

20 JUL. 1978

ES

(11) NUMERO	466,555
(22) FECHA DE PRESENTACION	25. ABR. 1978 9-2-78

AI



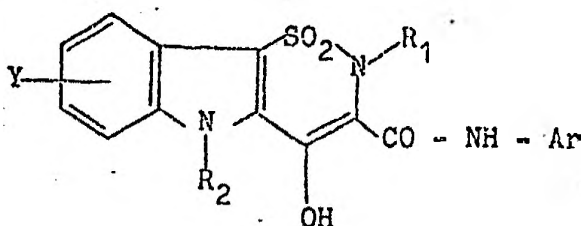
ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:		
(21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS
P 27 C4 485.5	3-2-77	Rep. Federal Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2,5-DIHI-DRO-1,2-TIAZINO/5,6-b/INDOL-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/705)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Günter Trummlitz, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Haarmann y Dr. Günther Engelhardt.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.798)		

La invención se refiere a nuevos 2,5-dihidro-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas, a un procedimiento para su preparación, y a medicamentos que contienen estas sustancias.

En la fórmula general I anterior:

15 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

R_2 significa un grupo metilo o etilo,

Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metoxi, metilo, etilo o trifluorometilo, y

20 Ar un radical 2-tiazolilo, el cual puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, un radical 5,6-dihidro-4H-ciclopentatazazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo o 2-benzotiazolilo, un radical 3-isotiazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo, un radical 2-piridilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo

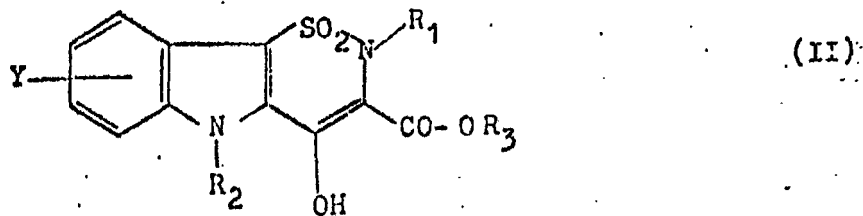
25 o hidroxilo, un radical 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidinilo o pirazinilo, un radical 2-benzimidazolilo, un radical 2-oxazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo, un radical 2-benzoxazolilo o un radical fenilo, el cual

30 puede estar sustituido, eventualmente, con un átomo de flúor

cloro o bromo, o con un grupo metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi.

Los 2,5-dihidro-1,2-tiazino [5,6-b] indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I poseen propiedades antiflogísticas y/o ejercen un intenso efecto inhibitor sobre la aglomeración de las plaquetas de la sangre.

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse por reacción de ésteres de ácidos 2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino [5,6-b] indol-3-carboxílico-1,1-dióxidos de la fórmula general II,



en la que R_3 significa un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aralcoholo con 7 a 10 átomos de carbono, o un radical fenilo, y en la que R_1 , R_2 e Y se definen como antes se menciona, con una amina aromática de la fórmula general III,



en la que Ar tiene los significados arriba indicados.

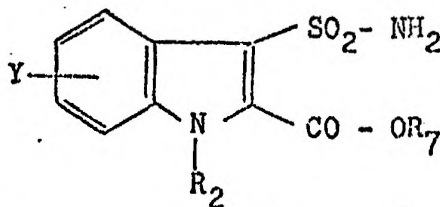
La reacción de los ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general II con las aminas aromáticas de la fórmula general III se efectúa en disolventes orgánicos in-

diferentes, adecuados, por ejemplo en hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, orto-diclorobenceno o tetrahidronaftaleno, en dimetilformamida, dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo, en éteres, tales como dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter o difeniléter o, también, directamente en amina en exceso. Se trabaja a una temperatura de 60 a 200°C. Preferentemente, se efectúa la reacción en tolueno o xileno a la temperatura de ebullición, y el alcohol que se forma en la reacción, se elimina por destilación azeotrópica o por calentamiento a reflujo, por ejemplo empleando un extractor de Soxhlet cargado con tamiz molecular. El producto se separa directamente por cristalización desde la mezcla de reacción o se obtiene mediante evaporación del disolvente, o se precipita por adición de agua, empleando un disolvente miscible con agua. Si en la reacción se emplea 2-aminotiazol como componente amínico, para evitar la descomposición de esta amina, la reacción se realiza preferentemente en presencia de cantidades catalíticas de un éster trialcohílico de ácido bórico, tal como éster tri-n-butílico de ácido bórico, de cantidades catalíticas de trifenilfosfina, o de una mezcla de cantidades catalíticas de un éster trialcohílico de ácido bórico y trifenilfosfina, y/o en una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de la fórmula general I pueden, en caso deseado, según métodos en sí conocidos, transformarse en sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas. Como bases entran en consideración, por ejemplo: alcoholatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-térreos, hi-

dróxidos de trialcchilamonio, alcoholaminas.

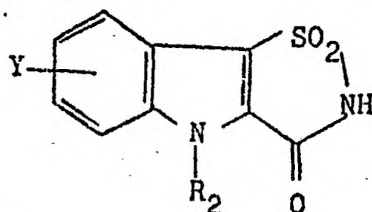
Los ésteres de la fórmula general II, que sirven como compuestos de partida, se obtienen, por ejemplo, partiendo de los ésteres alcohólicos de ácidos 3-sulfamoil-indol-2-carboxílicos de la fórmula general,



(IV)

en la que R_2 e Y tienen los significados definidos arriba, y en la que R_7 significa un radical alcoholilo, tales como metilo o etilo.

Los ésteres de la fórmula general IV se hacen reaccionar con una solución alcohólica de alcoholato de metal alcalino y se obtienen 2^H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4^H)-ona-1,1-dióxidos, de la fórmula general,



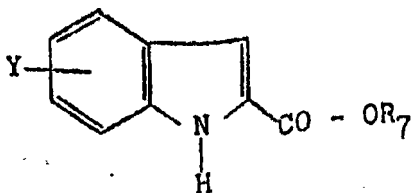
(V)

en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al principio, en forma de sus sales de metales alcalinos. Estas se hacen reaccionar con un éster de ácido halogenoacético, a una temperatura de 100 a 150°C, para formar los ésteres de

ácidos 3,4-dihidro-3-oxo-2^H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxidos, los cuales se someten a una reacción de transposición catalizada por bases, por tratamiento con 2 a 3 equivalentes de alcoholato de metal alcalino y subsiguiente calentamiento. Después de acidificar se obtienen los ésteres de ácidos 2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino-5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxidos de la fórmula general II, en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general II, en la que R₁ significa un grupo metilo o etilo, se obtienen a partir de aquél por alcoholación con halogenuros de metilo o de etilo, en un disolvente alcohólico o alcohólico-acuoso, empleando un equivalente de hidróxido alcalino o en un disolvente aprótico, como hexametil-triamida de ácido fosfórico, empleando un equivalente de hidruro de metal alcalino.

Los compuestos de la fórmula general IV, en la que R₂ y R₇ significan un grupo metilo e Y un átomo de hidrógeno, pueden prepararse según J. Szmuszkovicz [J. Org. Chem. 29, 178 (1964)]. De manera análoga se obtienen los compuestos restantes de la fórmula general IV, partiendo de los ésteres metílicos o ésteres etílicos de ácidos indol-2-carboxílicos, conocidos por la bibliografía, de la fórmula general,



(VI)

en la que h_7 e Y tienen los significados definidos arriba, mediante alcoholación en N con un halogenuro de metilo o de etilo, en un disolvente aprótico polar, como hexametil-triamida de ácido fosfórico, empleando un equivalente de hidru-
5 ro de metal alcalino, reacción subsiguiente con cloruro de tionilo, y aminólisis en una mezcla de éter y amoníaco líquido y subsiguiente oxidación con permanganato potásico en acetona acuosa. Como productos secundarios se forman, en esta oxidación, 2 H -isotiazolo [4,5-b]indol-3(4 H)-ona-1,1-dióxidos de la fórmula general V, que de manera análoga a la
10 de los ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general IV, se pueden transformar en los ésteres de ácido 3,4-dihidro-3-oxo-2 H -isotiazolo [4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxidos, por tratamiento con solución alcohólica de alcoholato de metal alcalino y subsiguiente calentamiento con ésteres de ácidos halogenoacéticos.

Como se ha mencionado al principio, los 2,5-dihidro-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I y sus sales no tóxicas y fisiológicamente compatibles, con bases inorgánicas y orgánicas, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen actividad
20 antiflogística y/o inhiben la aglomeración de las plaquetas de la sangre. Los compuestos son adecuados, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades reumáticas y como anti-trombóticos.

Las propiedades farmacológicas de las sustancias de la fórmula general I se determinaron con ayuda de ensayos farmacológicos normalizados.

Por ejemplo, las sustancias
30 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi- N -(2-tiazolil)-1,2-

-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = A

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = B

5 2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = C

10 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(6-metil-2-piridil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = D

8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = E

15 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-(2-piridil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = F

en comparación con ácido acetilsalicílico = G

se investigaron en cuanto a su efecto inhibitor frente a la aglomeración de las plaquetas de la sangre inducida por colágeno, y se comprobaron además, algunos de estos compuestos en cuanto a su toxicidad aguda.

20

a) Ensayo de BORN, aglomeración inducida por colágeno.

25

La aglomeración de trombocitos se determinó según el método de BORN y CROSS (J. Physiol. 170, 397 [1964] en plasma rico en plaquetas, de individuos de ensayo sanos. La disminución de la densidad óptica de suspensiones de plaquetas después de adición de colágeno, se mide fotométricamente y se registra. La velocidad de aglomeración se deduce del ángulo de inclinación de la curva de densidades. El

30

07048

punto de la curva en el que se presenta la mayor transparencia, sirve para calcular la "densidad óptica". La cantidad de colágeno se escoge de tal modo que resulte una curva de control que transcurra de manera irreversible.

5

Las cifras indicadas se refieren a la "densidad óptica" y significan la variación porcentual de la transparencia (= % de la disminución de la aglomeración) bajo influencia de la sustancia, en comparación con el testigo.

10

Se utilizó el colágeno usual en el comercio, de la firma Hormon-Chemie, München.

La siguiente tabla (1) contiene los resultados determinados según este ensayo.

Tabla 1

Sustancia	Concentración (μ oles/litro)	Ensayo BOHN (= % de la disminución de la aglomeración)
A	2×10^{-5}	96 %
	2×10^{-6}	81 %
B	2×10^{-5}	100 %
	2×10^{-6}	97 %
	2×10^{-7}	42 %
C	2×10^{-5}	89 %
	2×10^{-6}	82 %
D	5×10^{-5}	86 %

(continúa)

Tabla 1 (continuación)

Sustancia	Concentración (moles/litro)	Ensayo Buit (= % de la disminución de la aglomeración)
	5×10^{-6}	60 %
E	1×10^{-4}	100 %
	1×10^{-5}	86 %
	1×10^{-6}	27 %
F	1×10^{-4}	85 %
	1×10^{-5}	43 %
G	3×10^{-5}	45 %
(Sustancia de compara- ción)	1×10^{-5}	13 %

b) Determinación de la toxicidad aguda.

La toxicidad aguda se determinó después de administración por vía oral a ratones machos y hembras. Las sustancias se administraron en forma de suspensión en tilosa.

En la siguiente tabla (2) se indican los animales que murieron en el espacio de 1, 7 y 14 días, después de las dosis indicadas:

Tabla 2

Sustancia	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Animales fallecidos en el tiempo de observación		
			1 día	7 días	14 días
5 A	1 000	10	0	0	0
B	1 000	10	0	0	0
D	1 000	10	0	0	0
E	1 000	10	0	0	0

10

Los resultados de la tabla 1 muestran que la sustancia de comparación G (ácido acetilsalicílico) alcanza una disminución del 50% de la aglomeración sólo al llegarse a una concentración de aproximadamente 4×10^{-5} moles/litro, mientras que las sustancias A, B, C, D y E producen, por el contrario, una disminución del 50% para una concentración inferior en como mínimo 1 potencia de diez a 2 potencias de diez. La sustancia B, por ejemplo, produce una disminución del 50% de la aglomeración para una concentración de aproximadamente 3×10^{-7} moles/litro.

15

20

A esto se agrega, como se desprende de la tabla 2, que las sustancias A, B, D y E no condujeron a la muerte de los animales, ni siquiera con dosificaciones altas. Las sustancias poseen, por lo tanto, una amplitud o un espectro terapéuticos muy favorables.

25

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

Ejemplo 1.

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

30

07048

3,2 g (10 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 1,2 g (12 milimoles) de 2-amintiazol, se calentaron a reflujo, durante 5 horas, en 150 ml de xileno en una atmósfera de nitrógeno. El metanol formado de este modo se separó con un tamiz molecular de 4^Å, que se encontraba en una columna suplemento Soxhlet. Después de enfriamiento y reposo durante la noche, los cristales formados se separaron por filtración y se lavaron con éter : 3,6 g (92% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 260 a 261°C (con descomposición);

$\lambda_{\text{H-NMR}} (\text{CDCl}_3, \text{DMSO})$: $\delta = 8,0 - 7,1$ (m, 6, 6-H a 9-H, 4'-H, 5'-H); 4,17 (s, 3, 5-CH₃); 2,94 (s, 3, 2-CH₃).

C₁₆H₁₄N₄O₄S₂ (390,44)

Calculado : C 49,22 H 3,55 N 14,22 S 16,43

Encontrado: 49,20 3,61 14,35 16,65

Los compuestos de partida se obtienen a través de las siguientes etapas intermedias:

a) Éster metílico de ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo [4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido.

Una solución de 4,6 g (0,2 átomos-gramo) de sodio en 250 ml de metanol absoluto, se añadieron 53,66 g (0,2 moles) de éster metílico de ácido 1-metil-3-sulfamoyl-indol-2-carboxílico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y, después de enfriamiento, se filtró con succión el precipitado, se concentró el filtrado, y el residuo se filtró igualmente con succión. El material sólido (sal sódica de 4-metil-2H-isotiazol [4,5-b]indol-3(4H)-

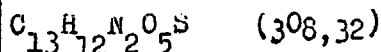
-ona-1,1-dióxido) se lavó varias veces con éter y se secó (51 g). Este producto intermedio se recogió seguidamente en 100 ml de sulfóxido de dimetilo seco, se mezcló con 26 g (0,24 moles) de éster metílico de ácido cloroacético, se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente y se calentó durante 1 hora en un baño de aceite a 130°C. Después del enfriamiento, se introdujo, con agitación, en la mezcla de reacción, una solución de 50 g de acetato sódico en 500 ml de agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hielo/agua, con una pequeña cantidad de metanol enfriado con hielo y con éter, y se secó: 56 g (91% de la teoría) de éster metílico de ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo [4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido; punto de fusión: 220 a 221°C (en benceno).

$$C_{13}H_{12}O_5S \quad (308,32)$$
 Calculado: C 50,64 H 3,92 N 9,09 S 10,40
 Encontrado: C 50,50 H 3,87 N 9,31 S 10,47

b) Éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

A una suspensión bien agitada, de 30,8 g (0,10 moles) de éster metílico de ácido 3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo [4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido y 16,2 g (0,30 moles) de metilato sódico en 350 ml de tolueno seco, se añadieron 40 ml de butanol terciario seco, elevándose la temperatura de reacción a 35-40°C y coloreándose de naranja la mezcla de reacción. Al cabo de 30 minutos de agitación, la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 60°C durante dos horas. Seguidamente, se añadieron, agitando a la mezcla de reacción enfriada, 100 ml de hielo/agua. La

fase acuosa separada se acidificó a pH 3-4, con ácido clorhídrico, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con hielo/agua, con metanol enfriado con hielo y con éter, y se secó en vacío: 23,4 g (76% de la teoría) éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino $\sqrt{5,6-b}$ indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 213 a 215°C (en acetato de etilo).



Calculado: C 50,64 H 3,92 N 9,09 S 10,40

Encontrado: 50,40 4,00 9,00 10,66

c) Éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino $\sqrt{5,6-b}$ indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

40,0 g (0,13 moles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino $\sqrt{5,6-b}$ indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 56,8 g (0,40 moles) de yoduro de metilo suspendidos en 400 ml de metanol, se mezclaron con 130 ml de lejía de sosa 1 N y se agitaron durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de enfriamiento a 0°C, el precipitado se filtró con succión, se lavó con hielo/agua y con metanol enfriado con hielo, y se secó en vacío: 24,8 g. Las aguas madres se concentraron en vacío hasta 200 ml, se llevaron a pH 5 con ácido clorhídrico, y se mezclaron con 100 ml de agua. Después de separar por filtración, de lavar y de secar el precipitado, se obtuvieron otros 9,5 g. Ambas fracciones se recrystalizaron en metanol/cloruro de etileno y proporcionaron 31,0 g (74% de la teoría) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino $\sqrt{5,6-b}$ indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de

fusión: 189 a 190°C;

IR (KBr): ν = 12,5 (s, 1, OH), 8,0 (m, 1) y 7,6
7,3 (m, 3; H aromático) 4,13 (s, 3, 5-CH₃); 3,97 (s, 3,
OCH₃); 3,03 (s, 3, 2-CH₃).

5 C₁₄H₁₄N₂O₅S (322,35)

Calculado: C 52,16 H 4,38 N 8,69 S 9,95

Encontrado: 52,20 4,31 8,64 9,86

Ejemplo 2

10 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-
-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 1, a
partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-
hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y
15 2-amino-4-metil-tiazol, con un rendimiento de 88% de la teo-
ría; punto de fusión: 270°C (con descomposición).

C₁₇H₁₆N₄O₄S₂ (404,47)

Calculado: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

20 Encontrado: 50,50 3,99 14,00 16,05

Ejemplo 3

25 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-
-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 1, a
partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-
-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxi-
do y 2-amino-5-metil-tiazol, con un rendimiento de 90% de
la teoría; punto de fusión: 250°C (con descomposición).

30

67048

C₁₇H₁₆N₄O₄S₂ (404,47)

Calculado: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

Encontrado: 50,40 3,91 13,71 16,08

5

Ejemplo 4

2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

10

Preparado análogamente a como en el ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4,5-dimetil-tiazol con un rendimiento de 87% de la teoría; punto de fusión: 265°C (con descomposición).

C₁₈H₁₈N₄O₄S₂ (418,51)

Calculado: C 51,66 H 4,34 N 13,39 S 15,32

15

Encontrado: 51,50 4,42 13,72 15,17

Ejemplo 5

20

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente a como en el ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-etil-tiazol, 2-amino-5-etil-tiazol, 2-amino-4-etil-5-metil-tiazol, 2-amino-5-etil-4-metil-tiazol, 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol o 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol:

25

5.1 N(4-etil-2-tiazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 83% de la teoría;

5.2 N-(5-etil-2-tiazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 95% de la teoría; punto de fusión: 238°C

30

(con descomposición);

5.3 ^N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 88% de la teoría; punto de fusión: 236 a 237^o (con descomposición);

5.4 ^N-(5-etil-4-metil-2-tiazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 91% de la teoría;

5.5 2,5-dihidro-^N-(5,6-dihidro-4^H-ciclopentatiazol-2-il)-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 87% de la teoría; punto de fusión: 265^o (con descomposición);

5.6 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-^N-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; la dimetilacetamida sirvió aquí como disolvente, rendimiento: 94% de la teoría; punto de fusión: 254^o (con descomposición).

Ejemplo 6

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-^N-(2-piridil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

3,2 g (10 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 1,1 g (12 milimoles) de 2-aminopiridina se calentaron a reflujo en 200 ml de xileno, durante 5 horas. El metanol formado de este modo, se separó con tamiz molecular 4^o, que se encontraba en una columna suplemento Soxhlet. Después de enfriamiento y de reposo durante la noche, los cristales formados se separaron por filtración y se lavaron con éter: 3,4 g (89% de la teoría) de

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-piridil)-1,2-tiazino [5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 232 a 233°C (con descomposición).

$C_{18}H_{16}N_4O_4S$ (384,42)

5 Calculado: C 56,24 H 4,19 N 14,58 S 8,34

Encontrado: 55,90 4,28 14,46 8,29

Ejemplo 7

10 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-piridil)-1,2-tiazino/[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

15 Preparado análogamente a como en el Ejemplo 6, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-metil-piridina, con un rendimiento de 91% de la teoría; punto de fusión: 250 a 251°C (con descomposición).

Ejemplo 8

20 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(6-metil-2-piridil)-1,2-tiazino/[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

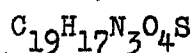
25 Preparado análogamente a como en el Ejemplo 6, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-6-metil-piridina con un rendimiento de 89% de la teoría; punto de fusión: 229°C (con descomposición).

Ejemplo 9

30 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tiazino/[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

2,7 g (8,1 milimoles) de éster metílico de áci-

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,9 g (9,6 milimoles) de anilina se calentaron a reflujo, durante 4 horas, en 140 ml de xileno. El metanol formado se separó con tamiz molecular 4Å, que se encontraba en una columna suplemento Soxhlet. Después de enfriamiento y de reposo durante la noche, los cristales formados se separaron por filtración y se lavaron con éter: 2,8 g (90% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 269-270°C (con descomposición).



(383,43)

Calculado: C 59,52 H 4,47 N 10,96 S 8,36

Encontrado: 59,60 4,62 10,98 8,40

15

Ejemplo 10

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente a como en el ejemplo 9, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 4 fluoroanilina, 3-cloroanilina, 4-bromoanilina, meta-toluidina, para-toluidina, 3-etilanilina, 3-trifluorometilanilina u orto-anisidina:

10.1 2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido, sirviendo aquí como disolvente clorobenceno; rendimiento: 72% de la teoría; punto de fusión: 271 a 272°C (con descomposición);

25

10.2 N-(3-clorofenil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido;

30

rendimiento: 87% de la teoría; punto de fusión: 275°C

(con descomposición);

10.3 N-(4-bromofenil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-
-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido;

5

rendimiento: 93% de la teoría; punto de fusión:

272°C (con descomposición);

10.4 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-tolil)-1,2-
-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; ren-
dimiento: 97% de la teoría; punto de fusión: 250°C

10

(con descomposición);

10.5 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-tolil)-1,2-tia-
zino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; como di-
solvente sirvió aquí orto-diclorobenceno; rendimien-
to: 73% de la teoría; punto de fusión: 267°C (con
descomposición);

15

10.6 N-(3-etilfenil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-
-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; ren-
dimiento: 81% de la teoría;

10.7 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-trifluorometil-
fenil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dió-
xido, sirviendo aquí como disolvente dietilenglicol-
dimetiléter; rendimiento: 70% de la teoría; punto de
fusión: 233°C (con descomposición);

20

10.8 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-
-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido;
rendimiento: 98% de la teoría; punto de fusión: 230°C
(con descomposición)

25

Ejemplo 11

N-(2-benzotiazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-

30

tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido

5 1,0 g (3,1 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,46 g (3,1 milimoles) de 2-aminobenzotiazol se calentaron a reflujo, durante 5 horas, en 50 ml de xileno. De la mezcla de reacción caliente se separaron por cristalización 1,1 g (81% de la teoría) de N-(2-benzotiazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 258°C (con descomposición)

10

Ejemplo 12

2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

15 3,0 g (9,7 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, 1,0 g (10 milimoles) de 2-aminotiazol y 150 ml de xileno, se calentaron a reflujo, durante 3,5 horas, en un aparato de Soxhlet cargado con tamiz molecular 4Å. La mezcla de reacción se filtró y proporcionó 2,2 g (63% de la teoría) de 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido cristalino; punto de fusión: 260°C (con descomposición).

20

25

Ejemplo 13

2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-N-fenil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 12, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-

30

-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y anilina con un rendimiento de 86%; punto de fusión: 252°C (con descomposición).

5

Ejemplo 14

2-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

10

1,7 g (5 milimoles) de éster metílico de ácido 2-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,5 g (5 milimoles) de 2-aminotiazol se calentaron a reflujo, durante 6 horas, en 100 ml de xileno. Después de ello, la mezcla de reacción se filtró en caliente. Del filtrado se separaron por cristalización, al enfriar, 1,2 g (59% de la teoría) de 2-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión 224 a 225°C (con descomposición).

15

El compuesto de partida se obtiene mediante la siguiente reacción:

20

a) Ester metílico de ácido 2-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

25

A una suspensión enfriada de 6,2 g (20 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido en 75 ml de hexametil-triamida de ácido fosfórico, se incorporaron, en porciones, 0,87 g de una dispersión al 55% de hidruro sódico en aceite (20 milimoles). Después de haber estado agitando durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, se añadieron, gota a gota, a la mezcla de reacción,

30

10 ml (0,124 moles) de yoduro de etilo, con enfriamiento. Al cabo de otras 18 horas de agitación a la temperatura ambiente, se mezcló con 200 ml de hielo/agua. Se extrajo varias veces por agitación con éter y las fases etéreas reunidas se lavaron varias veces con agua, se secaron y se concentraron. El residuo sólido se mezcló con una pequeña cantidad de metanol frío, se separó por filtración y se lavó con metanol. Después de recristalización en metanol/cloruro de etileno, se obtuvieron 1,9 g (28% de la teoría) de éster metílico de ácido 2-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino- $\left[\begin{array}{c} \text{5,6-b} \end{array} \right]$ indol-3-carboxílico; punto de fusión: 184°C.

Ejemplo 15

15 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino- $\left[\begin{array}{c} \text{5,6-b} \end{array} \right]$ indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

1,5 g (45 milimoles) de éster metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-1,2-tiazino- $\left[\begin{array}{c} \text{5,6-b} \end{array} \right]$ indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, 0,5 g (5 milimoles) de 2-aminotiazol y 0,1 mg de éster tri-n-butílico de ácido bórico, se calentaron a reflujo durante 6 horas, en 120 ml de xileno. La mezcla de reacción se filtró en caliente, y del filtrado se separaron por cristalización 0,9 g de producto bruto. De las aguas madres se obtuvieron, después de concentrar, otros 0,5 g de producto bruto. Después de recristalización en cloruro de etileno se obtuvieron 1,3 g (71% de la teoría) de 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino- $\left[\begin{array}{c} \text{5,6-b} \end{array} \right]$ indol-3-carboxamido-1,1-dióxido, punto de fusión: 230°C (con descomposición).

30

$$C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$$

(404,48)

07048

Calculado: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

Encontrado: 50,20 4,13 13,50 15,90

Los compuestos de partida se obtienen a través de las siguientes etapas intermedias:

5 a) Ester etílico de ácido 1-etil-indol-2-carboxílico

A una solución de 25,0 g (0,13 moles) de éster etílico de ácido indol-2-carboxílico en 100 ml de hexametil-
 10 triamida de ácido fosfórico, se incorporaron, en el transcurso de 2 horas, a una temperatura de 0°C, 6,2 g de una dispersión de hidruro sódico al 55% en aceite (0,14 moles), con buena agitación. Seguidamente, se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. En la mezcla de reacción nuevamente enfriada a 0°C se añadieron después, gota a gota,
 15 20,6 g (0,13 moles) de yoduro de etilo, de tal manera que la temperatura de reacción no sobrepasara de 25°C. Al cabo de 10 horas de agitación, la mezcla de reacción se mezcló con 500 ml de hielo/agua, enfriando y agitando energicamente, y se extrajo cinco veces por agitación con éter. Los
 20 extractos etéreos reunidos se lavaron con agua, se trataron con carbón activo, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto obtenido (26 g) se destiló en un alto vacío (0,015 mm). El aceite que pasa por destilación a 77-78°C es éster etílico de ácido 1-etil-indol-2-carboxílico; rendimiento: 25,5 g (90% de la teoría).

25 b) Ester etílico de ácido 1-etil-3-aminosulfinil-indol-2-carboxílico.

En un matraz de fondo redondo, de 500 ml, con tubo de descarga de gases se mezclaron de una sola vez y
 30 con buena agitación, 25 g (0,115 moles) de éster etílico

de ácido 1-etil-indol-2-carboxílico, con 60 ml de cloruro de tionilo. Después de que hubo terminado el intenso desprendimiento de gases, la mezcla de reacción se concentró en vacío a 30°C. El residuo fue suspendido con una pequeña cantidad de éter seco, se filtró con succión e inmediatamente se incorporó, en porciones, a una solución enfriada a -60°C, de 200 ml de amoníaco condensado en 500 ml de éter seco. En tal caso, la temperatura ascendió a -40°C. La mezcla de reacción se llevó entonces a la temperatura ambiente, en el espacio de 6 horas, y se continuó agitando durante 12 horas más. Después de ello, se mezcló con agua y con más éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó y se concentró en vacío. El producto bruto obtenido se recristalizó en éter de petróleo (60-80°C): 28,6 g (89% de la teoría) de éster etílico de ácido 1-etil-3-aminosulfinil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 78 a 80°C.

c) Ester etílico de ácido 1-etil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico y 4-etil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

A una solución de 28,0 g (0,10 moles) de éster etílico de ácido 1-etil-3-aminosulfinil-indol-2-carboxílico en 1 litro de acetona, se añadió, gota a gota, enfriando exteriormente, una solución de 15,8 g (0,10 moles) de permanganato potásico en 400 ml de agua, de tal manera que se ajustara una temperatura de reacción de 20 a 23°C. Seguidamente, se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. El dióxido de manganeso resultante se separó por filtración y se lavó con agua y acetona, y los filtrados reunidos se concentraron a 30°C, bajo vacío, hasta aproximadamente 250 ml.

El precipitado se separó por filtración, se lavó bien con agua y se secó en vacío. Se obtuvieron 20,7 g (70% de la teoría) de éster etílico de ácido 1-etil-3-sulfamoi-indol-2-carboxílico de punto de fusión: 148 a 149°C.

5

Del filtrado, después de acidificar con ácido clorhídrico 5n, se separó otro precipitado, se lavó y se secó: 6,0 g (24% de la teoría) de 4-etil-2H-isotiazolo [4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

10

d) Ester metílico de ácido 4-etil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-isotiazolo [4,5-b]indol-2-acético-1,1-dihidro.

✓) A partir de éster etílico de ácido 1-etil-3-sulfamoi-indol-2-carboxílico. -----

15

A una solución de metilato sódico en metanol (2,3 g de sodio [0,1 átomo-gramo] en 150 ml de metanol) se añadieron 29,6 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 1-etil-3-sulfamoi-indol-2-carboxílico. Seguidamente se calentó a reflujo durante 1 hora, después se concentró hasta sequedad, se suspendió en 250 ml de éter, el precipitado se filtró con succión, se secó, se puso en suspensión en

20

40 ml de sulfóxido de dimetilo y se mezcló con 10,5 ml (0,12 moles) de éster metílico de ácido cloroacético. La mezcla de reacción se calentó durante una hora a 130°C y, después de enfriar, se mezcló con una solución de 10 g de acetato sódico en 150 ml de agua. El precipitado se separó por filtración y se recristalizó en tetracloruro de carbono/cloruro de etileno: 19,5 g (60,5% de la teoría) de éster metílico de ácido 4-etil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-isotiazolo [4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido; punto de fusión: 176°C.

25

30

β) A partir de 4-etil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

5,0 g (20 milimoles) de 4-etil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido se hicieron reaccionar, como en el Ejemplo 15dα, con metilato sódico y éster metílico de ácido cloroacético, y proporcionaron 4,0 g (62% de la teoría) de éster metílico de ácido 4-etil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido; punto de fusión: 176°C.

10 e) Ester metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

19,3 g (60 milimoles) de éster metílico de ácido 4-etil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido y 9,7 g (180 milimoles) de metilato sódico, en suspensión en 150 ml de tolueno, se mezclaron, con buena agitación, con 30 ml de butanol terciario seco, y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente y durante 90 minutos a 60°C. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se mezcló con 120 ml de hielo/agua. La fase orgánica se extrajo por agitación con éter. Las fases acuosas reunidas se acidificaron después con ácido clorhídrico hasta pH 3. El precipitado se lavó con agua, con metanol y con éter y proporcionó, después de recristalización en cloruro de etileno, 8,3 g (43% de la teoría) de éster metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 216°C (con descomposición).

25 f) Ester metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

8,1 g (25 milimoles) de éster metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 10,7 g (75 milimoles) de yoduro de metilo, se suspendieron en 150 ml de metanol y se mezclaron con una solución de 1 g (25 milimoles) de hidróxido sódico en 30 ml de agua. Después de agitar durante 24 horas a la temperatura ambiente, el precipitado formado se separó por filtración, se lavó y se secó: 4,9 g (58% de la teoría) de éster metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 154°C.

Ejemplo 16

5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 15, a partir de éster metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-aminopiridina, con un rendimiento de 72%; punto de fusión: 232°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 17

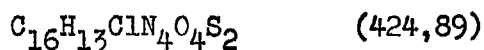
5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-N-fenil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 15, a partir de éster metílico de ácido 5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y anilina, con un rendimiento de 56%; punto de fusión: 268°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 18

8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-
-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

3,0 g (8,4 milimoles) de éster metílico de áci-
do 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino
[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, 0,9 g (9 milimo-
les) de 2-aminotiazol y 50 mg de éster tri-n-butílico de
ácido bórico, se calentaron a reflujo durante 6 horas en
300 ml de xileno seco. El metanol formado se separó con
tamiz molecular 4Å, que se encontraba en una columna su-
plemento Soxhlet. De la mezcla de reacción enfriada se se-
pararon por filtración 3,1 g de cristales y, seguidamente,
se extrajeron por ebullición con una mezcla de 100 ml de
acetonitrilo y 1 ml de ácido acético glacial. Después de
filtración y de secado se obtuvieron 2,45 g (68% de la
teoría) de 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-
(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-
dióxido; punto de fusión: 282°C (con descomposición).



20 Calculado: C 45,23 H 3,08 Cl 8,35 N 13,19 S 15,09
Encontrado: 45,30 3,03 8,44 12,97 14,93

El compuesto de partida se obtiene a través de
las siguientes etapas intermedias:

25 a) Ester etílico de ácido 5-cloro-1-metil-indol-2-carboxí-
lico.

A una solución de 40,0 g (0,18 moles) de éster
etílico de ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico en 150 ml de
hexametil-triamida de ácido fosfórico, se incorporaron, a
una temperatura de 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, 8,7

g de una dispersión de hidruro sódico al 55% en aceite (0,2 moles) en el espacio de 15 minutos. Al cabo de dos horas y media de agitación a la temperatura ambiente, se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción, 35,5 g (0,25 moles) de yoduro de metilo, enfriando nuevamente. Después de agitar durante la noche, se mezcló, con enfriamiento exterior en baño de hielo, con 1200 ml de hielo, agua y se extrajo cinco veces con 150 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos se lavaron cinco veces con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron en vacío. El producto bruto se recrystalizó en éter de petróleo y se obtuvieron 35,8 g (85% de la teoría) de éster etílico de ácido 5-cloro-1-metil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 81,5-82°C.

b) Éster etílico de ácido 3-aminosulfinil-5-cloro-1-metil-indol-2-carboxílico.

35,7 g (0,15 moles) de éster etílico de ácido 5-cloro-1-metil-indol-2-carboxílico se mezclaron con 75 ml de cloruro de tionilo, agitando intensamente. Al cabo de 30 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se añadieron 60 ml de éter. El precipitado (éster etílico de ácido 5-cloro-3-clorosulfinil-1-metil-indol-2-carboxílico) se separó por filtración, se lavó con éter y se incorporó, en porciones, en una solución de 200 ml de amoníaco condensado en 500 ml de éter, enfriada a -60°C. Después de que se hubo agitado la mezcla de reacción durante 1 hora a -60°C, se dejó subir su temperatura lentamente hasta +20°C y, seguidamente, se agitó durante la noche. Después de añadir 150 ml de agua, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y con éter, y se secó: 39 g (86% de la teo-

ría) de éster etílico de ácido 3-amino-sulfinil-5-cloro-1-metil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 144°C (con descomposición).

- 5 c) Ester etílico de ácido 5-cloro-1-metil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico y 7-cloro-4-metil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

10 A una solución de 37,6 g (0,125 moles) de éster etílico de ácido 3-aminosulfinil-5-cloro-1-metil-indol-2-carboxílico en 2500 ml de acetona, se añadió, gota a gota, a 20°C, una solución de 15,8 g (0,1 moles) de permanganato potásico en 300 ml de agua, en el espacio de dos horas y media. Después de agitar durante la noche a la temperatura del laboratorio, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua tibia y con acetona. El filtrado se concentró en vacío, a 25-30°C, hasta unos 350 ml. El producto separado por cristalización, el éster etílico de ácido 5-cloro-1-metil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico se separó por filtración, se lavó con agua y se secó: 30,5 (77% de la teoría), punto de fusión: 207 a 208°C.

20 Del filtrado se separó por filtración, después de acidificar hasta pH 3, un segundo producto, 7-cloro-4-metil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido, se lavó con agua, se secó: 3,9 g (12% de la teoría); punto de fusión: 288°C (con descomposición).

- 25 d) Ester metílico de ácido 7-cloro-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido.

30 En una solución de 2,3 g (0,1 átomo-gramo) de sodio en 200 ml de etanol anhidro, se incorporaron 30,5 g (0,096 moles) de éster etílico de ácido 5-cloro-1-metil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico. La mezcla de reacción se

calentó a reflujo durante una hora y, después, se enfrió en baño de hielo. El precipitado, la sal sódica de 7-cloro-4-metil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido, se separó por filtración, se lavó con etanol y con éter, se secó y, seguidamente, se disolvió en 60 ml de sulfóxido de dimetilo seco y se mezcló con 13 g (0,12 moles) de éster metílico de ácido cloroacético. La solución se calentó durante una hora en un baño de aceite a 125°C, después se enfrió en baño de hielo y se mezcló con una solución de 50 g de acetato sódico en 250 ml de agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hielo/agua, con metanol enfriado con hielo y con éter, y se secó: 26,1 g (79% de la teoría) de éster metílico de ácido 7-cloro-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido; punto de fusión: 271 a 272°C.

15

e) Ester metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

20

25

A una suspensión bien agitada de 26 g (76 milimoles) de éster metílico de ácido 7-cloro-3,4-dihidro-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-carboxílico-1,1-dióxido y 12,3 g (228 milimoles) de metilato sódico en 200 ml de tolueno anhidro, se añadieron 25 ml de butanol terciario anhidro, aumentando la temperatura en unos 15°C y coloreándose de naranja la mezcla de reacción. Al cabo de 45 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se calentó durante una hora y media en un baño de aceite a 60°C. Seguidamente, se añadieron a la mezcla de reacción enfriada, agitando, 100 ml de hielo/agua. La fase acuosa separada se acidificó hasta pH 3-4 con ácido clorhídrico. El precipitado

30

07048

se separó por filtración, se lavó con hielo/agua, metanol enfriado con hielo y éter: 14,1 g (54% de la teoría) de éster metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 258°C (con descomposición).

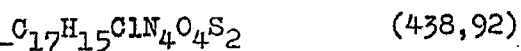
f) Ester metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

A una suspensión de 13,8 g (40 milimoles) de éster metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 17 g (0,12 moles) de yoduro de metilo en 150 ml de metanol, se añadió, gota a gota, una solución de 1,7 g (42 milimoles) de hidróxido sódico en 50 ml de agua. Al cabo de una agitación de 24 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, con metanol enfriado con hielo y con éter: 10,2 g (71,5% de la teoría) de éster metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 184°C (con descomposición).

Ejemplo 19

8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 18, a partir de éster metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-metil-tiazol con un rendimiento de 81%.



Calculado: C 46,52 H 3,44 Cl 8,08 N 12,77 S 14,61

Encontrado: 46,40 3,58 8,01 12,90 14,55

5

Ejemplo 20

8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-piridil)-
-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

10

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 18,
a partir de éster metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-
-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxí-
lico-1,1-dióxido y 2-aminopiridina con un rendimiento de
72%; punto de fusión: 245°C (con descomposición).

15

Ejemplo 21

8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tia-
zino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

20

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 18,
a partir de éster metílico de ácido 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-
dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-
-1,1-dióxido y anilina, con un rendimiento de 77%; punto
de fusión: 285°C (con descomposición).

25

Ejemplo 22

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente a
como en el Ejemplo 18, a partir de éster metílico de ácido
2,5-dihidro-2,5-dimetil-8-flúor-4-hidroxi-1,2-tiazino
[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, éster metílico de
ácido 8-bromo-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazi-
no[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, éster metílico de
ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-6-flúor-4-hidroxi-1,2-tiazi-

30

no/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, éster metílico de ácido 7-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido o éster metílico de ácido 9-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-tiazol:

- 5
- 22.1 2,5-dihidro-2,5-dimetil-8-flúor-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 81% de la teoría;
- 10
- 22.2 8-bromo-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 76% de la teoría;
- 15
- 22.3 2,5-dihidro-2,5-dimetil-6-flúor-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 87% de la teoría;
- 22.4 7-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 68% de la teoría.
- 20
- 22.5 9-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 83% de la teoría.

Los correspondientes compuestos de partida se obtienen a partir de éster metílico de ácido 5-flúor-indol-2-carboxílico o de éster etílico de ácido 5-bromo-indol-2-carboxílico, o de éster etílico de ácido 7-flúor-indol-2-carboxílico, o de éster etílico de ácido 6-cloro-indol-2-carboxílico, o de éster etílico de ácido 4-cloro-indol-2-carboxílico, mediante las reacciones consecutivas con yoduro de metilo análogamente a como en el Ejemplo 18a, con cloruro de tionilo y amoníaco análogamente a como en el Ejemplo

18b, con permanganato potásico análogamente a como en el Ejemplo 18c, con metilato sódico y éster metílico de ácido cloroacético análogamente a como en el Ejemplo 18d y, finalmente, por tratamiento con metilato sódico como en el Ejemplo 18e, y con yoduro de metilo análogamente a como en el Ejemplo 18f.

Ejemplo 23

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

5,3 g (0,015 moles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico, 1,6 g (0,16 moles) de 2-aminotiazol y 50 mg de éster tri-n-butílico de ácido bórico, se calentaron a reflujo durante 5,5 horas, en 500 ml de xileno seco. El metanol resultante se separó con tamiz molecular 4 Å, que se encontraba en una columna suplemento Soxhlet. Mediante filtración se obtuvieron a partir de la mezcla de reacción caliente, 2,4 g y, a partir del filtrado por enfriamiento, reposo durante la noche y separación por filtración, otros 2,2 g de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido (rendimiento total: 73% de la teoría); punto de fusión: 249°C (con descomposición).

El compuesto de partida se obtiene a través de las siguientes etapas intermedias:

a) Ester metílico de ácido 5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico.

Se hacen reaccionar 50 g (0,24 moles) de éster metílico de ácido 5-metoxi-indol-2-carboxílico con 11 g

(0,25 moles) de una dispersión de hidruro sódico al 55% en aceite y 42,6 g (0,3 moles) de yoduro de metilo análogamente a como en el Ejemplo 18a, y se recristaliza en metanol, proporcionando 47,7 g (90% de la teoría) de éster metílico de ácido 5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 129,5-130°C.

5

b) Ester metílico de ácido 3-aminosulfinil-5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico.

10

30 g (0,137 moles) de éster metílico de ácido 5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico en un matraz de 500 ml, con tubo de descarga de gas, fueron cubiertos, agitando, con 70 ml de cloruro de tionilo. Inmediatamente, se inició un violento desprendimiento de gas. Al cabo de 5 minutos de agitación a la temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de éter. Después de otros 30 minutos, se separó el precipitado por filtración y se lavó con éter: 36 g de éster metílico de ácido 3-clorosulfinil-5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico (punto de fusión: con descomposición a 90°C).

15

Del filtrado se aislaron, por concentración hasta sequedad, suspensión en una pequeña cantidad de éter, y filtración, otros 4,8 g. El compuesto clorosulfinílico obtenido se incorporó seguidamente, de manera inmediata, a una solución de 100 ml de amoníaco condensado en 400 ml de éter seco, a -60°C. La continuación de la reacción y del tratamiento, se efectuó análogamente a como en el Ejemplo 18b. Se obtuvieron 30,5 g (79% de la teoría) de éster metílico de ácido 3-aminosulfinil-5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 149 a 150°C.

25

30

c) Ester metílico de ácido 5-metoxi-1-metil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico y 7-metoxi-4-metil-2H-isotiazolo[4,5-b]

indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

5 Una suspensión de 40,8 g (0,145 moles) de éster metílico de ácido 3-aminosulfinil-5-metoxi-1-metil-indol-2-carboxílico en 3 litros de acetona, se hizo reaccionar y se trató, análogamente a como en el Ejemplo 18c, con 17,4 g (0,11 moles) de permanganato potásico en 350 ml de agua. Se obtuvieron 33,7 g (78% de la teoría) de éster metílico de ácido 5-metoxi-1-metil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 190°C y 7,4 g (19% de la teoría) de 7-metoxi-4-metil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido; punto de fusión: superior a 290°C (con descomposición).

10

d) Ester metílico de ácido 3,4-dihidro-7-metoxi-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-2-acético-1,1-dióxido.

15

33,4 g (0,112 moles) de éster metílico de ácido 5-metoxi-1-metil-3-sulfamoil-indol-2-carboxílico se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 18d, con etilato sódico en etanol para formar sal sódica de 7-metoxi-4-metil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido y, seguidamente, se hizo reaccionar para formar éster metílico de ácido 3,4-dihidro-7-metoxi-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-2-acético-1,1-dióxido. Rendimiento 34,5 g (91% de la teoría); punto de fusión: 205°C.

20

e) Ester metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-8-metoxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

25

35,1 g (0,104 moles) de éster metílico de ácido 3,4-dihidro-7-metoxi-4-metil-3-oxo-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-2-acético-1,1-dióxido se hicieron reaccionar análogamente a como en el ejemplo 18e, con metilato sódico en to-

30

07048

lueno/butanol terciario, y proporcionaron 20,6 g (59% de la teoría), de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-8-metoxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 225 a 226°C.

5 f) Ester metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

20,4 g (60 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-8-metoxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido se hicieron reaccionar como en el Ejemplo 18f, con lejía de sosa y yoduro de metilo en metanol y proporcionaron 17,9 g (85% de la teoría) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 200 a 201°C.

Ejemplo 24

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-(2-piridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

20 2,1 g (6 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,66 g (7 milimoles) de 2-aminopiridina se calentaron a reflujo durante 5,5 horas, en 250 ml de xileno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se separó por filtración del cristalizado:

25 1,9 g (77% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-(2-piridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 252°C (con descomposición)

Ejemplo 25

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-fenil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

5 Preparado análogamente a como en el Ejemplo 23 a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y anilina con un rendimiento de 78%; punto de fusión: 246 a 247°C (con descomposición).

10 Ejemplo 26

2,5-dihidro-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

15 1,5 g (4,5 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, 0,5 g (5 milimoles) de 2-aminotiazol y 0,1 g de éster tri-n-butílico de ácido bórico se calentaron a reflujo durante 6 horas, en 180 ml de xileno. Después de enfriar, los cristales formados se separaron por filtración y se recrystalizaron en cloruro de etileno/etanol: 0,7 g (38% de la teoría) de 2,5-dihidro-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 265°C (con descomposición).

25 $C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$ (404,48)

Calculado: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86
Encontrado: 50,30 3,96 13,84 15,75

30 El compuesto de partida se obtiene a través de las siguientes etapas intermedias:

a) Ester etílico de ácido 1,5-dimetil-indol-2-carboxílico.

6,6 g (33 milimoles) de éster etílico de ácido 5-metil-indol-2-carboxílico se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 18a, con 1,6 g de una dispersión de hidruro sódico al 55% en aceite (36 milimoles) y 4,7 g (33 milimoles) de yoduro de metilo en hexametil-triamida de ácido fosfórico y proporcionaron, después de recristalización en etanol, 4,0 g (56% de la teoría) de éster etílico de ácido 1,5-dimetil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 50 a 52°C.

b) Ester etílico de ácido 3-aminosulfinil-1,5-dimetil-indol-2-carboxílico.

10,0 g (51 milimoles) de éster etílico de ácido 1,5-dimetil-indol-2-carboxílico se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 18b, con 28 ml de cloruro de tionilo y el cristalizado amarillo formado (éster etílico de ácido 3-clorosulfinil-1,5-dimetil-indol-2-carboxílico) se hizo reaccionar con una solución de amoníaco en éter, a -70°C, para formar 8,8 g (61% de la teoría) de éster etílico de ácido 3-aminosulfinil-1,5-dimetil-indol-2-carboxílico; punto de fusión: 118°C.

c) Ester etílico de ácido 1,5-dimetil-3-sulfamoyl-indol-2-carboxílico y 4,7-dimetil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

8,0 g (29 milimoles) de éster etílico de ácido 3-aminosulfinil-1,5-dimetil-indol-2-carboxílico se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 18c, con 3,0 g (19 milimoles) de permanganato potásico y proporcionaron 5,9 g (70% de la teoría) de éster etílico de ácido 1,5-dimetil-3-sulfamoyl-indol-2-carboxílico; punto de fu-

sión: 148°C y 2,0 g (28% de la teoría) de 4,7-dimetil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(2H)-ona-1,1-dióxido; punto de fusión: 295°C (con descomposición).

5 Por calentamiento con un equivalente de etilato sódico en etanol y subsiguiente acidificación, puede transformarse el éster etílico de ácido 1,5-dimetil-3-sulfamoyl-indol-2-carboxílico en el 4,7-dimetil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(2H)-ona-1,1-dióxido.

10 d) Ester metílico de ácido 3,4-dihidro-4,7-dimetil-3-oxo-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-2-acético-1,1-dióxido.

15 A una solución de 1,35 g (25 milimoles) de metilato sódico y 6,9 g (23 milimoles) de 4,7-dimetil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(2H)-ona-1,1-dióxido en 15 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro, se añadieron 3,0 g (27,5 milimoles) de éster metílico de ácido cloroacético. La mezcla de reacción se calentó durante una hora a 130°C, y después de enfriar, se introdujo, agitando, en una solución de 2,5 g de acetato sódico en 40 ml de agua. El precipitado obtenido se lavó con hielo/agua, se secó, se recristalizó y proporcionó 3,6 g (48% de la teoría) de éster metílico de ácido 3,4-dihidro-4,7-dimetil-3-oxo-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-2-acético-1,1-dióxido; punto de fusión: 248°C.

25 e) Ester metílico de ácido 2,5-dihidro-5,8-dimetil-4-hidroxil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

30 4,0 g de éster metílico de ácido 3,4-dihidro-4,7-dimetil-3-oxo-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-2-acético-1,1-dióxido se hicieron reaccionar con 2,0 g de metilato sódico en tolueno/butanol terciario, análogamente a como en el Ejemplo 18e, y proporcionaron, después de tratamiento y de

recristalización en cloruro de etileno/metanol, 2,0 g (50% de la teoría) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-5,8-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 260°C (con descomposición).

f) Ester metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido

1,7 g de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-5,8-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 18, con 5,3 ml de lejía de sosa 1 N y 2,6 g de yoduro de metilo en 20 ml de metanol y proporcionaron 1,5 g (84% de la teoría) de éster metílico de ácido, 2,5-dihidro-4-hidroxi-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 144 a 145°C.

Ejemplo 27

2,5-dihidro-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Ester metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-metil-tiazol se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 26, proporcionando 2,5-dihidro-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-2,5,8-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 52% de la teoría.

Ejemplo 28

Análogamente a como en el Ejemplo 26, se prepararon los siguientes compuestos, a partir de éster metílico

- de ácido 8-etil-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-7-trifluorometil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido o
- 5 éster metílico de ácido 2,5-dihidro-4-hidroxi-2,5,7-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-aminotiazol:
- 28:1 8-etil-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 61% de la teoría;
- 10 28:2 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-7-trifluorometil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 47% de la teoría;
- 15 28:3 2,5-dihidro-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-2,5,7-trimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 58% de la teoría.

Los correspondientes compuestos de partida se obtienen a partir de éster etílico de ácido 5-etil-indol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 6-trifluorometil-indol-2-carboxílico o éster etílico de ácido 6-metil-indol-2-carboxílico mediante las reacciones consecutivas con yoduro de metilo análogamente a como en el Ejemplo 26a, con cloruro de tionilo y amoníaco análogamente a como en el Ejemplo 26b, con permanganato potásico análogamente a como

20 en el Ejemplo 26c, con metilato sódico y éster metílico de ácido cloroacético análogamente a como en el Ejemplo 26d y, finalmente, por tratamiento con metilato sódico análogamente a como en el Ejemplo 26e y con yoduro de metilo análogamente a como en el Ejemplo 26f.

Ejemplo 29

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tiazino
 /5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

5

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 9,
 a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dime-
 til-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-
 dióxido y anilina en tolueno; punto de fusión: 269 a 270°C
 (con descomposición); rendimiento: 71% de la teoría.

10

$C_{19}H_{17}N_3O_4S$ (383,43)

Calculado: C 59,52 H 44,47 N 10,96 S 8,36

Encontrado: 59,50 44,56 10,71 8,37

15

Ejemplo 30

2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1,2-
 -tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

20

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 9,
 a partir de éster n-butílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-di-
 metil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-
 -1,1-dióxido y 4-fluoroanilina en xileno; punto de fusión:
 271-272°C (con descomposición); rendimiento: 68% de la
 teoría.

25

$C_{19}H_{16}FN_3O_4S$ (401,42)

Calculado: C 56,86 H 4,02 N 10,47 S 7,99

Encontrado: 56,90 3,97 10,78 8,31

El compuesto de partida, éster n-butílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, punto de fusión: 143 a 145°C en xileno;

5 $C_{17}H_{20}N_2O_5S$ (364,43)

Calculado: C 56,02 H 5,53 N 7,69 S 8,80

Encontrado: 55,90 5,53 7,69 9,00

10 se preparó a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y n-butanol, en xileno; rendimiento: 73% de la teoría.

Ejemplo 31

15 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 2, a partir de éster bencílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-metil-tiazol en xileno; punto de fusión: 270°C (con descomposición); rendimiento: 67% de la teoría.

20

$C_{17}H_{16}N_4O_4S_2$ (404,47)

25 Calculado: C 50,48 H 3,99 N 13,85 S 15,86

Encontrado: 50,50 3,81 13,88 15,61

30

El compuesto de partida, éster bencílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, punto de fusión: 208 a

209°C;

$$C_{20}H_{18}N_2O_5S \quad (398,45)$$

Calculado: C 60,29 H 4,55 N 7,03 S 8,05

5 Encontrado: 60,10 4,58 6,93 7,94

se preparó a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y alcohol bencílico, en xileno; rendimiento: 84% de la teoría.

10

Ejemplo 32

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

15.

0,32 g (1,0 milimol) de éster fenílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,12 g (1,2 milimoles) de 2-aminotiazol se calentaron a reflujo en 30 ml de xileno, durante una hora. Después de enfriar y dejar en reposo durante la noche, los cristales formados se filtraron con succión y se lavaron con éter: 0,35 g (90% de la teoría); punto de fusión: 260 a 261°C (con descomposición).

20

$$C_{16}H_{14}N_4O_4S_2 \quad (390,44)$$

25

Calculado: C 49,22 H 3,55 N 14,42 S 16,43

Encontrado: 49,30 3,51 14,57 16,31

30

El compuesto de partida, éster fenílico de ácido

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido, punto de fusión: 262 a 264°C (con descomposición).

$C_{19}H_{16}N_2O_5S$ (384,42)

Calculado: C 59,36 H 4,20 N 7,29 S 8,34

Encontrado: 59,30 4,15 7,23 8,45

se preparó a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y fenol en exceso, en xileno; rendimiento: 51 % de la teoría.

Ejemplo 33

Sal sódica de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

A una suspensión de 0,39 g (1 milimol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido en 50 ml de metanol, se añadieron 0,064 mg (1 milimol) de metilato sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente y, después de ello, se concentró ampliamente y se trató con isopropanol/éter. Los cristales se separaron por filtración y se obtuvieron 0,31 g (75% de la teoría) de la sal sódica; punto de fusión: 265°C (con descomposición).

Ejemplo 34

Sel de ciclohexilamina de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carbo-

xamido-1,1-dióxido.

A una suspensión de 0,4 g (1 milimol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido en 50 ml de metanol, se añadieron 0,1 g (1 milimol) de ciclohexilamina. La solución se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente y, después de ello se concentró ampliamente en vacío. El residuo se trató con acetona/éter, se filtró con succión y se lavó con éter: 0,36 g (72% de la teoría) de sal de ciclohexilamina; punto de fusión: 178°C (con descomposición).



Calculado: C 54,85 H 5,80 N 13,91 S 12,73

Encontrado: 54,60 6,02 13,82 12,91

Ejemplo 35

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-isotiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

1,0 g (3,1 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,33 g (3,3 milimoles) de 3-aminoisotiazol, se calentaron a reflujo durante 6 horas, en 100 ml de xileno. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 10 ml y el cristalizado obtenido se separó por filtración: 0,9 g (74% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-isotiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.



Calculado: C 49,22 H 3,55 N 14,42 S 16,43

Encontrado: 49,30 3,71 14,30 16,18

Ejemplo 36

5 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-3-isotiazolil)-
-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 35,
a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dime-
10 til-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-
dióxido y 2-amino-5-metil-isotiazol, con un rendimiento de
82% de la teoría.

Ejemplo 37

15 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2-piridil)-
-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

1,0 g (3,1 milimoles) de éster metílico de ácido
2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-
20 -3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,36 g (3,3 milimoles) de 2-
-amino-3-hidroxi-piridina, se calentaron a reflujo durante
6,5 horas en 150 ml de xileno. La mezcla de reacción calien-
te se filtró y el cristalizado se lavó y secó: 1,2 g (97%
de la teoría).

25 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2-
-piridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxi-
do; punto de fusión: 255°C (con descomposición).

$C_{18}H_{16}N_4O_5S$ (400,42)

Calculado: C 53,99 H 4,03 N 13,99 S 8,01

30 Encontrado: 53,86 4,92 13,86 7,90

07048

Ejemplo 38

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-pirimidinil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

5 0,7 g (2,1 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,24 g (2,5 milimoles) de 2-aminopirimidina se hicieron reaccionar análogamente a como en el Ejemplo 37. Se obtuvieron 0,7 g (86% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-pirimidinil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 255°C (con descomposición).

Ejemplo 39

15 Análogamente a como en el Ejemplo 37, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 3-aminopiridina, 4 aminopiridina o aminopirazina, se prepararon los siguientes compuestos:

20 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(3-piridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido: rendimiento: 76% de la teoría;

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-piridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 83% de la teoría;

25 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-pirazinil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 91% de la teoría; punto de fusión: 252°C (con descomposición).

Ejemplo 40

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-oxazolil)-
-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

5 3,0 g (9,1 milimoles) de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 0,98 g (10 milimoles) de 2-amino-4-metiloxazol se calentaron a reflujo, durante 4 horas en 250 ml de xileno. Al enfriar se separó por cristalización el producto bruto, y la recristalización
10 en etanol proporcionó 0,7 g (20%) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-oxazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 128°C.

$C_{17}H_{16}N_4O_5S$ (388,42)

15 Calculado: C 52,57 H 4,15 N 14,43 S 8,26
Encontrado: 52,80 4,20 14,20 8,45

Ejemplo 41

20 Análogamente a como en el Ejemplo 40, a partir de éster metílico de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-oxazol, 2-amino-5-metil-oxazol o 2-amino-benzoxazol, se prepararon los siguientes compuestos:

25 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-oxazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 26% de la teoría;

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-oxazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 36% de la teoría;

30 N-(2-benzoisoxazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-

-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 56% de la teoría; punto de fusión: 246°C (con descomposición).

5

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual ascendía a 10-250 mg, preferentemente 25-100 mg, y la dosis diaria a

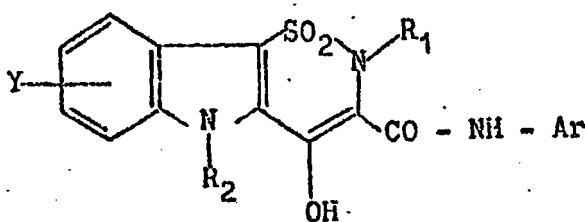
10

25-500 mg, preferentemente, a 50-250 mg.

REIVINDICACIONES

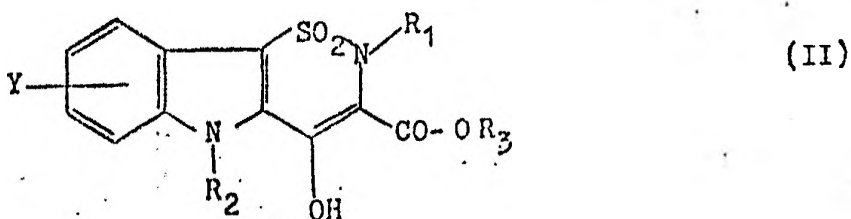
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I,



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, R_2 significa un grupo metilo o etilo, Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metoxi, metilo, etilo o trifluorometilo, y Ar significa un grupo 2-tiazolilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-ciclopentotiazol-2-ilo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo o un grupo 2-benzotiazolilo, un grupo 3-isotiazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo, un grupo 2-piridilo, que puede estar sustituido eventualmente con un grupo metilo o hidroxilo, un grupo 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidinilo o pirazinilo, un grupo 2-benzimidazolilo o 2-oxazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo, un grupo benzoxazolilo o un grupo

fenilo, que puede estar sustituido eventualmente con un átomo de flúor, cloro, o bromo o con un grupo metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi, y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque se hacen reaccionar ésteres de ácidos 2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino-
 5 [5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxidos de la fórmula general II,



15 en la que R_3 significa un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aralcoholo con 7 a 10 átomos de carbono o un radical fenilo, y en la que R_1 , R_2 e Y son como se han definido arriba, con aminas aromáticas de la fórmula
 20 la general III,



25 en la que Ar es como se ha definido arriba, en disolventes orgánicos indiferentes o en un exceso de la amina de la fórmula general III, a temperaturas comprendidas entre 60 y 200°C y en caso de que se desee, los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transforman seguidamente en sus sales, mediante bases inorgánicas u orgánicas.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

5 caracterizado porque como disolvente orgánico indiferente, se emplean hidrocarburos aromáticos, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, éteres alifáticos o aromáticos, y en el caso de que se utilicen hidrocarburos aromáticos o éteres, el alcohol que se forma en la reacción, se elimina continuamente.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en el caso de la reacción con 2-amino-tiazol, la reacción se realiza en presencia de un éster trialcohílico de ácido bórico o de trifenilfosfina o de mezclas de estas sustancias y/o en una atmósfera de nitrógeno.

15 4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid.

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.