

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	(21) NÚMERO	469112	(20) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	25. ABR. 1978		

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 27 04 485.5	3-2-77	R.F.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D 401/04 // A61K 31/435	466.555

(64) 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 (ES)	(Case 5/705 II (Verf.4) DIV II)
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG	

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.

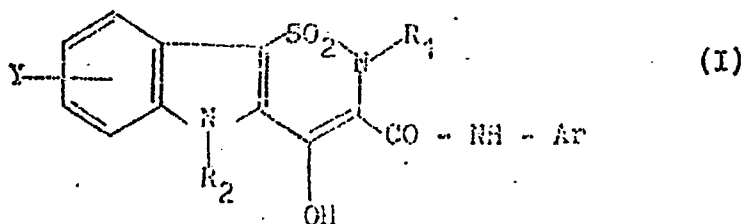
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.694)

1

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,

5



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

R₁ significa un átomo de hidrógeno o 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

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-ciclopentataiazol-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-

25

piridilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo o hidroxilo, un radical 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidinilo o pirazinilo, un radical 2-bencimidazolilo, un radical 2-oxazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo,

30

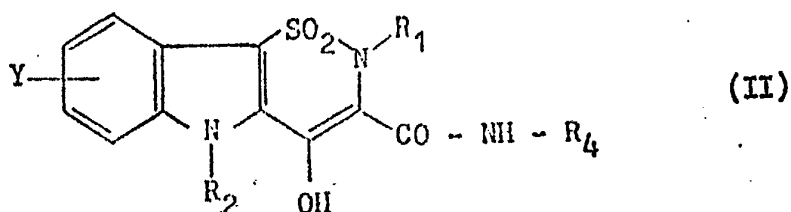
un radical 2-benzoxazolilo o un radical fenilo, el cual puede estar sustituido, eventualmente, con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con un grupo metilo, etilo, trifluorometi-

1 lo 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 inhibidor sobre la aglomeración de las plaquetas de la sangre.

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

Por reacción de 2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general,



15 en la que R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo con 3 a 10 átomos de carbono, un radical aralcoholo con 7 a 10 átomos de carbono o un grupo fenilo, y en la que R_1 , R_2 e Y se definen como al principio, con una amina aromática de la fórmula general III,



en la que Ar tiene el significado arriba indicado.

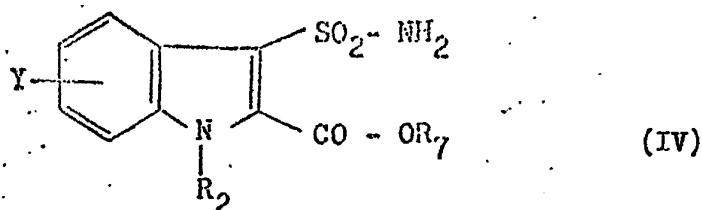
25 La reacción de las carboxamidas de la fórmula general II con las aminas aromáticas de la fórmula general III, se efectúa en disolventes orgánicos indiferentes, adecuados, por ejemplo. en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno u orto-diclorobenceno, en dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfoxido de dimetilo o en he-

1 xametil-triamida de ácido fosfórico, en éteres, tales como
 dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter o difeniléter o,
 también, directamente en amina en exceso. Se trabaja a tem-
 peraturas comprendidas entre 80 y 200°C. Preferentemente,
 5 se efectúa la reacción en xileno a la temperatura de ebulli-
 ción, se añaden cantidades catalíticas de ácido para-tolue-
 nosulfónico y se emplea la amina aromática en exceso. El
 producto se separa directamente por cristalización desde la
 mezcla de reacción, o se obtiene por evaporación del disol-
 10 vente. No obstante también puede precipitarse por adición
 de agua, en el caso de utilizarse un disolvente miscible
 con agua.

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

20 Los compuestos de partida de la fórmula general II,
 se obtienen, por ejemplo, partiendo de los ésteres alcohó-
 licos de ácidos 3-sulfamoil-indol-2-carboxílicos de la fór-
 mula general,

25



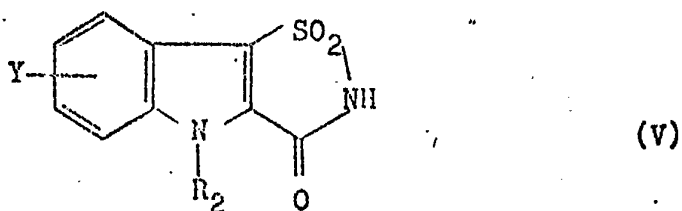
30

en la que R_2 e Y tienen los significados definidos arriba,
 y en la que R_7 significa un radical alcoholo, tales como me-

070478

1 tilo o etilo.

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

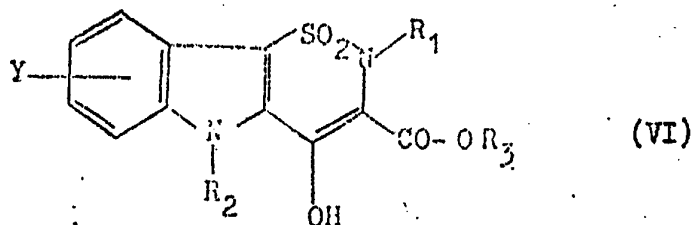


10

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-2H-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,

15

20



25

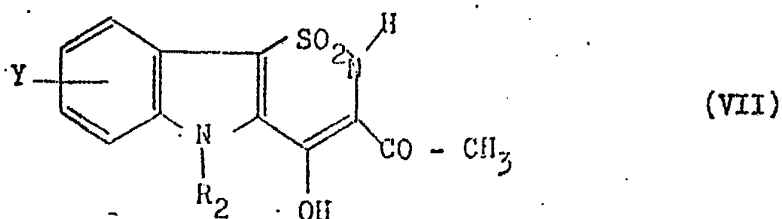
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno y R_3 un grupo alcohilo o aralcohilo a elección.

30

Los compuestos de la fórmula general VI, en la que

1 R_1 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, em-
 5 pleyando un equivalente de hidróxido alcalino o en un disol-
 vente aprótico, como hexametil-triamida de ácido fosfórico,
 empleando un equivalente de hidruro de metal alcalino. A
 partir de estos compuestos de la fórmula general VI se pue-
 den preparar con amoniaco los compuestos de la fórmula II,
 en la que R_4 significa un átomo de hidrógeno.

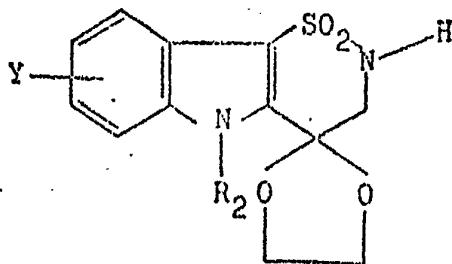
10 Los restantes compuestos de partida de la fórmula
 general II se obtienen, por ejemplo, a partir de las sales
 de metales alcalinos de los 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-
 -ona-1,1-dióxidos de la fórmula general V, por reacción con
 una halógeno acetona, tal como por ejemplo clorcetona,
 15 en sulfóxido de dimetilo y a una temperatura de 100 a 150°C,
 para formar 2-acetonil-2-H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-
 -1,1-dióxidos. Seguidamente, éstos se someten a una reac-
 ción de transposición catalizada por bases, en presencia de
 2 a 3 equivalentes de alcoholato de metal alcalino. Se ob-
 20 tienen así los 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidroxi-1,2-tiazino-
 [5,6-b]indol-1,1-dióxidos de la fórmula general,



en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al prin-
 cipio.

30 Los derivados acetilados de la fórmula general VII

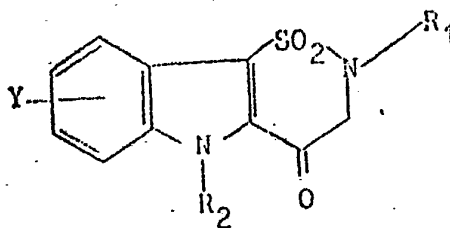
1 se tratan en presencia de ácidos, y en condiciones anhidras,
 con etilenglicol, y proporcionan los cetales de la fórmula
 general,



(VIII)

5
 10 en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al prin-
 cipio, Se hierve, por ejemplo, 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidro-
 xi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxido con etilen-
 glicol, en benceno como disolvente, y en presencia de ácido
 para-toluenosulfónico como catalizador, durante 5 días a
 15 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.

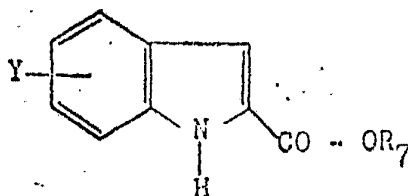
Seguidamente, los cetales de la fórmula general
 VIII se alcoholan con yoduro de metilo, para el caso de
 que deban obtenerse compuestos de la fórmula general II,
 20 en la que R_1 significa un grupo metilo, y con yoduro de eti-
 lo, para el caso de que deban obtenerse compuestos de la
 fórmula general II, en la que R_1 significa un grupo etilo,
 en un disolvente alcohólico o alcohólico-acuoso, empleando
 un equivalente de hidróxido de metal alcalino y, seguida-
 25 mente, 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 fór-
 mula general,



(IX)

Los compuestos de partida de la fórmula general II se pueden obtener, con esto, por reacción de un 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido de la fórmula general IX, con un isocianato de alcoholo, isocianato de cicloalcoholo, isocianato de aralcoholo, o con un isocianato de fenilo, para el caso de que R_4 signifique un radical alcoholo, cicloalcoholo, aralcoholo o fenilo.

Los compuestos de la fórmula general IV, en la que R_2 y R_7 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,



(X)

en la que R_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-ro de metal alcalino, reacción subsiguiente con cloruro de tionilo, y aminólisis en una mezcla de éter y amoniaco lí-

1 quido y subsiguiente oxidación con permanganato potásico en
 acetona acuosa. Como productos secundarios se forman, en es-
 ta oxidación, 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxido
 5 de los ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general
 IV, se pueden transformar en los ésteres de ácido 3,4-dihidro-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-dióxido,
 por tratamiento con solución alcohólica de alcoholato de
 metal alcalino y subsiguiente calentamiento con ésteres de
 10 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 fisiológica-
 mente compatibles, con bases inorgánicas y orgánicas, po-
 15 seen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen actividad
 antiflogística y/o inhiben la aglomeración de las plaquetas
 de la sangre. Los compuestos son adecuados, por lo tanto, pa-
 ra el tratamiento de enfermedades reumáticas y como anti-
 trombóticos.

20 Las propiedades farmacológicas de las sustancias
 de la fórmula general I se determinaron con ayuda de ensa-
 yos farmacológicos normalizados.

Por ejemplo, las sustancias

25 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-tia-
 zolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-
 -dióxido = B

30 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-

- 1 -dióxido = C
- 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
- 5 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
- 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
- 10 -dióxido = F
- en comparación con ácido acetilsalicílico = G
- se investigaron en cuanto a su efecto inhibidor 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.
- 15 a) Ensayo de BORN; aglomeración inducida por colágeno
- 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
- 20 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 punto de la curva en el que se presenta la mayor transpa-
- 25 rencia, 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.
- Las cifras indicadas se refieren a la "densidad óptica" y significan la variación porcentual de la transpa-
- 30 rencia (= % de la disminución de la aglomeración) bajo in-

1 fluencia de la sustancia, en comparación con el testigo.

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

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

Tabla 1

Sustancia	Concentración (moles/litro)	Ensayo BORN (= % de la disminución de la aglomeración)
10	A 2×10^{-5}	96 %
	2×10^{-6}	81 %
15	B 2×10^{-5}	100 %
	2×10^{-6}	97 %
	2×10^{-7}	42 %
20	C 2×10^{-5}	89 %
	2×10^{-6}	82 %
25	D 5×10^{-5}	86 %
	5×10^{-6}	60 %
	E 1×10^{-4}	100 %
30	1×10^{-5}	86 %
	1×10^{-6}	27 %
30	F 1×10^{-4}	85 %
	1×10^{-5}	43 %
30	G 3×10^{-5}	45 %

1

Tabla 1 (continuación)

Sustancia	Concentración (Moles/litro)	Ensayo BOHN (= % de la disminución de la aglomeración)
(Sustancia de compara- ción)	1×10^{-5}	13 %

5

b) Determinación de la toxicidad aguda.

10

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:

15

Tabla 2

Sustancia	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Animales fallecidos en el tiempo de observación		
			1 día	7 días	14 días
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

20

25

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 o 2 potencias de diez. La sustancia B, por ejemplo, produce una dis-

30

070478

1 minución del 50% de la aglomeración para una concentración de aproximadamente 3×10^{-7} moles/litro.

5 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.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

10

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.

15

1 g (2,6 milimoles) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido se calentaron a reflujo, durante 48 horas, con 800 mg (8 milimoles) de 2-aminotiazol, 0,1 g de éster tri-n-butílico de ácido bórico y 0,1 g de ácido para-toluenosulfónico en 250 ml de xileno. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró. El precipitado se utilizó directamente para la separación subsiguiente por cromatografía en columna y el filtrado se extrajo por agitación con ácido clorhídrico acuoso 3 N, se lavó, se secó y se concentró. Las porciones sólidas reunidas se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice Merck 60, tamaño de granos: 0,2 - 0,5 mm; agente de elución : cloroformo/etanol, 9:1) y proporcionaron 0,35 g (34% 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).

20

25

30

$C_{16}H_{14}H_4O_4S_2$ (390,44)

1	Calculado :	C 49,22	H 3,55	N 14,42	S 16,43
	Encontrado :	49,00	3,61	14,30	16,41

Ejemplo 2

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

10 Preparado análogamente a como en el Ejemplo 1, a partir de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino-5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido y 2-aminotiazol con un rendimiento de 46%; punto de fusión: 260 a 261°C (con descomposición).

El compuesto de partida se preparó por el siguiente método:

a) 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

15 3 g (10,2 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 se mezclaron con 150 ml de amoníaco acuoso concentrado y se agitaron durante 12 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se trató con hielo/agua. El precipitado formado se filtró con succión, se lavó con una pequeña cantidad de hielo/agua y se recristalizó varias veces en ácido acético glacial: 20 g (70% de la teoría) de 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-metil-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

25

$C_{12}H_{11}N_3O_4S$ (293,31)

Calculado : C 49,14 H 3,78 N 14,33 S 10,93

Encontrado : 49,30 3,63 14,17 10,81

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

30

070478

1 1,5 g (5,1 milimoles) de 2,5-dihidro-4-hidroxi-5-
 -metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido y
 0,7 g (5 milimoles) de yoduro de metilo se mezclaron con
 una solución de 0,27 g (5 milimoles) de metilato sódico en
 5 20 ml de dimetilformamida y se agitaron a la temperatura
 ambiente durante 20 horas. Después de ello, se acidificó
 ligeramente con ácido clorhídrico 1 N y el precipitado for-
 mado se filtró con succión y se recristalizó en cloruro de
 etileno/etanol : 1,05 g (67% de la teoría) de 2,5-dihidro-
 10 -2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxami-
 do-1,1-dióxido



Calculado : C 50,81 H 4,26 N 13,67 S 10,43

Encontrado : 50,80 4,25 13,63 10,37

15

Ejemplo 3

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

Preparado análogamente a como en el Ejemplo 1, a
 partir de N-(n-butil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-
 20 -1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido y 2-ami-
 notiazol con un rendimiento de 37%; punto de fusión: 260 a
 261°C (con descomposición).

El compuesto de partida N-(n-butil)-2,5-dihidro-
 -2,5-dimetil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dió-
 xido se preparó a partir de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-1,2-tia-
 25 zino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido e isocianato de n-bu-
 tilo con un rendimiento de 42%.

Análogamente se prepararon además los siguientes
 compuestos, a partir de N-(n-butil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-
 30 -4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxi-

1

do:

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, rendi-
miento: 33% (de la teoría); punto de fusión: 270°C (con des-
composición);

5

2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidro-
xi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido, rendi-
miento: 37% (de la teoría), punto de fusión: 265°C (con des-
composición);

10

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-piridil)-1,2-tiazi-
no[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido, rendimiento: 30%
(de la teoría), punto de fusión: 232 a 233°C (con descom-
posición);

15

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, rendimiento:
28% (de la teoría), punto de fusión: 229°C (con descompo-
sición).

Ejemplo 4

20

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

25

A una suspensión de 0,39 g (1 milimol) de 2,5-di-
hidro-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 mez-
cla 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).

30

070478

1

Ejemplo 5

Sal de ciclohexilamina 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.

5

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).

10

$C_{23}H_{29}N_5O_4S_2$ (503,66)

15

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

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

Ejemplo 6

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

20

1,0 g (3,1 milimoles) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido y 0,41 g (3,1 milimoles) de 2-aminobencimidazol y 180 ml de xileno, se calentaron a reflujo durante 6 horas. Los cristales que se separaron por cristalización en la solución caliente, se separaron por filtración, se lavaron y se secaron: 1,1 g (84% de la teoría) de N-(2-bencimidazolil)-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: > 305°C.

25

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar, para la administración farmacéutica,

30

070478

1

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

5

10

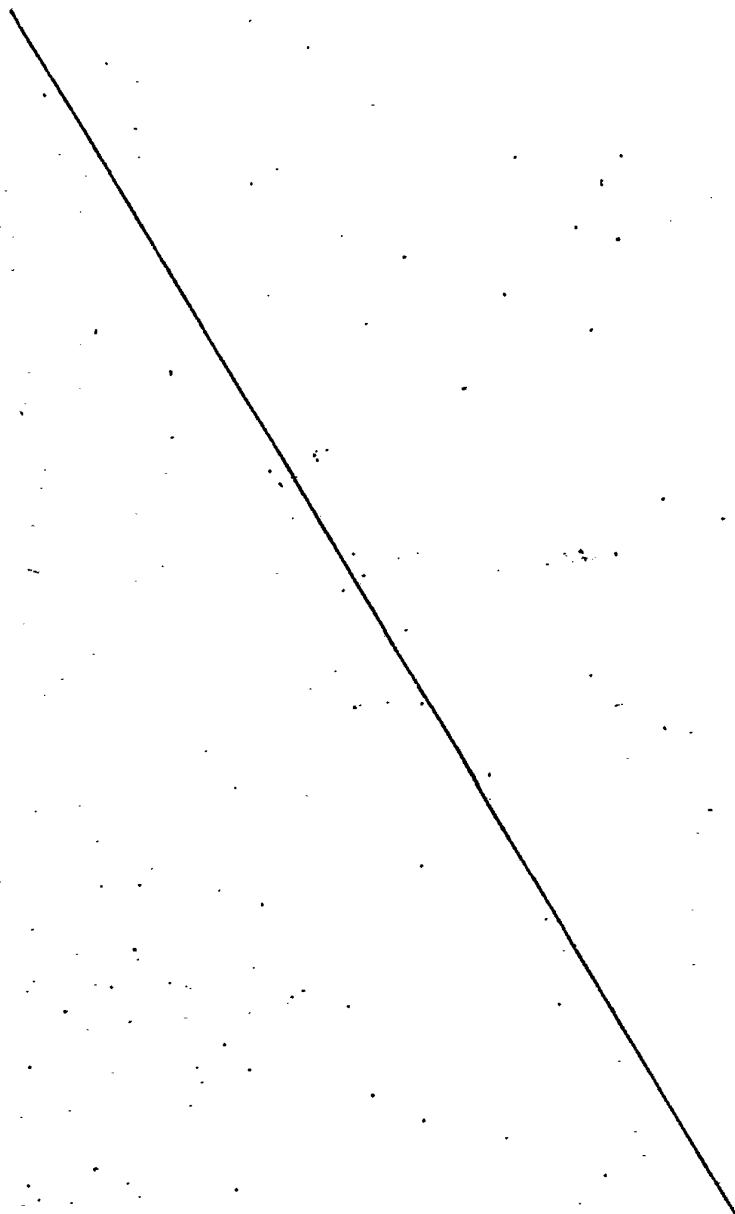
15

20

25

30

070478



1

REIVINDICACIONES

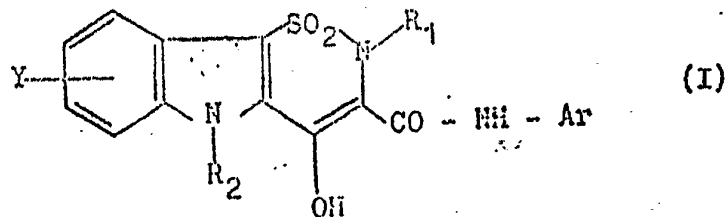
5

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

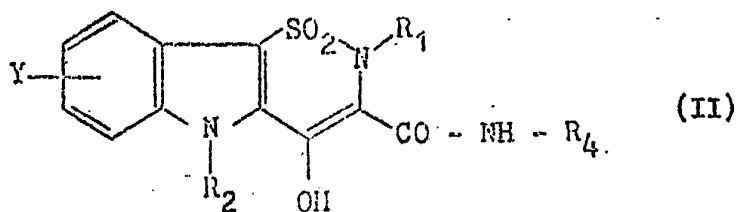
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, R_2 significa un grupo metilo o etilo, Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metoxi, metilo, etilo o trifluorometilo, y Ar significa un grupo 2-tiazolilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-ciclopentatazazol-2-ilo, un grupo 4,5,6,7-tetra-

25 hidro-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

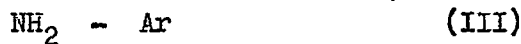
30 2-bencimidazolilo o 2-oxazolilo, que puede estar sustituido

30

1 con un grupo metilo, un grupo benzoxazolilo o un grupo fe-
 nilo, que puede estar sustituido eventualmente con un áto-
 mo de flúor, cloro, o bromo o con un grupo metilo, etilo,
 5 trifluorometilo o metoxi, y de sus sales con bases inorgá-
 nicas u orgánicas, caracterizado porque se hacen reaccio-
 nar, a temperaturas entre 80 y 200°C, 2,5-dihidro-4-hidro-
 xi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de
 la fórmula general,



15 en la que R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
 cohilo con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo
 con 3 a 10 átomos de carbono, un grupo aralcohilo con 7 a
 10 átomos de carbono o un grupo fenilo, y en la que R_1 , R_2
 e Y se definen como se ha mencionado al principio, con ami-
 nas aromáticas de la fórmula general III,



25 en la que Ar tienen los significados arriba indicados, en
 disolventes orgánicos indiferentes o en un exceso de la ami-
 na de la fórmula general III, y en caso de que se desee,
 los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se
 transforman seguidamente en sus sales, mediante bases inor-
 gánicas u orgánicas.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque como disolventes, se emplean hidrocar-
 buros aromáticos, dimetilformamida, dimetilacetamida, sul-

1 fósido de dimetilo, hexametil-triamida de ácido fosfórico,
éteres alifáticos o aromáticos, y la amina de la fórmula ge
neral III en exceso.

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de VEINTE hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 25 ABR 1978

P.A.

15 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder.

15

20

25

30

070478

VAL