



PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 21	NUMERO 459.601	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 8-6-77	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 694.572 (parcial)	10-6-76	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,1-DIOXIDO DE 3,4-DIHI-DRO-2-METIL-4-CXC-2H-1,2-BENZOTIAZIN-3-CARBOXAMIDAS".
--

71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC.	(2 39192 CASE 5764)
-----------------------------------	------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.
---

72 INVENTOR (ES) Philip Dietrich Hammen:
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE DON FERNANDC DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 66.085)
--	--------------

Esta invención se relaciona con un procedimiento para producir 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico, un intermedio valioso para la síntesis de agentes antiinflamatorios no esteroideos. Más particularmente, se relaciona con la preparación del compuesto del ácido carboxílico mediante hidrólisis de base de los ésteres de alquilo o arilo del 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y con el uso del ácido para la producción de agentes antiinflamatorios, 1,1-dióxido de N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida y 1,1-dióxido de N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida.

La inestabilidad de los ácidos beta-ceto carboxílicos que se demuestra mediante su tendencia a experimentar descarboxilación, es bien conocida para aquellas personas expertas en el ramo. La Patente Norteamericana Número 3,892,740, expedido el 1 de julio de 1975 y J.Heterocyclic Chem. 13, 333 (1976) dan a conocer que los 1,1-dióxidos del

ácido 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico, se han preparado mediante hidrólisis del éster correspondiente, pero se descarboxilan rápidamente una vez que se han formado. La inestabilidad observada se suscita de su estructura de beta-ceto.

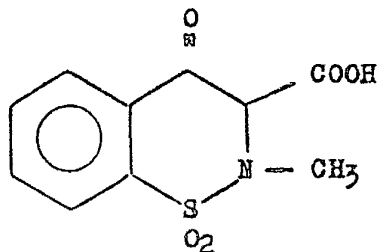
La preparación de los 1,1-dióxidos de N-sustituida-3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, útiles como agentes antiinflamatorios, se describe en las patentes norteamericanas Números 3,591,584; 3,891,637 y 3,892,740, expedidas el 6 de julio de 1971; el 24 de junio de 1975 y el 1 de julio de 1975, respectivamente.

La primera patente da a conocer dos vías para la síntesis de los 1,1-dióxidos de N-sustituida-benzotiazin-carboxamida: (a) la reacción del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazina apropiado con un isocianato orgánico; y (b) la amonólisis de un éster del 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico con amoníaco o una amina apropiada. La segunda patente describe la preparación de estos compuestos en donde el N-sustituyente es un residuo heterocíclico, mediante una reacción de transeamidación. La tercer patente da a conocer la preparación de los derivados de carboxamida, poniendo en contacto un 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-4-alcoxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico con un activador de copulación (diciclohexilcarbodiimida,  $\text{POCl}_3$ , N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-di-

hidroquinolina), seguido por poner en contacto la carboxamida con un ácido mineral para convertir el grupo 4-alcoxi en 4-oxo.

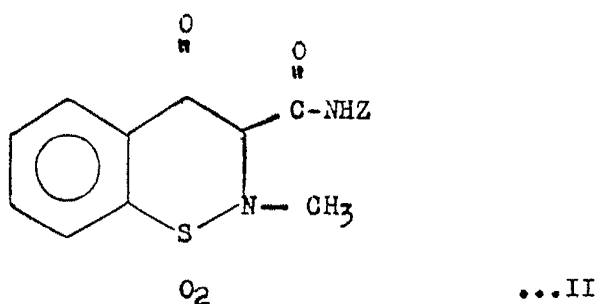
En cada caso, la vía sintética específica empleada, evitó cuidadosamente la formación de un 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico, aún como un intermedio transitorio, a fin de restringir la inestabilidad de la función beta-ceto de estos ácidos, dada a conocer hasta ahora. Esta inestabilidad de estos ácidos, dada a conocer, está de acuerdo con la tendencia bien conocida de los ácidos de beta-ceto de experimentar la descarboxilación.

Se ha descubierto ahora, de manera inesperada y sorprendente, que el 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (Fórmula I) se puede preparar y se aísla como un compuesto cristalino, que es estable a temperaturas ambiente, mediante hidrólisis de un éster del mismo, en presencia de una fuente de ión de hidróxido, seguido por acidificación de la mezcla de reacción hasta un pH menor de 6.0.



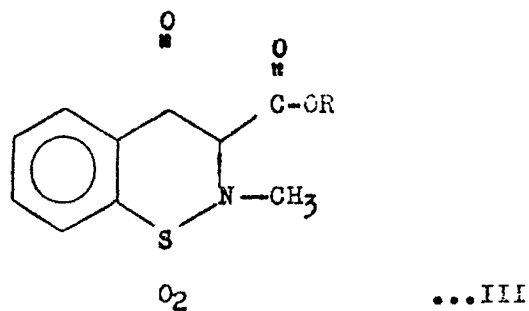
...I

El ácido producido de esta manera es un intermedio valioso para la preparación de agentes antiinflamatorios no esteroidales, tales como aquellos que tienen la Fórmula II, mediante acilación de la amina apropiada.



En la Fórmula II, Z se selecciona del grupo que consiste de 2-piridilo y 2-tiazolilo.

El procedimiento de esta invención para producir 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico consiste de la hidrólisis, en presencia de una fuente de ión de hidróxido, de un compuesto que tiene la Fórmula III



en donde R se selecciona del grupo que consiste de alquilo que tiene de uno a doce átomos de carbono y fenilalquilo que tiene hasta tres átomos de carbono en el residuo de alquilo, seguido por acidificación de la mezcla de reacción para proporcionar el compuesto de la Fórmula I.

Los compuestos que tienen las estructuras I, II y III existen como mezclas de tautómeros de ceto y enol, como se da a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,892,740. Las fórmulas I, II y III ilustran los tautómeros de ceto. Se pretende abarcar ambos tautómeros de los compuestos descritos en la presente, dentro del alcance de esta invención. Por razones de conveniencia, se ilustran solamente las formas ceto.

Los ésteres del 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Norteamericana Número 3,591,584. Los ésteres de alquilo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono y especialmente los ésteres de metilo y etilo se prefieren como reactivos en el procedimiento de hidrólisis, debido a su facilidad de preparación.

La hidrólisis de los ésteres de la Fórmula III se logra en presencia de iones de hidróxido usando una fuente de hidróxidos de metal de ión de hidróxido, tales como los hidróxidos de metal alcalino y los hidróxidos de metal alcalinotérreo. La hidrólisis puede llevarse a cabo en sistemas

solventes acuosos o no acuosos. Cuando se llevan a cabo en un sistema solvente acuoso, la hidrólisis se lleva a cabo a temperaturas desde 20° C. hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción. De los hidróxidos de metal, los hidróxidos de metal alcalino desde luego se prefieren debido a su mayor solubilidad en agua con relación a aquella del hidróxido de metal alcalinotérreo. Los hidróxidos de metal alcalino preferidos son los hidróxidos de sodio y de potasio, debido a su disponibilidad y, en relación con la producción a gran escala, su mayor economía en relación con los otros hidróxidos de metal alcalino.

Los hidróxidos de metal alcalinotérreo preferidos son los hidróxidos de calcio y magnesio debido a su costo y disponibilidad con relación a aquellos de los otros hidróxidos de metal alcalinotérreo.

Además de los hidróxidos de metal, pueden usarse como fuentes de ión de hidróxidos, otros hidróxidos de amonio cuaternario, tales como hidróxidos de tetraalquilamonio, hidróxidos de trialquibencilamonio e hidróxidos de dialquildibencilamonio, en donde los grupos alquilo tienen de uno a doce átomos de carbono. Son representativos de estas bases, el hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de dimetildibencilamonio y el hidróxido de trimetilbencilamonio.

La relación molar del hidróxido de metal al reactivo de éster no es crítica, pero puede variar desde aproximada-

mente 1:1 a aproximadamente 10:1. En la práctica, las relaciones molares de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1 se ha encontrado que son efectivas para lograr un régimen y rendimiento de hidrólisis satisfactorios.

Cuando se lleva a cabo en un sistema solvente no acuoso, los mismos hidróxidos de metal que aquellos enumerados en lo que antecede, pueden servir como fuentes del ión de hidróxido. A fin de lograr una reacción eficiente, se puede usar el efecto de solubilización proporcionado mediante la presencia de un éter de corona; es decir, un éter macrocíclico en el hidróxido de metal en solventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno. Son representativos de éteres de corona útiles en este procedimiento: 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6, ciclohexil-18-corona-6, dicitclohexil-18-corona-6 y ciclohexil-15-corona-5. Las fuentes de ión de hidróxido preferidas para usarse en sistemas solventes no acuosos son los hidróxidos de metal alcalino debido a la tendencia relativamente pronunciada de los éteres de corona a formar complejo con el catión de metal alcalino, su facilidad de solubilización y la reactividad mejorada o acentuada en presencia de los éteres de corona. Los hidróxidos de metal alcalino preferidos son los hidróxidos de potasio y sodio.

Este método, la hidrólisis en un sistema no acuoso con la ayuda de un éter de corona, es el método de hidrólisis preferido, puesto que proporciona rendimientos considerables

del 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico deseado.

Por lo general, cuando se usan los éteres de corona, la relación molar del hidróxido de metal alcalino o el hidróxido de metal alcalinotérreo al éter de corona y el reactivo de éster pueden variar de aproximadamente 1:0.1:1 a aproximadamente 100:1:10. En la práctica, se usa un exceso del hidróxido de metal puesto que tiende a reducir al mínimo el tiempo de reacción y proporciona una hidrólisis más completa del éster que las cantidades menores de hidróxido de metal. Pueden usarse, desde luego, mayores proporciones de éter de corona. La reacción se lleva a cabo normalmente más o menos a la temperatura de reflujo del solvente usado. Por lo general, se usan temperaturas que varían desde aproximadamente 80° C. a aproximadamente 150° C., dependiendo, desde luego, del solvente (v. gr. benceno, tolueno, xileno).

Los complejos de éter de corona y metal alcalino pueden preformarse o pueden formarse in situ. Para facilidad de funcionamiento, por lo general es ventajoso formar los complejos in situ y usar un exceso de hidróxido de metal alcalino a fin de acelerar la reacción. Los complejos preformados se preparan haciendo reaccionar la base apropiada, v. gr., hidróxido de potasio y el éter de corona apropiado en metanol o benceno. El metanol o benceno pueden luego removerse y se añade al residuo tolueno o benceno.

El producto de la hidrólisis se recupera ajustando el pH de la solución acuosa del producto de hidrólisis hasta un pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 6.0. Los ácidos minerales y especialmente el ácido clorhídrico, se usan por lo general debido a razones de economía. Desde luego, cuando la hidrólisis se lleva a cabo en un sistema solvente no acuoso, el producto de hidrólisis sólido se separa mediante un método apropiado (filtración, centrifugación) del sistema solvente y luego se absorbe en agua antes de ajustar el pH. La escala de pH preferida es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4; la escala especialmente preferida es de un pH de aproximadamente 2 a un pH de 3.

Como se ha manifestado anteriormente, el 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico es un intermedio valioso para la preparación de 1,1-dióxidos de N-(2-piridil)- y N-(2-tiazolil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, ambos de los cuales son agentes antiinflamatorios eficientes. Estos compuestos se preparan acilando la amina apropiada, ( $R_2NH_2$ ); es decir, 2-aminopiridina ó 2-aminotiazol, con un derivado funcional reactivo del grupo carboxi del 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico. Los derivados funcionales reactivos apropiados del reactivo del ácido son el cloruro de ácido, el bromuro de ácido, la azida de ácido, los ésteres activos

ó tio-ésteres con N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida, un fenol o tiofenol, los intermedios reactivos formados con varios agentes de "copulación" de deshidratación tales como N,N'-carbonyldiimidazol, N,N'-carbonylditriazol, N-etoxicarbonyl-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, un alcoxiacetileno o hexahalociclotrifosfatriazinas y los anhídridos mezclados con los ácidos alcoxicarbónicos (especialmente con aquellos que tienen de uno a cuatro átomos de carbono en los grupos alcoxi) o el ácido benziloxycarbónico.

Los agentes de acilación preferidos son el cloruro de ácido y los anhídridos mezclados, debido a su facilidad de preparación.

La acilación se lleva a cabo en sistemas solventes acuosos o no acuosos. En los sistemas acuosos, la reacción por lo general se lleva a cabo a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 y una temperatura de aproximadamente 0° C. a aproximadamente 50° C. Puede también llevarse a cabo, cuando se usa el cloruro de ácido, en emulsiones de agua inestables y un solvente orgánico inmiscible en agua, tal como cetona de metilisobutilo y acetatos de alquilo inferior a través de una escala de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. Cuando se usa una carbodiimida en un sistema acuoso, el pH se ajusta deseablemente hasta la escala de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 y de preferencia de aproximadamente 6 a 7. En un procedimiento típico, el reactivo de

ácido y la carbodimida se mezclan en proporciones equimolares en un solvente apropiado (tetrahidrofurano, dioxano) y una solución de agua y un solvente orgánico miscible en agua (agua más dioxano o tetrahidrofurano) que contiene la amina se añade luego a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante varias horas hasta que se completa la reacción. Se usan generalmente temperaturas de aproximadamente  $-5^{\circ}$  C. a  $30^{\circ}$  C. En la mayoría de los casos, se usa un exceso hasta de aproximadamente 10 por ciento del agente de condensación. El producto de la acilación se recupera mediante métodos conocidos en el ramo.

Cuando el cloruro de ácido se usa como el agente de acilación, se usa un aceptor de ácido, deseablemente una base orgánica tal como trietilemina, piridina, N-metilanilina o un exceso del reactivo de amina ( $R_2NH_2$ ) o una base inorgánica, tal como carbonato o bicarbonato de sodio.

#### EJEMPLO 1

#### 1,1-Dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (Hidrólisis en un Medio Acuoso)

Se añade 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxilato de metilo (50 gramos) a una solución de hidróxido de sodio (160 gramos) en agua (500 mi-

lilitros) a temperatura de 70° C. La suspensión espesa color amarillo limón resultante se calienta luego a temperatura de 90° a 95° C. durante 45 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente en un baño de hielo-agua. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a un valor de 1 a 1.5 mediante la adición gradual de ácido clorhídrico concentrado (350 mililitros). Se añaden trocitos de hielo, tal y como se necesario para mantener la temperatura a menos de 35° C. El producto del ácido se precipita y se granula agitándose a temperatura de 10° a 15° C. durante 15 minutos. Se recupera mediante filtración por succión, se lava con agua (100 mililitros) y se vuelve a formar en una suspensión espesa, con agua (250 mililitros) durante media hora para remover el exceso del ácido clorhídrico. Se filtra de nuevo con succión y se lava con agua (100 mililitros). Se disuelven veinticinco gramos de la torta del filtro húmeda (el total de la torta del filtro húmeda es 25.5 gramos) en metanol caliente (150 mililitros), la solución se filtra y se añade agua (50 mililitros) al producto filtrado. La adición de cristales ocasiona la precipitación inmediata del producto. La suspensión espesa se granula agitándose a temperatura de aproximadamente 10° C. durante media hora. El producto cristalino blanco se separa mediante filtración, se lava con agua y se seca al aire. Rendimiento = 13.2 gramos, de temperatura de fusión de 144° a 146° C.

La evaporación del producto filtrado hasta la mitad de su volumen proporciona un producto adicional (3.2 gramos). Se recupera una tercera cosecha mediante repetición de este procedimiento (2.6 gramos).

rendimiento total = 16.4 gramos (34.6 por ciento)

EM (mol. 1ón) = 255.

IR (KBr): 3535  $\text{cm}^{-1}$  (OH enólico), 2900 - 2000  $\text{cm}^{-1}$  (OH ácido), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1340, 1170  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

La repetición de este procedimiento, pero usando hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio o hidróxido de bario como la base, proporciona resultados semejantes.

#### EJEMPLO 2

#### 1,1-Dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico

#### Hidrólisis en un Medio No acuoso (Método de Éter de Corona)

A una mezcla mecánicamente agitada de hidróxido de potasio (2.8 gramos), 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxilato de metilo (6.73 gramos) y benceno (100 mililitros), se añade una solución del éter de diciohexil-18-corona-6 (0.93 gramos) en benceno (10 mililitros) a través de un período de un minuto. La mezcla de

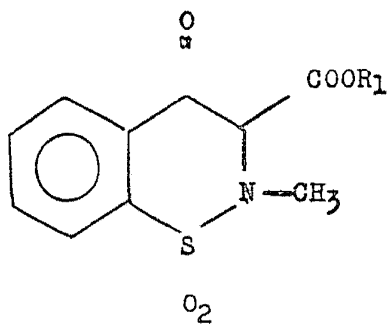
reacción se calienta luego a temperatura de reflujo durante dos horas. Se agrega luego hidróxido de potasio (2.8 gramos) adicional y el reflujo se continúa durante un total de 50 horas. La suspensión espesa de color amarillo-pardo se filtra mientras que está caliente y la torta del filtro se lava con benceno (50 mililitros) y se seca. Luego de esto se disuelve en agua (100 mililitros) y la solución se ajusta a un pH de 1.0 con ácido clorhídrico mientras que la temperatura se mantiene a aproximadamente 15° C. El producto precipitado resultante se granula durante media hora, se filtra, se lava con agua y se seca (4.4 gramos del producto crudo).

El producto crudo se disuelve en metanol caliente (49 mililitros), la solución se filtra y luego se diluye mediante la adición lenta de agua (63 mililitros). El producto precipitado que se forma se granula durante media hora a temperatura de 10° a 15° C. y luego se filtra, se lava con agua (2 veces 10 mililitros) y se seca al aire. Rendimiento de 3.5 gramos, 61.9 por ciento. Temperatura de Fusión, 134° a 141° C.

La repetición de este procedimiento, pero usando 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6, ciclohexil-18-corona-6, ciclohexil-15-corona-5 e hidróxidos de sodio o de potasio; hidróxido de litio y dibenzo-14-corona-4; hidróxidos de bario o estroncio y binaftil-20-corona-6, o hidróxido de calcio y dibenzo-30-corona-10, proporciona el ácido.

EJEMPLO 3

Seguendo los procedimientos de los Ejemplos 1 ó 2, los ésteres que se tabulan a continuación se hidrolizan en el 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico.



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>Método del Ejemplo</u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2
n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1
n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2
n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	1
n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2

EJEMPLO 4

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

Un matraz de fondo redonde, de tres cuellos de capacidad de 25 mililitros equipado con agitador magnético, condensador de reflujo y tapones de vidrio se cargó con cloruro de tionilo (1.82 mililitros), éter de isopropilo (12.8 mililitros) y 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (1.28 gramos). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó durante cinco horas y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se absorbió en N,N-dimetilformamida (10 mililitros) y la solución resultante se usó directamente en el siguiente paso.

A la solución de N,N-dimetilformamida del cloruro de ácido formado en lo que antecede, se añade, con agitación, 2-aminopiridina (1.03 gramos). Ocurre una reacción exotérmica con el desarrollo de un color rojo que cambia a un color de anaranjado a amarillo dentro de un período de aproximadamente cinco minutos. La mezcla de reacción se agita durante la noche y luego se diluye mediante la adición lenta de agua (40 mililitros). El producto precipitado resultante se granula durante media hora y luego se filtra, se lava con

agua y se seca al aire (1.3 gramos, 79 por ciento). Temperatura de Fusión de 160° a 175° C. Se purifica mediante disolución en N,N-dimetilacetamida (1 mililitro por 0.1 gramo) a temperatura de 50° a 60° C. y precipitación de la misma mediante la adición de un volumen de metanol cinco veces mayor y enfriamiento. Rendimiento del producto puro = 30 por ciento; Temperatura de Fusión: 198° a 200° C. La identidad del compuesto se confirma mediante espectrometría infrarroja y de masa.

Se logra un resultado semejante mediante la sustitución de bromuro de tionilo por cloruro de tionilo.

#### EJEMPLO 5

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

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 usando 510 miligramos de 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico, 1.45 mililitros de cloruro, 10.0 mililitros de éter de isopropilo y 2.0 mililitros de N,N-dimetilformamida para preparar el cloruro de ácido del 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico.

El cloruro de ácido luego se hizo reaccionar con

2-aminotiazol (400 miligramos), de conformidad con el procedimiento de acilación del "ejemplo 4, para proporcionar 532 miligramos (79 por ciento, crudo) del compuesto del encabezado.

Se purifica mediante disolución en N,N-dimetilacetamida (3 mililitros) a temperatura de 60° C., filtración de la solución seguida por la dilución del producto filtrado con metanol (15 mililitros) para preparar el producto. Rendimiento = 208 miligramos (33 por ciento). Temperatura de Fusión: 234° a 240° C. La repetición de este tratamiento proporciona el producto puro.

La identidad del producto se confirmó mediante espectrometría infrarroja y de masa.

#### EJEMPLO 6

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

A una solución de 1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (127 miligramos) y 2-aminopiridina (52 miligramos) en tetrahydrofurano (5 mililitros) se añade, con agitación, una solución de N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (148 miligramos) en tetrahydrofurano (1 mililitro). La mezcla se agita a tem-

peratura ambiente (23° a 25° C.) durante cuatro horas y luego se concentra bajo presión reducida en un aceite. La cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice en el sistema -- benceno:ácido acético (95:5) y la visualización de la placa bajo una lámpara de 366 milimicrones demostraron, mediante comparación con una muestra auténtica, que está presente el compuesto del encabezado.

La repetición de este procedimiento, pero usando N,N'-diciclohexilcarbodiimida; N,N'-carbonil-s-triazina; N,N-carbonildimidazol; etoxiacetileno; p-tolilamina de difenilceteno; N-hidroxisuccinimida; N-hidroxitftalimida o N-hidroxi piperidina, como agentes de copulación en vez de N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, logra resultados semejantes.

1

REIVINDICACIONES

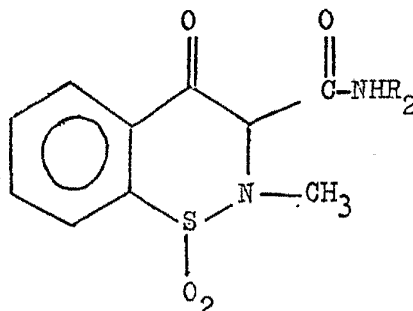
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamidas de la fórmula:

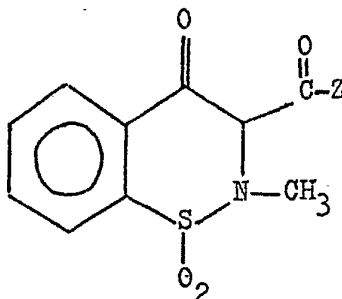
15



20

en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de 2-piridilo y 2-tiazolilo, caracterizado por copular cuando menos proporciones esencialmente equimolares de una amina que tiene la fórmula  $R_2NH_2$  y un compuesto que tiene la fórmula:

25



30

en donde Z es un derivado funcional reactivo del reactivo de ácido correspondiente preparado de conformidad con lo

1 reivindicado en la cláusula 1, la Z de preferencia es cloro, bromo u oX en donde X se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, benciloxicarboniloxi y alcoxicarboniloxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

5 2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que OX es hidroxilo y la reacción de copulación se lleva a cabo en presencia de cuando menos una proporción equivalente de un agente de copulación de deshidratación.

10 3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que el agente de copulación se selecciona del grupo que consiste de N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, N,N-carbonildiimidazol, N,N'-dicilohexilcarbodiimida, N,N'-carbonil-s-triazina, 15 etoxiacetileno, N-hidroxiftalimida, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxipiperidina y p-tolilamina de difenilceteno.

20 4ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que el agente de copulación de deshidratación es N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina.

5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que OX es alcoxicarboniloxi.

25 6ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que Z es cloro y la copulación se lleva a cabo en presencia de un aceptor de ácido.

30 7ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6ª, caracterizado por el hecho de que el aceptor de ácido es 2-aminopiridina o 2-aminotiazolina.

1

8ª.- Procedimiento para la preparación de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamidas.

5

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

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

Madrid, 06.05.1977  
P.A.

10

Fernando de ~~Alzola~~  
Por Poder.

15

20

25

30

28097

VAL