

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

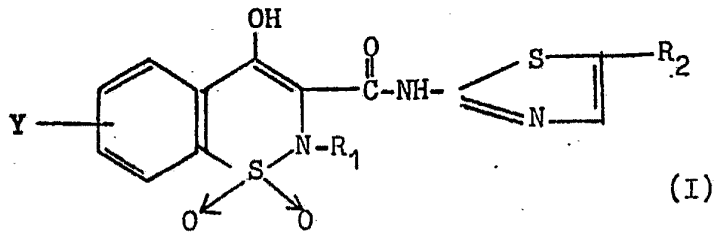
19 ES	11 NUMERO	10 AI
	21 475.677	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	4-12-78	

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 5 MAR 1979

60 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 56 113.3	16-12-77	Rep. Federal Alemana
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AG1K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 4-HIDROXI-2H-1,2-BENZOTIAZIN-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDCS"		
71 SOLICITANTE (S)		
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 y Dr. Gunther Engelhardt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 70.434)

La invención se refiere a nuevos 4-hidroxi-2H-
-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula
general I .



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgá-
nicas u orgánicas, a un procedimiento para su preparación
y a medicamentos que los contienen. Entre las sales con ba-
ses orgánicas les corresponde una importancia especial a
15 las sales de N-metil-D-glucamina, puesto que éstas son bien
idóneas para la preparación de soluciones inyectables.

En la anterior fórmula general I:

20 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o eti-
lo,

R_2 significa un grupo metilo, etilo o n-propilo, e

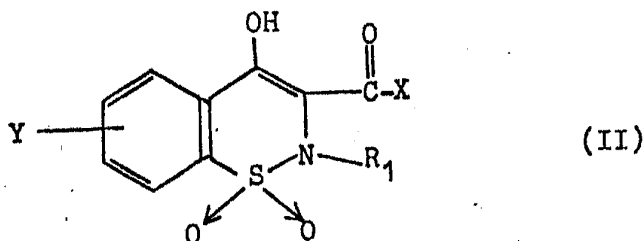
Y significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o me-
toxi, o un átomo de flúor o de cloro.

La memoria de publicación alemana DE-OS 1 943 265
describe 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxidos, que
25 son afines a los compuestos de la fórmula general I. Sin

embargo, sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos de la fórmula general I son significativamente superiores incluso a los compuestos de esta publicación más próximamente afines constitucionalmente, en lo que respecta a su efecto antiflogístico y a su compatibilidad.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener por los modos de procedimiento siguientes:

1. Todos los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener por reacción de derivados de ácidos 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dióxido-3-carboxílicos de la fórmula general II



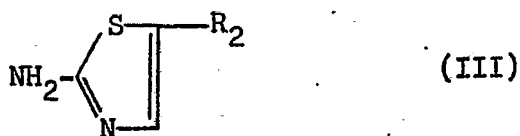
en que X significa un grupo nucleófilo intercambiable, en especial un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilalcoxi con en total 7 a 10 átomos de carbono, el grupo feniloxi, un átomo de halógeno, el grupo amino libre, un grupo alcoholamino con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholamino con 3 a 10 átomos de carbono, un grupo fenilalcoholamino con en total 7

a 10 átomos de carbono, o el grupo anilino,

y

R₁ e Y están definidos como antes, con una amina aromá-
tica de la fórmula general III

5



10

en que R₂ tiene los significados antes indicados.

15

La reacción de los ésteres de ácidos carboxíli-
cos de la fórmula general II con las aminas aromáticas
de la fórmula general III se realiza en disolventes or-
gánicos indiferentes adecuados, por ejemplo en hidrocar-
buros aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno,
clorobenceno, orto-diclorobenceno o tetrahidronaftaleno,
en dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxi-
do, o en hexametiltriamida de ácido fosfórico, en éte-
res, tales como dimetoxietano, dietilenglicol-dimetil-
éter o difenil-éter, o también directamente en la ami-
na en exceso. Se trabaja a una temperatura de 60 a
200°C, y entre 20 y 180°C si X en la fórmula general
II es un grupo alcoxi. De preferencia se hacen reaccio-
nar en tolueno o xileno a la temperatura de ebullición,

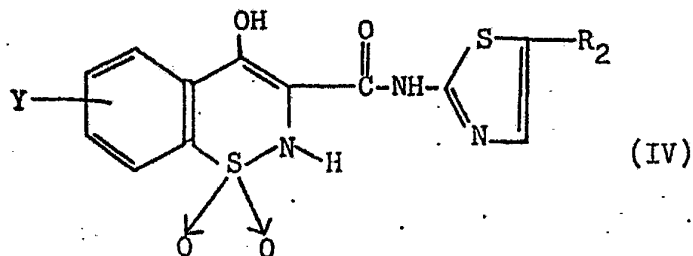
20

25

24118

y si en la fórmula general II X significa un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi o un grupo feniloxi, el alcohol o fenol resultante en la reacción se elimina por destilación azeotrópica o por calentamiento a reflujo, por ejemplo mediante empleo de un extractor Soxhlet cargado con un tamiz molecular. El producto se separa directamente de la mezcla de reacción por cristalización, o en el caso del empleo de un disolvente miscible con agua, se precipita por adición de agua. Si X en la fórmula general II es el grupo amino o un grupo amino sustituido, como se ha indicado antes, en la reacción se añade además ventajosamente una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico y la amina aromática se emplea en exceso. También aquí el producto se separa con frecuencia directamente de la mezcla de reacción por cristalización, pero en cualquier caso se obtiene mediante separación por evaporación del disolvente; no obstante, en el caso de empleo de un disolvente miscible con agua, se puede también precipitar por adición de agua.

2º. Compuestos de la fórmula general I, en que R_1 significa un grupo metilo o etilo, y en que R_2 e Y tienen los significados definidos al principio, se pueden obtener también por reacción de un 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido de la fórmula general IV



en que R_2 e Y están definidos como antes, con un halogenuro de alcoholo de la fórmula general V,



en que

Hal significa un átomo de halógeno y

R_{11} significa un grupo metilo o etilo, en presencia de bases.

15

Como bases pueden ser empleados hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxidos de sodio, potasio o bario, o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de sodio o de potasio, así como alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo metilato de sodio, etilato de potasio, ter-butilato de potasio, o aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, en tanto que se trabaje en medio acuoso, en medio alcohólico, por ejemplo en metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, o en mezclas de los disolventes citados.

20

25

5 El halogenuro de alcoholo, de preferencia un bromuro o yoduro de alcoholo, se añade convenientemente en solución alcohólica directamente a los demás componentes en la mezcla de reacción, trabajándose en el caso del bromuro de metilo en un aparato cerrado. Como otros disolventes entran en consideración: dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametiltri-
amida de ácido fosfórico.

10 Si como bases se emplean carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, como disolventes entran también en consideración cetonas, tales como acetona.

15 Si la reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos apróticos, como por ejemplo en benceno o en otro hidrocarburo aromático, en tetrahidrofurano o en otro éter de cadena abierta o cíclico, como bases se pueden emplear también hidruros de metales alcalinos o hidruros de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidruro de sodio. Pero en tal caso la adición de halogenuro de alcoholo se realiza sólo cuando el hidruro de metal alcalino o el hidruro de metal alcalinotérreo ha reaccionado completamente con el compuesto de partida de la fórmula general IV. La temperatura de reacción es de 0 a
20 80°C.

25 En algunos casos se recomienda, antes de la realización de los dos modos de procedimiento anteriormente

citados, proteger el grupo hidroxilo en posición 4 en los compuestos de las fórmulas generales II ó IV mediante un grupo protector, siendo separado de nuevo este grupo protector después del término de la reacción. Así por ejemplo es ventajosa una eterificación de los grupos hidroxilo en posición 4; estos grupos hidroxilo se transforman de modo conocido de por sí en los correspondientes grupos alcoxi o fenilalcoxi, por ejemplo en grupos alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono o en grupos fenilalcoxi con en total 7 a 10 átomos de carbono, y después de la reacción se separan de nuevo estos grupos protectores, por ejemplo por calentamiento en ácidos minerales, tales como ácido bromhídrico, a temperaturas de hasta 100°C, o por adición de trihalogenuros de boro, tales como tribromuro de boro o tricloruro de boro, en disolventes inertes, tales como hidrocarburos clorados, a temperaturas entre -80°C y +80°C.

Si se desea, los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados por métodos conocidos de por sí 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 alcalinotérreos, hidróxidos de trialcohilamonio, alcohilaminas, de preferencia aminopoli-alcoholes, pero en especial N-metil-D-glucamina.

Los ésteres de la fórmula general II, en que X significa un radical alcoxi, fenilalcoxi o fenoxi, que sirven como compuestos de partida, son generalmente conocidos y pueden ser preparados por ejemplo según la DE-OS 1 943 265 (véase también memoria de patente de los Estados Unidos 3 591 584); así por ejemplo se parte de los conocidos 1,1-dióxidos de ésteres de ácido 3-oxo-1,2-benzotiazol-2(3H)-acético [Chem. Berichte 30, 1267 (1897)], y a éstos se les añade un alcoholato de un metal alcalino, por ejemplo etanolato de sodio, en un disolvente orgánico polar, tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida. En este caso se emplea una reacción de transposición, obteniéndose después de la acidificación el correspondiente éster de la fórmula II, en que R₁ significa hidrógeno. Si se quieren introducir en la posición 2 de este éster los otros grupos antes mencionados para R₁, esto se realiza del modo más ventajoso mediante un halogenuro de alcoholo, de preferencia con ayuda de un yoduro de alcoholo; la alcohilación se realiza en presencia de una base.

Los compuestos de partida de la fórmula general II, en que X significa un grupo amino o un grupo amino sustituido, son conocidos por la bibliografía; se pueden preparar, por ejemplo, según los datos de la DE-OS 1 943 265 (véase también la memoria de patente de los Estados Unidos nº 3 591 584) a partir de 1,1-dióxidos de ésteres de ácido

4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico de la fórmula general II por reacción con aminas de la fórmula general NH_2-R_4 , en 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 grupo fenilalcoholo con en total 7 a 10 átomos de carbono, o el grupo fenilo, en un disolvente indiferente, tal como dimetilsulfóxido o ter-butanol, a temperaturas entre 20 y 200°C.

Los compuestos de partida de la fórmula general II, en que X significa halógeno, se obtienen por ejemplo por reacción de un correspondiente 1,1-dióxido de ácido 4-hidroxi- o 4-alcoxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico con un halogenuro de tionilo en un disolvente, tal como benceno y dimetilformamida, a temperaturas hasta las del reflujo de la mezcla de reacción.

Los compuestos de la fórmula general III son asimismo conocidos por la bibliografía [véase H. Erlenmeyer, Z. Herzfeld y B. Prijs, *Helv. chim. Acta* 38, 1291, (1955), o K.D. Kulkarni y M.V. Shirsat, *J. Sci. and Ind. Research (India)*, 18B, 411 (1959)/; *C.A.* 54, 14230 d (1960)].

Los compuestos de partida de la fórmula general IV se preparan, por ejemplo, a partir de 1,1-dióxidos de ésteres de ácido 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico de la fórmula general II, en que R_1 significa hidrógeno, por reacción con aminas aromáticas de la fórmula general

III en disolventes orgánicos indiferentes apropiados, a temperaturas entre 20 y 180°C.

5 Como se ha mencionado al principio, los 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas poseen valiosas propiedades farmacológicas. Estos compuestos actúan reduciendo fuertemente la inflamación, alivian el dolor inflamatorio, son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades reumáticas y presentan efectos antitrombóticos.

10 Por ejemplo, se investigó la sustancia

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = A

en comparación con el conocido

15 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = B

y con

4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido (Sudoxicam) = C

20 en una rata después de administración por vía oral, respecto a su efecto antiflogístico frente a la artritis por coadyuvante, a su efecto frente al dolor inflamatorio en la disposición experimental según Randall-Selitto, así como respecto a su efecto ulcerógeno en el estómago de las ratas.

25 Además se determinó su toxicidad aguda en un ratón después

de administración por vía oral.

Determinación del efecto frente a la artritis por coadyuvante de una rata

- 5 Ratas machos Chbb:THOM con un peso medio al comienzo de la experiencia de 210 g recibieron 0,1 mililitros de una suspensión al 1 por ciento de M. butyricum en aceite de parafina viscoso, inyectada subplantarmente en la pata posterior derecha.
- 10 Las sustancias de ensayo se administraron comenzando con la inyección de M. butyricum, una vez al día, como trituración en metilcelulosa al 1 por ciento (1 mililitro/100 g de animal) por una duración de 20 días, por sonda esofágica.
- 15 En el día 21^o después del desencadenamiento de la artritis por coadyuvante se compararon los volúmenes de la pata posterior derecha (con los que se había formado una reacción inflamatoria primaria) así como los de la pata posterior izquierda (con los que se había llegado a la reacción inflamatoria específica debida a causas inmunológicas)
- 20 de los animales tratados con las sustancia de ensayo, con los de los animales testigo tratados con un placebo.

Por análisis de regresión lineal se calculó una dosis efectiva al 50 % (DE₅₀) con los límites de confianza, según FIELLER [Quart. J. Pharm. Pharmacol. 17, 117 (1944)]

25

24118

como la dosis que había conducido a una reducción del hin-
chamiento de las patas de aproximadamente 50 % frente al
observado en los animales testigo.

5 Determinación del efecto ulcerógeno en el estómago de una
rata:

10 Ratas macho Chbb:THOM con un peso medio de 130 g al comien-
zo de la experiencia, que habían sido alimentadas con una
dieta normalizada (Altromin-R) ad libitum, recibieron la
sustancia de ensayo como trituración en metilcelulosa al 1
por ciento (1 mililitro/100 g de animal) una vez diaria du-
rante 3 días consecutivos, por sonda esofágica.

15 4 horas después de la última aplicación se mataron los ani-
males. Los estómagos se prepararon, y la mucosa se evaluó
macroscópicamente después de lavado.

20 A partir del tanto por ciento de los animales que
habían presentado al menos una úlcera o una erosión hemo-
rrágica de la mucosa estomacal, se calculó una DE₅₀ según
LITCHFIELD y WILCOXON [J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99
(1949)].

Determinación de la toxicidad aguda

25 La determinación de la toxicidad aguda se realizó en rato-
nes machos y hembras Chbb:NMRI(SPF) (en cada grupo de do-
sis por partes iguales) con un peso medio de 20 g. Los ani-

males recibieron la sustancia de ensayo como trituración en metilcelulosa al 1 por ciento (0,2 mililitros/10 g de animal) por sonda esofágica.

5 A partir del tanto por ciento de los animales que habían muerto en un intervalo de 14 días después de las diferentes dosis, se calculó según LITCHFIELD y WILCOXON (véase antes) una dosis letal al 50 % (DL₅₀).

Resultados:

10 Los resultados de estos ensayos están recopilados en las tablas 1 - 3.

15 El compuesto A se manifiesta frente a la reacción inflamatoria primaria de la rata en el lugar de la inyección del coadyuvante, como aproximadamente 3 veces más activo que el compuesto C. Frente a la reacción inflamatoria específica debida a causas inmunológicas en la pata del lado contrario (reacción secundaria específica) A es aproximadamente 5 veces más activo que C. Además la compatibilidad estomacal de A es esencialmente mejor que la de C. A pesar de la actividad antiflogística más débil en el estómago de la rata, C es un ulcerógeno 2 veces más fuerte que A. La amplitud terapéutica de A es casi 7 veces mayor que la de C (véase tabla 4).

25 El compuesto B no alcanza por completo la actividad antiflogística del compuesto A. No obstante, el incon-

veniente decisivo de B es la fuerte ulcerogenicidad en el estómago (más de 6 veces más fuerte que en el caso de A). Puesto que el efecto ulcerógeno de B es relativamente más fuertemente acusado que el efecto antiflogístico, B no se puede emplear terapéuticamente como antiflogístico.

El índice terapéutico de B es aún menor que el de C (véase tabla 4). La amplitud terapéutica de A es 10 veces mayor que la de B.

En la toxicidad aguda no existe entre las 3 sustancias ninguna diferencia significativa. Esto significa que la distancia entre las dosis antiflogísticamente activas y las dosis tóxicas en el caso de la sustancia A es claramente mayor que en el caso de los otros dos compuestos (véase tabla 5). Sin embargo esta constatación es de menor importancia. En el caso de empleo terapéutico de antiflogísticos no esteroídicos la toxicidad aguda no repercute limitando la dosis. En el caso de este grupo de fármacos es más bien el efecto ulcerógeno en el canal gastrointestinal el que limita el empleo de dosis diarias durante largo tiempo.

Tabla 1

Comparación de la actividad frente a la artritis por coadyuvante de una rata, después de la administración por vía oral por una duración de 21 días, a base de la DE₅₀

Sustancia	Efecto contra la reacción primaria DE ₅₀ mg/kg +)	Efecto contra la reacción secundaria DE ₅₀ mg/kg +)
A	0,28 (0,14 - 0,61)	0,12 (0,09 - 0,14)
B	0,37 (0,30 - 0,48)	0,21 (0,15 - 0,28)
C	0,77 (0,60 - 0,88)	0,60 (0,45 - 0,83)

+) como dosis diaria

Tabla 2

Efecto ulcerógeno en el estómago de una rata después de la administración diaria por vía oral por una duración de 3 días

Sustancia	DE ₅₀ mg/kg
A	2,31 (1,47 - 3,41)
B	0,36 (0,24 - 0,54)
C	0,95 (0,53 - 1,69)

Tabla 3

Toxicidad aguda en un ratón después de administración por vía oral

Sustancia	DL ₅₀ mg/kg
A	470 (394 - 562)
B	488 (287 - 830)
C	466 (398 - 545)

Tabla 4

Comparación de la amplitud terapéutica

Sustancia	I DE ₅₀ úlcera mg/kg	II DE ₅₀ artritis por coadyuvante Reacción primaria mg/kg	Índice tera- péutico I/II
A	2,31	0,28	8,25
B	0,31	0,37	0,84
C	0,95	0,77	1,23

Tabla 5

Comparación de la amplitud terapéutica

Sustancia	I DL ₅₀ mg/kg	II DE ₅₀ artritis coadyuvante Reacción primaria mg/kg	Indice tera- péutico I/II
A	470	0,28	1 679
B	488	0,37	1 319
C	466	0,77	605

Las sustancias A y C se investigaron además en cuanto a su efecto frente al dolor inflamatorio:

El ensayo del efecto frente al dolor inflamatorio se realizó en la disposición experimental según Randall y Selitto [Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)] en ratas macras Chbb:Thom de 100-130 g de peso. Las sustancias de ensayo se administraron por sonda esofágica 90 minutos después del desencadenamiento del edema por levadura. Después de otros 90 minutos se determinó en los animales tratados con la sustancia de ensayo y en los animales testigo tratados sólo con el vehículo, metilcelulosa, el umbral de dolor, y por análisis de regresión lineal se calculó una DE₅₀ con los límites de confianza según Fieller como la dosis que provocaba un aumento del umbral de dolor de aproximadamen-

te 50 %.

Los resultados obtenidos en estos ensayos están reunidos en la siguiente tabla 6

5 La sustancia A se distingue, en el ensayo farmacológico en una rata, frente a la sustancia C, por un efecto acrecentado frente al dolor inflamatorio.

Tabla 6

Sustancia	Randall-Selitto DE ₃₅ mg/kg
A	5,6
Sustancia de comparación C	9,2

Los ejemplos siguientes ilustran más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

20 26,9 g (0,1 moles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 12,5 g (0,11 moles) de 2-amino-5-metil-tiazol se calentaron en 4 litros de xileno durante 24 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El metanol formado con ello

se eliminó con un tamiz molecular de 4 Å, que se encontraba en un extractor Soxhlet. La solución de reacción caliente se filtró. Del filtrado se separó por cristalización, al enfriar y reposar durante la noche, el producto bruto (32,0 g, 91 % de la teoría). Después de recristalización en cloruro de etileno se obtuvieron 26,0 g (74 % de la teoría de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 254°C (con descomposición);

10 Resonancia magnética nuclear de protones (1H-RMN)(en dimetilsulfóxido deuterado ($[D_6]$ -DMSO): $\delta = 8,2 - 7,8$ (multiplete (m), 4, 5-H a 8-H); 7,36 (doblete (d), 1, $J = 0,75$ Hz, 4'-H); 2,90 (singulete (s), 3, N-CH₃); 2,36 (d, 3, $J = 0,75$ Hz, 5'-CH₃) y 2 protones intercambiables.

15 $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)
 Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21
 Encontrado: 47,65 3,72 11,72 18,40

Ejemplo 2

20 Sal sódica de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

A una solución de 1,1 g (20 milimoles) de metilato sódico en 200 ml de metanol se añadieron 7,0 g (20 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido. Se calentó, y la solución amarilla resultante se filtró y se concentró a sequedad en

25

24118

vacío. El residuo se mezcló con acetona y éter, se separó por filtración y dió 7,25 g (97,5 % de la teoría) de sal sódica de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f. 214°C (con descomposición).

Ejemplo 3

Sal de N-metil-D-glucamina de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

6,0 g (17,1 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y 3,33 g (17,1 milimoles) de N-metil-D-glucamina se disolvieron en 1 litro de agua destilada. Después de calentamiento a 60°C se filtró la solución. El filtrado se concentró a 60 ml en vacío. La sal de N-metil-D-glucamina de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido separada por cristalización se aisló por filtración y se secó en vacío a 80°C sobre pentóxido de fósforo: 5,2 g (56 % de la teoría); p.f.: 110°C.

$C_{21}H_{30}N_4O_9S_2$ (546,63)

Calculado: C 46,14 H 5,53 N 10,25 S 11,73

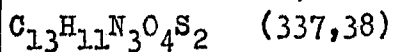
Encontrado: 45,95 5,76 10,24 11,98

Ejemplo 4

4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de és-

ter metílico de ácido 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2-amino-5-metil-tiazol. El producto bruto (65 % de la teoría) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice Merck 60, tamaño de granos: 0,2 - 0,5 mm) con empleo de cloroformo/etanol (97:3) como eluyente, y dió 4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido en un rendimiento de 31 % de la teoría; p.f.: 233°C (descomposición), en cloruro de etileno.

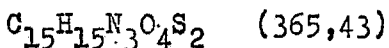


10
Calculado: C 46,29. H 3,29 N 12,45 S 19,01
Encontrado: 46,20 3,34 12,52 19,12

Ejemplo 5

2-etil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

15
Preparado de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 2-etil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2-amino-5-metil-tiazol, en un rendimiento de 82 % de la teoría; p.f.: 247°C (descomposición), en xileno.



20
Calculado: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55
Encontrado: 49,25 4,07 11,40 17,72

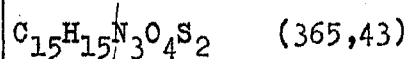
Ejemplo 6

N-(5-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

25
24118

Preparado de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 5-etil-2-amino-tiazol, en un rendimiento de 67 % de la teoría; p.f.: 260°C (descomposición), en xileno.

5



Calculado: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Encontrado: 49,20 4,19 11,30 17,63

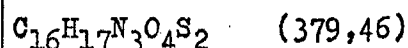
Ejemplo 7

10

4-hidroxi-2-metil-N-(5-n-propil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2-amino-5-n-propil-tiazol en tolueno, en un rendimiento de 48 % de la teoría; p.f.: 210°C (descomposición), en dioxano/éter de petróleo.

15



Calculado: C 50,64 H 4,52 N 11,07 S 16,90

Encontrado: 50,90 4,64 10,97 17,00

20

Ejemplo 8

2,6-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

4,0 g (14 milimoles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,6-dimetil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2,0 g (17 milimoles) de 2-amino-5-metil-tiazol se

25

calentaron a reflujo durante 24 horas en 200 ml de xileno anhidro. Después del enfriamiento, el producto cristalizado se separó por filtración. La recristalización en cloruro de etileno proporcionó 3,6 g (70 % de la teoría) de

5 2,6-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 257°C (descomposición);

RMN-1H (CDCl₃ + trifluoroacético TFA): δ = 7,98 (s ancho, 1, 5-H), 7,92 (d, 1, J=4Hz, 8-H), 7,7 (d ancho, 1, J=4Hz, 7-H), 7,47 (d, 1, J=1Hz, 4'-H), 2,96 (s, 3, N-CH₃) y 2,6 (s ancho, 6,6-CH₃ y 5'-CH₃).

10

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,45)

Calculado: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Encontrado: 49,40 4,24 11,45 17,35

15

Si en lugar de xileno se emplea como disolvente orto-diclorobenceno, tetrahidronaftaleno o dietilenglicol-dimetil-éter, se obtiene el mismo compuesto con rendimientos de 70, 60 y 75 % respectivamente.

20

El compuesto de partida se preparó del modo siguiente: 45 g (0,23 moles) de 5-metil-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido se incorporaron en una solución de 9,16 g (0,23 moles) de hidróxido sódico en 500 ml de agua, y se calentó a ebullición. La solución se filtró y se concentró en vacío. El residuo se mezcló varias veces con tolueno, el tolueno se separó en cada caso por destilación, y a conti-

25

24118

nuación se mezcló con 200 ml de dimetilsulfóxido y con 34,72 g (0,32 moles) de cloroacetato de metilo. La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 120°C, y después del enfriamiento, se incorporó con agitación en una solución de 42 g de acetato sódico en 300 ml de agua. El precipitado separado se filtró con succión, se lavó con agua, se trató de nuevo con 200 ml de agua, se filtró con succión a sequedad, y se secó. Se obtuvieron 48,8 g (79 % de la teoría) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 5-metil-3-oxo-benzoisotiazol-2(3H)-acético; p.f. 115°C.

38 g (0,14 moles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 5-metil-3-oxo-benzoisotiazol-2(3H)-acético y 23,9 g (0,44 moles) de metilato sódico se mezclaron entre sí y con 250 ml de tolueno anhidro y luego con 42 ml de ter-butanol anhidro, con agitación vigorosa. A continuación, la mezcla de reacción amarilla se calentó durante 1 hora a 65°C. Después del enfriamiento la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua y se mezcló con éter. La fase acuosa se extrajo dos veces más con éter, y después se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso concentrado. Después de nueva extracción con éter, la fase etérea se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación. El residuo se recristalizó en acetato de etilo y proporcionó 27,6 g (73 % de la teoría) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-6-metil-2H-1,2-benzotia-

zin-3-carboxílico; p.f.: 169°C.

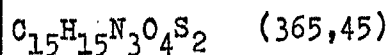
5 25 g (0,092 moles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-6-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 36,9 g (0,26 moles) de yoduro de metilo se suspendieron en 185 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con una solución de 5,2 g (0,092 moles) de hidróxido potásico en 100 ml de agua. Al cabo de 24 horas se añadieron otros 20 g de yoduro de metilo, y después de otras 24 horas de agitación, el 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 2,6-dimetil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico se separó por filtración, se lavó y se secó: 9,9 g (38 % de la teoría); p.f.: 186°C.

Ejemplo 9

15 2,7-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

20 2,83 g (0,01 moles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 2,7-dimetil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 1,25 g (0,011 moles) de 2-amino-5-metil-tiazol se hicieron reaccionar en xileno de modo análogo al del ejemplo 8, y dieron 3,1 g (84 % de la teoría) de 2,7-dimetil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 228°C (en xileno).

En el caso de reacción en tolueno resultó el mismo producto en un rendimiento de 70%.



Calculado: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55

Encontrado: 49,25 4,08 11,41 17,62

El compuesto de partida se preparó del modo siguiente:

5

6-metil-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido se hizo reaccionar, de modo análogo al 5-metil-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido (véase ejemplo 8), con hidróxido sódico y cloroacetato de metilo para dar 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 6-metil-3-oxo-benzoisotiazol-2(3H)-acético

10

(p.f.: 139°C, en metanol). La transposición siguiente con metilato sódico en tolueno/ter-butanol proporcionó 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-7-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico, que hecho reaccionar con yoduro de metilo, proporcionó 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 2,7-dimetil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (p.f.: 183°C).

15

Ejemplo 10

4-hidroxi-6-metoxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

20

5,2 g (0,017 moles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-6-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2,2 g (0,019 moles) de 2-amino-5-metil-tiazol se calentaron a reflujo durante 24 horas en 200 ml de xileno. Después de enfriamiento, los cristales se separaron

25

por filtración y se recrystalizaron en tetrahidrofurano:
5,8 g (89 % de la teoría) de 4-hidroxi-6-metoxi-2-metil-
-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-
-1,1-dióxido; p.f.: 260°C;

5 RMN-1H(CDC1₃+TFA): δ = 7,95 (d, 1, J=4Hz, 8-H), 7,62 (d, 1, J=1, 5Hz, 5-H), 7,45 (d, 1, J=1Hz, 4'-H), 7,35 (dd, 1, J=4Hz y J'=1, 5Hz, 6-H), 4,00 (s, 3, OCH₃), 2,95 (s, 3, N-CH₃) y 2,55 (d, 3, J=1Hz, 5'-CH₃).

C₁₅H₁₅N₃O₅S₂ (381,45)

10 Calculado: C 47,23. H 3,96 N 11,02 S 16,81
Encontrado 47,50 4,10 10,87 16,58

El compuesto de partida se preparó del modo siguiente:

15 de 5-metoxi-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido se hizo reaccionar, de modo análogo a 5-metil-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido (véase ejemplo 8), con hidróxido sódico y cloroacetato de metilo para dar 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 5-metoxi-3-oxo-benzoisotiazol-2(3H)-acético. La transposición siguiente con metilato sódico en tolueno/ter-butanol proporcionó el 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-6-metoxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (p.f.: 183°C; en acetato de etilo/ciclohexano), y la metilación subsiguiente con yoduro de metilo dió 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-6-metoxi-2-metil-
20 -2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico.
25

24118

P.f.: 164°C.

Ejemplo 11

6-cloro-4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

5 5,0 g (16,5 milimoles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2,1 g (18,5 milimoles) de 2-amino-5-metil-tiazol se calentaron a reflujo durante 24 horas en 300 ml de xileno anhidro, en un aparato Soxhlet cargado con tamiz
 10 molecular de 4 Å. Después de enfriamiento, el producto bruto separado por cristalización se separó por filtración y se recrystalizó en dioxano: 4,9 g (77 % de la teoría) de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 285°C
 15 (descomposición);

RMN-1H([D₆]-DMSO): δ = 8,05 y 7,9 (m, 3, 5-H, 7-H y 8-H); 7,36 (d, 1, J=1Hz, 4'-H); 2,95 (s, 3, N-CH₃); 2,35 (d, 3, J=1Hz, 5'-CH₃) y 2 protones intercambiables.

C₁₄H₁₂N₃O₄S₂ (385,86)

20 Calculado: C 43,58 H 3,13 Cl 9,19 N 10,89 S 16,52
 Encontrado: 43,42 3,21 9,28 10,68 16,60

La preparación del compuesto de partida se realiza del modo siguiente:

25 43,6 g (0,18 moles) de sal sódica de 5-cloro-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido (preparado a partir de 5-cloro-

-benzotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido y lejía de sosa) y 35 ml (0,21 moles) de cloroacetato de metilo se calentaron a 120°C durante 3 horas en 100 ml de dimetilsulfóxido. Después de enfriamiento, de la mezcla de reacción se separaron por destilación en vacío 80 ml de dimetilsulfóxido. El residuo remanente se introdujo con agitación en 700 ml de agua, que contenían 100 g de acetato sódico. El 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 5-cloro-3-oxo-benzotiazol-2(3H)-acético precipitado se filtró con succión, se lavó y se secó (31,1 g, correspondientes a 60 % de la teoría; p.f.: 118°C).

24,5 g (84,5 milimoles) de este compuesto se calentaron a 80°C durante 45 minutos con 13,5 g (253 milimoles) de metilato sódico en 190 ml de tolueno anhidro (con adición de 17 ml de ter-butanol seco). La mezcla de reacción enfriada se introdujo con agitación en hielo/agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico. El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó tres veces con agua y se secó: 14,6 g (60 % de la teoría de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 6-cloro-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico, p.f.: 221°C (descomposición).

14,5 g (50 milimoles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 6-cloro-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 21,3 g (150 milimoles)

25

24118

de yoduro de metilo y 50 ml de lejía de sosa 1N en 165 ml de metanol, y dieron 12,35 g (81 % de la teoría) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico; p.f.: 201°C.

5

Ejemplo 12

7-fluor-4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

10

0,29 g (1 milimol) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 7-fluor-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 0,125 g (1,1 milimoles) de 2-amino-5-metil-tiazol se calentaron a reflujo durante 24 horas en 50 ml de xileno. La mezcla de reacción se concentró a sequedad por evaporación en vacío, y el residuo se recristalizó en xileno/ciclohexano: 0,21 g (57 % de la teoría) de 7-fluor-4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido p.f. 233°C.

15

En el caso de la utilización de benceno como disolvente, después de 30 horas de calentamiento se obtuvo el mismo rendimiento.

20

$C_{14}H_{12}FN_3O_4S_2$ (369,40)

Calculado: C 45,52 H 3,27 N 11,38 S 17,36

Encontrado: 45,40 3,18 11,42 17,18

El compuesto de partida se preparó del modo siguiente:

6-fluor-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido se hizo reaccionar, análogamente al 5-cloro-benzoisotiazol-3(2H)-on-

25

24118

5 -1,1-dióxido (véase ejemplo 11), con lejía de sosa y con cloroacetato de metilo para dar 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 6-fluor-3-oxo-benzotiazol-2(3H)-acético (p.f.: 86°C; en isopropanol/éter de petróleo). La reacción de transposición subsiguiente con metilato sódico proporcionó el 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 7-fluor-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (p.f.: 206°C), que hecho reaccionar con yoduro de metilo, dió 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 7-fluor-4-hidroxi-2-metil-10 -2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico (p.f.: 191°C, en cloruro de etileno).

Ejemplo 13

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

15 Preparado de modo análogo al del ejemplo 1, a partir de 1,1-dióxido de éster etílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico y 2-amino-5-metil-tiazol, pero con empleo de orto-diclorobenceno como disolvente, con un rendimiento de 76 % de la teoría, p.f.: 254°C (descomposición), en cloruro de etileno.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

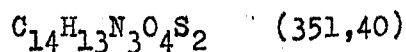
Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Encontrado: 47,91 3,78 11,80 18,42

Ejemplo 14

25 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
24118

1,23 g (4,5 milimoles) de 1,1-dióxido de cloruro de ácido 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron en porciones con 1,0 g (9 milimoles) de 2-amino-5-metil-tiazol. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcló con 40 ml de agua. Se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después del precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó. La recristalización en cloruro de etileno dió 0,4 g (25 % de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 254°C (descomposición).



Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

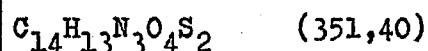
15 Encontrado: 47,75 3,88 11,69 17,98

Ejemplo 15

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

1,0 g (3 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-fenil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido se calentaron a reflujo durante 72 horas con 1,15 g (10 milimoles) de 2-amino-5-metil-tiazol y 0,1 g de ácido para-toluenosulfónico en 250 ml de xileno. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 2H y a continuación con agua, se secó y se concentró en vacío. El residuo re-

manente se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice Merck 60; tamaño de granos: 0,2 - 0,5 mm; eluyente: cloroformo/etanol, 95:5) y dió 0,25 g (24 % de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 254°C (descomposición), en cloruro de etileno.



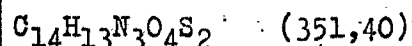
Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Encontrado: 47,70 3,78 11,86 18,01

10 Ejemplo 16

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado de modo análogo al del ejemplo 15, a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido, 2-amino-5-metil-tiazol y ácido para-toluenosulfónico, con un rendimiento de 48 % de la teoría; p.f.: 254°C (en cloruro de etileno)



Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Encontrado: 47,80 3,79 12,00 18,05

20

Ejemplo 17

2-etil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

A una solución de 0,7 g (2 milimoles) de 4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido-

25

24118

do en 30 ml de metanol y 2,0 ml de lejía de sosa 1N se añadieron 0,94 g (6 milimoles) de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, y después se neutralizó y se concentró por evaporación en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice Merck 60, tamaño de granos 0,2 - 0,5 mm; eluyente: cloroformo/etanol 95:5) y, después de recristalización en xileno, dió 0,35 g (48 % de la teoría) de 2-etil-4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 247°C (descomposición), en xileno.

El reemplazamiento de la lejía de sosa por lejía de potasa, etilato sódico y ter-butilato potásico condujo a rendimientos similares.

15	$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$	(365,43)			
	Calculado:	C 49,30	H 4,14	N 11,50	S 17,55
	Encontrado:	49,20	4,24	11,60	17,42

Ejemplo 18

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado de modo análogo al del ejemplo 17, a partir de 4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo, con un rendimiento de 40 % de la teoría; en el caso de empleo de etanol como disolvente, de 30 %.

P.f.: 254°C (descomposición), en cloruro de etileno.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

Encontrado: 48,00 3,69 12,02 18,01

5 En el caso de empleo de bromuro de metilo, después de 6 horas de calentamiento a la temperatura de reflujo de la solución metanólica, se obtuvo el mismo producto.

10 La reacción se llevó a cabo también en n-propanol, dimetilformamida, dimetilacetamida y hexametiltriámina de ácido fosfórico, a temperaturas de 40 a 60°C, los rendimientos logrados fueron de 20 % (de la teoría).

Ejemplo 19

15 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

0,2 g (0,55 milimoles) de 4-metoxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido se mezclaron con 1 mililitro de ácido acético glacial y 0,5 ml de ácido bromhídrico al 48 por ciento. Al cabo de 20 24 horas la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas en un baño de agua, y a continuación se concentró a sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recogió en cloruro de metileno y se lavó con agua. El secado y la concentración por evaporación de la fase orgánica proporcionó

25 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotia-

24118

zin-3-carbozamido-1,1-dióxido: 0,1 g (52 % de la teoría);
p.f.: 254°C (descomposición; en cloruro de etileno).

$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ (351,40)

Calculado: C 47,85 H 3,73 N 11,96 S 18,21

5 Encontrado: 47,82 3,67 11,80 18,01

El compuesto de partida se preparó del modo siguiente:

26,9 g (0,1 mol) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico,

10 85,1 g (0,616 moles) de carbonato potásico y 71 g (0,5 moles) de yoduro de metilo se calentaron durante 16 horas a reflujo en 1000 ml de acetona. Después de en cada caso 4

horas, se añadieron a la mezcla de reacción hirviente cada vez 14 g (0,1 moles) de yoduro de metilo. A continuación

15 la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con acetona. Los filtrados se concentra-

ron en vacío, y después de recristalización en tetracloruro de carbono, dieron 23,5 g (83 % de la teoría) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico; p.f.: 78°C.

7,8 g (28 milimoles) de 1,1-dióxido de éster metílico de ácido 4-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico se disolvieron en 75 ml de etanol y se mezclaron con 42 ml de lejía de potasa 1N. La mezcla de reacción se

25

calentó a reflujo durante 6 horas, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se concentró en vacío. El residuo se recogió en agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con enfriamiento, y el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con agua: 6,3 g (84 % de la teoría) de 1,1-dióxido de ácido 4-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico; p.f.: 220°C.

6,2 g (23 milimoles) de 1,1-dióxido de ácido 4-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico se suspendieron en 60 ml de benceno y se mezclaron con 8,2 ml (0,11 milimoles) de cloruro de tionilo y con 0,5 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se concentró por evaporación en vacío. El residuo se recogió en un poco de tolueno, se concentró de nuevo por evaporación, y dió 6,9 g (100 % de la teoría) de 1,1-dióxido de cloruro de ácido 4-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico; p.f.: 117°C.

A una solución de 1,8 g (16 milimoles) de 2-amino-5-metil-tiazol y 1,6 g (16 milimoles) de trietilamina en 100 ml de benceno seco se añadió gota a gota, en un intervalo de 1,5 horas a una temperatura de 20° a 30°C, una solución de 4,7 g (16 milimoles) de 1,1-dióxido de cloruro

de ácido 4-metoxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxílico en 150 ml de benceno seco. A continuación se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se filtró en caliente, y el filtrado se mezcló con éter de petróleo. Al enfriar se separaron por cristalización 3,1 g de 2,5-dimetil-5H,6H-tiazol[2',3'-2,3]pirimido[4,5-c]-1,2-benzotiazin-5-on-7,7-dióxido (p.f.: 305°C, descomposición; en acetato de etilo).

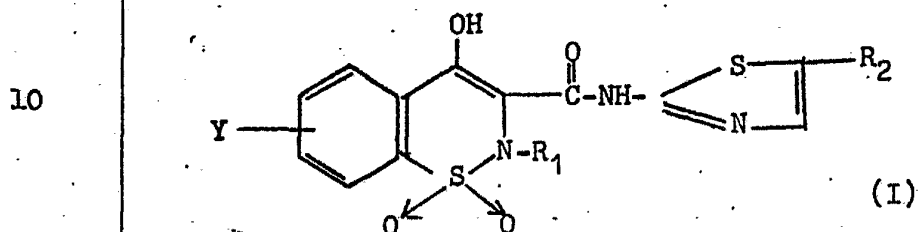
De las aguas madres, mediante concentración por evaporación a sequedad y recristalización en acetato de etilo, se obtuvieron 1,8 g (31 % de la teoría) de 4-metoxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; p.f.: 201°C.

$C_{15}H_{15}N_3O_4S_2$ (365,44)
 Calculado: C 49,30 H 4,14 N 11,50 S 17,55
 Encontrado: 49,45 4,07 11,43 17,70

Para el empleo farmacéutico, los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden transformar en las formas de administración farmacéuticas habituales. La dosis individual es, en el caso de adultos, de 2 a 100 mg, preferentemente 5 a 25 mg, y la dosis diaria es de 5 a 200 mg, de preferencia 10 a 50 mg.

REIVINDICACIONES

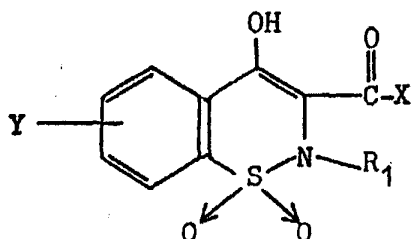
- 5 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I



- 15 en que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo, R₂ significa un grupo metilo, etilo o n-propilo, e Y significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o metoxi, o un átomo de flúor o de cloro, y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque
- 20 a) se hace reaccionar un derivado de ácido 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dióxido-3-carboxílico de la fórmula general II,

25

24118

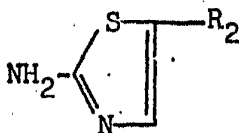


(II)

5

en que X significa un grupo nucleófilo intercambiable, en especial un grupo alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo fenilalcoxi con en total 7 a 10 átomos de carbono, el grupo feniloxi, un átomo de halógeno, el grupo amino libre, un grupo alcoholamino con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholamino con 3 a 10 átomos de carbono, un grupo fenilalcoholamino con en total 7 a 10 átomos de carbono o el grupo anilino, y R_1 e Y están definidos como anteriormente, con una amina aromática de la fórmula general III,

15



(III)

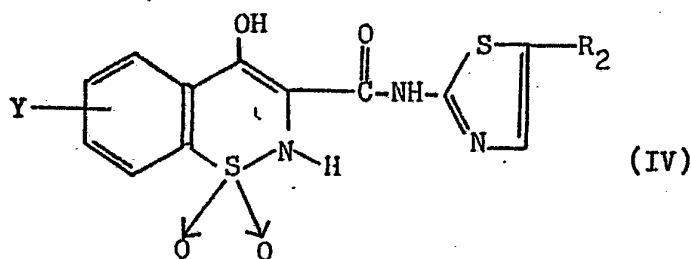
20

en que R_2 tiene los significados antes indicados, en un disolvente orgánico indiferente o en un exceso de la amina de la fórmula general III, a temperaturas entre 20 y

25

24118

200°C, o b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que R₁ significa el grupo metilo o etilo y R₂ está definido como al principio, un 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido de la fórmula general IV



en que R₂ e Y tienen los significados antes dados, se trata con un halogenuro de alcoholo de la fórmula general V,



en que Hal significa un átomo de halógeno y R₁₁ significa un grupo metilo o etilo, en presencia de una base, a temperaturas entre 0 y 80°C, y eventualmente antes de la realización de este procedimiento el grupo hidroxilo en posición 4 en los compuestos de las fórmulas generales II ó IV es protegido por un grupo protector, siendo separado de nuevo este grupo protector después del término de la reacción, y si se desea, un compuesto de la fórmula general I, obtenido por los modos de procedimiento anteriores, se

transforma en su sal mediante una base inorgánica u orgánica.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque si X en la fórmula general II significa un grupo alcoxi, el alcohol correspondiente resultante se elimina por destilación azeotrópica.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ªb, caracterizado porque como bases se emplean hidróxidos, carbonatos o alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, o aminas terciarias, en medio acuoso, alcohólico o acuoso-alcohólico, o hidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos en disolventes orgánicos apróticos, entrando también en consideración, en el caso de empleo de carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, las cetonas alifáticas como disolventes.

15

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ªa, caracterizado porque si X en la fórmula general II significa el grupo amino o un grupo alcohilamino, cicloalcohilamino, fenilalcohilamino o anilino, la reacción se lleva a cabo en xileno a temperatura de ebullición, y se añaden cantidades catalíticas de ácido para-toluenosulfónico.

25 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ªa y 1ªb, caracterizado porque el grupo hidroxilo libre en posición 4 en un compuesto de las fórmulas generales II y IV, antes de la reacción, se transforma por eterificación

en un grupo alcoxi o fenilalcoxi, y después de la reacción tal grupo protector es separado de nuevo mediante ácidos minerales a temperaturas entre 0 y 100°C o mediante trihalogenuros de boro a temperaturas entre -80°C y +80°C.

6ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 4-HIDROXI-2H-1,2-BENZOTIAZIN-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS.

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

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

Madrid, 04. DIC. 1978

P.A.

Oscar de Eizoburu
Per. 1978



24118
JAR.