

441260

25 SET. 1975

P.- 61.277

2 34313 CASE  
5609

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

A nombre de PFIZER INC.

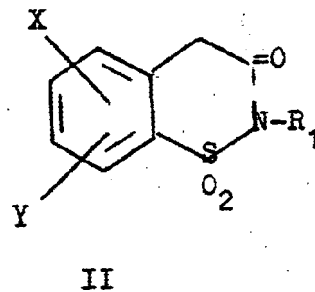
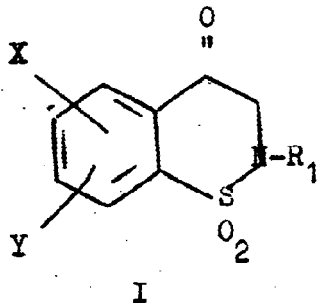
entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,1-DIOXIDO DE  
3,4-DIHIDRO-2H-1,2-BENZOTIAZINA"

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de carboxamidas de dióxidos de benzotiazina que se ha encontrado son valiosos agentes anti-inflamatorios que no producen los efectos laterales indeseables frecuentemente experimentados con corticoesteroides, describiéndose tales compuestos en mi Patente de los Estados Unidos comúnmente cedida No. 3.591.584, expedida el 6 de julio de 1971, cuya descripción se incorpora por referencia en la presente. En particular, está relacionada a un procedimiento químico mejorado para la producción de 3-carboxamidas de 1,1-dióxidos de N-substituida-3,4-dihidro-2-substituida-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, y 4-carboxamida de 1,1-dióxido de N-substituida-3,4-dihidro-2-substituida-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, en donde el N-substituyente es una porción heterocíclica.

Como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3.591.584, son disponibles dos rutas para la síntesis de carboxamidas de benzotiazina N-substituida. La primera, utilizada en donde la porción no es un heterociclo, comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula general

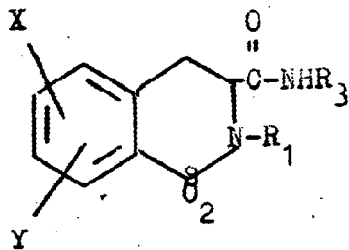


10 en donde X y Y son cada uno un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, alquilo y alcoxi que tiene hasta cinco átomos de carbono y trifluorometilo, y R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que

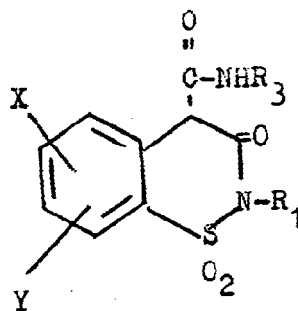
15 consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquenoilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono y fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquílica, con un isocianato orgánico de la fórmula R<sub>3</sub>NCO, en donde R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

20 fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquílica, fenilo, mono- y di-substituido, en donde los substituyentes se seleccionan del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo y alquilo, y alcoxi de uno a tres átomos de carbono, naftilo, ari-

25 lo y heterocíclico, para producir un compuesto de la fórmula estructural general



III



IV

10

15

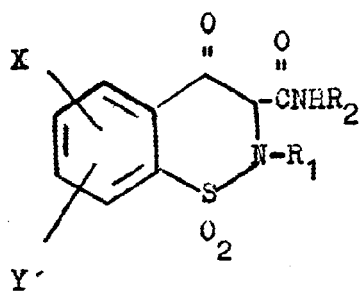
20

25

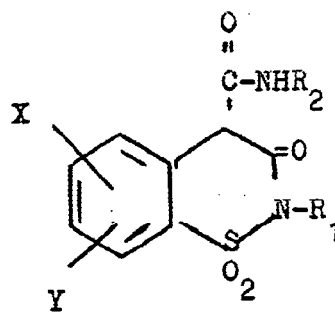
El segundo método se empleó en la preparación de aquellos compuestos en donde el N-substituyente es una porción heterocíclica tal como piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolonilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o tiadiazolilo, substituidos o insubstituidos. La ruta del isocianato no se utilizó para preparar estos compuestos debido a que los isocianatos heterocíclicos requeridos son ya sea inestables o extremadamente difíciles de sintetizar. En lugar de esto las 4-carboxamidas se prepararon de compuestos de la fórmula III o IV en donde  $R_3$  fue un fenilo mono-, di- o insubstituido, que se seleccionan del grupo definido anteriormente. Dichos compuestos se pusieron en contacto con un alcohol para formar el éster de ácido 3- o 4-carboxílico correspondiente mediante el método de alcoholólisis bien conocido para aquellos expertos en la técnica. Las 3-carboxamidas se preparan a par-

5 tir de compuestos conocidos tales como el éster de  
ácido 3-oxo-1,2-benzotiazolina-2-acético, [Chemische  
Berichte, vol. 30, p. 1267 (1897)]. Dichas benzo-  
tiazolinas fueron tratadas con un alcóxido de metal  
alcalino como metóxido de sodio en un solvente polar  
tal como sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, en  
donde se redisponen al éster del 3-carboxilato de 1,1-  
dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina,  
correspondiente. [Journal of Organic Chemistry, vol.  
10 30, p. 2241 (1965)]. Este compuesto se trata después  
con un halogenuro de alquilo, preferiblemente un yo-  
duro, en donde el grupo alquilo es idéntico a  $R_1$ , pa-  
ra producir el éster deseado. Dichos 3- y 4-ésteres  
fueron después puestos en contacto con por lo menos  
15 una cantidad equimolar de una amina de la fórmula ge-  
neral  $R_2NH_2$ , en donde  $R_2$  es una de las porciones he-  
terocíclicas de interés para producir la carboxamida  
de benzotiazina deseada que está N-sustituida con una  
porción heterocíclica. Se emplearon procedimientos de  
20 amonólisis normales conocidos por aquellos expertos  
en la técnica de la química orgánica.

El procedimiento de esta invención para pro-  
ducir un 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina  
de la fórmula



V



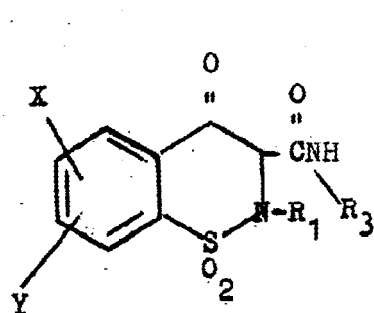
VI

10 en donde X y Y son cada uno un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo y alquilo y alcoxi, teniendo cada uno de uno a cinco átomos de carbono, R<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, alquenilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono y fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquilo;

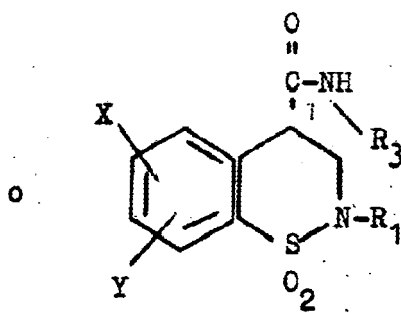
15 y R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado del grupo que consiste de 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, o-metil-2-piridilo, 20 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-nitro-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 5-carboxamido-2-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidilo, 4,5-dimetil-2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-metil-3-pirazinilo, 6-metoxi-3-piridazinilo, 1-fenil-3-pirazoloni- 25 lo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 3-

5 -isotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 6-metil-2-benzo-  
 tiazolilo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-benzo-  
 tiazolilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadiazoli-  
 10 lo, 5-metil-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazo-  
 lilo, 1,2,4-triazolilo y 6-fenil-1,2,4-triazolilo,  
 3-isoxazolilo y 5-metil-3-isoxazolilo, el cual com-  
 prende poner en contacto una carboxamida de la fórmu-  
 la estructural general:

10



15 VII



VIII

15

20

25

en donde  $R_3$ , X, Y y  $R_1$  son todos según se definió pre-  
 viamente; con una amina de la fórmula  $R_2NH_2$  en donde  
 $R_2$  es también según se definió previamente en un me-  
 dio inerte a la reacción a una temperatura entre apro-  
 ximadamente 75 y 200°C., para producir ya sea una 3-car-  
 boxamida de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-sustituida-4-  
 -oxo-N-acil-2H-1,2-benzotiazina o una 4-carboxamida de  
 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-sustituida-3-oxo-N-acil-

-2H-1,2-benzotiazina, en donde la porción acilo es un heterociclo según se definió anteriormente.

Los productos preferidos del procedimiento de esta invención son las 3-carboxamidas, especialmente aquellas en donde  $R_2$  es 2-tiazolilo o 2-piridilo. Otros productos preferidos son aquellas 3-carboxamidas en donde X y Y son cada uno hidrógeno y  $R_1$  es metilo. Son materiales de partida preferidos aquellos de la fórmula VII en donde  $R_3$  es un grupo fenilo orto sustituido. Son substituyentes preferidos cloro y metoxi. Especialmente preferido como material de partida, es el compuesto de la fórmula VII, en donde  $R_1$  es metilo y  $R_3$  es 2,5-diclorofenilo.

El procedimiento de la presente invención es superior a la técnica anterior, porque emplea una tranamidación por una alcohólisis, seguida por una amonólisis. De esta manera, los compuestos de las fórmulas VII y VIII pueden convertirse en una etapa individual a aquellos de las fórmulas V y VI, respectivamente. Se evita por lo tanto la necesidad de la preparación del éster del ácido 3- o 4-carboxílico en una etapa intermedia.

En la modalidad preferida, se disuelve una carboxamida de la fórmula VII a VIII en un solvente inerte a la reacción a una concentración de por lo menos

0,5% en peso. Los solventes inertes a la reacción son aquellos que están substancialmente exentos de efectos adversos en los reactivos y productos bajo las condiciones de reacción empleadas. Un ejemplo de tales solventes son los xililenos. A esta mezcla de reacción se agrega por lo menos un equivalente de una amina heterocíclica de la fórmula  $R_2NH_2$ . Preferiblemente, se emplean por lo menos dos equivalentes de dicha amina. Dicha mezcla se pone después a reflujo bajo nitrógeno hasta que la reacción es substancialmente completa. Este procedimiento requiere usualmente de aproximadamente dos días, dicha mezcla de reacción se evapora después al vacío para producir un residuo sólido similar a la goma, dicho residuo se disuelve después en una cantidad mínima de isopropanol en ebullición u otros solventes adecuados para recristalización, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. La solución se enfría después a aproximadamente 0°C., y se mantiene ahí ya que se forma un precipitado. El precipitado se filtra después y se seca al aire.

Son particularmente útiles en esta reacción las porciones  $R_3$  que forman una amina volátil cuando se desplazan de la carboxamida. En esta circunstancia, la mezcla de reacción se lleva a temperaturas de re-

flujo y el solvente, usualmente un xileno se destila lentamente de la mezcla. Se agrega solvente nuevo en forma continua para mantener un volumen constante. La amina desplazada  $R_3NH_2$  se separa por lo tanto y la reacción se forza al término.

Las carboxamidas de la fórmula VII u VIII se preparan poniendo en contacto el isocianato correspondiente con una benzotiazina de la fórmula I o II, respectivamente. Esta reacción particular se lleva a cabo normalmente en un medio solvente básico, más deseablemente empleando un solvente orgánico inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, y preferiblemente utilizando un exceso molar ligero de una base tal como trietilamina, que puede mezclarse con el solvente. Muchos de los reactivos de isocianato mencionados con anterioridad son ya sea compuestos conocidos o también pueden prepararse fácilmente utilizando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, empezando a partir de materiales fácilmente disponibles. En la práctica, es usualmente preferiblemente emplear por lo menos un equivalente molar del reactivo de isocianato en esta reacción de la presente invención, lográndose a menudo mejores resultados mediante el empleo de justamente un exceso ligero del mismo. Aunque puede utilizarse cual-

quier temperatura inferior a aquella de reflujo a fin de efectuar la reacción, se encuentra normalmente más conveniente emplear temperaturas elevadas en casi todos los casos a manera de acortar el tiempo de reacción requerido que pudiera variar en cualquier punto, desde varios minutos hasta aproximadamente 24 horas, dependiendo por supuesto del compuesto de carboxamida particular que se esté preparando realmente. Al término de la reacción el producto se recupera fácilmente de la mezcla agotada, vertiéndola en un exceso de agua helada que contiene un ligero exceso de ácido tal como ácido clorhídrico, por lo cual el compuesto de carboxamida precipita rápidamente de la solución y se recoge subsecuentemente por medios tales como filtración por succión y similares.

Si el isocianato correspondiente es inestable o no es fácilmente disponible como es el caso con muchas de las aminas heterocíclicas, los compuestos de las fórmulas VII y VIII pueden prepararse de la amina de la fórmula  $R_2NH_2$  mediante la ruta de la alcoholólisis y amonólisis descrita anteriormente.

La preparación de los compuestos de la fórmula I a través de la isomerización del alcóxido de sodio de derivados de sacarina se ha discutido con detalle por H.Zinnes y otros, en Journal of Organic Chemistry, 31,

162 (1966). Los compuestos 3-oxo de la fórmula II se preparan utilizando o-toluensulfonada como material de partida. Por ejemplo, el compuesto en donde R<sub>1</sub> es metilo se prepara haciendo reaccionar N-metil-o-toluensulfonamida con n-butil litio seguido por ácido mineral acuoso para producir ácido 2-(N-metilsulfonamilo)fenilacético que se trata después con ácido p-toluensulfónico para producir 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,4-benzotiazina.

#### EJEMPLO I

3-Carboxanilida de 1,1,-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina

En un matraz de tres cuellos de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, agitador magnético, embudo de goteo y tubo de entrada de gas, se colocaron 0,082 g. (0,0017 moles) de una dispersión al 50% de hidruro de sodio en un aceite mineral, habiéndose lavado dicha dispersión en n-hexano, y el residuo después de decantación se suspendió en 3 ml. de dimetilformamida seca, mientras estaba bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La agitación se comenzó después y a la suspensión gris resultante, se agregó después, gota a gota, una combinación que consiste de 0,315 g. (0,0015 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina,  $\Delta$ H, Zinnes

5 y otros, J. Org. Chem. Vol. 31, p. 162 (1966) 7, y  
0,178 g. (0,0015 moles) de isocianato de fenilo di-  
suelto en 3 ml. de dimetilformamida seca. La espuma-  
ción y el desprendimiento de gas ocurrió durante la  
etapa de adición y cuando se completó la última, la  
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente  
(aproximadamente 25°C) durante un período de 15 mi-  
nutos y después se vertió en 15 ml. de ácido clorhí-  
drico 3 normal frío. El precipitado amarillo pálido  
10 resultante se filtró y después se secó al vacío para  
producir 302 mg. de material que funde a 205-215°C.  
Después de una recristalización en isopropanol, se ob-  
tuvieron 208 mg. (42%) de 3-carboxanilida de 1,1-dióxido  
de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina.  
15 P.F. 213-215°C.

#### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{14}N_2OS$  (por ciento): C, 58,17;  
N, 4,27; N, 8,48.

Encontrado (por ciento): C, 58,14; H, 4,33; N, 8,14.

#### EJEMPLO II

3-Carboxanilida de 1,1-dióxido de 2',5'-dicloro-3,4-di-  
hidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina

25 Se repitió el procedimiento descrito en el  
ejemplo 1, utilizando 0,576 g. (0,012 moles) de hidru-

ro de sodio aceite al 50% (lavado con hexano) en 15  
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-  
-benzotiazina y 2,26 g. (0,012 moles) de isocianato de  
5 2,5-diclorofenilo en 20 ml. de dimetilformamida seca.  
Al término de la reacción, la mezcla resultante se ver-  
tió en 140 ml. de ácido clorhídrico 3 normal helado,  
y se filtró. El precipitado amarillo pesado recogido  
en esta forma se secó después al aire y se disolvió  
10 subsecuentemente en etanol a la ebullición, a partir  
de lo cual se depositaron pronto, por enfriamiento  
lento, cristales amarillos pálidos, de 3-carboxanili-  
da de 1,1-dióxido de 2',5'-dicloro-2-metil-4-oxo-2H-  
-1,2-benzotiazina (P.F. 223-225°C). El rendimiento del  
15 producto ascendió a 678 mg. (14%).

#### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_4S$  (por ciento): C, 48,13;  
H, 3,03; N, 7,02

Encontrado (por ciento): C, 48,09; H, 3,10; N, 6,95.

20

#### EJEMPLO III

3-Carboxanilidas de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-metil-  
-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina substituidas

Se repitió el procedimiento descrito en el  
25 ejemplo I para preparar las siguientes 3-carboxamidas

de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina empezando a partir del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, y el reactivo de isocianato orgánico apropiado en cada caso:

5

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

10

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

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

15

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

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

20

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

25

3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 3'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F. 267-269°C. (desc.);

3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 3',4'-  
dicloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina,  
p.f. 379-281°C;

5 3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2'-cloro-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
197-199°C;

3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-nitro-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
233-236°C;

10 3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-bromo-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
233-236°C;

15 3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 3'-metil-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
219-222°C;

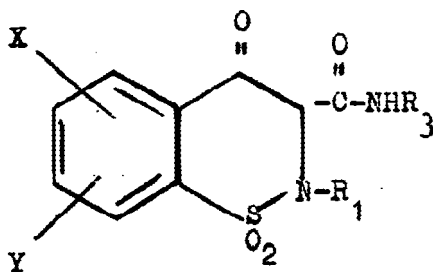
3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-etoxi-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
258-260°C;

20 3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-fluoro-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
238-240°C.

#### EJEMPLO IV

25 3-Carboxanilidas de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-me-  
til-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina substituida

Se emplea el procedimiento descrito en el ejemplo I para preparar los siguientes compuestos de 3-carboxamida empezando a partir del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina y el reactivo de isocianato o isocianato orgánico apropiado en cada caso:



X	Y	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>
5-CH <sub>3</sub>	H	fenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
6-OCH <sub>3</sub>	H	o-nitrofenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
H	8-Cl	m-nitrofenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5-Cl	H	p-nitrofenilo	metalilo
H	7-OCH <sub>3</sub>	2-clorofenilo	iso-C <sub>5</sub> H <sub>7</sub>
6-Cl	7-Cl	3-clorofenilo	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
5-Br	H	4-clorofenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
5-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H	2-metilfenilo	metalilo
6-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-metilfenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

	X	Y	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>
	H	8-Br	4-metilfenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	6-Cl	H	2-metoxifenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	6-Br	H	4-metoxifenilo	Alilo
5	6-CH <sub>2</sub>	7-CH <sub>3</sub>	2,5-diclorofenilo	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	6-OCH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	3,4-dimetilfenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	H	3,4-diclorofenilo	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	H	8-Cl	4-(n-butil)fenilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	3-CF <sub>3</sub> fenilo	metalilo
10	5-CH <sub>3</sub>	H	2,4-dimetoxifenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	8-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	2,5-dimetoxifenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	H	2-etoxifenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	6-OCH <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (n)	7-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (n)	4-etoxifenilo	alilo
15	H	H	3-isopropoxifenilo	CH <sub>3</sub>
	6-CF	7-F	4-bromofenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	H	H	4-fluorofenilo	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	6-CF <sub>3</sub>	7-CF <sub>3</sub>	2,3-diclorofenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
20	6-Cl	H	5-Cl-2-metoxifenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	6-Br	7-Br	3,5-diclorofenilo	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	5-CH <sub>3</sub>	H	3,5-dimetoxifenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	7-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,6-dimetilfenilo	metalilo
25	6-(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	7-(in-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	2-CH <sub>3</sub> O-5-metilfenilo	CH <sub>3</sub>

	X	R	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>
	H	8-NO <sub>2</sub>	2,4-dimetilfenilo	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	H	H	3-Cl-4-metilfenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	5-OCH <sub>3</sub>	H	2-Cl-5-Cf <sub>3</sub> -fenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5	H	H	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	H	H	bencilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	isopropilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	etilo	CH <sub>3</sub>
10	H	H	alfa-(2-cloronaftilo)	CH <sub>3</sub>
	H	H	2-furilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	beta-(1-cloronaftilo)	CH <sub>3</sub>
	H	H	n-butilo	CH <sub>3</sub>
15	H	H	feniletilo	CH <sub>3</sub>

#### EJEMPLO V

1,1-Dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina

20 En un matraz de fondo redondo (equipado con agitador magnético) bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se colocaron 31,4 g. (0,17 moles) de N-metil o-toluensulfonamida disuelta en 600 ml. de tetrahidrofurano seco. Esta solución se enfrió a 0°C., en el cual punto se agregaron gota a gota, 219 ml. de n-butil litio 25 (16 M) en n-hexano (0,35 moles) en una forma rápida.

Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) durante 15 minutos y después se vertió lentamente, en una suspensión pesada de aproximadamente 1.500 ml. de hielo seco en éter dietílico, el cual se mantuvo también bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 70 minutos en el cual punto se agregaron 500 ml. de agua, y la mezcla acuosa así obtenida se acidificó subsecuentemente con 700 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La solución acuosa así acidificada se concentró después al vacío a una tercera parte de su volumen original y un precipitado sólido blanco se depositó pronto en el concentrado, por enfriamiento a temperatura ambiente. El último material sólido se recogió subsecuentemente por medio de filtración por succión y se secó al aire a un peso constante para producir 29,1 g. (75%) de ácido 2-(N-metilsulfamil)-fenilacético, P.F. 158-164°C.

A una solución de 29,0 g. (0,13 moles) del ácido anterior en 15 ml. de benceno seco, se agregaron aproximadamente 100 mg. de ácido p-toluensulfónico. El sistema total estuvo contenido en un matraz de fondo redondo, equipado con un condensador de reflujo, trampa de Dean Stark y un tubo de secado. La solución

se calentó después al punto de ebullición y se puso a  
reflujo durante dos horas posteriormente, en el cual  
punto se hubieron separado 3,0 ml. de agua (esto es, se  
separó de la mezcla de reacción). Después de filtrar  
5 la solución caliente para separar cualesquiera impure-  
zas físicas, el filtrado resultante se concentró al va-  
cío casi a sequedad para producir un aceite amarillo-  
café que cristalizó subsecuentemente por enfriamiento  
a un sólido amarillo. El último material (29,3 g.) se  
10 recristalizó después en isopropanol-agua, y se obtu-  
vieron en esta forma 22 g. (61%) de 1,1-dióxido de  
3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina. P.F.  
89-91°C.

Análisis

15 Calculado para  $C_9H_9NO_3S$  (por ciento): C, 51,17; H, 4,29;  
N, 6,68.

Encontrado (por ciento): C, 51,42; H, 4,58; N, 6,62.

EJEMPLO VI

20 4-Carboxanilida de 1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-  
-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina

Se siguió el procedimiento descrito en el  
ejemplo I, excepto que se hicieron reaccionar 3,09 g.  
(0,0143 moles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-  
25 -oxo-2H-1,2-benzotiazina en 20 ml. de sulfóxido de di-

metilo, con 2,2 g. (0,0143 moles) de isocianato de  
o-clorofenilo, en presencia de 1,45 g. (0,0143 moles)  
de trietilamina (en lugar de hidruro de sodio al 50%).  
La mezcla resultante se inundó con nitrógeno y des-  
pués se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente  
25°C), durante un período de 20 horas. Después de  
verter la masa de reacción agitada a 100 ml. de ácido  
clorhídrico 3 normal, a 0°C, se obtuvo un precipita-  
do amarillo el cual se recogió subsecuentemente por  
medio de filtración por succión, se lavó con agua fría  
y se secó. El último material se disolvió después en  
benceno en ebullición caliente, y la solución que se  
formó se filtró subsecuentemente mientras estaba ca-  
liente y se dejó enfriar a temperatura ambiente, por  
reposo. En esta forma, se obtuvieron 2,39 g. (49%) de  
4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2'cloro-3,4-dihidro-  
-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzoditiazina en la forma de  
un depósito cristalino que funde a 139-141°C.

#### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$  (por ciento): C, 52,67;  
H, 3,5; N, 7,68.

Encontrado (por ciento): C, 52,91; H, 3,68; N, 7,77.

#### EJEMPLO VII

4-Carboxanilida de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-  
-2H-1,2-benzotiazina substituida

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo I para preparar las siguientes 4-carboxamidas de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, empezando a partir del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina y el reactivo de isocianato orgánico apropiado y utilizando trietilamina en lugar de hidruro de sodio (en la misma base molar) como catalizador, en cada caso:

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

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

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F. 139-141°C. (desc.);

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

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

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-metoxi-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.

164,5-167°C;

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-nitro-  
-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
192-201°C;

5

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 3'-metil-  
-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
117-120°C;

10

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-etoxi-  
-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina-4-carbe  
xanilida, P.F. 159-162°C;

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

15

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2'-metil-  
-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F.  
162-163°C;

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2',5'-di-  
cloro-3,4-dihidro-3-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina,  
P.F. 183-186°C;

20

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

25

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

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

5 4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 4'-bromo-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F. 162-165°C;

4-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2',4'-dicloro-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, P.F. 162-165°C.

10

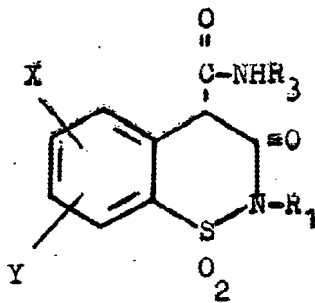
#### EJEMPLO VIII

4-Carboxanilida de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina substituida

15

Se empleó una vez más el procedimiento descrito en el ejemplo I, con la trietilamina, reemplazando al hidruro de sodio como el catalizador (en la misma base molar y el mismo momento para preparar los siguientes compuestos de 4-carboxamida, empezando a partir del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina correspondiente, y el reactivo de isocianato orgánico apropiado, en cada caso:

20



25

	X	Y	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>
	5-CH <sub>3</sub>	H	fenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	6-OCH <sub>3</sub>	H	o-nitrofenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	H	8-Cl	m-nitrofenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5	5-Cl	H	p-nitrofenilo	metalilo
	H	7-OCH <sub>3</sub>	2-clorofenilo	iso-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
	6-Cl	7-Cl	3-clorofenilo	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	5-F	H	4-clorofenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	5-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H	2-metilfenilo	metalilo
10	6-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-metilfenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	H	8-Cl	4-metilfenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	6-Cl	H	2-metoxifenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	6-F	H	4-metoxifenilo	alilo
	6-CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	2,5-diclorofenilo	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
15	6-OCH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	3,4-dimetilfenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	H	3,4-diclorofenilo	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	H	8-Cl	4-(n-butil)fenilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	3-CF <sub>3</sub> fenilo	metalilo
	5-CH <sub>3</sub>	H	2,4-dimetoxifenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
20	H	8-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	2,5-dimetoxifenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	H	2-etoxifenilo	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	6-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (n)	7-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (n)	4-etoxifenilo	alilo
	H	H	3-izopropoxifenilo	CH <sub>3</sub>
	6-F	7-F	4-bromofenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
25	H	H	4-fluorofenilo	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

	X	Y	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>
	6-CF <sub>3</sub>	7-CF <sub>3</sub>	2,3-diclorofenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	6-Cl	H	5-Cl-2-metoxifenilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	6-Cl	7-Cl	3,5-diclorofenilo	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
5	5-CF <sub>3</sub>	H	3,5-dimetoxifenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	7-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,6-dimetilfenilo	metalilo
	6-(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	7-(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	2-CH <sub>3</sub> O-5-metilfenilo	CH <sub>3</sub>
	H	8-NO <sub>2</sub>	2,4-dimetilfenilo	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	H	H	3-Cl-4-metilfenilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
10	H	H	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	H	H	bencilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	isopropilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	etilo	CH <sub>3</sub>
15	H	H	alfa-(2-cloronaftilo)	CH <sub>3</sub>
	H	H	2-furilo	CH <sub>3</sub>
	H	H	beta-(1-cloronafti- lo)	CH <sub>3</sub>
	H	H	n-butilo	CH <sub>3</sub>
20	H	H	feniletilo	CH <sub>3</sub>

EJEMPLO IX

3-Carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-  
-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina.

25

En un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno, se

colocaron xileno (10 ml.), 3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2',5'-dicloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina (0,100 g., 0,25 moles) preparada mediante el método del ejemplo II, 2-aminotiazol (0,030 g., 0,30 moles), el cual es disponible de la Adlrich Chemical Company, No. 12,312-9 (pureza de 97%) y huellas de ácido p-toluensulfónico. El 2-aminotiazol se recristalizó en benceno antes de que se utilizara. La mezcla de reacción se puso a reflujo y se midió el grado de reacción mediante cromatografía en capa delgada. Después de 3,5 horas, no se observó cambio en el cromatograma. Después de que la mezcla se agitó todo el fin de semana a temperatura ambiente, el cromatograma mostró una mancha que estuvo alineada con aquella del producto deseado: Se agregaron el 2-aminotiazol (0,030 g. 0,30 mmoles) y otras huellas de ácido p-toluensulfónico, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se puso después a reflujo toda la noche. Después de 16 horas, se agregó 2-aminotiazol, (0,030 g., 0,030 mmoles) y el reflujo se continuó durante ocho horas. Después se agregó más 2-aminotiazol (0,060 g., 0,60 mmoles) y el reflujo se continuó toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó después al vacío a la mitad del volumen y se enfrió a aproximadamente 0°C., después de lo cual se formó un

precipitado café gomoso. La mezcla se evaporó a se-  
quedad y el residuo sólido se disolvió en una canti-  
dad mínima de isopropanol en ebullición, se filtró  
y se enfrió a 0°C. El precipitado que se formó se se-  
paró mediante filtración y se secó al aire para pro-  
ducir 3-carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-  
-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina cru-  
da (0,046 g., 45%) P.F. 219-257. La cristalización  
adicional en isopropanol dió origen al producto puro  
como un sólido amarillo pálido (0,011 g., 13%) P.F.  
244-246, desc.

#### EJEMPLO X

3-Carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-di-  
hidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina

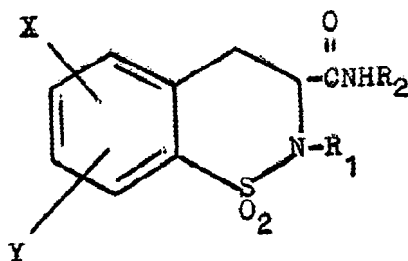
En un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno,  
se colocó xileno (10 ml.), 3-carboxanilida de 1,1-dióxi-  
do de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-ben-  
zotiazina (0,10 g., 0,27 mmoles) preparada mediante  
el método del ejemplo III, 2-aminotiazol (0,041 g.,  
0,41 mmoles) y huellas de ácido p-toluensulfónico.  
La mezcla se puso a reflujo toda la noche y se agregó  
nuevamente 2-aminotiazol (0,041 g., 0,41 mmoles). Des-  
pués de otra noche de reflujo se agregó más 2-amino-  
tiazol (0,81 g., 0,82 mmoles) y la mezcla se puso nue-

vamente a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió  
después a aproximadamente 0°C., y se evaporó al vacío  
para producir un semisólido gomoso que se disolvió en  
una cantidad mínima de isopropanol en ebullición. La  
mezcla se filtró, no enfrió a aproximadamente 0°C.,  
y se filtró nuevamente para separar el precipitado que  
se formó. El residuo sólido secado al aire (0,039 g.)  
P.F. 198-202°C, mostró ser, por cromatografía en capa  
delgada, aproximadamente una mezcla al 50% del compues-  
to del título con material de partida.

#### EJEMPLO XI

3-Carboxanilidas de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-  
-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina N-sustituída

Las carboxamidas de los ejemplos II, III y  
IV se hacen reaccionar con amidas de la estructura  
 $R_2NH_2$  de conformidad con los métodos de los ejemplos  
IX y X para producir compuestos de la estructura



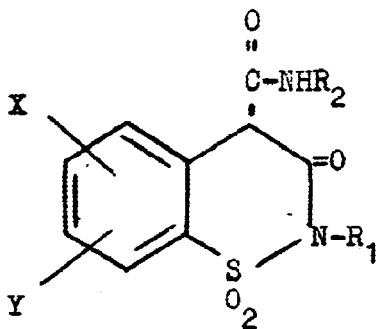
5 en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de  
2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo,  
5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-  
-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo,  
5-nitro-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 5-carboxami-  
10 da-2-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidilo, 4,5-dimetil-  
-2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-metil-3-pirazinilo,  
6-metoxi-3-piridazinilo, 1-fenil-3-pirazolonilo,  
2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo,  
10 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 3-iso-  
tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 6-metil-2-benzotiazoli-  
lo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-benzotiazo-  
lilo, 3-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,  
15 5-metil-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazoli-  
lo, 1,2,4-triazolilo y 6-fenil-1,2,4-triazolilo.

#### EJEMPLO XII

4-Carboxamidas de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-  
-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina N-sustituidas

20 Las carboxamidas de los ejemplos VI, VII y  
VIII se hacen reaccionar con amidas de la estructura  
 $R_2NH_2$  de conformidad con los métodos de los ejemplos  
IX y X, para producir compuestos de la estructura

25



5

en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de  
 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo,  
 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-  
 10 -2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo,  
 5-nitro-2-piridilo, 3-hidróxi-2-piridilo, 5-carboxa-  
 mido-2-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidilo, 4,5-di-  
 metil-2-pirimidilo, 4-piridimilo, 5-metil-3-pirazini-  
 lo, 6-metoxi-3-piridazinilo, 1-fenil-3-pirazolonilo,  
 15 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazoli-  
 lo, 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo,  
 3-isotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 6-metil-2-benzo-tia-  
 zolilo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-benzo-  
 tiazolilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadiazoli-  
 20 lo, 5-metil-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadia-  
 zolilo, 1,2,4-triazolilo y 5-fenil-1,2,4-triazolilo.

#### EJEMPLO XIII

25 3-Carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-di-  
 hidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina

Se calentó a reflujo una solución de 1,1 g. (3 mmoles) de 3-carboxanilida de 1,1-dióxido de 2'-cloro-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-ol,2-benzotiazina (Ejemplo II) en 17 ml. de xileno. La destilación del xileno empezó y se agregó una solución de 0,34 g. (3,6 mmoles) de 2-aminopiridina en 8 ml. de xileno para reemplazar el destilado durante un período de 25 minutos. La destilación se continuó y se mantuvo a un volumen constante mediante la destilación de xileno nuevo. El progreso de la reacción se revisó mediante cromatografía en capa delgada. Después de cinco horas, se agregó 1 g. (7,7 mmoles) de clorhidrato de 2-aminopiridina. La destilación y la adición de xileno nuevo se continuó durante 2 horas y después la reacción se dejó reflujar durante 63 horas

La mezcla de reacción caliente se trató con carbón activado, se filtró y los licores se separaron al vacío, a un aceite. El aceite se disolvió en una solución de 95:5/benceno:ácido acético y se puso en una columna de gel de sílice (100 g). La elución con 95:5 de benceno:ácido acético dió una fracción que contiene el compuesto del título. Esta fracción se concentró al vacío, a sólidos. La recristalización en dimetilacetamida-metanol dió 174 mg. - 15% de rendimiento: p.f. 194°C. (desc.). La muestra mostró ser idéntica a

una muestra conocida del compuesto del título mediante cromatografía en capa delgada.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 1 de Octubre de 1.974, bajo el Número 510.892 (Parcial), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

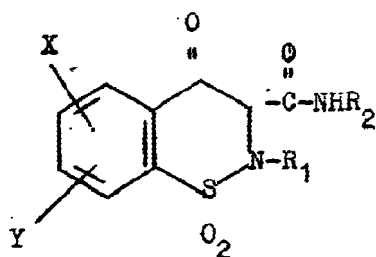
20

1ª.- Un procedimiento para preparar 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina de la fór-

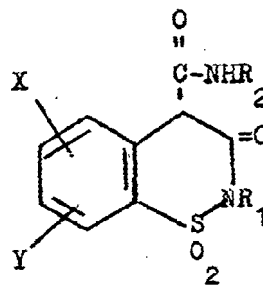
25

mula

5



V



VI

10

15

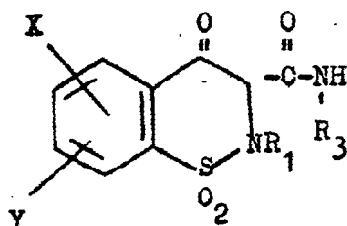
20

25

en donde X y Y cada uno se selecciona del grupo que  
consiste de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro,  
trifluorometilo, y alquilo y alcoxi de hasta cinco áto-  
mos de carbono; R<sub>1</sub> es un miembro seleccionado del gru-  
po que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y al-  
queno de hasta cuatro átomos de carbono y fenilal-  
quilo de hasta tres átomos de carbono en la porción  
alquilo, y R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado del grupo que  
consiste de 2-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-piri-  
dilo, 5-nitro-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 5-car-  
boxamido-2-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidilo, 4,5-  
dimetil-2-pirimidilo, 4-pirimidiolo, 5-metil-3-pirazi-  
nilo, 6-metoxi-3-piridazinilo, 1-fenil-3-pirazolonilo,  
2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo,

5-bromo-2-tiazolilo, 4,6-dimetil-2-tiazolilo, 3-iso-  
 tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 6-metil-2-benzotiazoli-  
 lo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-benzotiazoli-  
 lo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-me-  
 5 til-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo,  
 1,2,4-triazolilo, 6-fenil-1,2,4-triazolilo, 3-isoxazo-  
 lilo y 5-metil-3-isoxazolilo, caracterizado por poner  
 en contacto un compuesto de carboxamida de las fórmu-  
 las:

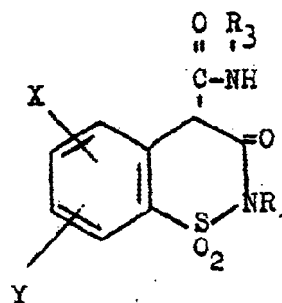
10



15

III

y



IV

20

en donde  $R_3$  es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a  
 ocho átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta  
 tres átomos de carbono en la porción alquilo, fenilo,  
 fenilo mono- y di-substituido (en donde los substitu-  
 yentes son flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometi-  
 25 lo, alquilo de 1 a 3 carbonos o alcoxi de 1 a 3 carbo-

5 nos), naftilo o un heterociclo, con por lo menos una porción substancialmente equimolar de una amina de la fórmula  $R_2NH_2$ , en donde  $R_2$  es según se definió previamente, en un medio de solvente orgánico inerte a la reacción, a una temperatura entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 200°C, hasta que la reacción es substancialmente completa.

10 2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que  $R_3$  es 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo o 2,5-diclorofenilo.

3ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado por el hecho de que X y Y son cada uno hidrógeno, y  $R_1$  es metilo.

15 4ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que  $R_2$  es 2-tiazolilo o 2-piridilo.

5ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que  $R_3$  es 2,5-diclorofenilo.

20 6ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que  $R_3$  es 2-metoxi-5-clorofenilo.

7ª.- Un procedimiento para preparar 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que