

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.

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO 477.281	10 A1
	21 FECHA DE PRESENTACION 30 ENE 1970	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 993/78-7	32 FECHA 30 de enero de 1.978	33 PAIS Suiza.
--	----------------------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D / A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 3,4-DIHI-DRO-2H-1,2-BENZOTIAZIN-1,1-DIOXIDOS.
--

71 SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY AG.
--------------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea Suiza.
--

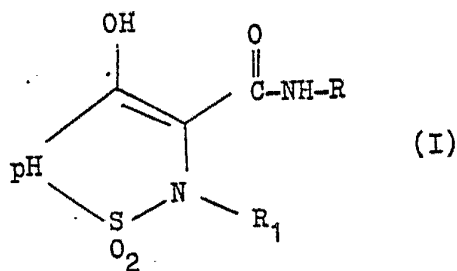
72 INVENTOR (ES) Alex Sele, Dr. Pier Giorgio Ferrini, Dr. Georges Haas, Dr. Knut A. Jaeggi, Dr. Alberto Rossi.
---

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

74 REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.
----------------------------------

**CAUCUCADO**

La invención se refiere a nuevos derivados de azatianaftalina, especialmente a 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxidos sustituidos de fórmula I



5 donde pH significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, R significa un resto benzopirona, en caso dado sustituido, y R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, y a sus sales, a procedimientos para su obtención, a preparados farmacéuticos que los contengan y a su empleo.

10 Como sustituyentes de un resto 1,2-fenileno pH entran por ejemplo en consideración alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro.

15 Un resto benzopirona R, en caso dado sustituido, puede estar enlazado en posición arbitraria y es, por ejemplo, un resto 2-oxo-2H-1-benzopiranilo, en caso dado sustituido, enlazado en la posición 4, 6 ó ante todo, 3 ó 7, o un resto 4-oxo-4H-1-benzopiranilo, enlazado en la posición 3 ó, en segundo lugar, en la posición 6 ó 7. Como sustituyentes entran  
20 en consideración, por ejemplo, los restos hidrocarburo alifáticos, hidróxi en caso dado eterado o esterificado, acilo, amino, en caso dado sustituido y trifluormetilo.

Restos hidrocarburo alifáticos son, por ejemplo, alquilo inferior o alquileno inferior de 3 ó 4 miembros en-

lazado a 2 átomos de carbono adyacentes, especialmente en la posición 5,6; 6,7; ó 7,8, o en la posición 3,4 de un resto 2-oxo-2H-1-benzopirán-7-ilo.

5 Hidroxi eterado es, por ejemplo, alcoxi inferior o alquileno inferior-dióxi de 3 ó 4 miembros enlazado a dos átomos de carbono adyacentes, especialmente en la posición 5,6; 6,7 ó 8,7.

10 El hidroxí esterificado es, por ejemplo, hidroxí esterificado con un ácido mineral o un ácido carboxílico, tal como halógeno, alcanciloxi inferior ó benzoiloxi, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro.

15 Grupos amino sustituidos son, por ejemplo, los grupos amino sustituidos por restos hidrocarburo alifáticos, por ejemplo, alquilo inferior, o acilo, por ejemplo, alcancilo inferior, tales como N-mono- ó N,N-dialquileno inferior-amino o alcancilo inferior-amino.

20 Un resto hidrocarburo  $R_1$ , en caso dado sustituido, de carácter alifático es, por ejemplo, alquilo inferior en caso dado sustituido, tal como alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, alqueno inferior o fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro.

25 Acilo es, por ejemplo, alcancilo inferior o benzoilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitro.

En lo anterior y a continuación tienen las expresiones generales los siguientes significados:

30 Los restos interiores contienen, por ejemplo,

hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono.

5 El alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo ó terc.-butilo, además, n-pentilo, n-hexilo, isohexilo ó n-heptilo.

El alquileo inferior es, por ejemplo, 1,3-propileno, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

El fenil-alquilo inferior es, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo ó 3-fenilpropilo.

10 El alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi ó n-butiloxi.

15 El alcoxi inferior-alquilo inferior es, por ejemplo, 2-metoxietilo ó 2-etoxietilo, mientras hidroxialquilo inferior significa especialmente 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo.

El alquilendioxi inferior es, por ejemplo, 1,2-etilendioxi, 1,3-propilendioxi ó metilendioxi.

El alcanoil inferior es, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valeroilo o pivaloilo.

20 Alcanoiloxi inferior es, por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeroiloxi o pivaloiloxi.

Alcanoilo inferior-amino es, por ejemplo, acetamino, propionilamino o butirilamino.

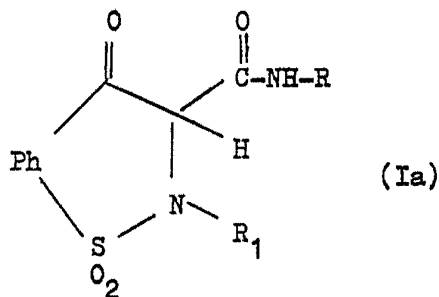
25 N-mono- ó N,N-di-alquilo inferior-amino es, por ejemplo, N-metil-, N,N-dimetil- ó N,N-dietil-amino.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar en forma libre o en forma de sus sales, especialmente de sus sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables.

30 Así pueden los compuestos de fórmula I formar sa-

les con bases, tales como sales de los metales de los grupos I y II del sistema periódico de los elementos, por ejemplo, sales de metal alcalino o alcalino-térreo, especialmente las sales del sodio, potasio, magnesio o calcio, sales de cobre o de zinc, además, sales amónicas, así como sales con bases orgánicas, tales como con aminas adecuadas, por ejemplo, etilamina, trietilamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, benzilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etilpiperidina ó 2-piperidinoetanol.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar en varias formas tautómeras. La más importante de estas formas tautómeras corresponde a la fórmula Ia



Los compuestos de la presente invención se pueden presentar, además, en forma de mezclas de isómeros, tales como racematos, o de isómeros puros, por ejemplo, antípodos.

Los compuestos de azatianaftalina de la presente invención, especialmente los compuestos de fórmula I, tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente propiedades antiinflamatorias. Estas se pueden documentar, por ejemplo, a base del edema de patas de Carrageneen de la rata en aplicación peroral de una dosis de en cada caso aproximadamente 30 hasta 100 mg/kg, así como a base del edema de patas por

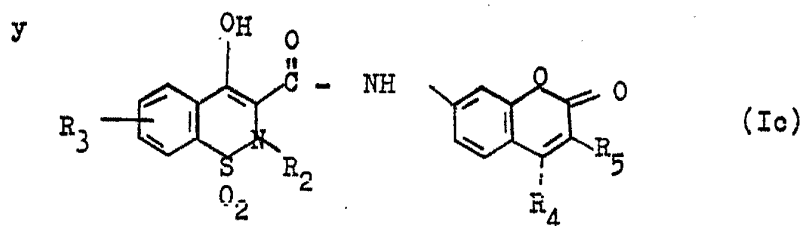
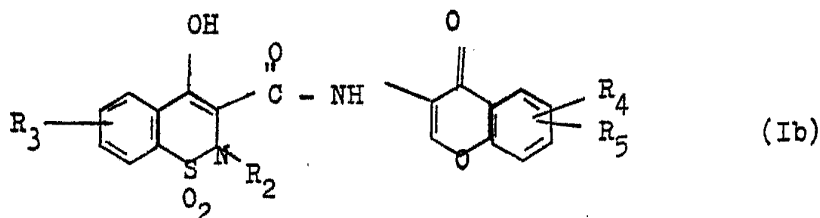
caolina de la rata en aplicación peroral de una dosis de en cada caso unos 100 hasta 300 mg/kg y a base del Adjuvans-Arthritis de la rata en aplicación peroral de una dosis de, en cada caso, unos 30 hasta 100 mg/kg. Los nuevos 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dióxidos se pueden emplear, por lo tanto, como antiinflamatorios en procesos inflamables de distinta etiología, ante todo del circuito de formas reumáticas.

La invención se refiere, ante todo, a los compuestos de fórmula I donde pH significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, halógeno, nitro y/o trifluormetilo, R significa un resto 2-oxo-2H-1-benzopiranoilo o 4-oxo-2H-1-benzopiranoilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alcanilo inferior, hidroxilo, restos benzoiloilo, amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcanilo inferior, o en dos átomos de carbono adyacentes por alquilenilo inferior o alquilenodioxilo inferior, y R<sub>1</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, alquilenilo inferior o un resto fenilo-alquilo inferior, donde en los mencionados grupos el fenilo puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, y sus sales con bases.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I donde pH significa un resto 1,2-fenileno, insustituido, o sustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxilo o etoxilo, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, nitro o trifluormetilo, R significa un resto 2-oxo-2H-1-benzopiranoilo enlazado en la posición 3, 4, 6 ó 7, ó un resto 4-oxo-2H-1-benzopiranoilo, en-

lazado en la posición 3 ó en segundo lugar en la posición 6 ó 7, que está insustituido o puede estar sustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, halógeno hasta el número atómico 35, tal como cloro, alcanoiloxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como acetoxi, hidroxilo, amino, N<sub>1</sub>-mono- ó N,N-dialquilo inferior-amino con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, tal como dimetilamino, alcanoil inferior-amino con hasta 4 átomos de carbono, tal como acetilamino y/o en dos átomos de carbono adyacentes por alquileno inferior con hasta 4 átomos de carbono tal como 1,3-propileno o 1,4-butileno o alquilendioxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilendioxi o 1,2-etilendioxi, y R<sub>1</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, y sus sales con bases.

La invención se refiere muy especialmente a los compuestos de fórmulas Ib y Ic



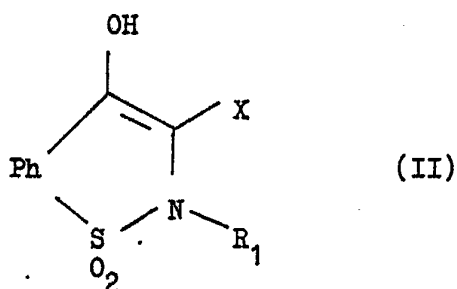
donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno o, ante todo, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo ó etilo, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de

5 carbono, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, halógeno hasta el número atómico 35, por ejemplo, cloro, trifluormetilo o nitro, y  $R_4$  y  $R_5$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, o juntos un resto alquileno inferior o alquilendioxi inferior de 3 ó 4 miembros, enlazados a átomos de carbono adyacentes, con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, 1,3-propileno, 1,4-butileno, metilendioxi ó 1,2-etilendioxi, o en la fórmula Ic  $R_4$  significa hidróxi y  $R_5$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, y sus sales con bases.

15 La invención se refiere en primerísimo lugar a los compuestos de fórmula Ib donde  $R_2$  significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo,  $R_3$  significa hidrógeno y  $R_4$  y  $R_5$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o metoxi, o juntos, 20 alquileno inferior de 3 hasta 4 miembros, preferentemente enlazado en la posición 6,7, con hasta 4 átomos de carbono, tal como 1,3-propileno, y sus sales con bases.

25 La invención se refiere nominalmente a los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos, en especial a aquellos de fórmula Ib, y a sus sales con bases.

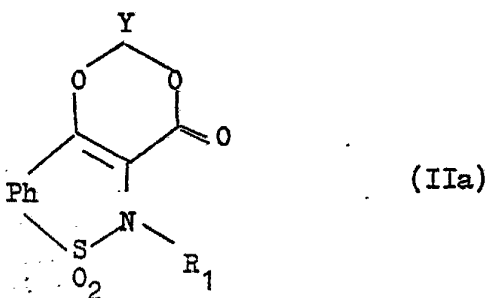
Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



donde X significa un grupo carboxi, en caso dado funcionalmente modificado, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula  $R-NH_2$  (III) o con un derivado reactivo del mismo, y, si se desea, un compuesto obtenible según el presente procedimiento se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, una sal obtenible según el presente procedimiento se transforma en el compuesto libre o en otra sal, o una sal obtenible según el presente procedimiento en el compuesto libre.

Los derivados carboxi funcionales de fórmula II son, preferentemente, ésteres, tales como éster de alquilo inferior, o ésteres de fenilo, en caso dado sustituidos, tal como éster de fenilo o ésteres de 4-nitro- ó 2,4-dinitrofenilo, además lactonas oligómeras, preferentemente dímeras, amidas, tales como amidas primarias, amidas secundarias, por ejemplo, anilidas, o amidas terciarias, por ejemplo, 1-imidazolidas, N-mono- ó N,N-dialquilo inferior-amidas, pirrolididas, piperididas o morfolidas, y anhídridos, preferentemente anhídridos mixtos con ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, anhídridos con ácidos fosfónicos o fosforosos, por ejemplo, con ácido difenilfosfínico, con ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, con ácido fórmico o acético, o con semiésteres del ácido carbónico o ésteres ácidos de oxiácidos

del fósforo, cuyo grupo hidróxi que queda está esterificado, por ejemplo, con un alcohol inferior, por ejemplo, con un hidrácido halogenado, anhídridizado o amidado, por ejemplo, con el átomo de nitrógeno en la posición 2 de un compuesto de fórmula II donde  $R_1$  es hidrógeno. Tales derivados carboxi funcionales de fórmula II son, por ejemplo, los anhídridos con ésteres monofénilicos de ácido carbónico ó ésteres de monoalquilo inferior de ácido carbónico, o bien ésteres de dialquilo inferior de ácido fosfórico o ácido fosfórico, ó los anhídridos cíclicos de los mismos, tales como los compuestos de fórmula IIa



donde Y significa un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, o un grupo de fórmula  $>P-R_0$ ,  $>P(=O)-R_0$  ó  $>P(=O)(R_0)_2$ , donde  $R_0$  significa un resto orgánico, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, ó fenilo, en caso dado sustituido. Otros derivados carboxi funcionales de fórmula II son sus iminoéteres (iminoésteres) o las sales de adición de ácido de los mismos, tales como los hidroháluros iminoéter, por ejemplo, los hidrocioruros de éster de imido alquilo inferior, o los iminoéteres cíclicos, tales como los correspondientes 4,4- ó 5,5-dialquilo inferior-, por ejemplo, 4,4- ó 5,5-dimetil-4,5-dihidro-oxazoles-(2) ó 4,4,6-trialquilo inferior-, por ejemplo, 4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-oxazinas-(2).

Los derivados reactivos de las aminas de fórmula III son especialmente sus amidas derivadas de semiésteres del ácido carbónico o bien del ácido halógeno fórmico o de ácidos sulfénicos orgánicos, tales como ácidos alcano inferior- ó benceno-sulfénicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, derivados de alcoxi inferior-, tal como metoxi- ó etoxi- carbonilo, derivados del halógeno- tal como cloro-carbonilo, derivados del alcano inferior-, tal como metansulfenilo o bencenosulfenilo, o las correspondientes amidas de ácido carboxílico, tales como los derivados de alcanilo inferior, por ejemplo, los derivados de acetilo.

La reacción de los compuestos de fórmula II y III, o bien de los derivados reactivos de los mismos, se efectúa en la forma en cada caso usual.

En la reacción de los ácidos de fórmula II con aminas de fórmula III o sus sales se trabaja ventajosamente en presencia de un ligador del agua, preferentemente de pentóxido de fósforo, o de un éster del ácido pirofosfórico por ejemplo, de tetraetilpirofosfiro, o bajo eliminación destilativa, preferentemente azeotropo-destilativa del agua de reacción, en caso necesario en un disolvente inerte, tal como tolueno, y/o a temperatura más elevada, por ejemplo, a unos 50 hasta 200°C.

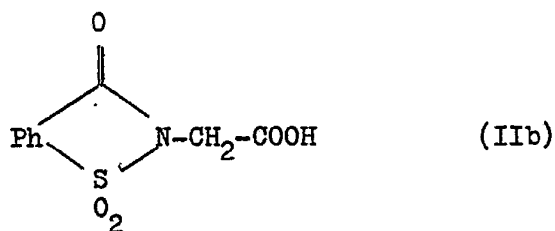
La reacción de los ésteres o las amidas o de los anhídridos de los ácidos de fórmula II con las aminas de fórmula III o sus sales se efectúa ventajosamente en un disolvente inerte con respecto a los reactantes, por ejemplo, en tolueno, xileno, tetrahidrofurano o dioxano, en caso necesario en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base de nitrógeno orgánica terciaria, tal como

trietilamina o piridina, y/o a temperatura más baja o más elevada, por ejemplo, en la zona de temperaturas desde unos 0 hasta unos 150°C.

5 La reacción de los ácidos de fórmula II con los derivados acílicos de las aminas de fórmula III se efectúa ventajosamente bajo calentamiento, por ejemplo, a unos 100 hasta 250°C, en caso necesario en un disolvente inerte con respecto a los reactantes, tal como xileno, mientras la  
10 reacción con las sulfenilamidas derivadas de las amidas de fórmula III se realiza preferentemente a temperatura normal, por ejemplo, a unos 0 hasta 50°C, preferentemente en un disolvente inerte, tal como en una N,N-dialquilo inferior-amida, por ejemplo, dimetilformamida, ó N-metilpirrolidona, en piridina, en un éter, por ejemplo, dietiléter, dioxano o tetra-  
15 hidrofurano, en benceno, tolueno o xileno.

Los productos de partida de fórmula II y III se pueden obtener en forma en sí conocida.

20 Así se pueden obtener los ésteres de fórmula II por ejemplo, haciendo reaccionar un éster de un ácido de fórmula II b



25 con un equivalente de un alcoholato de metal alcalino correspondiente, por ejemplo, metolato sódico, preferentemente en sulfóxido dimetílico o formamida dimetílica. De los ésteres así obtenidos se pueden obtener entonces sus anhídridos por

5 hidrólisis usual del ácido libre, de éstos sus amidas, por  
 ejemplo, sus 1-imidazolidas por reacción con bis-(1-imidazo-  
 lil)-úrea, por deshidratación de sus lactonas o bien lacta-  
 mas, o por reacción con un dihaluro, haluro de éster o diés-  
 10 ter de ácido carbónico ó del ácido tiocarbónico, tal como  
 fosgeno, con un éster de alquilo inferior o de fenilo de hi-  
 drázido, por ejemplo, ácido clorofórmico, o tiofosgeno, o con  
 carbonato o bien pirocarbonato de dialquilo inferior o dife-  
 nilo, con un éster y/o haluro de un ácido fosfínico de fórmula  
 15  $(R_0)_2P-OH$ , tal como un éster de alquilo inferior del ácido  
 bencenofosfínico, por ejemplo, el éster de etilo, o cloruro  
 de ácido bencenofosfínico, con un diéster, o haluro de éster  
 o dihaluro de un ácido fosfónico de fórmula  $R_0-P(OH)_2$ , por  
 ejemplo, con dicloruro de ácido bencenofosforoso, con un diés-  
 20 ter, haluro de éster o haluro de un ácido fosfórico de fórmula  
 $R_0-P(=O)(OH)_2$  por ejemplo, con dicloruro de ácido bencenofos-  
 fónico, o con cloruro tionílico.

Aquí se forman los anhídridos cíclicos de fór-  
 mulas IIa ventajosamente in situ y se hacen reaccionar sin  
 20 aislamiento. Los iminoéteres (iminoésteres) de fórmula II se  
 pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un nitrilo  
 de fórmula II en la forma usual, preferentemente por catálisis  
 ácida, con el alcohol correspondiente, tal como con un alca-  
 nol inferior, fenol, amino-alcohol inferior o alcandiol infe-  
 25 rior, por ejemplo, con metanol, etanol, fenol, 4-amino-2-metil-  
 pentan-2-ol ó 2-metil-pentan-2,4-diol. De los nitrilos se pue-  
 den obtener además mediante hidrólisis usual las amidas prima-  
 rias de fórmula II. Los nitrilos de fórmula II se pueden ob-  
 tener en forma análoga a como se ha descrito anteriormente para  
 30 los ésteres correspondientes partiendo del nitrilo de un ácido

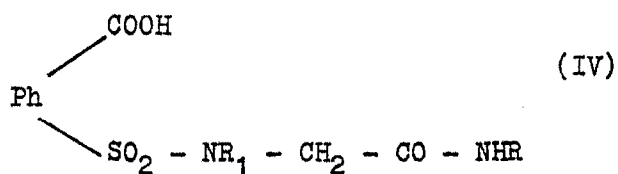
de fórmula IIb. Los ésteres N-insustituídos de fórmula II y los nitrilos correspondientes se pueden N-sustituir en la forma usual, por ejemplo, con un agente introductor del resto  $R_1$ .

5 Los productos de partida de fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, reduciendo en un derivado de nitro-oxo-benzopirano correspondiente el grupo nitro al grupo amino en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado por paladio sobre carbón activo, por ejemplo, en dimetilformamida a presión normal. Los productos de partida anteriormente mencionados son a su vez conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, los derivados de 3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopirano por ejemplo condensando una metilsulfinil-acetofenona correspondiente de fórmula HO-Ph-C(=O)-CH<sub>2</sub>-S(=O)-CH<sub>3</sub> en presencia de una base, por ejemplo, de carbonato potásico en agua, con un aldehído correspondiente, por ejemplo, formaldehído, del derivado de 3-hidroximetil-3-metilsulfonyl-2,3-dihidro-4-oxo-4H-1-benzopirano así obtenible se disocia térmicamente, por ejemplo, en tolueno hirviendo, el ácido metansulfínico y el derivado de 3-hidroximetil-4-oxo-4H-benzopirano así obtenible se calienta con ácido nítrico, concentrado, por ejemplo al 70%, moderadamente, por ejemplo, a unos 40°C. Una manera directa para la formación de los mencionados compuestos nitro consiste en calentar una nitroacetofenona correspondiente en presencia de formiato sódico con el anhídrido mixto de ácido acético y ácido fórmico, por ejemplo, a temperatura de ebullición.

20 De las aminas de fórmula III se pueden obtener sus derivados reactivos en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un éster de ácido halogenofórmico correspondiente,

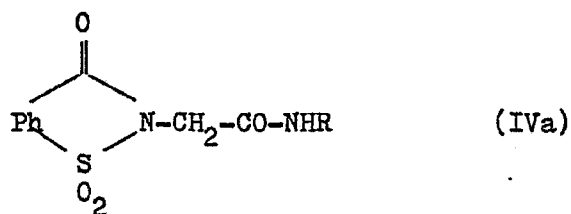
o bien anhídrido de ácido carboxílico, o por reacción con un disulfuro orgánico, por ejemplo, un disulfuro de dialquilo inferior, en presencia de un compuesto orgánico de fósforo-III por ejemplo, de trifenilfosfina. Las amidas de ácido carboxílico derivadas de los 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopiranos de fórmula III se pueden obtener, además, oximando un 4-oxo-2,3-dihidro-4H-1-benzopirano correspondiente en la forma usual, por ejemplo, por reacción con isoamilnitrito, en la posición 3 y dejando actuar hidrógeno sobre la oxima obtenida en presencia del correspondiente anhídrido de ácido carboxílico y del carboxilato de metal alcalino correspondiente a éste, así como paladio sobre sulfato de bario.

Los nuevos compuestos se pueden obtener además ciclizando un compuesto de fórmula IV



o un derivado carboxi funcional y/o una sal del mismo a un compuesto de fórmula I y, si se desea, realizando como mínimo una de las medidas adicionales mencionadas.

Derivados funcionales de los compuestos de fórmula IV son, por ejemplo, sus ésteres, tales como ésteres de alquilo inferior o amidas, tales como las amidas insustituidas o las N-mono- ó N,N-dialquilo inferior-amidas o anilidas, además las derivadas de los compuestos de fórmula IV en los cuales  $R_1$  significa hidrógeno, y las lactamas que están en un equilibrio dinámico con éstas o bien con sus ésteres y amidas, por ejemplo, aquellos de fórmula



Las sales de los compuestos de fórmula IV son especialmente sus sales metálicas o amónicas, especialmente las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio, o las sales amónicas.

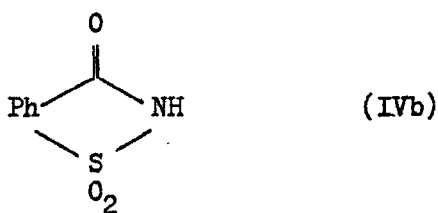
La ciclización de los compuestos de fórmula IV o bien de sus derivados funcionales y/o de las sales a los compuestos de fórmula I se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un agente de condensación básico. Como tales entran especialmente en consideración las bases metálicas como los alcoholatos de metal alcalino, especialmente los alcanolatos inferiores de sodio o potasio, por ejemplo, metanolato o etanolato sódico o terc.-butanolato potásico, las amidas de metal alcalino, por ejemplo, amida sódica o diisopropilamida de litio o hidruros de metal alcalino o de metal alcalino térreo, por ejemplo, hidruro de sodio o de calcio. La ciclización que transcurre bajo ampliación del anillo de los compuestos IVa, para lo cual se necesitan como mínimo dos equivalentes del agente de condensación básico, se puede realizar además en presencia de bases de nitrógeno orgánicas, preferentemente aminas terciarias, tal como trietilamina, piridina o quinolina, o de hidróxidos de metal alcalino o de amonio, por ejemplo, hidróxidos de potasio, de sodio o de amonio. La reacción según la presente invención se efectúa en caso dado en presencia de un disolvente o diluyente, en caso necesario bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en

el margen de temperaturas desde unos 0° hasta unos + 150°C en un recipiente cerrado y/o bajo gas inerte, tal como nitrógeno.

El disolvente se determina aquí, ante todo, por el agente de condensación a emplear. En el tratamiento con un alcoholato de metal alcalino se emplea preferentemente el correspondiente alcohol, mientras el tratamiento con amidas de metal alcalino o hidruros de metal alcalino o de metal alcalino-térreo se efectúa preferentemente en un N,N-dialquilo inferior-alcanoilo inferior-amida, tal como dimetilformamida o en un di-alquilo inferior-sulfóxido, tal como sulfóxido dimetílico, en tratamiento con una base de nitrógeno orgánica preferentemente en un exceso de la misma y el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino o amonio preferentemente en solución acuosa o conteniendo agua, por ejemplo, en agua, etanol/agua o dimetilformamida/agua.

Los productos de partida de fórmula IV y sus derivados de carboxi funcionales son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Los compuestos de fórmula IVa se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVb



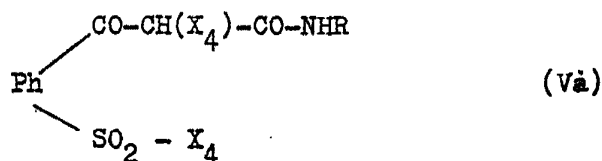
en la forma usual, por ejemplo, en analogía a la formación de sacarina-sodio, en una sal metálica y ésta con un compuesto de fórmula Hal-CH<sub>2</sub>-CO-NHR (Hal= cloro o bromo).

De por ejemplo los compuestos así obtenibles de fórmula IVa se pueden obtener por reacción usual con un equi



químicamente mediante agentes de condensación, básicos, tales como hidróxidos, carbonatos o hidrógenocarbonatos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, o bicarbonato sódico, o bases de nitrógeno orgánicas, tales como aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, piridina o quinolina, como sales de adición de ácido y agua mediante agentes ligadores de agua, tales como dicitclohexilcarbodiimida. La reacción anterior se realiza en la forma usual en presencia o bajo ausencia de un disolvente o diluyente, en caso necesario bajo calentamiento, por ejemplo, en el margen de temperaturas de unos 20° hasta 180°C, en un recipiente cerrado y/o bajo gas inerte, tal como nitrógeno.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Va



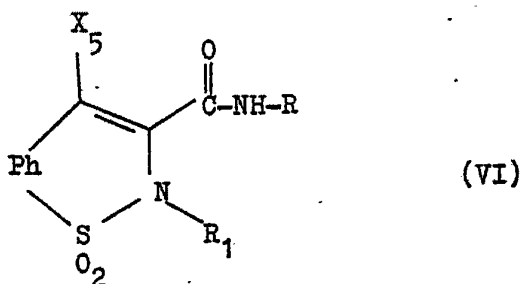
donde como mínimo uno de los restos  $X_4$  significa halógeno, por ejemplo, cloro y un resto  $X_4$  distinto a halógeno significa un grupo  $\text{-NHR}_1$ , con un compuesto de fórmula  $\text{R}_1\text{NH}_2$ .

Los productos intermedios de fórmula Va se pueden obtener, por ejemplo, condensando un éster de un compuesto correspondiente de fórmula  $\text{Ph}(\text{SO}_2\text{NHR}_1)\text{-COOH}$ , obtenible por tratamiento del correspondiente compuesto de sacarina con lejía potásica y esterificación usual en el grupo carboxi, ó un éster de un compuesto correspondiente de fórmula  $\text{Ph}(\text{CO}_2\text{Cl})\text{-COOH}$ , obtenible por oxidación usual del correspondiente ácido o-toluenosulfónico al ácido o-sulfobenzóico, esterificación del mismo en el grupo carboxi y cloración del grupo sulfo, por

5 ejemplo, con oxiclорuro de fósforo, en la forma usual, con una amida de fórmula  $\text{CH}_3\text{-CO-NHR}$  y la amida del  $\beta$ -cetoácido formada se halogena en la posición  $\alpha$ , por ejemplo, con pentacloruro de fósforo o cloruro sulfurílico. Por reacción con un compuesto distinto a hidrógeno, de fórmula  $\text{HX}_3$ , se pueden obtener en caso deseado otros productos intermedios de fórmula VIIa.

Los nuevos compuestos se pueden obtener finalmente transformando en un compuesto de fórmula VI

10



donde  $X_5$  significa un resto transformable en hidróxi,  $X_5$  en hidróxi y, en caso deseado, efectuando una o varias de las operaciones adicionales mencionadas.

15 Restos  $X_5$  transformables en hidróxi son, por ejemplo, los grupos hidroxí eterados o esterificados, los grupos amino o mercapto, en caso dado sustituidos, los grupos sulfinilo o sulfonilo, o carboxi.

20 Grupos hidroxí eterados son, por ejemplo, los grupos hidroxí eterados con un alcohol alifático, aralifático o aromático, tal como alcoxi inferior o los grupos fenoxi o benziloxi en caso dado sustituidos.

25 Grupos hidroxí esterificados son, por ejemplo, los grupos hidroxí esterificados con un hidrácido halogenado o con un ácido carboxílico o ácido sulfónico orgánico, tal como alcanoiloxi inferior, benzoiloxi en caso dado sustituido, al-

cano inferior- o bien alqueno inferior-sulfoniloxi, por ejemplo, metan-, etan- ó eten- sulfoniloxi ó bencenosulfoniloxi en caso dado sustituido; además halógeno, por ejemplo, cloro o bromo.

5 Grupos amino sustituidos son, por ejemplo, los grupos amino en caso dado sustituidos por grupos fenilo sustituidos, alquilo inferior-alquileo inferior o bien aza-, oxa- o dialquileo con hasta 7 miembros de anillo, tal como anilino en caso dado sustituido, N-mono- ó N,N-dialquilo inferior-amino ó 3-aza-, 3-oxa- ó 3-tialquileenamino de 5 hasta 10 7 miembros, por ejemplo, pirrolidino, piperidino ó morfolino. Otros grupos amino  $X_5$  sustituidos son la agrupación diazenium por ejemplo, las agrupaciones diazonium haluro- ó tetrafluorborato, o los grupos amino monosustituidos en forma electronegativas, tales como hidroxiamino, hidrazino en caso dado fenilado, acilamino, tal como alcanilo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino o grupos benzoilamino, sulfonilamino, tal como el grupo sulfonilamino derivado de ácidos sulfónicos 15 alifáticos o aromáticos, por ejemplo, metansulfonilamino, bencenosulfonilamino, 4-toluenosulfonilamino ó 4-bromosulfonilamino. 20 amino.

Grupos mercapto sustituidos son, por ejemplo, los grupos mercapto sustituidos por restos hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio, grupos cicloalquiltio, por ejemplo, ciclohexiltio, o grupos feniltio. 25

Grupos sulfonilo o bien sulfinilo son, por ejemplo, fluorsulfonilo o bien fluorsulfinilo o los grupos sulfonilo o bien sulfinilo alifáticos o aromáticos, tales como alcanano inferior-sulfonilo, por ejemplo, metano- o etano-sulfoni- 30

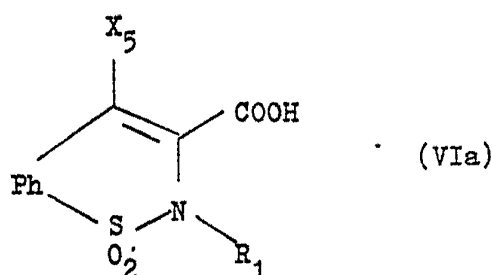
lo, alcano inferior-sulfonilo, por ejemplo, etensulfonilo, o los grupos bencenosulfonilo o bien bencenosulfonilo.

5 En los mencionados grupos  $X_2$  pueden los restos fenilo estar sustituidos por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro o bromo, y/o nitro.

La transformación de los compuestos de fórmula VI en aquellos de fórmula I se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis.

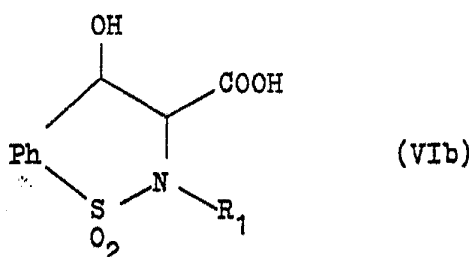
10 La hidrólisis se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, en presencia de un agente de hidrólisis, preferentemente básico, por ejemplo, de hidróxido sódico o hidróxido potásico, a temperatura normal o, en caso necesario, más elevada, por ejemplo, en la zona de temperaturas desde  
15 unos  $20^{\circ}$  hasta unos  $120^{\circ}\text{C}$ , en caso dado en presencia de un disolvente y/o de ulteriores agentes auxiliares. Como disolventes entran en consideración, ante todo, los disolventes miscibles con agua, tales como los alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol o etanol, los éteres, tales como dioxano,  
20 las dialquilo inferior-carboxilamidas, tales como dimetilformamida, los sulfóxidos, tales como sulfóxido dimetilico y las bases de nitrógeno, tal como piridina. Como ulteriores agentes auxiliares son de mencionar por ejemplo para la hidrólisis de carbóxi a hidróxi los compuestos de cobre monovalentes, por ejemplo, el cloruro de cobre-I o los compuestos  
25 de cobre-II, por ejemplo, óxido de cobre, junto con el cobre metálico.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIa  
30



5 ó un derivado carboxi funcional del mismo, tal como un éster, por ejemplo, éster de alquilo inferior, o un anhídrido, tal como el cloruro del mismo, en la forma usual, con un equivalente de una amina de fórmula  $R-NH_2$  (III).

Los productos intermedios de fórmula VI, donde  $X_5$  significa cloro, se pueden obtener además esterificando un ácido de fórmula VIb



10 o un derivado funcional, por ejemplo, un éster de alquilo inferior del mismo, por reacción con un agente de cloración, por ejemplo, con cloruro tionílico, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, en el grupo 4-hidroxi con ácido clorhídrico y, en caso dado, anhidridizando en el grupo carboxi con ácido clorhídrico.

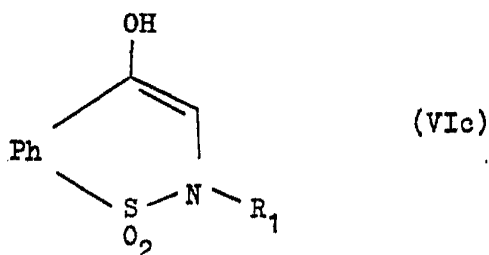
15

De los compuestos de cloro mencionados se pueden obtener en forma análoga, por ejemplo, por reacción con tio-  
 úrea o una sal del ácido metalalcalino-alcano tiocarboxílico, por ejemplo, con diacetato sódico y ulterior hidrólisis,  
 20 o por reacción con una sal de metal alcalino, tal como sal sódica, de un mercaptano, los correspondientes compuestos de

fórmula VI donde  $X_5$  es un grupo mercapto en caso dado sustituido. De los mercaptanos se pueden obtener entonces por reacción con un agente de S-oxidación usuales, por ejemplo, de ácido 3-cloroperbenzónico, los compuestos de sulfonilo o bien sulfonilo correspondientes a éste. En forma análoga se pueden obtener por reacción con el correspondiente alcohol, o bien el correspondiente ácido carboxílico o una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica del mismo, o con amoníaco, o bien una amina correspondiente, los compuestos de fórmula VI donde  $X_5$  significa hidróxi eterado o esterificado o amino en caso dado sustituido en forma distinta que por sustituyentes electronegativos. El amino primario  $X_5$  se puede sustituir entonces electronegativamente por reacción con un medio introduuctor de un sustituyente electronegativo, por ejemplo, con un anhídrido o haluros de ácido carboxílico o un haluro de ácido sulfónico o por diazotación usual. Las transformaciones entre sí anteriormente indicadas de los grupos  $X_5$  se pueden realizar aquí en los compuestos de fórmula VI o VIa o bien en el último de los casos en sus ésteres.

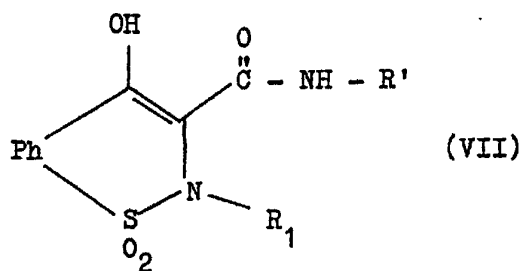
Los productos de partida de fórmula VI donde  $X_5$  significa hidróxi eterado se pueden obtener además eterando un ácido de la fórmula VIb arriba indicada, o bien un éster del mismo, en el grupo hidroxil alcohólico o en un grupo hidroxil carboxílico en caso dado existente, por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior o sulfato de dialquilo inferior en presencia de carbonato potásico en acetona o alcohol amílico, y reaccionando el éster así obtenible en la forma usual, en caso necesario después de la hidrólisis al ácido y/o cloración del mismo, por ejemplo, con cloruro tionílico, con una amina de fórmula III.

Los productos de partida de fórmula VI donde  $X_5$  significa un grupo amino disustituido, se pueden obtener además transformando un compuesto de fórmula VIc



5 primeramente por reacción con la amina correspondiente en la enamina, reaccionando ésta en presencia de trietilamina con fosgeno y haciendo reaccionar el cloruro del ácido enamínico así obtenible a continuación en la forma usual con una amina de fórmula  $R-NH_2$  (III).

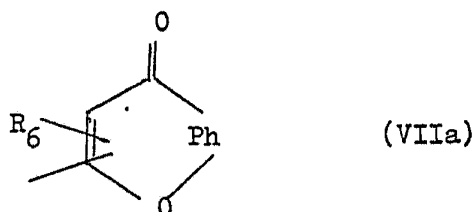
10 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener además cerrando el anillo en un compuesto de fórmula VII



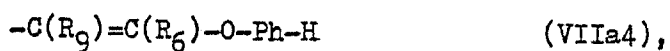
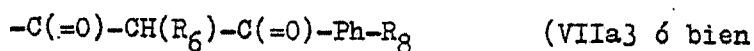
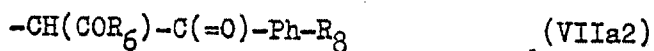
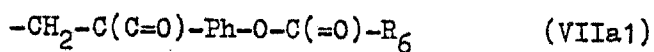
15 donde  $R'$  significa un resto ciclizable al resto benzopirona  $R$  en caso dado sustituido, o en una sal del mismo,  $R'$  al resto  $R$  y, en caso deseado, un compuesto así obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula I y/o un compuesto libre obtenido en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre o en otra sal.

Restos  $R'$  ciclizables a restos benzopirona  $R$  son,

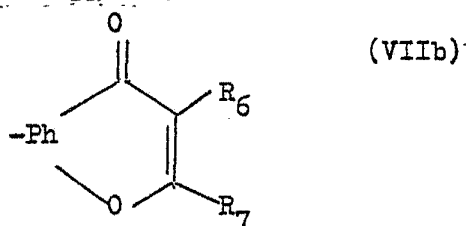
por ejemplo, los restos ciclizables a los restos R de la fórmula VIIa



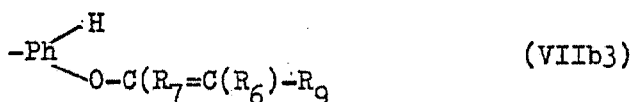
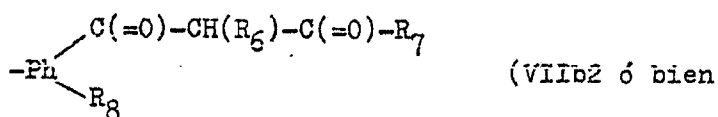
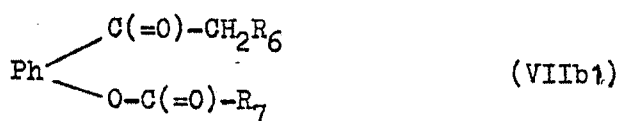
de las fórmulas VIIa1, VIIa2, VIIa3, ó bien VII a4



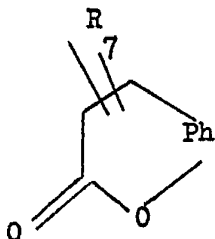
a restos R de fórmula VII b



los restos ciclizables de fórmulas VIIb1, VIIb2 ó bien VIIb3



a. restos R de fórmula VIIC

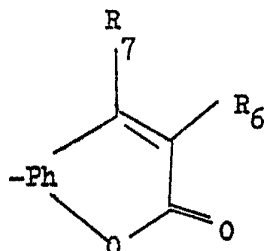


(VIIC)

los restos ciclizables de fórmulas VIIC1, VIIC2, VIIC3 ó bien VIIC4

- 5
- |   |                |
|---|----------------|
| $-\text{C}(\text{R}_9)=\text{C}(\text{R}_7)-\text{Ph}-\text{R}_8$ | (VIIC1),       |
| $-\text{C}(\text{PhR}_8)=\text{C}(\text{R}_7)-\text{R}_9$         | (VIIC2),       |
| $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Ph}-\text{R}_9$  | (VIIC3) ó bien |
| $-\text{CH}(\text{R}_9)-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}-\text{R}_8$ | (VIIC4)        |

ó a restos de fórmula VIID



(VIID)

10 los restos ciclizables de fórmulas VIID1, VIID2, VIID3 ó bien VIID4

- 15
- |   |                |
|---|----------------|
| $-\text{Ph}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{R}_7)=\text{C}(\text{R}_6)-\text{R}_9$ | (VIID1),       |
| $-\text{Ph}(\text{R}_9)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}_6$   | (VIID2),       |
| $-\text{Ph}(\text{R}_8)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{R}_9$ | (VIID3) ó bien |
| $-\text{Ph}(\text{O}-\text{R}_9)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}_6$   | (VIID4),       |

donde Ph tiene el significado indicado al principio,  $\text{R}_6$  significa hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático o un resto fenilo o piridilo, en caso dado sustituido,  $\text{R}_7$  significa uno de los significados indicados para  $\text{R}_6$ , hidroxilo, o junto con  $\text{R}_6$  un resto hidrocarburo alifático divalente,  $\text{R}_8$  significa hi-

20

dróxi en caso dado eterado o esterificado con un ácido carbo-  
xílico y  $R_9$  significa carboxi, en caso dado esterificado o  
anhidrizado.

5 Restos hidrocarburos alifáticos  $R_6$  ó bien  $R_7$   
son especialmente los restos de alquilo inferior. Como susti-  
tuyentes de los restos fenilo  $R_6$  ó bien  $R_7$  entran por ejemplo  
en consideración el alquilo inferior, alcoxi inferior, halóge-  
no y/o nitro, como sustituyentes de los restos piridilo  $R_6$   
o bien  $R_7$  especialmente alquilo inferior. Restos alifáticos  
10 divalentes  $R_6 + R_7$  son especialmente restos alquileo de 3  
hasta 5 miembros, tales como 1,3-propileno y 1,4-butileno.  
Hidroxi eterado es por ejemplo alcoxi inferior, tal como me-  
toxi, o fenoxi en caso dado sustituido como indicado para el  
fenilo  $R_6$  o bien  $R_7$ . Hidroxi esterificado con un ácido carbo-  
15 xílico es por ejemplo alcanoiloxi inferior, tal como formil-  
oxi o acetoxi, o benzoiloxi sustituido como indicado para el  
fenilo  $R_6$  o bien  $R_7$ . Carboxi esterificado es, por ejemplo,  
alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi- o etoxi-carbonilo  
o fenoxi carbonilo, en caso dado sustituido como indicado  
20 para el fenilo  $R_6$  ó bien  $R_7$ . Carboxi anhidridizado es, por  
ejemplo, alcanoiloxi inferior-carbonilo, tal como formil- ó  
acetoxi-carbonilo, ó halógeno, tal como cloro-carbonilo.

25 La ciclización de los compuestos de fórmula VII  
se efectua en forma usual, conocida por ejemplo, por la lite-  
ratura química para reacciones análogas, preferentemente en  
presencia de un agente de condensación básico ó ácido y un  
disolvente inerte con respecto a los reactantes, en caso  
necesario bajo eliminación de los compuestos volátiles que se  
forman en la condensación por destilación, por ejemplo, azeotró

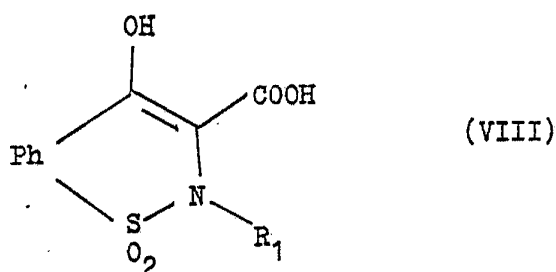
pica, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en el margen de temperaturas desde unos 0°C hasta unos 200°C, bajo gas inerte, tal como nitrógeno, y/o en recipiente cerrado.

Agentes de condensación básicos, son, por ejemplo, los hidróxidos, alcoholatos, tales como alcanolatos inferiores, carbonatos o carboxilatos, tales como carboxilatos de ácido alcano inferior, de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, metanolato o etanolato sódico o potásico, carbonato potásico o acetato sódico o potásico. Agentes de condensación

ácidos son, por ejemplo, los ácidos protónicos, o sus anhídridos, tales como el ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico ó iodhídrico, pentóxido de fósforo o cloruro acético o bien anhídrido acético, además, ácidos Lewis, tales como tricloruro de aluminio. Disolventes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno, los alcoholes tales como alcoholes inferiores o alcandioles inferiores, por ejemplo, etanol, metanol ó etilenglicol, dialquilo inferior-cetonas, tales como acetonas, éteres alifáticos o cicloalifáticos, tales como tetrahidrofurano o dibutiléter, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, o bien sus anhídridos, tales como anhídrido acético, o las amidas terciarias de ácido alcano inferior, tales como dimetilformamida o m-metilpirrolidona, o las mezclas, por ejemplo, las mezclas acuosas de los

mismos. Para la ciclización de los compuestos de fórmula VII, donde R' significa un resto de fórmula VIIa2, VIIa3, VIIa4, VIIb2, VIIb3, VIIc1, VIIc2, VIIc4, VIId1, ó VIId3, se emplean preferentemente agentes de condensación ácidos, tal como ácido iodhídrico acuoso fuerte, por ejemplo, como mínimo al 20%, ó ácido bromhídrico en ácido acético, en el caso de los restos

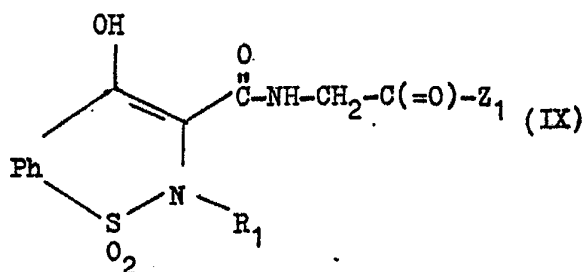
R' de fórmula VIIc4 ó VIIId3, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, es decir, como mínimo al 50% y en el caso de los restos R' de fórmula VIIa4 ó VIIId3, por ejemplo, asimismo ácido sulfúrico, pero también anhídridos de ácido, por ejemplo, pentóxido de fósforo ó cloruro acetílico. Partiendo de los compuestos de fórmula VII, donde R' significa un resto de fórmula VIIa1, VIIb1, VIIc3, VIIc4, VIIId3 ó VIIId4, se trabaja preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, en el caso de los restos R' de fórmulas VIIa1 ó VIIb1, por ejemplo, de carbonato potásico en acetona o de una sal sódica o potásica de un ácido carboxílico orgánico en presencia de anhídrido volátil del mismo, o en el caso de los restos R' de fórmula VIIc3, VIIc4, VIIId3 ó VIIId4 de sodio o de un alcoholato de metal alcalino, preferentemente de sodio, en el alcohol correspondiente. Los compuestos de partida de fórmula VII se pueden obtener, siempre que sean nuevos, según métodos conocidos, por ejemplo, haciendoreaccionar un éster, tal como un éster de alquilo inferior de un ácido de fórmula



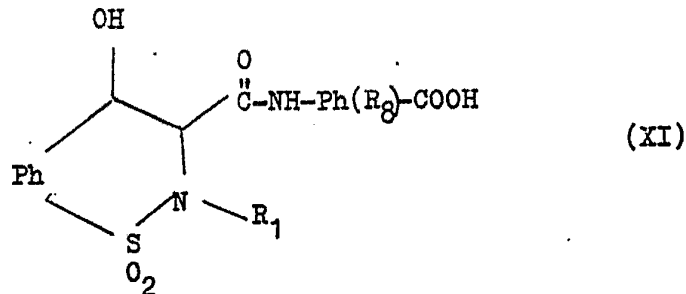
con una amina de fórmula R' - NH<sub>2</sub>, preferentemente como indicado para la reacción de los ésteres de fórmula II con las aminas de fórmula III.

Los compuestos de fórmula VII, en los cuales R' representa un resto de fórmula VIIa2, se pueden obtener, además, haciendo reaccionar, por ejemplo, los compuestos de fór-

mula IX

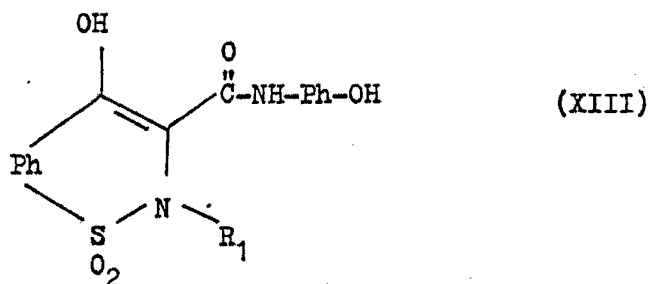


5 en presencia del anhídrido mixto del ácido fórmico y ácido acético con una sal, por ejemplo, la sal sódica de un ácido de fórmula  $Z_2\text{-COOH}$  (X), donde uno de los restos  $Z_1$  y  $Z_2$  significa un grupo  $R_6$  y el otro significa un grupo  $\text{-PhR}_8$ . En forma análoga se pueden obtener además los compuestos de fórmula VII, en los cuales  $R'$  representa un resto de fórmula VIIb2 haciendo reaccionar un ácido de fórmula XI

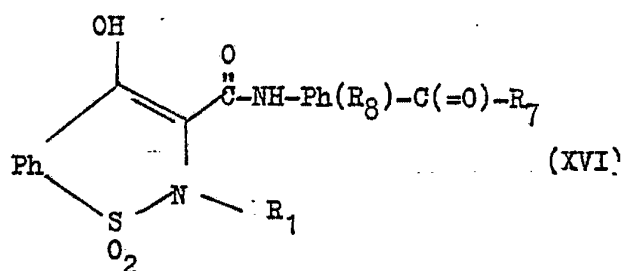


10 o un éster, por ejemplo, un éster de alquilo inferior, o una sal, por ejemplo la sal sódica, del mismo con un compuesto de fórmula  $R_6\text{CH}_2\text{(=O)-R}_7$  (XII) o bien un éster y/o una sal, por ejemplo, la sal sódica del mismo, por ejemplo, como anteriormente indicado, o en presencia de sodio en xileno o de metanolato sódico en metanol. Los compuestos de fórmula VII, donde  $R'$  significa un resto de fórmula VIIb3 se pueden obtener, además, haciendo reaccionar el fenolato de metal alcalino, tal como fenolato sódico de un compuesto de fórmula XIII

15

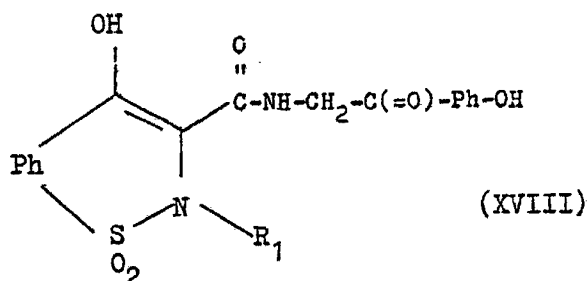


5 con un compuesto de fórmula XIV Hal-C(R<sub>7</sub>)=C(R<sub>6</sub>)-R<sub>9</sub> (XIV), donde Hal significa halógeno, tal como cloro o bromo ó preferentemente una sal o éster, tal como el éster de alquilo inferior, del mismo. Los compuestos de fórmula VII que llevan como resto R' un grupo de fórmula VIId1 se pueden obtener, además, por reacción usual de un compuesto de fórmula XVI



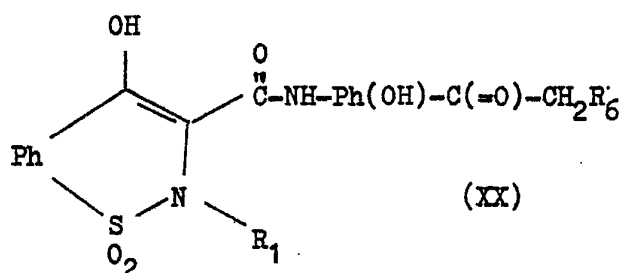
10 con un compuesto de fórmula R<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, (XVII).

Los productos de partida de fórmula VII, donde R' significa un resto de fórmula VIIa-1, VIIb-1, VIIc-1, VIId-3 ó VIId-4, se obtienen ventajosamente bajo las condiciones de reacción in situ y se ciclizan sin aislarlos. Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, un compuesto de fórmula XVIII

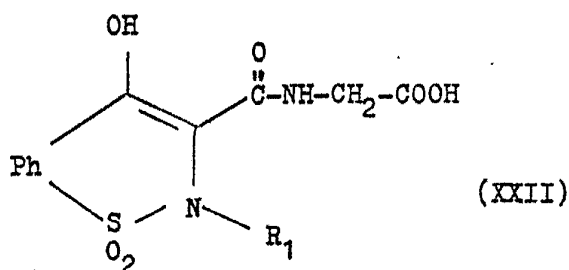


15

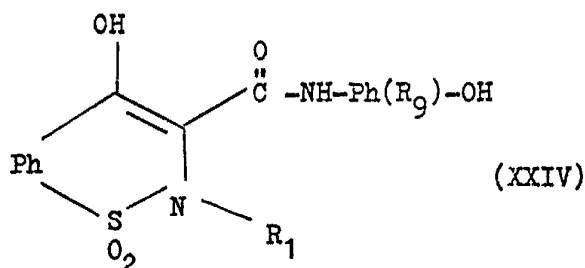
con un anhídrido de un ácido de fórmula  $R_6\text{COOH}$  (XIX), ventajosamente en presencia de una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica del mismo, formándose intermediariamente un compuesto de fórmula VII, donde  $R'$  representa un resto de fórmula VIIa-1. En forma análoga se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula XX



bajo formación intermediaria de un compuesto de fórmula VII, donde  $R'$  significa un grupo de fórmula VIIb-1, con un anhídrido de un compuesto de fórmula  $R_7\text{COOH}$ , (XXI) donde  $R_7$  es distinto a hidróxi. Además se pueden condensar, en presencia de bases fuertes, por ejemplo, de sodio, o de alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo, alcoholato sódico los compuestos de fórmula XXII

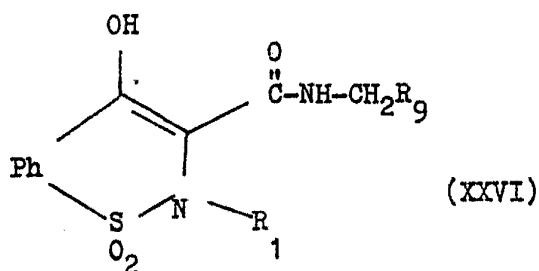


o bien un éster o una sal del mismo y  $\text{HO-Ph R}_9$  (XXIII) ó una sal del mismo bajo formación intermediaria de un resto  $R'$  de fórmula VIIc-3, o los compuestos de fórmula XXIV

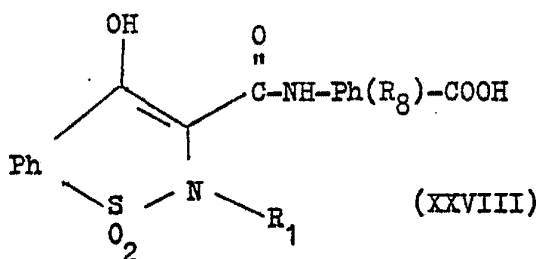


o bien un éster y/o una sal del mismo y  $R_6\text{CH}_2\text{COOH}$  (XXV) ó bien

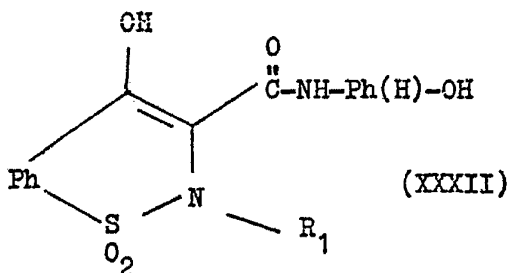
un éster o una sal del mismo bajo formación intermedia-  
ria de un resto R' de fórmula VIId-2, ó compuestos de fórmula XXVI



5 ó bien de un éster y/o una sal del mismo y  $R_8$ -Ph-COOH (XXVII)  
ó bien un éster o una sal del mismo bajo formación interme-  
diaria de un resto R' de fórmula VIIc-4, ó un compuesto de  
fórmula XXVIII



10 ó bien un éster y/o una sal del mismo y de fórmula  $R_6$ CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>,  
(XXIX) ó un éster o una sal del mismo bajo formación inter-  
mediaria de un resto R' de fórmula VIId-3. Además se puede  
hacer reaccionar en forma ventajosa un compuesto de fórmula  
XXX



con un compuesto de fórmula  $R_7-C(=O)-CH(R_6)R_9$  (XXXI) en presencia de un medio ácido, tal como de un ácido protónico, por ejemplo, de ácido sulfúrico, o de un anhídrido de ácido, por ejemplo, de pentóxido de fósforo.

5 En esta reacción, que bajo formación de una etapa intermedia no exactamente conocida suministra como primer producto de reacción aislable directamente los derivados de benzopirona correspondientes de fórmula I, se determina la proporción de compuestos 2H-1-benzopirona y 4H-1-benzopirona resultante por los productos de partida específicos y las condiciones de reacción.

10 Por lo general se obtienen sin embargo al emplear pentóxido de fósforo como agente de condensación principalmente derivados de 4H-1-benzopirona, al emplear ácido sulfúrico más o menos concentrado, por el contrario, principalmente derivados de 2H-1-benzopirona.

15 Un compuesto de fórmula I obtenible según el presente procedimiento se puede transformar en la forma usual en otro compuesto de fórmula I.

20 Por ejemplo, en un compuesto de fórmula I obtenible según la presente invención, donde  $R_1$  significa hidrógeno, se puede introducir un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, por ejemplo, por reacción con un medio introductor de éste, tal como un  
25 éster reactivo, por ejemplo, éster de ácido mineral ó de ácido sulfónico del alcohol correspondiente, o un epóxido derivado de éste.

30 Esteres de ácido mineral son aquí, ante todo, los ésteres de hidrácidos halogenados, tales como de ácido clorhídrico, bromhídrico, o iodhídrico, así como los ésteres

de ácido sulfúrico y ésteres de ácido sulfónico, ante todo los ésteres con ácidos sulfónicos aromáticos o alifáticos, tales como los ésteres de ácido metano-, etano-, benceno-, p-bromobenceno- ó p-tolueno-sulfónico.

5 Los epóxidos son, por ejemplo, los epóxidos derivados de restos  $R_1$  de alquilo inferior o fenilalquilo inferior como mínimo con dos átomos de carbono en la parte alquilo.

10 En forma análoga se puede esperar también amino primario e hidróxido como sustituyentes de R por restos hidrocarburos alifáticos o hidróxi en los restos 1-fenileno pH por alquilo inferior.

15 En forma análoga se puede acilar además el amino primario y/o hidróxi en el resto R, por ejemplo, por reacción con un anhídrido de ácido carboxílico, tal como un anhídrido de ácido alcano inferior ó ácido benzóico en caso dado sustituido, o un haluro correspondiente, tal como cloruro.

20 Las reacciones anteriores se realizan en la forma usual, en caso necesario en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base de metal, por ejemplo, de un hidróxido, carbonato, hidruro de metal alcalino ó alcalino-térreo, o de un compuesto hidrocarburo de metal alcalino, de una base de nitrógeno, por ejemplo, de un amonio terciario, en caso necesario en un disolvente inerte y/o bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en el 25 margen de temperaturas desde unos  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta unos  $105^{\circ}\text{C}$ .

Bases metálicas son especialmente el hidróxido o bien carbonato de sodio y potasio, el metanolato sódico, hidruro sódico, litio diisopropilamínico y fenil- así como butil litio.

Bases de nitrógeno son especialmente piridina, trietilamina, ó quinolina.

5 A la inversa, en los compuestos obtenidos según la presente invención se puede hidrolizar en la forma usual el acilamino a amino y/o aciloxi y/o hidróxi eterado a hidroxí, por ejemplo, en presencia de un agente hidrolizante ácido o básico, en caso necesario bajo ligero calentamiento, por ejemplo, en el margen de temperaturas desde unos 10° hasta unos 100°C a los correspondientes compuestos amino 10 o bien hidróxi de fórmula I. Los agentes hidrolizantes ácidos son, especialmente, los ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico o sulfúrico, o los ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, tales como el ácido acético o el ácido p-toluenosulfónico. Agentes hidrolizantes básicos son especialmente 15 los alcalis, tales como el hidróxido o carbonato de sodio o potasio. Para la hidrólisis de grupos hidroxí eterados se emplea además ácido bromhídrico en ácido acético, ácido clorhídrico en piridina o ácido iodhídrico como agente hidrolizante ácido mineral.

20 Las reacciones de arriba se realizan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o medios catalíticos, si es necesario a temperatura más baja o más elevada, en recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

25 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen en casos dados productos finales formadores de sal en forma libre o en forma de sus sales que se pueden transformar entre sí en la forma usual o bien en otras sales. Así se pueden obtener los compuestos de fórmula 30 I en forma de sus sales con bases; estas se pueden transformar

5 en la forma usual, por ejemplo, por reacción del compuesto libre con un medio básico correspondiente, tal como un hidróxido de un metal de los grupos I y II de sistema periódico de los elementos, por ejemplo, hidróxido, carbonato, hidrógeno carbonato, amida o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, o un alcanolato inferior de metal alcalino adecuado, con óxidos de cobre o de zinc, o con amoniaco, o con una amina, en una sal, ante todo en una sal farmacéuticamente utilizable. De las sales correspondientes se pueden liberar los compuestos libres de fórmula I en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios ácidos.

10 Estas y otras sales se pueden emplear para la purificación de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando éstas y transformandolas de nuevo en los compuestos libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

15 20 Las mezclas de isómeros obtenida se pueden separar a base de las diferencias físico químicas de los componentes en forma conocida en los dos estereoisómeros, isómeros puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los isómeros.

25 30 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las que un producto de partida se

forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se emplea en caso dado en forma de sus derivados, tal como de sus sales, y/o en forma de mezclas de isómeros o de un isómero.

5                   Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y, ante todo, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

10                   En los preparados farmacéuticos según la presente invención que contienen los compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente compatibles de tales compuestos con grupos formadores de sal se trata de aquellos que son adecuados para la administración enteral, tal como oral o rectal,  
15                   así como parenteral a seres de sangre caliente, que contengan la sustancia farmacológicamente activa sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable.

20                   Los nuevos preparados farmacéuticos contienen aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 95%, preferentemente desde un 20% hasta un 90% de sustancia activa.

                  Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios ó ampollas.

25                   Los preparados farmacéuticos de la presente invención se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos para aplicación oral combinando la sustancia activa con excipientes sólidos, en caso dado granu-  
30                   lando una mezcla obtenida y elaborando la mezcla o bien el gra-

nulado, si se desea, o si es necesario después de agregar agentes auxiliares adecuados, a tabletas o núcleos de grageas.

Excipientes adecuados son especialmente los materiales de carga, tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, los preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, el fosfato tricálcico, o el hidrógenofosfato de calcio, además, aglutinantes, tales como engrudos de fécula, por ejemplo, de fécula de maiz, de trigo, de arroz o de patata, engrudos, gelatinas, traganta, celulosa metilica, celulosa hidroxipropilmetilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o si se desea, agentes disgregadores, tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetilica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes reguladores de la fluidez y de la lubricación, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se topan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otros, soluciones de azúcar concentrada que en caso dado contengan goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio. Las soluciones de laca en disolventes orgánicos adecuados o, para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica o ftalato de celulosa isopropilmetilica. A las tabletas o revestimientos de grageas se les pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para la identificación o para la

caracterización de distintas sustancias activas.

Otros preparados farmacéuticos, de aplicación oral, son las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como féculas, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, pudiéndose en caso dado haber agregado asimismo estabilizadores.

Para la administración parenteral son adecuadas, en primer lugar, las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además las suspensiones de la sustancia activa, tales como las suspensiones oleaginosas inyectables correspondientes, empleando disolventes lipofílicos adecuados o vehículos, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato etílico o triglicéridos, o conteniendo las suspensiones inyectables acuosas sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica sódica, sorbita y/o dextrano y, en caso dado, también estabilizadores.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente utilizables se pueden emplear como sustancias de eficacia farmacológica, especialmente como antiflogísticos, así como analgéticos, preferente-

mente en forma de preparados farmacéuticos. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación. En promedio se administrará a un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso corporal una dosis diaria de unos 50 hasta unos 200 mg, preferentemente de unos 75 hasta unos 150 mg de sustancia activa.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo no la limitan en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

#### EJEMPLO 1.-

En un matraz redondo de 500 cc de capacidad conectado a un cabezal destilador y a un condensador, se introducen 3,5 g (0,013 moles) de 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxilato de metilo, 2,1g (0,013 moles) de 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopirano y 100 cc de glicol seco. Después se sopla en la suspensión obtenida durante 5 minutos gas de nitrógeno. A continuación se somete la mezcla de reacción a una destilación lenta durante 15 horas presentándose después de calentar durante 10 minutos ya disolución total. El disolvente se sustituyó cada dos horas. A continuación se enfrió a 50°, el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con etanol. Después de secar se obtiene el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida en forma de cristales marrones del p.f. 290° (descomposición).

#### EJEMPLO 2.-

Según el procedimiento del ejemplo 1 se pueden obtener también los siguientes compuestos:

- 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahidro-4-oxo-ciclopenta  $\overline{[g]}$ -1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 293-295<sup>o</sup>,
- 5 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1;2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 272-275<sup>o</sup>,
- 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 303-305<sup>o</sup>,
- 10 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 279<sup>o</sup> (descomposición),
- 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-cloro-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 292-295<sup>o</sup>,
- 15 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 292-297<sup>o</sup>,
- 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metoxi-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 272-276<sup>o</sup>,
- 20 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 286-291<sup>o</sup>, (descomposición),
- 25 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6-cloro-2-H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,
- 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-3-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6,8-dicloro-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,
- 30

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-4,6,7,8-tetrahidro-ciclopenta[g]-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida y

5 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-8-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida.

EJEMPLO 3.-

8,1 g de 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxilato de metilo y 5,7 g de 4-metil-7-amino-cumarina se disuelven en 280 cc de xileno y la  
10 solución se calienta para la separación por destilación del metanol formado durante la reacción durante 2,5 horas en un baño de 170°. Se deja hervir durante otras 5 horas bajo reflujo, se enfría y el precipitado se separa por filtración. Este se difiere con bajo calor con 100 cc de ácido clorhídrico  
15 2-n, se mezcla con 100 cc de cloroformo y se agita. El residuo se separa por succión, se lava consecutivamente con agua, etanol, cloruro metilénico y dietiléter y se seca. Se obtiene el 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-metil-2H-1-benzopiran-7-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, p.f. más  
20 de 285°.

EJEMPLO 4.-

Una solución de 6,0 g de 1,1-dióxido de 2-metil-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-4-(1-pirrolidinil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida en 150 cc de ácido acético glacial se  
25 calienta en un baño de vapor y se mezcla con 150 cc de ácido clorhídrico 1-n. Después de agitar durante 45 minutos se diluye la mezcla de reacción con agua de hielo a un volumen de 1,5 litros y se filtra obteniéndose en rendimiento casi cuantitativo un material del p.f. 290° (descomposición). Según  
30 demostración por el punto de fusión mixto y el espectro in.

frarrojo es idéntico a la sustancia obtenida según el ejemplo 1 por reacción de 1,1-dióxido de 2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxilato de metilo con 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopirano, es decir, el 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida del p.f. 290° (descomposición).

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

Una solución de 2,5 g (0,025 moles) de fosgeno en tolueno se diluye con 50 cc de tetrahidrofurano seco, seguidamente se enfria a una temperatura de -40° y finalmente se mezcla en el transcurso de 30min a una temperatura de -40 hasta 55° lentamente bajo agitación con una solución de 6,6g (0,025 moles) de 1,1-dióxido de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-1,2-benzotiazina y 2,5g (0,025 moles) de trietilamina en 200 cc de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción obtenida se agita durante 12 horas a temperatura ambiente, después se enfria a una temperatura de 10° y finalmente se mezcla lentamente con una suspensión de 6,25 g (0,05 moles) de 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopirano en 100 cc de tetrahidrofurano. La temperatura de la mezcla de reacción obtenida se deja seguir a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sigue agitando durante 72 horas, se vierte sobre 1 litro de agua de hielo, se separa por succión y se cristaliza en tetrahidrofurano. Se obtiene el 1,1-dióxido de la 2-metil-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-4-(1-pirrolidinil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida cristalino puro.

En forma análoga se puede obtener, partiendo del 1,1-dióxido de 2-metil-N-(6-cloro-7-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-4-(1-pirrolidinil)-1,2-benzotiazin-3-carbo-

xamida el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(6-cloro-7-metil-4-oxo-4H-1-benzopirán-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida.

EJEMPLO 5.-

5                   A una solución de 4 g de 2-metoxycarbonil-N-metil-N- $\overline{N}$ '-(4-oxo-4H-1-benzopirán-3-il)-carbamoilmetil-7-bencenosulfamida en bruto en 50 cc de dimetilformamida absoluta se agregan bajo nitrógeno aproximadamente 1 g de metilato sódico y se calienta cuidadosamente a 80°. Después se evapora  
10 en vacío hasta sequedad y el residuo de la evaporación se mezcla con agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 2-n. El 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopirán-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida en bruto así obtenida se separa y se purifica en forma análoga a como  
15 indicado en el ejemplo 1, así como por cromatografía en gel de sílice. Funde a 280°.

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

20                   A 8 g de 3-aminocromona en 200 cc de tolueno se agregan 10 cc de cloroformo y se calienta a 40°. Después se enfria a 20° y bajo agitación se mezcla con 10 cc de N,N-diisopropiletilamina y a continuación, a 10°, en el transcurso de 5 minutos, con 4,8 cc de cloruro bromoacetílico en 20 cc de tolueno. Terminada la adición se sigue agitando durante una  
25 hora a temperatura ambiente. Después se separa por succión el cristalizado formado, se lava con agua y se recrystaliza en etanol/éter de petróleo. Se obtienen así 11,8 g de 2-bromo-N-(4-oxo-1-benzopirán-3-il)-acetamida del p.f. 198°.

30                   Una solución de 7,5 g de 2-bromo-N-(4-oxo-1-benzopirán-3-il)-acetamida y 5,5 g de sacarina-sodio en 100 cc

de dimetilformamida absoluto se calienta durante 5 horas a 100°C. Después se enfria a temperatura ambiente, el cristalizado formado se separa por filtración y se lava con etanol. Se obtienen así 8,6 g de 2-(1,1,3-trioxo-2,3-dihidrobenzotiazol-2-il)-N-(4-oxo-1-benzopiran-3-il)-acetamida del p.f. 280-281°.

A una solución de 3,8g del producto de arriba en 100 cc de dimetilformamida se agregan 0,7 g de metilato sódico y se calienta brevemente a 80°. Después se enfria a 30° y se mezcla con 2 g de ioduro metílico. Se sigue agitando durante 2 horas a 30°. A continuación se calienta lentamente a unos 70° y se evapora en vacío a la mitad del volumen. La 2-metoxycarbonil-N-metil-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-carbamoilmetil-bencenosulfamida contenida en la mezcla de reacción se sigue elaborando directamente.

#### EJEMPLO 6.-

A 4,0 g de 1,1-dióxido de 2-metil-N-(2-hidroxi-benzoilmetil-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida y 1,4 g de formiato sódico se agregan bajo agitación a temperatura ambiente 10 cc del anhídrido mixto de ácido fórmico y ácido acético. Se agita durante una hora y a continuación se calienta durante 3 horas a unos 100°. Después se enfria a temperatura ambiente y se mezcla con 200cc de agua fría. El 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina en bruto así obtenida se separa y se purifica en forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 y por cromatografía a continuación en gel de sílice. Funde a 280°.

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, partiendo de  $\alpha$ -amino-2-hidroxi-acetofenona y 1,1-dióxido de 2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1,2-benzotiazin-3-carbo-

xilato de metilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (p.f. 256-258°, en dimetilformamida/etanol= 1:10).

EJEMPLO 7.-

5 5 g de 1,1-dióxido de 2-metil-4-oxo-(N-4-oxo-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida se disuelven en una mezcla de 125 cc de lejía sódica 0,1-n y 100 cc de metanol a 50°. Se enfria a 5° y se recogen los cristales amarillos de monohidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida del p.f. 240-10 245° (descomposición).

EJEMPLO 8.-

15 5 g de monohidrato de la sal sódica de 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida se disuelven en 900 cc de metanol y 400 cc de agua y se mezcla con una solución de 1,65 g del dihidrato de sulfato de zinc en 50 cc de agua. Se obtiene la sal de zinc del 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida del p.f. 280° (descomposición). 20

EJEMPLO 9.-

25 5 g de monohidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida se disuelven en 1000 cc de metanol y 200 cc de agua y se mezcla con una solución de 1,2 g de acetato de cobre. Se obtiene la sal cúprica del 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida del p.f. superior a 300°C.

EJEMPLO 10.-

12,7 g de 1,1-dióxido del 4-oxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxilato de metilo y 9,7 g de 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopiran se gasifican en 500 cc de xileno durante 5 minutos con nitrógeno; se calienta lentamente hasta hervir y se destila durante 15 horas rellenando ocasionalmente con disolvente. Se deja enfriar a 50° se separa por succión y se lava con etanol. Después de secar se obtiene el 1,1-dióxido de la 4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida del p.f. 288-290°.

Por reacción de este compuesto con un éster etanólico reactivo, por ejemplo, con ioduro etílico se obtiene el 1,1-dióxido de la 2-etil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, y por reacción con un éster de alcohol alílico reactivo, por ejemplo, con bromuro alílico, el 1,1-dióxido de la 2-alil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 200°.

EJEMPLO 11.-

Tabletas conteniendo 25 mg de 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida se pueden preparar, por ejemplo, como sigue:

Composición (para 10.000 tabletas):

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida (sustancia activa)	250 g
Lactosa	460 g
Fécula de maiz	650 g
Polivinilpirrolidona	20 g
Estearato de magnesio	10 g

Oxido de silicio coloidal	10 g
Agua	q.s.

5 La sustancia activa, la lactosa y 450 g de la fécula de maiz se mezclan y se humedecen con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. La mezcla se granula y seca y se mezcla con el estearato de magnesio, el óxido de silicio coloidal y el resto de la fécula de maiz. La mezcla se pasa a través de un tamiz, se mezcla y se prensa a tabletas de 140 mg de peso (diámetro : 7 mm).

10 EJEMPLO 12.-

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 11 se pueden preparar también tabletas conteniendo en cada caso 25 mg de:

15 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahidro-4-oxo-ciclopenta-g-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

20 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

25 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metoxi-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

30 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6-cloro-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-3-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6,8-dicloro-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

5 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-4,6,7,8-tetrahidro-ciclopenta[g]-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-8-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida y

10 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-metil-2H-1-benzopiran-7-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida.

EJEMPLO 13.-

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 11 se pueden preparar también tabletas conteniendo en cada caso 25 mg de 1,1-dióxido de 2-metil-N-(6-cloro-8-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-4-oxo-3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-3-il)-3-carboxamida, 1,1-dióxido de 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(6-cloro-7-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

monohidrato de sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

hidrato de sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahidro-4-oxo-ciclopenta[g]-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

25 hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metoxi-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

30

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de la 4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de la 2-etil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,4-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida y

1,1-dióxido de la 2-alil-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1,3-benzopiran-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida.

EJEMPLO 14.-

: En forma análoga a como descrito en el ejemplo

7 se pueden preparar además:

hidrato de la sal sódica de 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metoxi-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 235-239°.

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 234-236°,

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 239-241°,

hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-

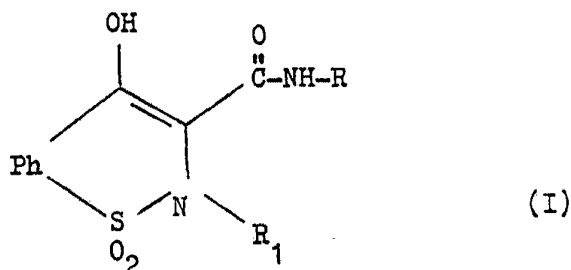
- dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 235-239<sup>o</sup>,  
monohidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4,5,7,8-tetrahidrociclopenta-g-1-benzopiran-3-il)-2H-1;2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 240-241<sup>o</sup>,  
hidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, p.f. 260-261<sup>o</sup> y  
monohidrato de la sal sódica del 1,1-dióxido de la 2-metil-N-(6-cloro-7-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-4-oxo-3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-3-il)-3-carboxamida, p.f. 239-241<sup>o</sup>.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

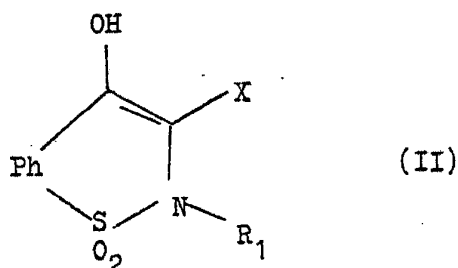
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dióxido de fórmula

I

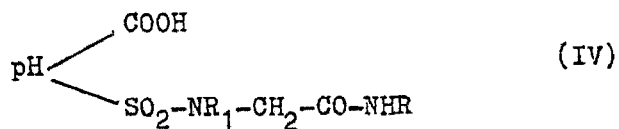


5 donde pH significa un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, R significa un resto benzopirona, en caso dado sustituido y R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, y sus sales. caracterizado porque un compuesto de fórmula

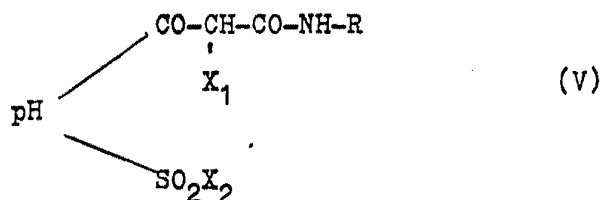
10



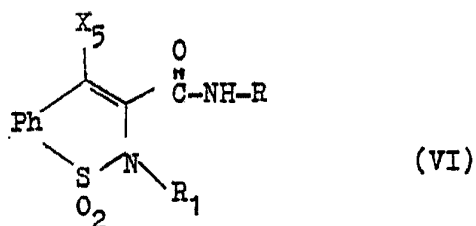
15 donde X significa un grupo carboxido, en caso dado funcionalmente modificado, o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R-NH<sub>2</sub> (III) o con un derivado reactivo del mismo, o un compuesto de fórmula



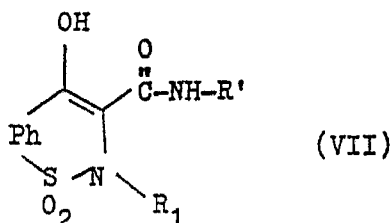
o un derivado carboxi funcional y/o una sal del mismo, se cicliza a un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula



5 donde uno de los restos  $\text{X}_1$  y  $\text{X}_2$  significa un grupo de fórmula  $-\text{NHR}_1$  y el otro significa un grupo hidróxi, en caso dado ete-  
 rado o reactivamente esterificado, o el grupo amino X, se ci-  
 cliza intramolecularmente y/o en un compuesto de fórmula



10 donde  $\text{X}_5$  significa un resto transformable en hidróxi, o una  
 sal del mismo,  $\text{X}_5$  se transforma en hidróxi, o en un compuesto  
 de fórmula VII,



15 donde  $\text{R}'$  significa un resto ciclizable al resto benzopirona R,  
 en caso dado sustituido o en una sal del mismo,  $\text{R}'$  se cierra  
 al anillo R y, si se desea, una sal obtenida según el presen-  
 te procedimiento se transforma en el compuesto libre o en  
 otra sal, o una sal obtenible según el presente procedimiento

se transforma en el compuesto libre.

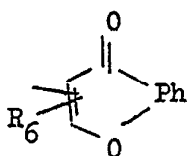
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X significa un grupo carboxi esterificado, o una sal del mismo, se hace reaccionar con una amina de fórmula III.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de fórmula IV o un éster del mismo se cicliza en presencia de un agente de condensación básico.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula V, donde Y<sub>3</sub> significa halógeno, se cicliza.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula VI, donde X<sub>5</sub> significa un grupo amino disustituido.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula VII donde R' significa un resto de fórmula -CH<sub>2</sub>-C(=O)-pH-O-C(=O)-R<sub>6</sub> o una sal del mismo, R' se cierra bajo condiciones básicas a un anillo R de fórmula VIIa

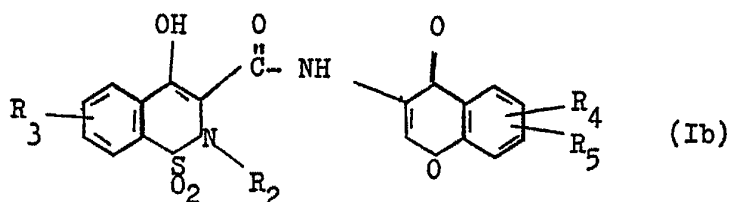


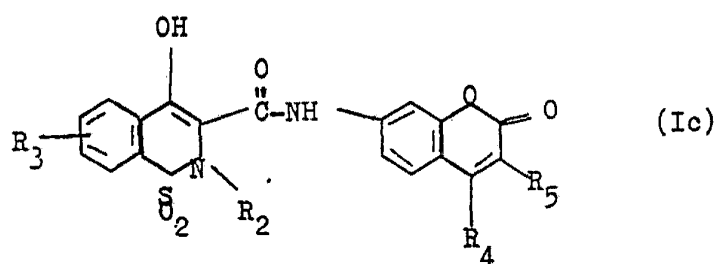
(VIIa)

donde  $R_6$  significa hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático o un resto fenilo o piridilo, en caso dado sustituido.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde pH significa un resto 1,2-fenileno, insustituido, o sustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 35, nitro o trifluormetilo, R significa un resto 2-oxo-2H-1-benzopiraniolo, enlazado en la posición 3, 4, 6 ó 7, o un resto 4-oxo-4H-1-benzopiraniolo, enlazado en la posición 3 ó 6 o 7, que está insustituido o puede estar sustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 35, alcanoiloxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, hidróxi, amino, N-mono- ó N,N-dialquilo inferior-amino con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, alcanoil inferior-amino con hasta 4 átomos de carbono y/o en 2 átomos de carbono adyacentes sustituido por alquilen inferior o alquilen inferior-dióxi con hasta 4 átomos de carbono, y  $R_1$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, o sus sales con bases.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula Ib ó Ic





5 donde  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono,  $R_3$  significa hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno hasta el número atómico 35, tri-  
 10 fluormetilo o nitro, y  $R_4$  y  $R_5$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, o juntos un resto alquileno inferior o alquilendioxi inferior de 3 o 4 miembros, enlazado a átomos de carbono adyacentes, con hasta 4 átomos de carbono, o en la fórmula Ic  $R_4$  significa hidróxi y  $R_5$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, o sus sales con bases.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmulas Ib ó Ic donde  $R_2$  significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono,  $R_3$  significa hidrógeno y  $R_4$  y  $R_5$ , independientes entre sí significan hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, y sus sales con bases.

20 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de

la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

5 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-metil-2H-1-benzopiran-7-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, o una sal del mismo con una base.

10 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[g]-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

15 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[g]-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

20 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

25 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de

la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-di-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

5 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-metoxi-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

10 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-5,7-dimetil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

15 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin o una sal del mismo con una base.

20 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-4-oxo-6-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

25 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido

de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6-cloro-2H-1-benzohidran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

5 21.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-6,8-cloro-2H-1-benzohidran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo, con una base.

10 22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-4,6,7,8-tetrahidro-ciclopenta [g]7-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo, con una base.

15 23.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(2-oxo-4-hidroxi-8-metil-2H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

20 24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-6-cloro-8-metil-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal mismo con una base.

25 25.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de

la 3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

5 26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-etil-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

10 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de la 2-alil-3,4-dihidro-4-oxo-N-(4-oxo-4H-1-benzopiran-3-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida o una sal del mismo con una base.

15 28.- Procedimiento para la obtención de derivados de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dióxidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 30 ENE. 1970

CIBA-GEIGY, AG.  
J. M. GÓMEZ ACEBO Y PUMBO  
n. p. Fijador: J. Suarez Dias

