26 SET. 1975

441290

P.- 61.370

2 34280

Case 5611

Int. Cl.²: C07D 417/14 A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

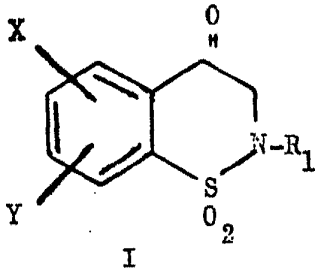
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA CARBOXAMIDA DE UN DIOXIDO DE OXOBENZOTIAZINA"

BAD ORIGINAL

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de dióxidos de benzotiazina que se han encontrado que son agentes antiinflamatorios valiosos que no producen los efectos laterales indeseables frecuentemente experimentados con los corticoesteroides. En particular, esta relacionada con un procedimiento químico mejorado para la producción de 3-carboxamidas de 1,1-dióxidos N-substituida de 3,4-dihidro-2-substituida 4-oxo-2H-1,2-benzotiazina y 4-carboxamida de 1,1-dióxido N-substituida de 3,4-dihidro-2-substituida-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina, en donde el N-substituyente es una porción heterocíclica.

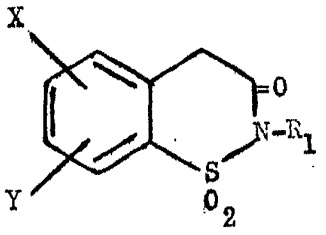
Según se describió en la Patente de los Estados Unidos No. 3,591,584, son disponibles dos rutas para la síntesis de carboxamidas de benzotiazina N-substituidas. La primera

utilizada en donde el N-substituyente no es una porción heterocíclica, comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula general:



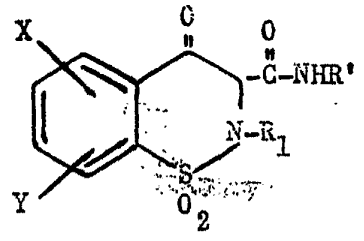
I

o



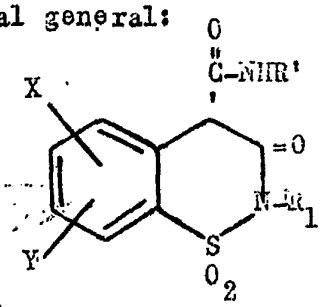
II

en donde X, Y y R_1 son como se define en la presente a continuación, con un isocianato orgánico de la fórmula R'NCO, en donde R' se selecciona del grupo que consiste de 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 substituido y naftilo para producir un compuesto de la fórmula estructural general:



III

o



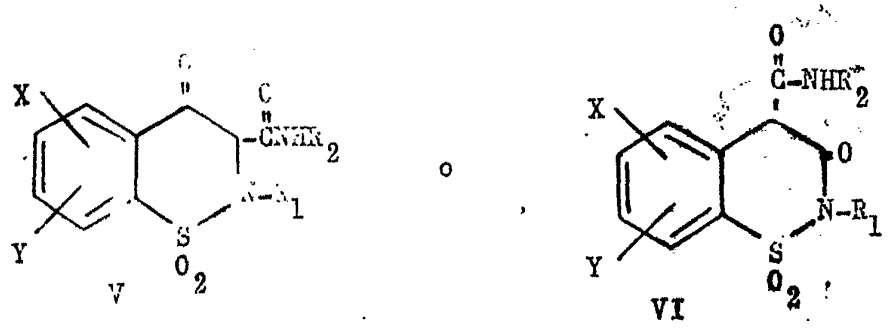
IV

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, benzotia-

zolilo, 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. Las 4-carboxamidas se prepararon a partir de compuestos de la fórmula IV, en donde R' es un fenilo mono-, di- o insubstituido y los substituyentes se seleccionan del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo y alquilo y alcoxi que tiene de uno a tres átomos de carbono. Dichos compuestos se pusieron en contacto con un alcohol para formar el éster de ácido 4-carboxílico correspondiente mediante el método de alcohólisis bien conocido por aquellos expertos en la técnica. Las 3-carboxamidas se prepararon de compuestos conocidos tales como un éster de ácido 3-oxo-1,2-benzotiazolin-2-acético, [Chemische Berichte, Vol. 30, página 1267 (1897)]. Dichas benzotiazolinas se trataron con un alcóxido de metal alcalino como metóxido de sodio en un solvente polar tal como sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, por lo cual se redispusieron 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. 30 página 2241 (1965)]. Este compuesto se trata después con un halogenuro de alquilo, preferiblemente un yoduro en donde el grupo alquilo es idéntico a R_1 para producir el éster deseado. Dichos 3- y 4-ésteres se pusieron

después de contacto con por lo menos una cantidad equimolar de una amina de la fórmula general $R''NH_2$ en donde R'' es una de las porciones heterocíclicas de interes para producir la carboxamida de benzotiazina deseada que esté N-substituida con una porción heterocíclica. Se emplearon procedimientos de amonólisis normales conocidos por aquellos expertos en la técnica de la química orgánica.

El procedimiento de esta invención es para la producción de la carboxamida de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina de la fórmula



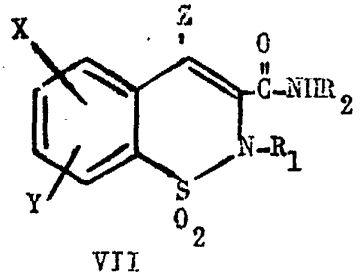
V o VI

en donde X y Y se seleccionan cada uno 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_1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene hasta 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;

y R_2 es un miembro seleccionado del grupo que con-

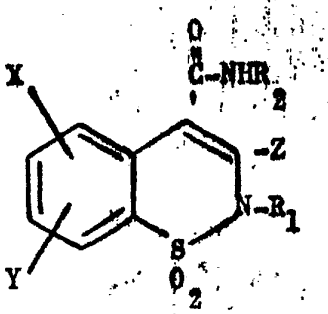
siste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, alquenilo que tiene hasta seis átomos de carbono, - cicloalquilo que tiene hasta ocho átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquilo, fenilo, nitrofenilo, naftilo, 2-piridilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 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, 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-pirazolonilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-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-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo y 6-fenil-1,2,4-triazolilo, 7 indazolilo y fenilo mono- y disubstituido, en donde cada substituyente se selecciona del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alcoxi y tioalcoxi que tiene hasta tres átomos de carbono, alquilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

Dicho procedimiento comprende poner en contacto un compuesto de la estructura:



VII

o



VIII

en donde Z se selecciona del grupo que consiste de N-pirrolidilo, N-piperidilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo y -OR; R se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquilo, arilo, heterocíclico, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{\underset{O}{\overset{\|}{S}}}}-R_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR_3$, tetrahidropiranilo, N-piperidilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo, N-pirrolidilo, N-ftalimidilo, N-succinimidilo, N-sacarilo y furfurilo, y R_3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, fenilalquilo de siete a nueve átomos de carbono, arilo y heterocíclico, con un ácido mineral en un solvente inerte a la reacción, a una temperatura entre aproximadamente 0 y 100°C.; hasta que la reacción para formar la oxocarboxamida correspondiente de la fórmula V o VI es substancialmente completa.

Cuando el material de partida de la fórmula VII u VIII es un éter o éster enólico, se prefiere un ácido mineral fuerte tal como ácido bromhídrico en un solvente inerte a la reacción tal como ácido acético. Se prefieren temperaturas

entre aproximadamente 25 y 100°C. La más moderada de estas condiciones se favorece cuando ya sea X o Y es alcoxi para evitar la disociación de ese grupo.

Cuando el material de partida dela fórmula VII u VIII es una enamina, el ácido mineral acuoso diluído es el reactivo preferido, y se emplean usualmente temperaturas de 0 a 50°C.

Las carboxamidas de las fórmulas VII y VIII se prefieren de los ácidos carboxílicos correspondientes, cuya preparación se describe a continuación. Existe una amplia variedad de métodos conocidos por aquellos expertos en latécnica que pueden emplearse para convertir losácidos carboxílicos a las carboxamidas correspondientes. Un procedimiento bien conocido involucra el contacto del ácido carboxílico con por lo menos una porción equimolar de una amina en un solvente inerte a la reacción tal como dioxano o tetrahidrofurano substancialmente anhidro en presencia de un exceso molar de un promotor de acoplamiento adecuado tal como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, $POCl_3$, diciclohexilcarbodiimida o N,N'-carbonildiimidazol. La reacción se agita después hasta que está substancialmente completa y el producto de la fórmula VII u VIII se recupera después mediante procedimientos normales. Otro método bien conocido involucra el contacto del ácido carboxílico con cloruro de tionilo enun solvente inerte a la reacción tal como benceno bajo una atmósfera inerte, a

temperaturas de reflujo para formar el cloruro de ácido correspondiente. La mezcla de reacción se separa después del solvente y el residuo se recupera en un solvente inerte a la reacción tal como cloroformo. Esta se pone después en contacto con por lo menos una cantidad substancialmente equimolar de una amina de la fórmula R_2NH_2 y un eliminador adecuado tal como trietilamina, y la mezcla de reacción se pone a reflujo hasta que la formación de la carboxamida es substancialmente completa. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato de sodio saturado, las capas se separan, la capa acuosa se lava con cloroformo, y las capas orgánicas combinadas se evaporan para dar origen al producto crudo. Este puede después recristalizarse de una cantidad mínima de isopropanol en ebullición para dar origen al producto crudo.

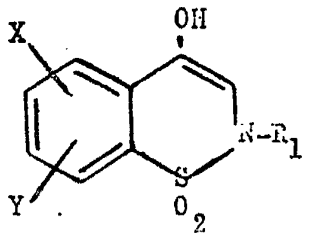
Los productos preferidos del procedimiento de la presente invención son las 3-carboxamidas, aquellas en las cuales R_1 es metilo, aquellas en las cuales X y Y son cada uno hidrógeno y aquellas en las cuales R_2 es 2-tiazolilo o 2-piridilo. Son especialmente preferidos como productos ela 3-carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)- y N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina.

Los ácidos alcoxibenzotiazincarboxílicos de las fórmulas VII y VIII son por sí mismos intermediarios sintéticos novedosos y valiosos. Puedon prepararse en un gran número de formas, por ejemplo a partir de las metilcetonas o ésteres

de ácido oxobenzotiacincarboxílico correspondientes, conocidos. Los ésteres se hidrolizan al ácido mediante una variedad de métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las metilcetonas se oxidan al ácido utilizando, por ejemplo, yodo en piridina.

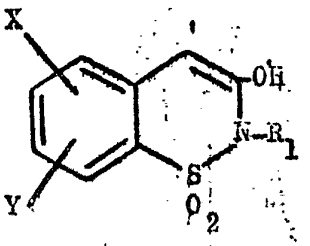
Los materiales de partida preferidos son aquellos de la fórmula VII, especialmente aquellos en los cuales R es un alquilo secundario o terciario y en particular 2-propilo.

Se conoce por aquellos expertos en la técnica que los compuestos de la estructura mostrados en las fórmulas I a IV, existen como mezclas de tautómeros enólicos y cetónicos. Estas fórmulas muestran los tautómeros cetónicos; los tautómeros enólicos tienen las estructuras del tipo:



Ia

y



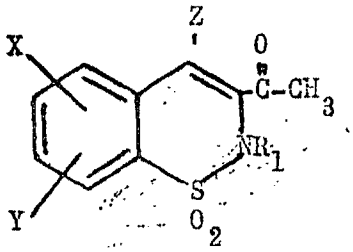
IIa

que difieren de los tautómeros cetónicos únicamente en el desplazamiento de un átomo de hidrógeno y una doble ligadura. - Los compuestos de las fórmulas VII y VIII no se tautomerizan debido a que la porción Z no se desplazará como lo hace el - átomo de hidrógeno.

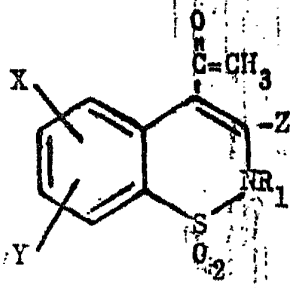
Los productos del procedimiento de la presente in-

vención, serán relativamente fáciles de preparar si se dispone de varios 1,1-dióxido de ácido 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 1,1-dióxidos de ácido 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxílico. Estos compuestos se han preparado mediante hidrólisis del éster correspondiente, pero se descarboxilan rápidamente una vez formados. Las descarboxilaciones de este tipo dependen de la existencia de una función beta-cetónica. No se presentan en ausencia de dicha funcionalidad y, por lo tanto, los ácidos carboxílicos de los cuales se derivan los compuestos de las fórmulas VII y VIII son ácidos carboxílicos estables. Dichos ácidos pueden por lo tanto utilizarse como materiales de partida en las síntesis de las carboxamidas de las fórmulas VII y VIII, y la porción éter puede después disociarse con ácido bromhídrico para producir los agentes antiinflamatorios deseados.

Los intermediarios novedosos de la presente invención se preparan a partir de compuestos conocidos, (H. Zinnes y otros., Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, p. 2241 (1965)), y se preparan fácilmente los compuestos relacionados de la estructura:



IX

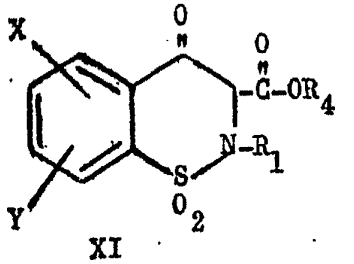


X

en donde X, Y, R_1 y Z son según se definió previamente, poniéndolos en contacto con una porción substancialmente equimolar de yodo, ambos disueltos en piridina seca a una concentración de aproximadamente 1 a 20% en peso, a temperaturas de baño de vapor hasta que la reacción de oxidación es substancialmente completa. La oxidación de la metilcetona al ácido puede también lograrse mediante tratamiento de la cetona conuna cantidad substancialmente equivalente de hipoclorito de sodio en un solvente inerte a la reacción tal como agua. La mezcla se concentra después al vacío a un aceite viscoso, supuestamente la sal piridinio. Dicha sal se disuelve después a una concentración de aproximadamente 0.5 a 10% en aproximadamente un exceso molar de diez veces de base acuosa fuerte tal como hidróxidode potasio concentrado, y la solución resultante se calienta a temperaturas de baño de vapor durante de aproximadamente 0.5 a 2 horas. La mezcla de reacción se enfría después, se acidifica con un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico y se extrae con un solvente orgánico inmiscible con el

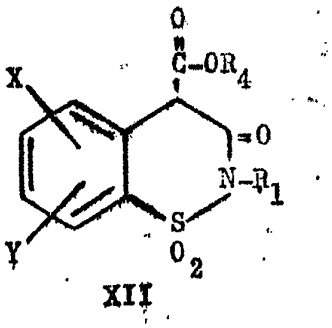
agua tal como éter dietílico o un éter de petróleo. Dicho - extracto orgánico se extrae por sí mismo con solución de bicarbonato de sodio, que se trata después con carbón, se filtra y se acidifica con un ácido mineral fuerte. Este extracto acuoso ácido se extrae después por si mismo con uno de dichos solventes orgánicos inmiscibles con el agua y el extracto orgánico se trata con un desecador adecuado y se concentra al - vacío a un aceite el cual cristaliza lentamente para producir el ácido carboxílico deseado.

La preparación de compuestos de la estructura



XI

y



XII

en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste de alquilo - que tiene hasta doce átomos de carbono, bencilo, feniletilo y fenilpropilo, y X, Y y R_1 son según se definió anteriormente, se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3,591,584. Esto puede convertirse a los éteres y ésteres enólicos correspondientes, poniéndolos en contacto con un halogenuro, preferiblemente el yoduro, de la fórmula R'Q en un solvente inerte a la reacción tal como acetona en presencia de un eliminador de -

halogenuro tal como carbonato de potasio, a temperatura de reflujo hasta que la reacción es substancialmente completa. Los compuestos en los cuales la función cetónica se convierte a una enamina, se preparan según se describe en Zinnes y otros J. Med. Chem., 16, 44 (1973). R_4 puede después hidrolizarse mediante métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica para proporcionar una fuente alternativa de los intermediarios de ácido carboxílicos de la presente invención.

Para la conversión a productos antiinflamatorios de carboxamida, dicho ácido se dispersa después en un solvente inerte a la reacción adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno o acetonitrilo, a una concentración de por lo menos 0.2% 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 empleadas. Dicho solvente debe secarse antes de empleo. Al medio de reacción se agrega por lo menos después una porción substancialmente equimolar de una amina de la fórmula R_2NH_2. Las aminas preferidas son las 2-tiazolil y 2-piridilamina. ya que la amina es frecuentemente menos cara que el ácido, se prefiere la adición de un exceso de amina para forzar a la reacción a terminar. Las aminas no reaccionan usualmente con los ácidos para dar buenos rendimientos bajo condiciones de reacción normales. Se conoce un número de agentes especialmente por aquellos expertos -

en el arte de la química de los péptidos que promueven esta reacción. Se cree que dichos agentes funcionan como agentes de deshidratación, ya sea provocando que el ácido forme un hidruro o que forme un anhídrido mixto activado con el ácido. - Entre los agentes que promueven el acoplamiento se encuentran la N-etil-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, la diciclohexilcarbodiimida, el N,N'-carbonildiimidazol y el $POCl_3$. El promotor el acoplamiento preferido es la citada dihidroquinolina. Se agrega una porción de dicho promotor de acoplamiento substancialmente equimolarcon la cantidad de ácido presente, y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta que - es substancialmente completa. Se prefiere que se agreguen - porciones adicionales del promotor de acoplamiento durante el curso de la reacción para incrementar losrendimientos de manera que se agregue en total un exceso molar de 2 a 4 veces. El producto de carboxamida se recupera mediante concentración de la mezcla de reacción a sequedad al vacío, disolviendo el residuo en un solvente orgánico tal como uno de los éteres de - petróleo, separando el residuo insoluble mediante filtración y concentrando a sequedad nuevamente. El residuo que permanece se disuelve en una cantidad mínima de un solvente polar, - inmiscible con el agua tal como cloruro de metileno o cloro formo, se lava con agua y ácido mineral diluído, y se concentra nuevamente a sequedad al vacío. La carboxamida cruda puede - utilizarse directamente en la siguiente etapa sintética. Son -

igualmente aplicables otros métodos conocidos para formar las carboxamidas.

La carboxamida cruda a una concentración de por lo menos 1% en peso, se disuelve después en un medio inerte a la reacción que contiene un ácido mineral. El medio inerte a la reacción preferido es ácido acético que contiene de aproximadamente 20 a 40% de ácido bromhídrico en peso. La solución se calienta después a una temperatura de aproximadamente 50 a 90°C., hasta que cesa la formación de un precipitado. Los sólidos se recogen mediante filtración, se lavan con agua y se secan al aire para producir carboxamida de 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-oxo-2-R_1-N-R_2-2H-1,2-benzotiazina de la fórmula V o VI.

EJEMPLO I

1,1-Dióxido de ácido 4-isopropoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico

Se calentó en un baño de vapor durante 7.5 horas, una solución roja obscura de 300 mg. (1.0 mmoles) de 1,1-dióxido de 3-acetil-4-isopropoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina [Zinnes y otros, Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, página 2241 (1965)], 254 mg. (1.0 mmoles) de yodo y 3 ml. de piridina seca. La reacción se dejó entonces reposar a temperatura ambiente durante siete días. La concentración de la reacción produjo un aceite viscoso café, supuestamente la sal piridinio que se utilizó en la siguiente étapa sin purificación adicional. Se calentó a 150° durante 1.5 horas, una solución de -

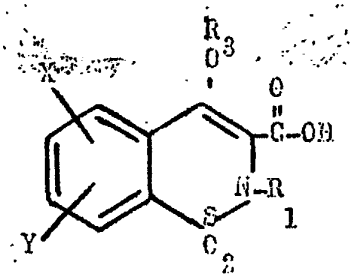
(1.0 mmoles), la sal de piridinio cruda de la reacción anterior, 10 ml. de hidróxido de potasio 10 normal y 1 ml. de agua. La reacción se enfrió después, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 3 normal. La mezcla ácida se extrajo tres veces con éter, y los extractos etéreos combinados se lavaron con 250 ml. de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa básica se trató con carbón, se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico 3 normal. La capa acuoso-ácida se extrajo tres veces con éter, se secó (sulfato de sodio), y se concentró a un aceite el cual cristalizó lentamente: 110 mg. (rendimiento global de 37% para las dos etapas); p.f. 152-154°: i.r. 2.8 (OH) 5.95 (C=O).

Anál. Calc. para $C_{13}H_{15}O_5NS$: C, 52.52%; H, 5.09%; N, 4.71%.

Encontrado: C, 52.47%; H, 5.00%; N, 4.62%.

EJEMPLO II

Se sigue el procedimiento del ejemplo I, para producir los siguientes ácidos 3-carboxílicos empezando en cada caso con el compuesto 3-acetílico correspondiente



X	Y	R_1	R_3
H	H	CH_3	CH_3
H	H	CH_3	iso-C_4H_9
H	H	CH_3	t-C_3H_9
H	H	H	iso-C_3H_7
6-OCH_3	7-OCH_3	CH_3	iso-C_3H_7
5-OCH_3	H	N-C_3H_7	$C_6H_5CH_2$
6-Cl	7-Cl	metalilo	n-C_5H_{11}
5-NO_2	H	C_2H_5	t-C_4H_9
6-OC_2H_5	H	n-C_5H_{11}	CH_3
6-CF_3	7-CF_3	alilo	$C_2H_5(CH_2)_2$
5-F	H	CH_3	$C_6H_5(CH_2)_3$
8-NO_2	H	iso-C_3H_7	iso-C_3H_7
5-(n-C_5H_{11})	H	iso-C_4H_9	t-C_4H_9
6-NO_2	H	CH_3	iso-C_3H_7
6-(n-OC_5H_{11})	7-(n-OC_5H_{11})	alilo	CH_3
7-F	H	$C_6H_5CH_2$	iso-C_3H_{11}
6-(OC_2H_5)	7-(OC_2H_5)	$C_6H_5(CH_2)_2$	CH_3
6-Cl	7-F	$C_6H_5(CH_2)_3$	n-C_6H_{13}

EJEMPLO III

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

A una solución de 40 mg. (0.135 mmoles) de 1,1-dióxido de ácido 4-iso-propoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-car-

boxílico en 1.5 ml. de tetrahidrofurano seco, se agregaron - 14.2 mg. (0.142 mmoles) de 2-aminotiazol en 0.5 ml. de tetrahidrofurano seco. Después de la adición de 37 mg. (0.15 mmoles) de N-etoxi-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) en 2 ml. de tetrahidrofurano seco, la reacción se agitó durante 112 horas a temperatura ambiente con porciones adicionales de 37 mg. de EEDQ agregada en las horas décimosexta y cuadragésima. La concentración de la reacción a sequedad en un evaporador giratorio dió un semi-sólido el cual se suspendió en éter y se filtró. El filtrado etéreo se concentró a sequedad, se recuperó en 20 ml. de cloruro de metileno y se lavó dos veces con 25ml. de ácido clorhídrico 0.5 normal y una vez con - agua. La capa de cloruro de metileno seca se concentró a una goma color canela, obscura; espectro de masas M.+ = 379 (calculado 379). Este material crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

En una forma similar, puede prepararse el compuesto de N-(2-piridilo) correspondiente.

También, los ácidos 3-carboxílicos del ejemplo II pueden convertirse a las 3-carboxamidas de 1,1-dióxidos de - N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazinas correspondientes, en la misma forma.

EJEMPLO IV

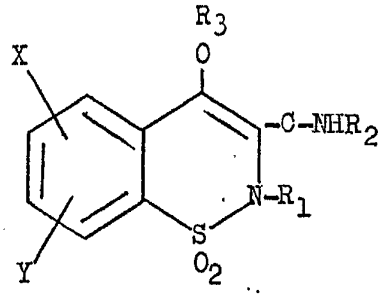
3-Carboxamida de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina

Se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas una solución de 20 mg. (0.053 mmoles) de 3-carboxamida de 1,1-dióxido de 4-isopropoxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina y 1.0 ml. de ácido bromhídrico al 32% en ácido acético. Por calentamiento de la solución a 50°, se formó un precipitado en el transcurso de 15 minutos. Después de calentar a 90° durante 10 minutos la suspensión se enfrió, los dos sólidos se filtraron, se lavaron bien con agua y se secaron: 4.0 mg. (22%), p.f. 243° desc. Espectro de masa: M.+ = 337 (susceptible de ser sobrepuesto con un espectro de masa de material auténtico). Punto de fusión de la mezcla con material auténtico (p.f. 242° desc.). La comparación cromatográfica en capa delgada (eluyente de acetona-hexano 9:1 utilizando gel de sílice, F-254, placas en cromatografía en capa delgada prorrevestidas de 0.25 mm. Brinkman) del producto con el material auténtico confirmó su identidad.

En una forma similar, los compuestos 4-alcoxi del Ejemplo III pueden convertirse a la 3-carboxamida de 1,1-dióxidos de 3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina correspondiente.

EJEMPLO V

Se sigue el procedimiento del Ejemplo III, utilizando los compuestos de los ejemplos I y II como materiales de partida para producir carboxamidas de la estructura:



mediante el contacto de dichos materiales de partida con una amina de la fórmula R_2NH_2 en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, alquenilo que tiene hasta seis átomos de carbono, cicloalquilo que tiene hasta ocho átomos de carbono; fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porcion alquilo, fenilo, nitrofenilo, naftilo, 2-piridilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 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, 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-pirazolonilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-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-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 6-fenil-1,2,4-triazolilo, 7-indazolilo y fenilo mono- y di-substituido, en donde cada substituyente es halógeno, hidroxi, alcoxi y tioalcoxi que tiene hasta

tres átomos de carbono, alquilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

EJEMPLO VI

1,1-Di-óxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-acetil-2H-1,2-benzotiazina

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, bajo nitrógeno, se coloca 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,2-benzotiazina [Journal of Medicinal Chemistry, 14, 973 (1971)] (1.1 g., 0.005 moles), trietilamina (0.51 g., 0.005 moles) y sulfóxido de dimetilo seco (10 ml.). La mezcla de reacción se enfría a 0°C., y se mantiene a esa temperatura mientras se agrega lentamente cloruro de acetilo (0.40 g., 0.005 moles) disuelto en éter (10 ml.). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico 3 normal (75 ml.) y el éter residual se evapora mediante una corriente de nitrógeno. El precipitado sólido que se forma se recoge mediante filtración, se disuelve en una cantidad mínima de isopropanol en ebullición, se enfría a 0°C. y el precipitado se recoge mediante filtración y se seca al aire para producir el compuesto del título.

EJEMPLO VII

1,1-Dióxido de 3-isopropoxi-2-metil-4-acetil-2H-1,2-benzotiazina

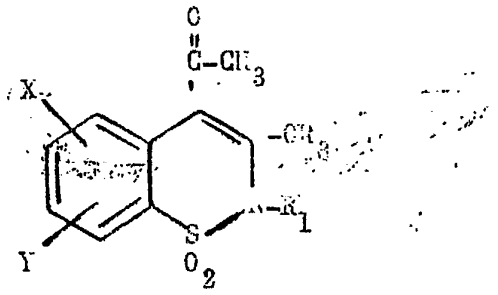
En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, ba-

jo nitrógeno, se coloca 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-acetil-2H-1,2-benzotiazina (1.31 g., 0.005 moles), 2-yodopropano (0.85 g., 0.005 moles), carbonato de potasio (0.91 g., 0.007 moles) y acetona (20 ml.). La mezcla de reacción se pone a reflujo durante cuarenta y ocho horas y se filtra. Al filtrado se agrega éter de petróleo (50 ml.). El precipitado que se forma se recoge mediante filtración por succión, se recristaliza en una cantidadmínima de éter de petróleo en ebullición/cloroformo y se seca al aire para producir el compuesto del título.

EJEMPLO VIII

1,1-Dióxidos de 3-alcoxi-4-acetil-2H-1,2-benzotiazina

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos VI y VII, pueden producirse los siguientes compuestos, empezando en cada caso con el 1,1-dióxido de 3-oxo-2H-1,2-benzotiazina apropiado.

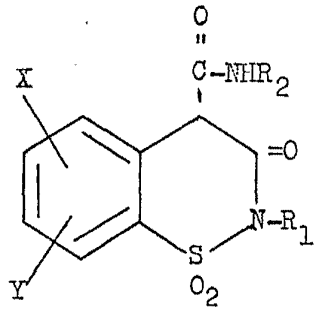


X	Y	R_1	R_3
6-OC_2H_5	7-OC_2H_5	CH_3	iso-C_3H_7
8-Br	H	CH_3	CH_3
6-Cl	7-Cl	metalilo	t-C_4H_9
8-NO_2	H	n-C_4H_9	$C_6H_5CH_2$
5-OCH_3	H	iso-C_4H_9	$C_6H_5(CH_2)_2$
6-(n-OC_5H_{11})	7-(n-OC_5H_{11})	C_2H_5	iso-C_3H_7
6-Cl	H	CH_3	iso-C_3H_7
6-OCH_3	7-OCH_3	n-C_3H_7	$C_6H_5(CH_2)_3$
6-CH_3	H	n-C_5H_{11}	iso-C_4H_9
7-CF_3	H	alilo	CH_3
5-NO_2	H	iso-C_5H_{11}	C_2H_5
6-C_2H_5	7-C_2H_5	CH_3	t-C_4H_9

EJEMPLO IX

Carboxamida de 1,1-dióxido de 3-oxo-2H-1,2-benzotiazina N-substituida

Se sigue el procedimiento de los ejemplos I, III y IV para preparar las carboxamidas de la estructura:



utilizando los compuestos de los ejemplos VII y VIII como materiales de partida. R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, alquenilo que tiene hasta seis átomos de carbono, cicloalquilo que tiene hasta ocho átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquilo, fenilo, nitrofenilo, naftilo, 2-piridilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 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, 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-pirazolonilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2--tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-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, 1,2,4-triazolilo, 6-fenil-1,2,4-triazolilo, 7-indazolilo y fenilo mono- y di-substituido, en donde cada substituyente es halógeno, hidroxi, alcoxi y tioalcoxi, que tiene hasta tres átomos de carbono, alquilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

EJEMPLO X

3-Carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-4-isopropoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, equipado con un condensador de reflujo, agitador magnético y trampa de descarga de bicarbonato de sodio, se colocó benceno (18 cc), cloruro de tionilo (1 cc; 13,9 mmoles) y 1,1-dióxido de ácido 4-isopropoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (0,497 g; 1,66 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperaturas de reflujo con un baño de aceite y se mantuvo ahí hasta que cesó el desprendimiento de gas de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se separó al vacío a un sólido oleoso amarillo el cual se recuperó en cloroformo y se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa.

La solución clorofórmica del cloruro de ácido se colocó en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. A ésto se agregó en una porción 2-aminopiridina (1,74 mg; 1,85 mmoles) y trietilamina (0,16 cc; 1,85 mmoles). Cuando cesó la formación de humo, la mezcla de reacción se puso a reflujo durante dos horas y se enfrío a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió entonces rápidamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. Las capas se separaron, la capa acuosa se lavó de nuevo con cloroformo (5 cc), las capas orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua (25 cc) y las capas orgánicas se concentraron al vacío a un sólido amarillo crudo. El sólido se puso a reflujo en isopropanol (15 cc) y se tituló mientras estaba a reflujo durante media hora. Por enfriamiento, se formó un pre-

cipitado amarillo-blanco y se separó mediante filtración por succión. El peso secado al aire del precipitado fue de 90 mg. Esto es una impureza. El licor madre se evaporó al vacío a un aceite amarillo-café, el cual se recuperó en isopropanol (5 cc.) y se puso a reflujo. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C. y se sembró con una cantidad pequeña de algo de la impureza mencionada con anterioridad. Se formó una suspensión espesa y se granuló durante media hora. La suspensión se filtró después, se lavó con isopropanol frío y se secó al aire para producir el compuesto del título (92 mg; lrendimiento 14.7%).

La resonancia magnética nuclear en $DCCl_3$ fue la siguiente:

Multipletes aromáticos:	1.7 - 3.2 (8H)
Heptete:	5.4-6.0 (1H)
Singlete:	7.0 (3H)
Doblete:	8.6-8.7 (6H)

EJEMPLO XI

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

Se agitó durante 0.5 horas a 18-20°C., una mezcla de 1.0 g. de 3-carboxamida de N-(2-piridil)-4-isopropoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina (2.68 mmoles) del ejemplo X en 50 ml. de HBr al 32% en ácido acético, después se calentó a 80°C, y se mantuvo ahí durante 10 minutos. La solución se

enfrió a 18-20°C., y el precipitado resultante se filtró. Los sólidos se suspendieron en solución saturada de bicarbonato de sodio durante 20 minutos a de 18 a 20°C., se filtraron, se secaron y se recristalizaron en N,N-dimetilacetamida-metanol. Se obtuvieron 0.321 g., 36% de rendimiento, p.f. 199-202°C.

La muestra mostró ser idéntica a una muestra auténtica del compuesto del título y los valores R_f de la cromatografía en capa delgada, con idéntico espectro infrarrojo (disco de KBr) y mediante la no disminución en el punto de fusión cuando se mezcló con el compuesto auténtico del título.

EJEMPLO XII

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

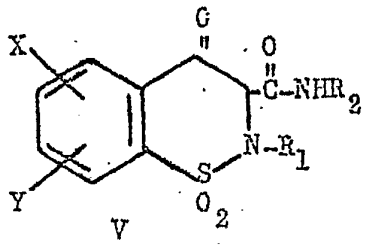
En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, bajo nitrógeno, se colocó 1,1-dióxido de cloruro de ácido 3,4-dihidro-4-(N-pirrolidil)-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (2.5 g; 0.007 moles) [Journal of Medicinal Chemistry, 16, 44 (1973)] en tetrahidrofurano seco/benceno 4:1 (40 ml.). Esto se agregó en porciones, durante un periodo de diez minutos, 2-aminopiridina (0.962 g; 0.0098 moles) disuelta en tetrahidrofurano seco (11.7 ml.) y trietilamina (1.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se puso a reflujo durante aproximadamente veinticuatro horas. La mezcla se enfrió y se extrajo dos veces con cloruro

de metileno. Los extractos combinados fueron extraidos dos veces con NaOH acuoso al 4% y las capas acuosas combinadas se acidificaron a un pH de aproximadamente 4 con HCl 6 normal. El extracto acidificado se extrajo después dos veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar origen a la 3-carboxamida de 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-4-(oxo-2-metil-2H-1,2-benzotiazina como un sólido color canela (0.580 g; rendimiento de 25%). El producto crudo se recristalizó en una cantidad mínima de xileno en ebullición (p.f. 187-193) M^+=331 (calculado 331).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 15 de Octubre de 1.974, bajo el número 514570 (parcial), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

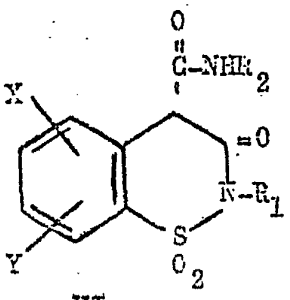
- REIVINDICACIONES -

1.- Un procedimiento para preparar una carboxamida de un dióxido de oxobenzotiazina seleccionada del grupo - que consiste de:



V

y

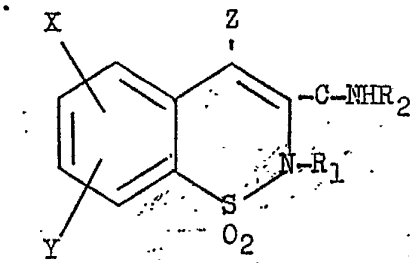


VI

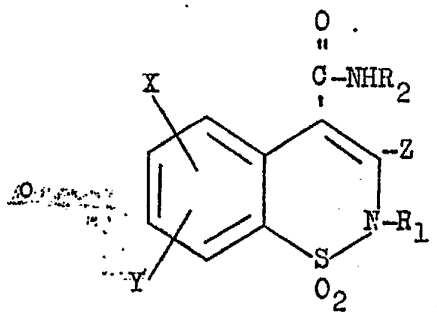
en donde X y Y se seleccionan cada uno del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo y - alquilo y alcoxi, teniendo cada uno hasta cinco átomos de carbono;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene hasta 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;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene hasta ocho átomos de carbono, alquenilo que tiene hasta seis átomos de carbono, cicloalquilo que tiene hasta ocho átomos de carbono, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquilo, fenilo, nitrofenilo, naftilo, 2-piridilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-nitro-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-2-pirazolin-5-ona-3-ilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-fenil-2- tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 4,5dimetil-2-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 2-banzotiazolilo, 6-metil-2-benzotiazolilo, 4-cloro-2-benzotiazolilo, 6-bromo-2-benzotiazolilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 5-fenil-1,2,4-triazolilo, 7-indazolilo y fenilo mono- y di-substituido, en donde cada substituyente es halógeno, hidroxi, alcoxi y ticalcoxi que tiene hasta tres átomos de carbono, alquilo que tiene hasta cuatro átomos de carbono, trifluorometilo, acetilo, metilsulfinilo y metilsulfonilo; dicho procedimiento se caracteriza por poner en contacto un compuesto de la estructura:



VII



VIII

en donde Z se selecciona del grupo que consiste de N-pirrolidilo, N-piperidilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo y -OR; R se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en la porción alquilo, arilo, heterociclico, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-R_3$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHR_3$, tetrahidropiranilo, N-piperidilo, N-piperazinilo, N-morfolinilo, N-pirrolidilo, N-ftalimidilo, N-succinimidilo, N-sacarilo y furufurilo, y R_3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo inferior, fenilalquilo de siete a nueve átomos de carbono, arilo, y heterociclico; y R_1 y R_2 son según se definió anteriormente; con ácido mineral en un solvente inerte a la reacción, a una temperatura entre aproximadamente 0 y 100ºC. hasta que la reacción es substancialmente completa.

2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que R_2 es tiazolilo o 2-piridilo.

3ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado por el hecho de que Z es -OR, dicho ácido mine-

ral es ácido bromhídrico, a una concentración de aproximadamente 20 a aproximadamente 40% en peso y dicho solvente inerte a la reaccion es ácido acético.

4ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que el contacto se efectúa entre aproximadamente 50 y 90ºC.

5ª.- El procedimiento de las reivindicaciones 1ª, 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto de la fórmula VII u VIII es una enamina y el ácido mineral es un ácido acuoso, diluído.

6ª.- El procedimiento de la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que dicho ácido mineral es ácido bromhídrico.

7ª.- El procedimiento de la reivindicación 5ª ó 6ª, caracterizado por el hecho de que el contacto se efectúa entre aproximadamente 0 y 50ºC.

8ª.- Un procedimiento para preparar una carboxamida de un dióxido de oxobenzotiazina.

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

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

Madrid, 19 FEB. 1976

P.A.

Fernando de Elzaburu

Por Poder.