

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

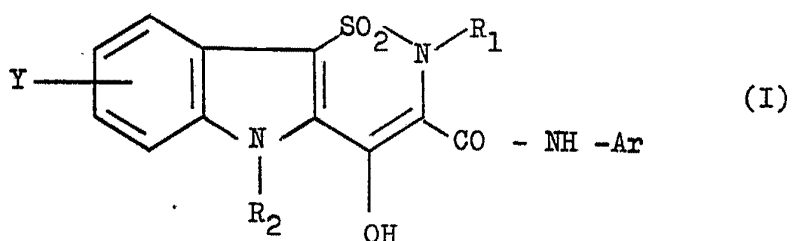
19 ES	11	NUMERO	10 AI
21	22	469111	
		FECHA DE PRESENTACION	
		25. ABR. 1978	

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES: 41 NUMERO P 27 04 485.5		42 FECHA 3-2-77	43 PAIS R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07B 401/04 // A61K 31/435	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 466.555	
50 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2,5-DIHI-DRO-1,2-TIAZI-NO [5,6-b]INDOL-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS".			
51 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/705 II (Verf.3) DIV II)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana			
52 INVENTOR (ES) Dr. Günter Trummlitz, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Haarmann y Dr. Günther Engelhardt.			
53 TITULAR (ES)			
54 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.693)			

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



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

En la fórmula general I anterior:

R₁ significa un grupo metilo o etilo;

15 R₂ 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 un
radical 2-bencimidazolilo, un radical 2-oxazolilo, que pue
de estar sustituido con un grupo metilo, un radical 2-ben-
zoxazolilo o un radical fenilo, el cual puede estar susti-
tuido, eventualmente, con un átomo de flúor, cloro o bromo,
o con un grupo metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi.

20 Los 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carbo-
xamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I poseen propie-
dades antiflogísticas y/o ejercen un intenso efecto inhibi

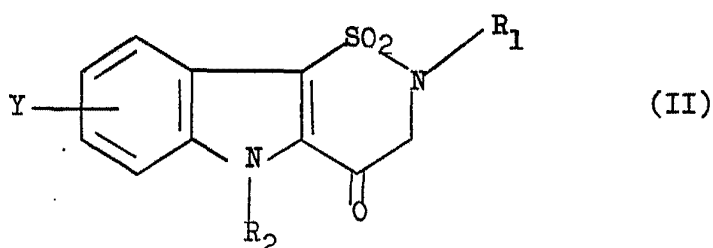
25

060478

1 dor sobre la aglomeración de las plaquetas de la sangre.

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse por el modo de procedimiento siguiente:

5 Se hace reaccionar un 2,5-dihidro-1,2-tiazino-
[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido de la fórmula general,



10

en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados definidos arriba, con un isocianato de la fórmula general,



15

en la que Ar está definido como arriba, en presencia de una base o de un reactivo de Grignard.

20

Como bases son adecuadas aminas terciarias, tales como por ejemplo trietilamina ó 1,5-diazabicyclo[4,3-0]non-5-eno. Sin embargo, se prefieren, como bases, hidruros de metales alcalinos o hidruros de metales alcalino-térreos, empleándose cantidades equimolares. Se ha acreditado especialmente el hidruro sódico.

25

Como disolventes se pueden utilizar disolventes orgánicos apróticos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, hexametil-triamida de

1 ácido fosfórico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o hidrocar-
buros aromáticos, tales como benceno, empleándose preferen-
temente en exceso tanto la base terciaria como también el
isocianato de la fórmula general III. La reacción se rea-
5 liza en un margen de temperaturas que se encuentra entre
la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disol-
vente.

Esta reacción se realiza ventajosamente disolviendo un compuesto de la fórmula general II en uno de los di-
10 solventes orgánicos inertes arriba indicados y, después,
añadiendo una cantidad equivalente de hidruro de metal al-
calino o de hidruro de metal alcalino-térreo y un isocia-
nato de la fórmula III.

Si se emplean reactivos de Grignard, tales como
15 por ejemplo halogenuros de alcoholmagnesio, se trabaja
igualmente en un disolvente orgánico inerte tal como, por
ejemplo en éteres.

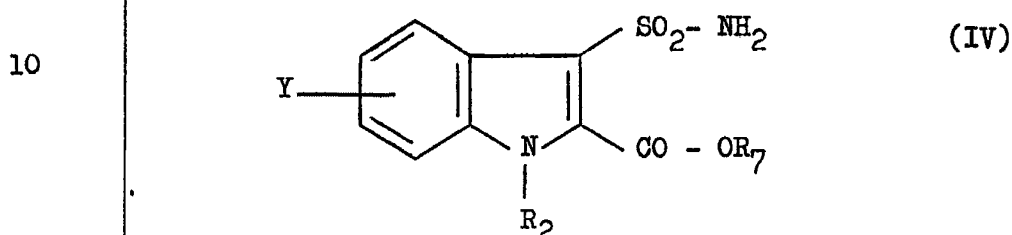
Son especialmente adecuados dietiléter, dibutil-
éter, tetrahidrofurano, anisol o sus mezclas.

20 La temperatura de reacción asciende en este caso
a un valor entre -20 y +150°C, preferentemente entre 0 y
30°C.

Los compuestos de la fórmula general I pueden,
en caso deseado, según métodos en sí conocidos, transfor-
25 marse en sus sales fisiológicamente compatibles con bases

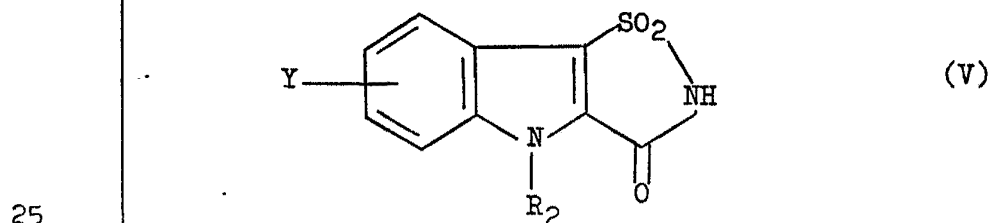
1 inorgánicas u orgánicas. Como bases entran en consideración,
 por ejemplo: alcoholatos de metales alcalinos, hidróxidos
 de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-térreos,
 hidróxidos de trialcoholamonio, alcoholaminas.

5 Los compuestos de partida de la fórmula general
 II, se obtienen, por ejemplo, partiendo de los ésteres al-
 cohólicos de ácidos 3-sulfamoil-indol-2-carboxílicos de la
 fórmula general,



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

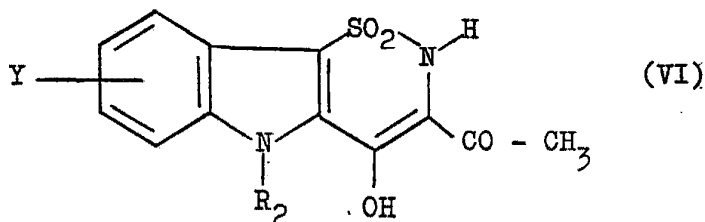
Los ésteres de la fórmula general IV se hacen
 reaccionar con una solución alcohólica de alcoholato de me-
 tal alcalino y se obtienen 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-
 20 -ona-1,1-dióxidos, de la fórmula general,



1 en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al principio, en forma de sus sales de metales alcalinos.

Las sales de metales alcalinos de los 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxidos de la fórmula general V, se hacen reaccionar con una halógeno acetona, tal como por ejemplo cloroacetona, en sulfóxido de dimetilo y a una temperatura de 100 a 150°C, para formar 2-acetonil-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxidos. Seguidamente, éstos se someten a una reacción de transposición catalizada por bases, en presencia de 2 a 3 equivalentes de alcoholato de metal alcalino. Se obtienen así los 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxidos de la fórmula general,

15



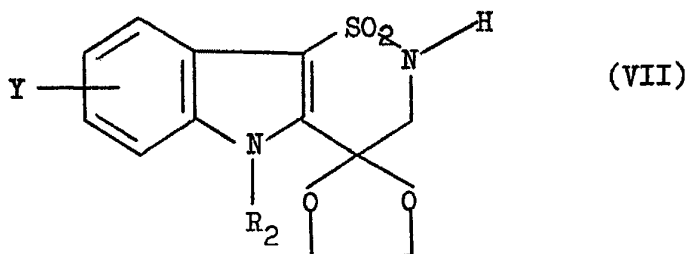
20

en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al principio.

Los derivados acetilados de la fórmula general VI se tratan en presencia de ácidos, y en condiciones anhidras, con etilenglicol, y proporcionan los cetales de la fórmula general,

25

060478



en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al principio. Se hierve, por ejemplo, 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxido con etilenglicol, en benceno como disolvente, y en presencia de ácido para-toluenosulfónico como catalizador, durante 10 5 días a reflujo, y se obtiene así el etilencetal de 2,5-dihidro-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido.

Seguidamente, los cetales de la fórmula general VII se alcoholan con yoduro de metilo, para el caso de que 15 deban obtenerse compuestos de la fórmula general II, en la que R_1 significa un grupo metilo, y con yoduro de etilo, para el caso de que deban obtenerse compuestos de la fórmula general II, en la que R_1 significa un grupo etilo, 20 en un disolvente alcohólico o alcohólico-acuoso, empleando un equivalente de hidróxido de metal alcalino y, seguidamente, por tratamiento con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico alcohólico acuoso, se transforman en 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxidos de la fórmula general II.

25

1 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 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 antitrombóticos.

5
10 El siguiente ejemplo debe ilustrar con más detalle la invención:

Ejemplo

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

15 Una solución de 1,0 g (3,7 milimoles) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido y 0,44 ml (4,0 milimoles) de isocianato de fenilo en 20 ml de dimetilformamida, se añadió, enfriando con hielo, a una suspensión de 230 mg de una dispersión de hidruro sódico al 55% en aceite (5,0 milimoles) en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en baño de hielo, seguidamente, durante 4 horas a la temperatura ambiente y, después de ello, se introdujo, agitando, en 100 ml de un ácido clorhídrico 3 N. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, se secó

20
25

060478

1 y se recristalizó en xileno, proporcionando 340 mg (27% 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 a 270°C (con descomposición).

5 $C_{19}H_{17}N_3O_4S$ (383,43)

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

Encontrado: 59,40 4,57 10,99 8,31

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

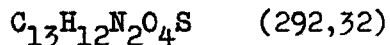
10 a) 2-acetonil-4-metil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.

Enfriando, a una mezcla de 10 g (42 milimoles) de 4-metil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido y 2,4 g (45 milimoles) de metilato sódico, se añadieron 15 50 ml de sulfóxido de dimetilo. Al cabo de una hora de agitación a la temperatura ambiente, se añadieron 4,6 g (50 milimoles) de cloroacetona. La mezcla de reacción se calentó durante dos horas y media en un baño de aceite a 125°C y, después de enfriar, se mezcló con una solución de 15 g 20 de acetato sódico en 400 ml de agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, con metanol enfriado con hielo y con éter, y se secó: 8,3 g (68% de la teoría) de 2-acetonil-4-metil-2H-isotiazolo/4,5-b/indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido; punto de fusión: 188 a 189°C (en cloruro de etileno).

25

- 1 b) 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino-
5,6-b7indol-1,1-dióxido.

5 A una solución de metilato sódico en metanol
1,6 g de sodio (0,07 átomos-gramo) en 60 ml de metanol
anhidro se añadieron 10 g (34 milimoles) de 1-acetonil-
-4-metil-2H-isotiazolo4,5-b7indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido.
Al cabo de media hora de agitación a la temperatura am-
biente, se calentó durante 45 minutos en un baño de acei-
te a 60°C. Después de ello, la mezcla de reacción se en-
10 frió en baño de hielo y se acidificó con ácido clorhídri-
co 1 N hasta un pH de 3 a 4. El precipitado se separó por
filtración, se lavó con hielo/agua, se secó y se recrista-
lizó en cloruro de etileno: 6,4 g (64% de la teoría) de
3-acetil-2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino5,6-b7-
15 indol-1,1-dióxido; punto de fusión: 210 a 211°C.



Calculado: C 53,42 H 4,14 N 9,58 S 10,97

Encontrado: 53,60 4,07 9,58 10,63

- 20 c) 2,5-dihidro-5-metil-1,2-tiazino5,6-b7indol-4(3H)-ona-
-1,1-dióxido-etilencetal.

6,2 g (21,2 milimoles) de 3-acetil-2,5-dihidro-
-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino5,6-b7indol-1,1-dióxido,
12,4 g (0,2 moles) de glicol recientemente destilado, y
0,5 g de ácido para-toluenosulfónico, se calentaron a re-
25 flujo, en el separador de agua, en 300 ml de benceno, du-

1 rante 120 horas. Después de añadir 300 ml más de benceno,
la mezcla de reacción se lavó a neutralidad con solución
de bicarbonato sódico y se trató con carbón activo, se se-
có con sulfato magnésico y se concentró hasta un volumen
5 de unos 30 ml. Se separaron por cristalización 2,9 g (47%
de la teoría) de 2,5-dihidro-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]in-
dol-4(3H)-ona-1,1-dióxido-etilencetal; punto de fusión:
205 a 206°C (en benceno).

10 d) 2,5-dihidro-2,5-dimetil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-
-ona-1,1-dióxido-etilencetal.

2,7 g (9,2 milimoles) de 2,5-dihidro-5-metil-1,2-
-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido-etilencetal,
1,92 g (13,5 milimoles) de yoduro de metilo suspendidos en
30 ml de isopropanol y 10 ml de agua, se mezclaron con 9,7
15 ml de una lejía de sosa 1 N (9,7 milimoles). Al cabo de
una agitación de 24 horas a la temperatura ambiente, el pre-
cipitado formado se filtró con succión, se lavó con agua y
con isopropanol enfriando con hielo, y se recrystalizó en
etanol: 2,4 g (88% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dime-
20 til-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido-etilen-
cetal; punto de fusión: 184°C.

e) 2,5-dihidro-2,5-dimetil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-
-ona-1,1-dióxido.

25 2,2 g (7,4 milimoles) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-
-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido-etilencetal

1 se calentaron a reflujo, durante una hora, en una mezcla
de 60 ml de ácido clorhídrico al 9% y 60 ml de metanol. Des
pués de ello, se concentró hasta sequedad por evaporación
5 en vacío. Después de recoger en cloruro de metileno, de la-
var con agua, de secar y de concentrar, se obtuvo un produc
to bruto, el cual, recristalizado en etanol, proporcionó
1,6 g (82% de la teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-1,2-
-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido; punto de fusión:
180°C;

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,0 (m, 1) y 7,4 (m, 3; H aromático); 4,15
(s, 2, CH_2); 4,06 (s, 3, 5- CH_3); 3,00 (s, 3, 2- CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (264,31)

Calculado: C 54,53 H 4,57 N 10,60 S 12,13

Encontrado: 54,30 4,57 10,65 11,85

15 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 farma
céticos usuales. La dosis individual ascendía a 10-250 mg,
20 preferentemente 25-100 mg, y la dosis diaria a 25-500 mg,
preferentemente, a 50-250 mg.

25

060478

1

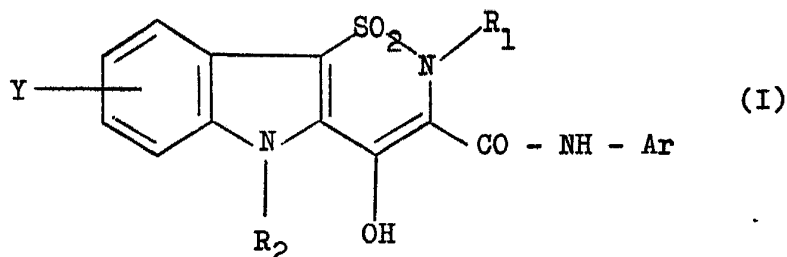
REIVINDICACIONES

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



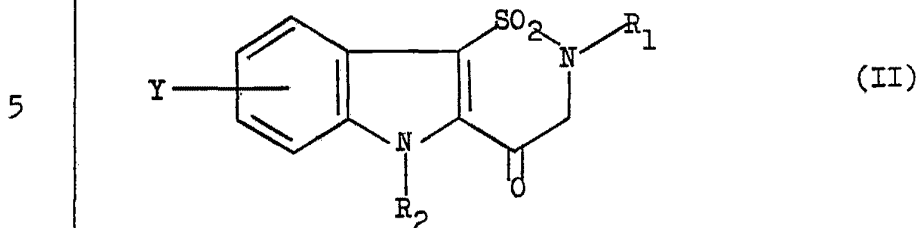
15

20

25

en la que R₁ significa un grupo metilo o etilo, R₂ 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-bencimidazolilo 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 2,5-dihidro-

1. -1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxidos de la fórmula general,



- 10 en la que R_2 e Y son como se han definido arriba y R_1 significa el grupo metilo o etilo, con isocianatos de la fórmula general,



- 15 en la que Ar está definido como arriba, en presencia de una base o en presencia de un reactivo de Grignard en un disolvente orgánico, a la temperatura ambiente o a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente, y en caso de que se desee, los compuestos de la fórmula general así obtenidos se transforman seguidamente en sus sales mediante bases inorgánicas u orgánicas.
- 20

- 25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como bases se emplean aminas terciarias, hidruros de metales alcalinos o alcalino-térreos y, como disolventes, se emplean disolventes orgánicos apróticos o hidrocarburos aromáticos.

060478

1

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como reactivo de Grignard se emplea un halogenuro de alcoholmagnesio y la reacción se realiza en un éter, a temperaturas comprendidas entre 0 y 30°C.

5

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.

10

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

15

Madrid, 25.ABR.1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

20

25