH ₃ O	2-C ₃ H ₂ NS-	n-C ₃ H ₇	CH ₃

11.4.1974

- 26 -

425398

17 APR



	X	R ₁	R ₂	R ₃
	5-CH ₃ O	2-C ₅ H ₄ N-	C ₂ H ₅	CH ₃
	5-CH ₃ O	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	CH ₃	CH ₃
	5-CH ₃ O	3-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
5	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	CH ₃	CH ₃
	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
10	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	5-Cl	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO-	CH ₃	CH ₃
	4-CH ₃	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO-	CH ₃	CH ₃
	4-CH ₃ O	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO-	CH ₃	CH ₃
	H	5-CH ₃ -3-C ₃ HNO-	CH ₃	CH ₃
15	H	4-ClC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	H	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	H	2-FC ₆ H ₄ -	CH ₃	CH ₃
	H	4-FC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	H	2-C ₃ H ₂ NS-	i-C ₃ H ₇	CH ₃
20	H	4,5-(CH ₃) ₂ -2-C ₃ NS-	CH ₃	CH ₃
	H	2-C ₄ H ₃ O-	CH ₃	CH ₃
	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	n-C ₃ H ₇	CH ₃
	H	2-ClC ₆ H ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₃
	H	2-C ₅ H ₄ N-	CH ₃	CH ₃
25	H	6-CH ₃ -2-C ₅ H ₃ N-	C ₂ H ₅	CH ₃

11.4.1974

- 27 -

425398



PREPARACION E

Hidruros de metal

5

Los hidruros de metal utilizados en el procedimiento de la presente se encuentran ya sea comercialmente disponibles o bien se preparan mediante procedimientos de la literatura Moeller, "Inorganic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, New York 1959.

10

EJEMPLO 7

15 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-
-1,2-benzotiazin-3-carboxamida

20

25

Se calienta a reflujo durante 1,5 horas una mezcla de 72,6 mg (0,2 milimoles) de N-(2-piridil)-N'-metil-N'-(2'-metoxicarbonilbencenosulfonil)glicinamida y 9,6 mg (0,2 milimoles) de hidruro sódico en una suspensión de aceite al 50% en 1,4 ml de tetrahidrofureno seco. Se añaden 9,6 mg adicionales de hidruro sódico, y el calentamiento se continúa durante 30 minutos. La mezcla se enfría y filtra, y los sólidos se lavan con 1 ml de tetrahidrofureno. El filtrado

425398

14 ABR 1974



5 y los líquidos de lavado se combinan y tratan con hexano. La goma resultante se redissuelve en tetrahidrofurano y se cromatografía en una placa de cromatografía en capa fina de gel de sílice (GF-250 micras) en un sistema 90% de ben-
10 ceno/10% de ácido acético. La mancha que tiene el mismo Rf que el 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-
-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida se separa por raspado de la placa. El producto deseado se extrae de la gel de sílice separada por raspado por extracción con 10 ml de meta-
15 nol. La gel de sílice se separa por filtración y el filtra-
do de metanol se concentra dando 1,3 mg del producto desea-
do, p. de f. 185-195°C. La recristalización proporciona ma-
terial idéntico al preparado en la patente de Estados Unidos
3.591.584.

15 La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Estados Unidos de América, el 23 de Abril de 1973,
bajo el número 353.607, se acoge a los beneficios del artí-
culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención propia y nueva que se

11-4-74

- 29 -

425398

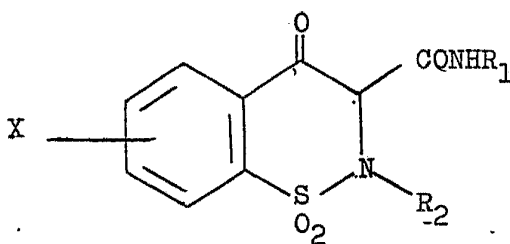
14



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

1a.- Un procedimiento para la preparación de
5 1,2-benzo-tiazin-3-carboxamidas de la fórmula:

10



15

en donde R₁ es fenilo, fenilo monosustituido, en donde dicho sustituyente es flúor, cloro, metilo o metoxi; 2-tiazolilo; 4,5-dimetil-2-tiazolilo; 2-piridilo; 6-metil-2-piridilo; o 5-metil-3-isoxazolilo; R₂ es alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; y X es hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o bromo que comprende poner en
20 contacto un compuesto de la fórmula

25

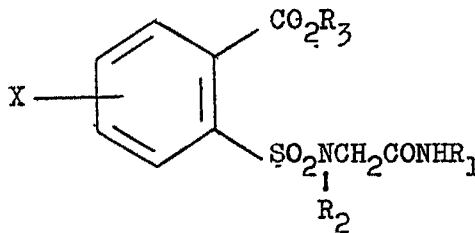
11-4-74

- 30 -

425398

14 ABR 1975

5



10

en donde R₃ es alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, con un hidruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en un solvente inerte a la reacción a 50-150°C.

2^a.— El procedimiento de la reivindicación 1^a, en donde el hidruro de metal es hidruro de sodio.

15

3^a.— El procedimiento de la reivindicación 2^a, en donde el solvente es tetrahidrofurano.

4^a.— El procedimiento de la reivindicación 3^a, en donde X es hidrógeno, y R₂ y R₃ son cada uno metilo.

20

5^a.— El procedimiento de la reivindicación 4^a, en donde R₁ es fenilo, 2-tiazolilo, 6-metil-2-piridilo o 2-piridilo.

6^a.— "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2-BENZO-TIAZIN-3-CARBOXAMIDAS".

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

25



425398

14 ABR. 1975

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

14 ABR. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburo
Por Poder

10

15

20

25