

38,
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

**Síntesis de 4 - hidroxí - 2 metil - N - (2-piridinil)
2H - 1,2 - benzotiazina - 3 - carboxiamida - 1,1
dióxido (PIROXICAM)**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
MARIA ADRIANA RENDON MADRID



MEXICO, D. F.

1990

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Introducción.....	1
Fundamentación del tema.....	3
Generalidades de los agentes antiinflamatorios no esteroides (AANE).....	3
Propiedades físicas y químicas del piroxicam.....	7
Propiedades farmacológicas del piroxicam.....	8
Antecedentes sintéticos.....	13
Planteamiento del problema.....	23
Objetivos.....	24
Hipótesis.....	25
Análisis retrosintético.....	25
Síntesis propuesta.....	27
Material y métodos.....	29
Material.....	29
Métodos.....	31
Resultados.....	33
Parte experimental.....	37
Discusión de los resultados.....	44
Conclusiones.....	59
Sugerencias.....	60
Bibliografía.....	63
Espectros.....	69

INTRODUCCION

En años recientes ha aparecido una nueva clase de agentes antiinflamatorios, las carboxiamidas N-heterocíclicas de las 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido. Estos agentes no son compuestos esteroideos, por lo que sus efectos adversos no son tan severos, sino que generalmente se reducen a trastornos gastrointestinales; ya que poseen características ácidas que comparten con otros agentes antiinflamatorios como la aspirina, la indometacina y la fenilbutazona.

Entre estos nuevos compuestos se encuentra el piroxicam que, dadas sus características terapéuticas, empieza a tomar lugar de importancia entre los agentes antiinflamatorios. El piroxicam es utilizado principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y como posee también propiedades analgésicas y antipiréticas está indicado para problemas que requieren terapia antiinflamatoria y/o analgésica.

Las 1,2-benzotiazinas, grupo genérico al que pertenece el piroxicam y compuestos relacionados son un sistema que había permanecido inexplorado, por lo que el desarrollo de estos fármacos ha conducido a la investigación sobre la química y propiedades de este grupo. Las carboxiamidas de 2-alquil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazinas-1,1-dióxido estudiadas son las N-heterocíclicas, N-arilo y N-alquilo. Se ha reportado que las primeras presentan valores de pKa de aproximadamente 2 a 4 unidades más abajo y muestran mayor acidez; este intercambio de acidez es atribuido a los efectos inductivos de el anillo N-heterocíclico y a la estabilización del anión enolato de estas estructuras, además de que muestran mayor potencia antiinflamatoria que las N-aril y N-alquil carboxiamidas derivadas del mismo sistema¹.

Lombardino² en 1972, obtiene por primera vez el piroxicam a partir de sacarina sódica, la cual es N-sustituida con cloroacetato de metilo, que en presencia de una base fuerte provoca la expansión del anillo de 5 a 6 miembros formando la benzotiazina correspondiente, seguida de una N-metilación con yoduro de metilo y finalmente por medio de un desplazamiento nucleofílico con 2-aminopiridina forma el piroxicam, además de que muestra que posee actividad farmacológica antiinflamatoria.

A partir de su desarrollo comienzan a surgir nuevas rutas sintéticas; los procesos de estas nuevas síntesis incluyen también al de las 1,2-benzotiazinas. Debido a los bajos rendimientos en la obtención de la benzotiazina así como en la formación de la carboxiamida N-heterocíclica que son del 38 y 45 % respectivamente, muchas de estas síntesis siguen la misma estrategia sintética que Lombardino, pero ponen principal interés en estos dos pasos. Sin embargo, se han desarrollado métodos mediante alternativas sintéticas diferentes, pero se encuentran cubiertas por patentes; por lo que

muchos de los detalles de preparación están resguardados; de ahí la importancia de desarrollar experimentalmente una nueva ruta sintética para la obtención del piroxicam, que debido a sus propiedades farmacológicas se coloca como uno de los medicamentos más atractivos y por tanto de interés comercial.

El desarrollo de la síntesis de fármacos, como el piroxicam, es de gran importancia para que las industrias química y farmacéutica contribuyan a la independencia económica, científica y tecnológica del país^{3,4}.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

GENERALIDADES DE LOS AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AANE).

Los agentes antiinflamatorios son utilizados principalmente en la atención de enfermedades reumáticas y se pueden clasificar en cuatro clases⁵:

I. Los corticoesteroides: los cuales anulan las respuestas inmune e inflamatoria de los trastornos reumáticos; los efectos que producen son muy notables en la mayor parte de las enfermedades reumáticas, sin embargo, también producen efectos indeseables graves, por lo que limitan su uso a casos en donde el transtorno afecta órganos importantes como el corazón o los riñones. Los agentes antiinflamatorios esteroides producen hipercortisismo en relación directa con la dosis y el tiempo de administración. Al suprimir la cortisona bruscamente, se puede presentar insuficiencia suprarrenal aguda, para disminuir este efecto se tiene que administrar hidrocortisona por vía parenteral durante 12 meses posteriores a la supresión, además pueden producir retención de sodio, hiperglucemia y glucosuria, aumento del apetito y obesidad, "cara de luna" o "cuello de búfalo", úlcera gastrointestinal, hipertensión arterial, transtornos psíquicos, reactivación de enfermedades infecciosas como tuberculosis, osteoporosis, etc. Los ejemplos más representativos son la cortisona e hidrocortisona^{6,7}.

II. Salicilatos: La aspirina es la más ampliamente utilizada; sin embargo, presenta el inconveniente de que las dosis son muy altas (de 3 a 5 g /día) y dadas sus propiedades ácidas provoca principalmente transtornos gastrointestinales severos; la efectividad de otros salicilatos no son tan favorables como la presentada por la aspirina.

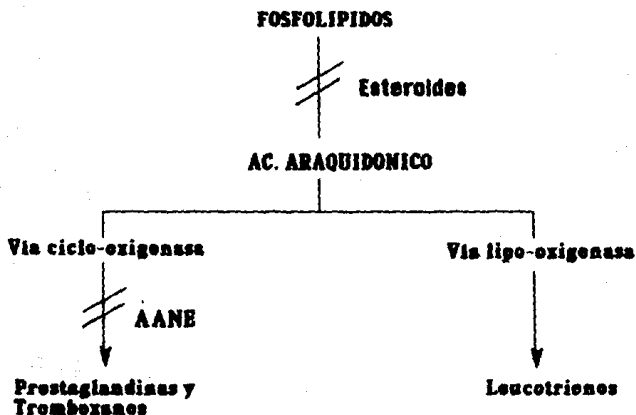
III. Derivados de la pirazolina: estos agentes antiinflamatorios tienen además efectividad analgésica, antipirética y uricosúrica, sin embargo, el periodo máximo del tratamiento no debe ser mayor al de una semana, y antes de ser administrados se deben realizar estudios de sangre y orina del paciente ya que puede llegar a producir cambios en los niveles sanguíneos produciendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y hasta leucemia, además puede llegar a producir desconformidades abdominales y edema por lo que son generalmente reservados a terapias a corto tiempo. En este grupo se incluye a la fenilbutazona y oxifenbutazona.

IV. Los agentes antiinflamatorios no esteroides (AANE): estos agentes tienen esencialmente los mismos beneficios terapéuticos que la aspirina. Con excepción de la indometacina, los AANE presentan la ventaja de que la incidencia de los efectos adversos en el tracto gastrointestinal son mucho menores que los causados por la aspirina. Los AANE también tienen actividad analgésica y antipirética, y en este grupo se encuentra el piroxicam.

De las cuatro clases; las que presentan mayores ventajas farmacológicas son los salicilatos y los AANE.

El mecanismo de acción de los AANE no se conoce con certeza; sin embargo, se ha demostrado *in vitro* que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Las prostaglandinas se derivan del ácido araquidónico que se origina de los fosfolípidos de las membranas celulares; existen dos vías principales de degradación del ácido araquidónico una es la vía de la ciclo-oxigenasa y la otra es la de la lipo-oxigenasa. Los AANE son inhibidores de la ciclo-oxigenasa, su potencia es variable y no tiene relación con su eficiencia analgésica o antiinflamatoria (*Esquema No 1*). También existen pruebas de que los AANE actúan impidiendo la presencia de varias funciones de los polimorfonucleares, como son la agregación, generación de superóxidos y liberación de enzimas lisosomales, mismas que participan en el proceso de la inflamación⁵.



Esquema No. 1

Aunque la mayoría de estos agentes son utilizados principalmente por sus efectos antiinflamatorios, los AANE son analgésicos efectivos y son útiles para aliviar dolores moderados como por ejemplo; el dolor de la extracción dental, el causado por episiotomía postquirúrgica y los causados por el ejercicio o deporte.

Los AANE en general, son rápida y completamente absorbidos y pueden ser administrados concomitantemente con antiácidos como hidróxido de aluminio y magnesio, los cuales no afectan la absorción. La excreción es

por vía renal, principalmente como metabolitos. Estos agentes se enlazan altamente a las proteínas plasmáticas.

En la siguiente tabla (Tabla No. 1) se muestran parámetros farmacológicos de algunos AANE, donde destaca el piroxicam dadas las ventajas farmacológicas que presenta: posee una larga vida media en plasma de 35 a 45 horas, permite la administración de una sola dosis diaria y su dosis terapéutica es de únicamente 20 mg/día.

Dentro de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y de enfermedades relacionadas se utilizan agentes antiinflamatorios y agentes antirreumáticos de acción lenta como son: el sulfato de hidroxicloroquina, compuestos de oro y penicilaminas, entre otros.

La etiología de la artritis reumatoide se desconoce y no existe un tratamiento curativo. La terapia dada al enfermo se orienta a la disminución o supresión de la inflamación y el dolor, en primer término, y a la conservación de la funcionalidad del paciente de cada uno de los segmentos del aparato musculoesquelético y como un todo, así como rehabilitar aquellas funciones que se encuentren deficientes.

Tabla No. 1

Parámetros farmacológicos de algunos AANE

AANE	Vida Media (hrs)	Dosis única recomendada (mg)	Intervalo de dosis (hrs)	Dosis máxima (mg/día)
Ibuprofen	1.8-2	400	6-8	2400
Naproxén	13	250-375	8-12	1000
Sal sódica del Naproxén	13	275	8-12	1100
Fenoprofen	3	300-600	6-8	3200
Indometacina	4.5	25	8-12	200
Sulindac	7.8,(16.4) ^a	150	12	400
Tolmetin	1	400	8	2000
Zomepirac	4,(9.6) ^b	100 ^c	4-6	600
Ac.Mefenámico	2	250	6	1000
Piroxicam	35-50	20	24	40

Notas: a Vida media del metabolito sulfato activo.

b Vida media con uso crónico.

c para dolor moderado.

En el Hospital General del Centro Médico Nacional⁹, la base de la terapéutica farmacológica es la aspirina (ácido acetil salicílico), que es el primer medicamento que se administra. Cuando éste no logra un control sintomático adecuado, se agrega o se sustituye por agentes antiinflamatorios no esteroides. En la tabla No. 2 se enlistan algunos AANE utilizados. El piroxicam es un medicamento de reciente ingreso al cuadro terapéutico y al igual que todos ellos ha demostrado efectividad comparable en el control sintomático de pacientes con AR.

La selección de alguno en especial depende de la tolerancia y reacción de cada individuo, ambos aspectos varían considerablemente de una persona a otra.

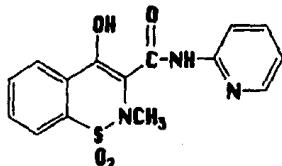
Tabla No. 2

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Ac. Meclofenámico	Ibuprofen
Ac. Mefenámico	Indometacina
Ac. Flufenámico	Indoprofen
Aclofenac	Ketoprofen
Azapropazona	Meclofenamato
Diflunisal	Naproxén
Clopirac	Oxifenbutazona
Diflazona	Perclusone
Fenbufen	Piroprofen
Fenclofenac	Piroxicam
Fenilbutazona	Proquazona
Fenoprofen	Sulindac
Flurbiprofen	Tolmetín

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DEL PIROXICAM.

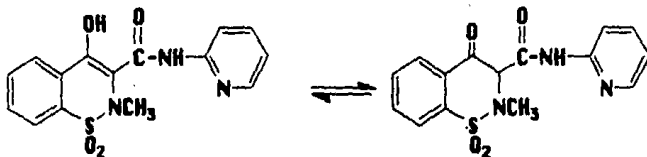
El piroxicam es un derivado de las 1,2-benzotiazinas cuyo nombre químico es *4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxiamida-1,1-dióxido*. Su fórmula condensada es $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, su estructura química se muestra a continuación:



Su peso molecular es de 331.35. Es un sólido blanco, poco soluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Es ligeramente soluble en alcoholes y en soluciones acuosas de carácter alcalino. Su punto de fusión es de 198-200°C.

El piroxicam es un compuesto anfotérico. Presenta un protón 4-hidroxi ácido (pK_a 5.1) y un nitrógeno piridinico básico (pK_b 1.8), según se ha determinado por espectrofotometría de absorción ultravioleta en un disolvente metanol-agua (2.5/97.5, v/v). El pK_a es 6.3 cuando se determina por titulación con NaOH del compuesto en dioxano-agua (2:1)^{10,11}.

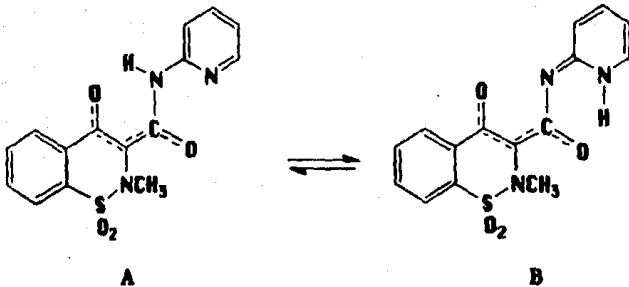
El compuesto presenta tautomerismo cetoenólico, los espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear indican que la forma enólica es la predominante. Las estructuras de la forma enólica y cetónica del piroxicam son las siguientes:



forma enólica

forma cetónica

La explicación del incremento de acidez del piroxicam, así como de las carboxiamidas N-heterocíclicas de las 2-alkil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazinas-1,1-dióxido, en general, ha sido explicada por las contribuciones de las estructuras resonantes A y B para la estabilización del anión enolato, tal estabilización produce un incremento de acidez del ácido conjugado.



II. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PIROXICAM

A. Propiedades farmacológicas y usos terapéuticos:

El piroxicam es un agente antiinflamatorio no esteroide perteneciente a la familia de los oxicams de la clase de los AANS enólicos ácidos, fue preparado e identificado por Lombardino J.G. en 1972 y, posee también propiedades analgésicas y antipiréticas por lo que es ampliamente utilizado como antirreumático. En animales de laboratorio puede inhibir el edema, el eritema, la proliferación tisular, la fiebre y el dolor mediante la administración de piroxicam. El fármaco es eficaz independientemente de la etiología de la inflamación.

El piroxicam es un agente antiinflamatorio efectivo; es dos veces más potente que la indometacina y 20 veces más que la fenilbutazona como inhibidor de la biosíntesis de las prostaglandinas *in vitro*.

El índice terapéutico del piroxicam es significativamente más alto aún más por vía rectal que la indometacina y la fenilbutazona¹².

En el tratamiento de la espondilitis anquilosante y de la AR, el piroxicam, a una dosis de 20 mg/día mostró mayor efectividad y mejor tolerancia que la indometacina a una dosis de 75 mg/día. Además de que la incidencia de efectos colaterales del piroxicam fueron menos de la mitad de los presentados por el uso de la indometacina¹³.

En un estudio de comparación del naproxén (1 g/día) y del piroxicam (20 mg/día), en el tratamiento de la AR, el naproxén resultó ser más rápido y efectivo que el piroxicam además de que mostró menos efectos adversos. Sin embargo, comparando el piroxicam a la misma dosis de 20 mg al día con 500 mg/día de naproxén, el piroxicam resultó ser superior en la reducción del edema. Además de que se observó una mayor preferencia por parte de los pacientes hacia el piroxicam, lo que puede deberse a la dosis única diaria^{14,15}.

El piroxicam a una dosis de 20 mg mostró ser más efectivo que el sulindac administrado a una dosis de 400 mg/día, además de que produjo menos incidencia de efectos adversos que el sulindac¹⁶.

El piroxicam en su dosis terapéutica de 20 mg/día presenta igual efectividad que el diflunisal a una dosis de 1 g/día, en el tratamiento de la AR, son igualmente tolerados, sin embargo, el piroxicam presenta menos efectos adversos¹⁷.

Como prueba de su actividad analgésica, el piroxicam a una dosis de 20 mg/día fue comparado con el acetaminofén con una dosis de 3 g/día después de una episiotomía y en el dolor postoperatorio dental, mostrando ser equivalentes, además de que el piroxicam presenta la ventaja de su forma de dosificación única diaria^{18,19}.

El piroxicam está indicado en una amplia variedad de problemas que requieran terapia antiinflamatoria y/o analgésica como: artritis reumatoide (AR), AR juvenil²⁰, osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, problemas musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dolor post-operatorio o producido por traumatismos agudos y hasta en el tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria²¹ y reduce la hipercontractilidad uterina pudiendo ser utilizado en casos de amenaza de aborto, mejora la obstrucción nasal, la ronquera, la garganta, el dolor de cabeza y disfagia en niños que presentan rinfaringitis viral²², así como también, está indicado para el alivio de los procesos inflamatorios agudos del aparato respiratorio superior, tomando en consideración su efecto analgésico y antipirético.

Una terapia efectiva para el tratamiento de la OA es la administración de 20 mg/día de piroxicam por 4 semanas²³, y para el tratamiento de la gota aguda y desordenes musculoesqueléticos agudos es la administración de piroxicam de 40 mg/día por dos días y 20 mg/día por diez días²⁴.

Aunque en estudios epidemiológicos indican que los AANE son mejor tolerados por el tracto gastrointestinal, que la aspirina, especialmente el piroxicam²⁵, el uso de antiácidos concomitantes a la administración de piroxicam puede ser realizada para disminuir dichos efectos.

B. Farmacocinética y metabolismo.

El piroxicam es completamente absorbido después de la administración oral o rectal: las concentraciones pico en el plasma ocurren dentro de 2 a 4 horas. La administración oral del compuesto junto con alimento produce un ligero retraso en la velocidad de absorción, pero no influye en la magnitud de la misma. La administración de 50 g de carbón 5 minutos después de la administración oral de 20 mg de piroxicam, la absorción de este se reduce drásticamente²⁶, por lo que puede ser usado para casos de sobredosis.

La vida media plasmática del piroxicam en el hombre es de 45 horas en promedio y se mantienen concentraciones plasmáticas estables durante todo el día con una sola administración cada 24 horas. Tras la administración repetida, las concentraciones plasmáticas aumentan durante los primeros 5 a 7 días, al cabo de los cuales se alcanza un estado de equilibrio estable, que no se modifica a pesar de que se continúe la administración diaria del medicamento.

La larga vida media en plasma del piroxicam (35-50 hrs en el hombre, 5 hrs en ratas y ratones y de 3.5-5 hrs en conejos) se atribuye principalmente al enlace relativamente fuerte del piroxicam con las proteínas del plasma²⁷. Los derivados de los oxicams, en general, son afines a las proteínas de la albúmina²⁸.

La administración concomitante del piroxicam con aspirina (4 g/día) se acompaña de una reducción en los niveles plasmáticos del piroxicam cercano al 80% de los valores normales, y con antiácidos como hidróxido de magnesio, dimeticona o hidróxido de aluminio, no afectan la absorción del piroxicam, así como la absorción de la aspirina no se ve afectada por la administración del piroxicam²⁹. Tampoco la administración conjunta del piroxicam con digoxina y digitoxina afectan los niveles plasmáticos de dichos fármacos.

No se conoce el mecanismo de acción con certeza, sin embargo, en estudios hechos tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que el piroxicam interacciona en varias etapas de las respuestas inmune e inflamatoria a través de la inhibición de:

- a) la síntesis de prostanoídes incluyendo prostaglandinas, mediante una inhibición reversible de la enzima ciclo-oxigenasa.
- b) la migración de los polimorfonucleares y monocitos al área de inflamación.
- c) la agregación de neutrófilos.
- d) la liberación de enzimas lisosomales de los leucocitos estimulados
- e) la generación del anión superóxido por el neutrófilo.

El piroxicam se metaboliza ampliamente excretándose sin cambio menos del 5% de la dosis diaria a través de orina y heces. Una vía metabólica importante es la hidroxilación del anillo piridilo de la cadena lateral de piroxicam, seguida de conjugación del ácido glucurónico y eliminación por la orina.

La dosis diaria del piroxicam, como ya se había mencionado anteriormente, es de 20 mg, que pueden ser administrados en dos porciones, ya que las concentraciones de equilibrio en plasma son alcanzadas en 7 a 10 días, las respuestas terapéuticas máximas se esperan 2 semanas después de iniciado el tratamiento, aunque pueden hacerse evidentes antes. Se ha sugerido que las concentraciones plasmáticas mayores a 5-6 mcg/ml están asociadas a respuestas satisfactorias.

C. Contraindicaciones y efectos adversos.

El piroxicam no debe ser usado en aquellos pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al fármaco, o que presenten úlcera péptica. Existe una potencial sensibilidad cruzada con la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No debe administrarse en pacientes a los que la aspirina y otros antiinflamatorios hayan inducido síntomas de asma, rinitis o urticaria. En el caso de los supositorios estos no deben ser utilizados en casos de lesiones inflamatorias anorrectales o en donde los pacientes hayan presentado sangrado rectal o anal reciente.

No se ha aprobado su uso durante el embarazo, aunque no se han observado efectos teratogénicos en los animales de experimentación. Sin embargo, un estudio preliminar indica que la administración por vía oral del piroxicam durante el periodo de lactancia, el compuesto está presente en la leche materna en concentraciones de aproximadamente el 1% de la concentración alcanzada en suero.

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas, ratones, perros y monos utilizando dosis que varían de 0.3 mg/Kg/Día, hasta 25 mg/Kg/día. La última dosis es superior 60 veces al nivel de dosis media usada en el humano. Los únicos cambios patológicos fueron los que característicamente se asocian con la toxicología de los AANE en animales, es decir, necrosis papilar renal y lesiones gastrointestinales en las que el mono mostró ser más resistente a este efecto, en tanto que el perro resultó ser muy sensible. La (DL₅₀) oral en ratones es de 360 mg/Kg.

El piroxicam es, por lo general, bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios más comúnmente encontrados, pero en la mayoría de los casos no interfieren la continuidad del tratamiento. Estas reacciones adversas incluyen estomatitis, anorexia, malestar epigástrico, náusea, constipación, malestar abdominal, flatulencia, diarrea, dolor abdominal e indigestión. Los menos frecuentes son edema en tobillos, mareo, cefalea, somnolencia, insomnio, depresión, nerviosismo, alucinaciones, así como inflamación e irritación ocular, visión borrosa, entre otros. Al igual que otros AANE el piroxicam disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Se han reportado descensos en la hemoglobina y hematocrito, durante la administración de piroxicam, sin que estos hayan estado asociados a sangrado gastrointestinal evidente. Se han reportado trombocitopenia y púrpura trombocitopénica. Se ha reportado un caso de agranulocitosis durante el tratamiento con piroxicam en una mujer con 65 años de edad³⁰, así como también dos casos de nefrotoxicidad como hipercalemia y nefritis intersticial³¹. La hipersensibilidad al piroxicam provoca el desarrollo de nefropatías agudas³².

Con el fin de disminuir los efectos adversos del piroxicam se han probado profármacos de este; el Droxicam, es un fármaco cuyo metabolito es

el piroxicam³³. Los ésteres fosfóricos del piroxicam llamados piroxafos son rápidamente biotransformados al piroxicam, pero son menos efectivos como antiirreumáticos que la indometacina, sin embargo mostraron significativamente mejor tolerancia gástrica³⁴.

D. Presentaciones.

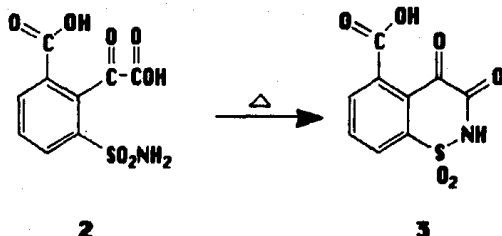
En la siguiente tabla se resumen las presentaciones, los laboratorios que producen piroxicam, así como el nombre comercial del piroxicam para cada uno de ellos. (Tabla No. 3).

Tabla No. 3. PRESENTACIONES

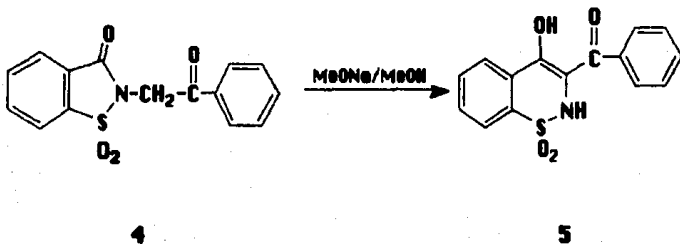
Nombre comercial	Laboratorio	Presentaciones
ALGIDOL	Carnot	Cápsulas: caja con 20 cáps. de 10 y 20 mg.
DIXONAL	Medix	Grageas: caja con 15 y entérica de 20 mg.
FACICAM	Senosian	Cápsulas: caja con 20 cáps. de 10 y 20 mg.
FELDENE	Pfizer	Cápsulas: caja con 20 cáps. de 10 y 20 mg. Supositorios: 10 sup. de 20 mg. Inyectable: 2 ampolletas de 1 ml con 20 mg c/u. Tabletas dispersables: caja con 20 tabs. de 20 mg. Gel: tubo de 40 g de gel al 0.5 % de piroxicam.
FLOGOSAN	Liomont	Tabletas: caja con 10 y 20 tabs. 10 mg.
OSTERAL	Silanes	Suspensión: Frasco con 60 ml conteniendo 7.5 mg/3ml. Tabletas: caja con 20 tabs. de 10 y 20 mg.
PIROXAN	Diba	Cápsulas: caja con 24 cáps. de 10 mg y caja con 20 cáps. de 20 mg.

ANTECEDENTES

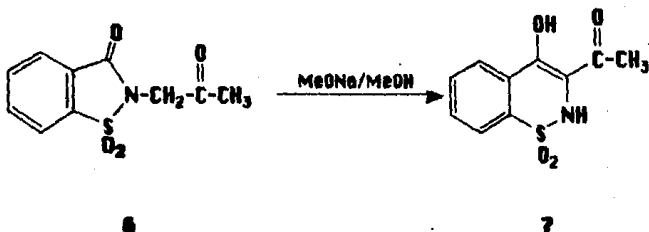
Las 1,2-benzotiazinas constituyen un grupo de compuestos que había permanecido prácticamente inexplorado. La primera referencia sobre éstos compuestos fue publicada por von Braun en 1923³⁵, observó que la ciclodeshidratación del ácido carboxílico **2** producía un compuesto que, de acuerdo a su análisis elemental, se le asignó la estructura de una 1,2-benzotiazina-3,4-diona **3**.



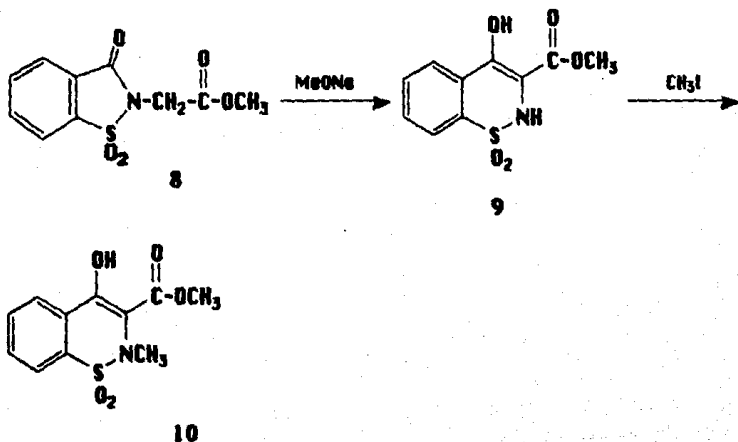
Posteriormente Abe y colaboradores³⁶ trabajando la síntesis de fenilalcanolaminas descubre un recurso sintético muy versátil para obtener 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazinas al tratar la N-fenil-acil-sacarina **4** con una base fuerte como el MeONa/MeOH obteniendo 3-benzoil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido **5** con rendimientos superiores al 93 %.



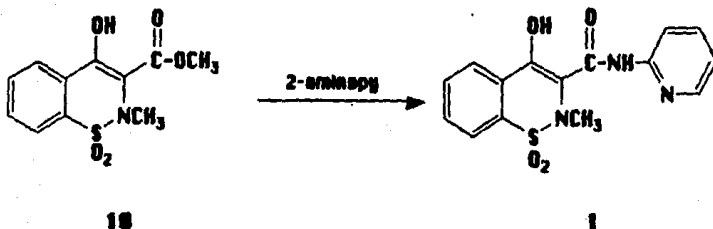
Zinnes y colaboradores en 1965³⁷, utilizando N-acetonilsacarina 6 y siguiendo las mismas condiciones que Abe obtienen el análogo 3-acetil 7.



Lombardino y colaboradores en 1971³⁸, aplican los principios de ambos trabajos pero esta vez usando ésteres en vez de cetonas, lo que permitía seguir trabajando en la cadena lateral. Lombardino trabaja con el éster metílico del ácido 3-oxo-1,2-benzoisotiazolin-2-acético 8 y obtiene el éster metílico del ácido 3-carboxi-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido 9 al que posteriormente metila con yoduro de metilo para dar el compuesto 10. En este mismo artículo Lombardino cita la dificultad de realizar el rearrreglo de la estructura 8 a la 9 usando metóxido de sodio en metanol, así como la obtención de las amidas aromáticas de los compuestos 9 y 10. Rasmussen³⁹, corrobora estos resultados llegando a la misma conclusión.



Lombardino y colaboradores^{2,40} reportan que las carboxiamidas N-heterocíclicas del compuesto 10 fueron preparadas con buenos rendimientos así como algunas de sus propiedades farmacológicas. En la publicación 2 aparece por primera vez el piroxicam 1, es decir, la carboxiamida N-2-piridinil del compuesto 10.



Una vez desarrollado el piroxicam y habiendo demostrado mayor potencia que la fenilbutazona e indometacina, la síntesis de este compuesto se torna comercial por lo que muchas modificaciones y nuevas rutas han aparecido. Los procesos de estas nuevas síntesis en su mayoría están protegidos por patentes por lo que muchos de los detalles de preparación están resguardados.

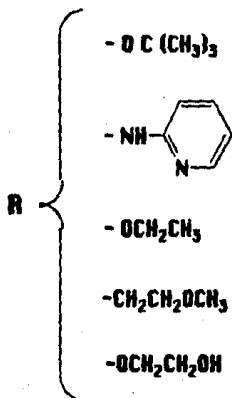
Durante la síntesis original del piroxicam se presentan dos reacciones donde los rendimientos son bajos: la primera involucra la formación de un anillo de 6 miembros a partir de uno de 5 miembros (rend. del 38%); la reacción sucede por apertura del anillo de 5 por un nucleófilo (alcóxido) y la abstracción de un protón ácido por el alcóxido para formar un nucleófilo que cicla al anillo de 1,2-benzotiazina 1,1-dióxido. En esta reacción, la naturaleza y propiedades como grupo saliente y nucleófilo del alcóxido, así como el medio de disolución afectan la velocidad de la reacción y el rendimiento. La segunda reacción que presenta bajo rendimiento es la formación de la amida N-heterocíclica (rend. del 45%); donde esta se obtiene a partir del éster correspondiente; y donde la nucleofilicidad del grupo amino de la 2-aminopiridina se ve disminuida por el efecto inductivo del nitrógeno piridínico. Estas dos reacciones han tenido especial atención; de ahí que la mayoría de los métodos surgidos a partir de su descubrimiento están enfocados en estos dos pasos.

Modificaciones de la síntesis de piroxicam.

La síntesis de piroxicam presentada por Lombardino consta de 3 pasos:

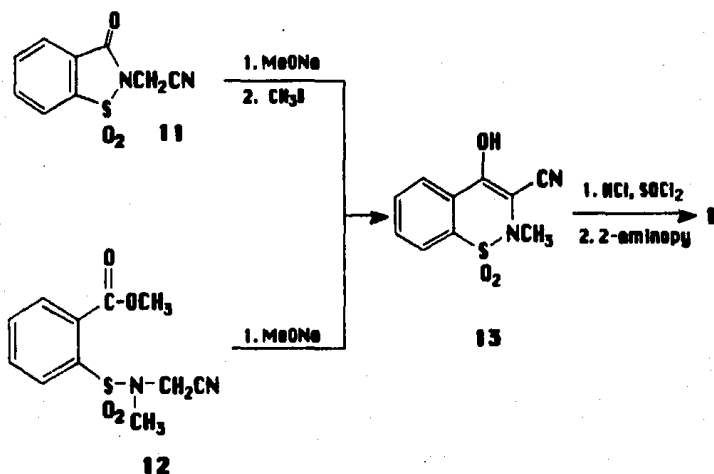
- I) Ciclización de la sacarina N-sustituída para formar la 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido, correspondiente.
- II) N-metilación de la benzotiazina.
- III) Acoplamiento nucleofílico con 2-aminopiridina.

Las modificaciones realizadas para el primer paso se resumen en el *esquema No. 2*, en los que ponen principal interés en la formación de la benzotiazina a partir de sacarina sódica, la cual es N-sustituída con diferentes derivados del ácido 2-cloroacético, donde como se indica en el esquema, R puede ser un *ter*-butoxilo⁴¹, N-2-piridinilo^{42,43}, etoxilo⁴⁴, 2-metoxi-etilo⁴⁵ y 2-hidroxi-etoxilo⁴⁶, que en presencia de un alcóxido forman la benzotiazina correspondiente. En el último caso se reporta un rendimiento del 79% para la N-sustitución, sin embargo, la ciclización con *ter*-butóxido de potasio en DMSO ocurre con un 2% de rendimiento.



Esquema No. 2

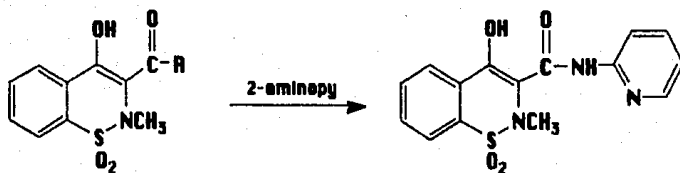
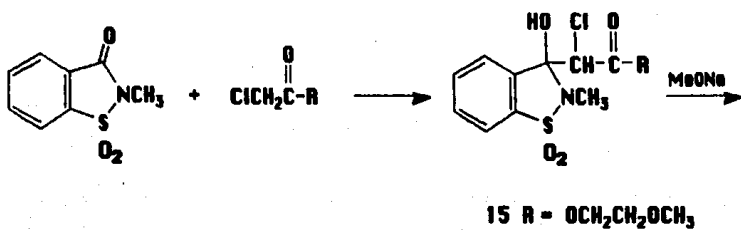
Foguet⁴⁷, utiliza el 2-cloroacetnitrilo y sacarina sódica para obtener la sacarina N-sustituida 11, posteriormente trata con metóxido de sodio para obtener la benzotiazina correspondiente, la cual es N-metilada para formar el intermediario 13, el grupo ciano es hidrolizado en medio básico y por un desplazamiento nucleofílico con 2-aminopiridina obtiene el piroxicam; en 1986, propone esta misma síntesis pero a partir del intermediario 12, donde obtiene directamente en medio básico el compuesto 13⁴⁸.



La N-metilación de la benzotiazina se ha realizado con yoduro de metilo en la mayoría de las veces, o con sulfato de dimetilo obteniéndose rendimientos superiores al 70 %, en ambos casos.

La reacción entre N-metilsacarina y un derivado del ácido 2-cloroacético se obtiene la clorhidrina correspondiente, que en medio básico produce el derivado de la 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido, de esta manera se elimina el paso de la N-metilación, utilizando lo anterior, Monserrat⁴⁹ obtiene el compuesto 13 a partir de N-metilsacarina y 2-cloroacetnitrilo en NaOH, de la misma manera Gallardo⁵⁰, utiliza N-metilsacarina y 2-clorotioacetato de fenilo para obtener el intermediario 14;

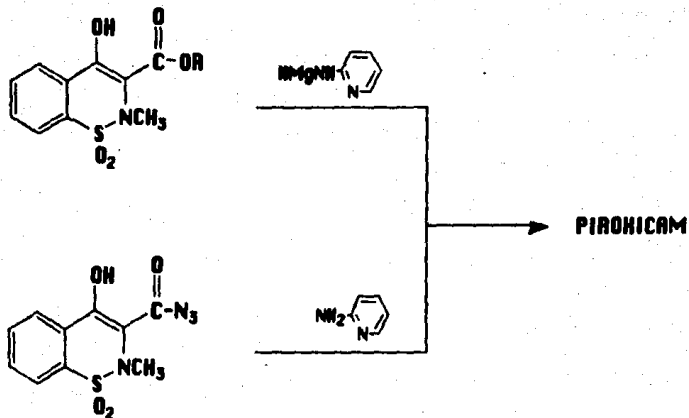
Week⁵¹ obtiene a partir de N-metilsacarina y cloroacetato de 2-metoxi-etilo la clorhidrina **15**, la cual forma la benzotiazina correspondiente **16** al tratar con hidruro de sodio; los compuestos **14** y **16**, son transformados a piroxicam por sustitución nucleofílica con 2-aminopiridina.



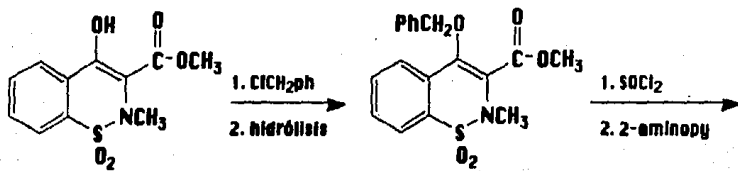
14 R = -S-φ

16 R = -OCH₂CH₂OCH₃

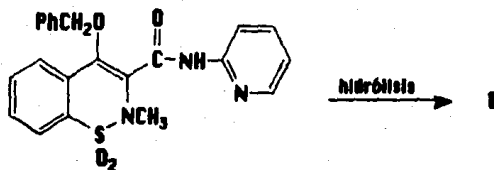
En cuanto a la obtención de la carboxamida N-heterocíclica se han reportado trabajos en los que utilizan reactivos de Grignard⁵²⁻⁵⁴, azidas⁵⁵ formando estas últimas a partir del éster metílico de la benzotiazina **10**, hidrazina y ácido nitroso.



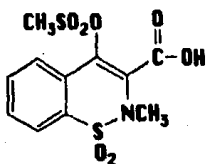
En otros trabajos se ha intentado la protección del protón hidroxílico antes de tratar con la 2-aminopiridina: Dalla⁵⁶, hace esta protección bencilando el enol formando el compuesto 17, después hidroliza el éster, trata con cloruro de tionilo y posteriormente con 2-aminopiridina; la desprotección se realiza por hidrólisis en medio ácido con un rendimiento del 80-95%.



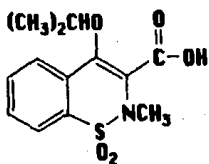
17



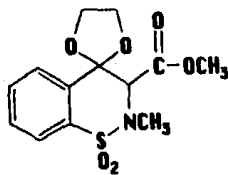
Karrisalo⁵⁷, mesila formando el compuesto 18. Orjales⁵⁸ protege mediante alquilación con bromuro de isopropilo formando el compuesto 19, también se ha realizado la protección del grupo carbonilo del tautómero ceto formando con etilenglicol el cetal correspondiente 20⁵⁹.



10



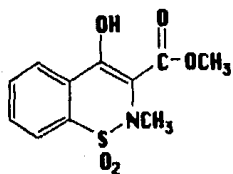
19



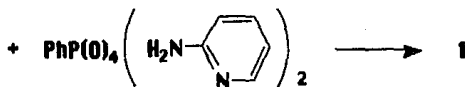
20

El éster metílico del ácido 3-carboxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido 10 ha sido tratado con 2-aminopiridina por varios investigadores para obtener piroxicam, es así como Beu⁶⁰ lo obtiene con un rendimiento del 75%, utilizando una mezcla azeotrópica de xileno e isopropanol mediante un reflujo de 4 horas. Un rendimiento similar es obtenido por Zirngibl⁶¹ utilizando ácido metansulfónico.

Zupanic⁶² utiliza el compuesto 10 y el fenilfosfato de la 2-aminopiridina 21, para obtener el piroxicam con un rendimiento del 75%.



10



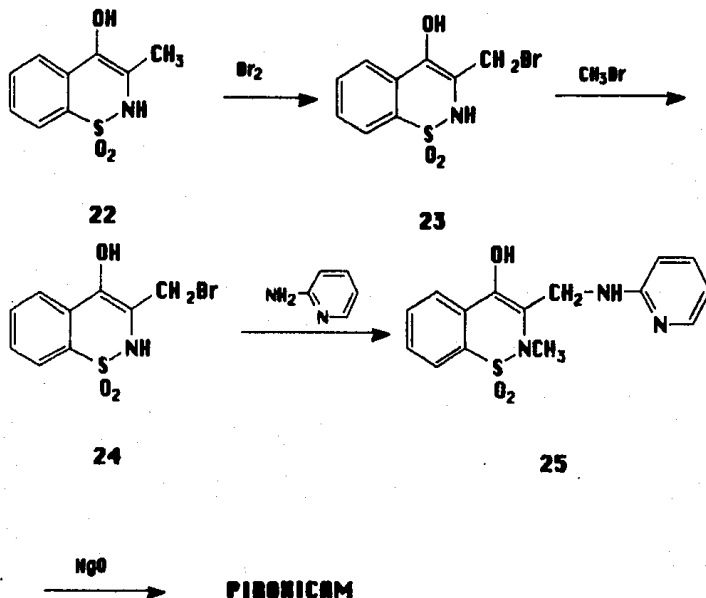
21

Pfizer Inc⁶³ patenta un procedimiento que mejora notablemente la obtención de piroxicam a partir del compuesto 10 donde se utilizan las propiedades adsorbentes del carbón activado. Utilizando 0.510 mol de 2-aminopiridina y adicionándola a una solución de 0.446 moles del éster de la benzotiazina 10, mezclando y calentando una hora a 90°C, enfriando con nitrógeno y poniendo a reflujo en porciones con xileno conteniendo carbón activado, reportan un rendimiento para el piroxicam de 82 a 90%.

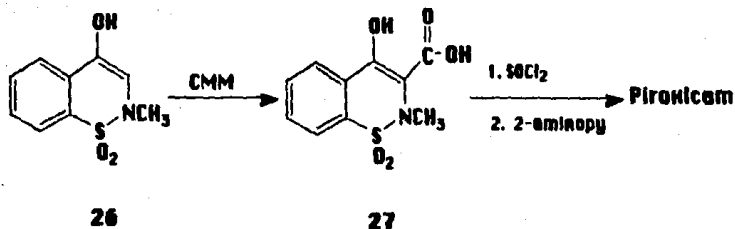
Lombardino⁶⁴, logra obtener un rendimiento del 96 % de piroxicam a partir del compuesto 16 y 2-aminopiridina en un reflujo de 6 horas en xileno.

Alternativas sintéticas del piroxicam.

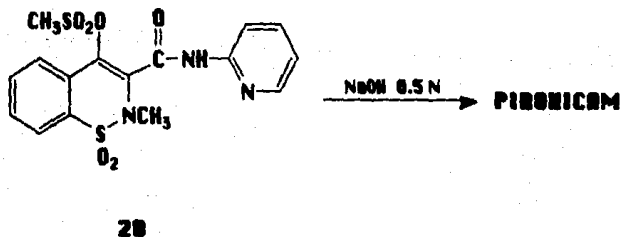
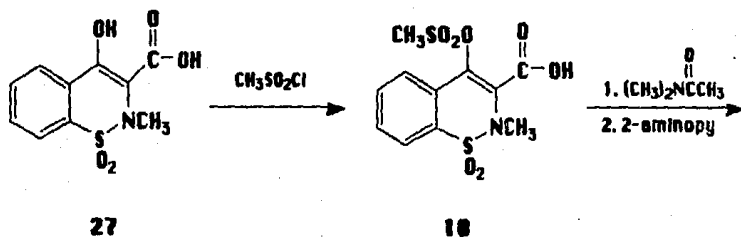
Una ruta sintética diferente a la presentada por Lombardino es descrita por Sallares⁶⁵; en la que parten de la 4-hidroxi-3-metil-2H-1,2-benzotiazina **22**, donde el grupo metilo es activado con Bromo para producir el compuesto **23**, seguida de una N-metilación con bromuro de metilo **24** y posteriormente por medio de una sustitución nucleofílica con 2-aminopiridina forman el intermediario **25**, el cual es oxidado con óxido de mercurio para formar el piroxicam.



Un intermediario diferente utilizado por varios investigadores es el 4-oxo-2-metil-2H-1,2-benzotiazina **26**. Suh en 1983⁶⁶, carboxila este intermediario con carbonato de metil magnesio en DMSO con un rendimiento del 94% para obtener el compuesto **27**; la formación de la carboxiamida N-heterocíclica se realiza formando primero el cloruro de ácido con cloruro de tionilo y posterior reacción con 2-aminopiridina.



Blade⁶⁷ utiliza la misma reacción que Suh hasta la obtención del compuesto 27, y enfoca su trabajo al acoplamiento de la 2-aminopiridina, en donde primeramente protege el protón hidroxílico con Cloruro de Mesilo para formar el compuesto 18 con un rendimiento del 96 %, enseguida trata con dimetilacetamida y posteriormente con 2-aminopiridina en acetonitrilo formando el compuesto 28. La desprotección del protón hidroxílico se realiza en medio básico con NaOH 0.5 N obteniendo el piroxicam con un rendimiento del 87%.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Artritis Reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio articular de curso progresivo y lentamente destructivo, una vez que la enfermedad se ha establecido, tiende a progresar mediante ataques agudos repetidos, puede afectar a personas de todas las edades, pero la mayoría de las veces se inicia entre los 25 y 55 años de edad. La incidencia en las mujeres es superior a más de dos veces que la del hombre.

En México, la base de la terapéutica para la AR es la aspirina en dosis que van de 3 a 5 g al día. Los corticoesteroides son indicados para casos especiales de la enfermedad avanzada y se utilizan como último recurso. Cuando el tratamiento con aspirina no logra un control sintomático adecuado se recurre a AANE de donde se tiene una gran variedad, como se demostró en la tabla No.2 y en la que aparece incluido el piroxicam. La selección de alguno de los AANE dependerá de la tolerancia y de la reacción de cada individuo, ambos aspectos varían considerablemente de una persona a otra.

El piroxicam ofrece muchas ventajas farmacológicas además de no ser un compuesto esteroide, posee propiedades ácidas como la aspirina la indometacina y la fenilbutazona y es mejor tolerado que éstos; se absorbe completamente en el organismo y presenta una vida media en plasma de 35 a 45 horas, la más larga de todos los AANE, la cual permite una sola administración diaria. La dosis terapéutica efectiva del piroxicam es de 20 mg al día.

A partir de su desarrollo en 1972 por Lombardino, han surgido nuevas síntesis del piroxicam, pero todas ellas cubiertas por patentes, por lo que sus detalles de preparación están protegidos. De la síntesis original se derivan muchas de estas patentes ya que se enfocan en los dos pasos críticos que son en la obtención de la benzotiazina consistente en la apertura del anillo de 5 miembros de la sacarina con ciclización inmediata para la formación del anillo de 6 miembros, en presencia de una base como metóxido de sodio. Y en la formación de la carboxiamida N-heterocíclica en la cual la nucleofiliidad del grupo amino se ve disminuida por un efecto inductivo del nitrógeno piridinico. Los rendimientos que Lombardino obtuvo en estos pasos fueron del 38 y 45 %, respectivamente.

La investigación química juega un papel muy importante para el avance científico y tecnológico del país; la necesidad de desarrollar síntesis de medicamentos en México, es cada vez más grande, de ahí la finalidad de realizar una nueva ruta sintética para el piroxicam, en la cual se determinen y caractericen las materias primas utilizadas y los intermediarios obtenidos, así como también los métodos detallados de su preparación. El piroxicam es por sus ventajas farmacológicas un medicamento atractivo y por tanto de interés comercial.

OBJETIVOS

OBJETIVO:

"Desarrollar experimentalmente una ruta sintética para la obtención del 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxiamida-1,1-dióxido. (PIROXICAM)".

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

a) Conocer las propiedades físicas, químicas y farmacológicas del piroxicam.

b) Describir y analizar las diferentes rutas sintéticas para la obtención del piroxicam mediante una revisión bibliográfica a través del Chemical Abstracts hasta 1989.

c) Realizar un análisis retrosintético del piroxicam.

d) Proponer un plan sintético para el piroxicam y desarrollar experimentalmente los procedimientos para la obtención de las materias primas, intermediarios y del producto final.

e) Aislar y purificar cada intermediario obtenido, así como el producto final.

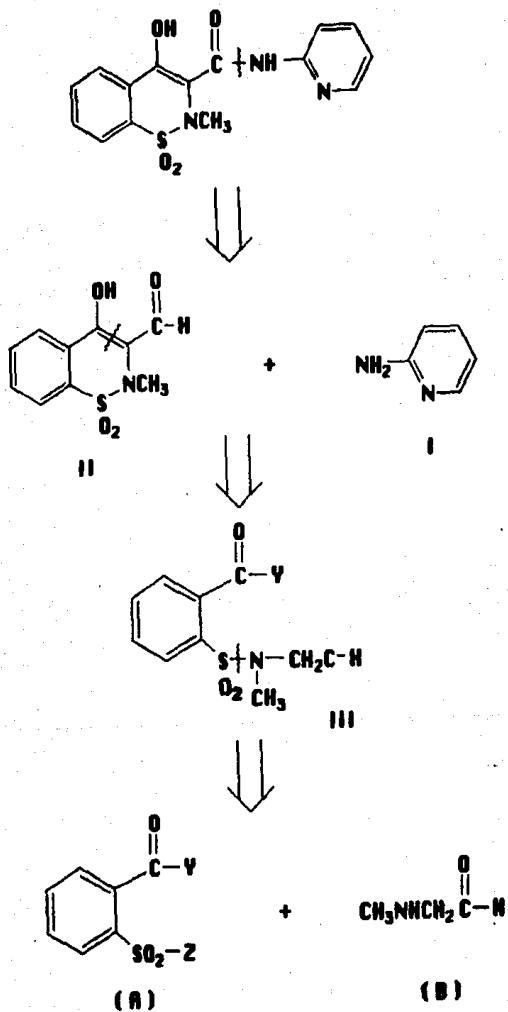
f) Identificar los intermediarios obtenidos y el producto final por medio de espectroscopía de Infrarrojo, de Resonancia Magnética Protónica y espectrometría de Masas.

HIPOTESIS

ANALISIS RETROSINTETICO.

En el presente trabajo se propone el siguiente análisis retrosintético (*Esquema No. 3*), donde se realiza la primera desconexión en el enlace C-N de la carboxiamida; dando origen a dos sintones, uno es la 2-aminopiridina (I), que es una materia prima fácilmente asequible; el otro sintón es un derivado de la 2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (II).

Al analizar la benzotiazina (II) se observa que ésta es la forma enólica del compuesto 1,3-dicarbonílico correspondiente, lo que sugiere una reacción de retro-Dieckmann dando el sintón (III), que corresponde a una bencensulfonamida, de la que realizando una desconexión en el enlace S-N origina 2 fragmentos: el fragmento A; que puede ser un Clorosulfonil benzoato derivado y el fragmento B un derivado de la N-metil-glicina, también llamada sarcosina.

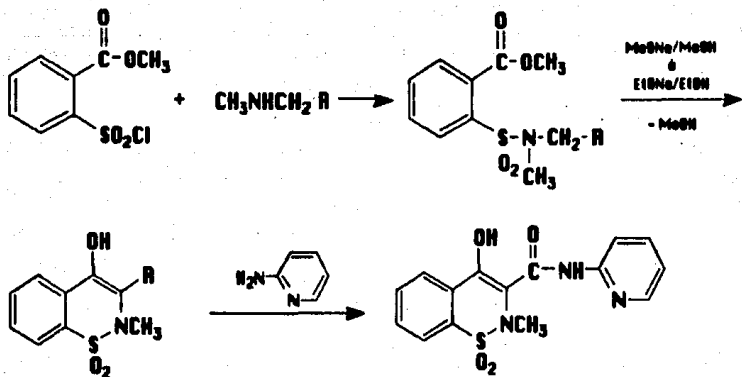


Esquema No. 3

SINTESIS PROPUESTA.

De acuerdo al análisis retrosintético mostrado en el *Esquema No. 3*, se propone el siguiente plan de síntesis para el piroxicam (*Esquema No. 4*): trabajar con el clorosulfonilbenzoato de metilo y 3 derivados de la sarcosina: el nitrilo y los ésteres metílico y etílico, así como también la sarcosina misma, en un medio básico para la obtención de la bencensulfonamida correspondiente (intermediario I); esta reacción se basa en la reacción de Hinsberg para la obtención de sulfonamidas⁶⁸. Del éxito de la reacción, así como la facilidad con la que ésta se lleve a cabo, se elegirá el o los derivados de sarcosina más adecuados para ser utilizados y continuar con la obtención del segundo intermediario que consiste en una ciclización de Dieckmann, formando con ello el 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido derivado correspondiente. La base empleada para la ciclización es un alcóxido, como metóxido o etóxido de sodio. Finalmente la obtención del piroxicam se realizará por condensación de la 2-aminopiridina con el intermediario más adecuado.

La síntesis propuesta corresponde a una síntesis formal total ya que en el último paso se recurre a un trabajo descrito en la literatura.



PIRONICAM

- | R | R |
|---------------------|---|
| a CN | c CO ₂ CH ₂ CH ₃ |
| b CO ₂ H | d CO ₂ CH ₃ |

Esquema No. 4

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

1. Material de laboratorio.

1. Matraces Erlenmeyer (5, 10, 25, 50, 125, 250 ml).
2. Embudos Büchner (varios tamaños).
3. Columnas cromatográficas (50X5 cm).
4. Matraces bola (10, 25, 50, 100 ml).
5. Probetas de vidrio (10, 25, 50 ml).
6. Embudos de extracción (60 y 125 ml).
7. Refrigerantes (varios tamaños).
8. Equipo para destilación simple y fraccionada.
9. Termómetros.
10. Pipetas (1, 5 y 10 ml).
11. Espátulas de níquel-cromo.
12. Soportes universal.
13. Pinzas para bureta y de tres dedos.
14. Trampas para vacío.
15. Barras magnéticas (varios tamaños).
16. Perilla de seguridad.
17. Guantes de látex.
18. Goggles.

2. Aparatos.

1. Aparato para medición de punto de fusión *Culatti*.
2. Lámpara de luz ultravioleta *Mineralight UVGL-58 de Ultraviolet Products, Inc*.
3. Balanza analítica *Mettler AB-160*.
4. Balanza electrónica *Mettler PC-4400*.
5. Rotavapor *Buchi*.
6. Bomba de vacío y bomba de aire.
7. Agitadores magnéticos.
8. Espectrofotómetro Infrarrojo *Nicolet FT-5Xo en un Perkin-Elmer 368B*.
9. Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear *Varian FT 80A*
10. Espectrómetro de Masas *Hewlett-Packard 5985-B*.

3. Sustancias.

1. Disolventes orgánicos (cloroformo, éter etílico, metanol, etanol, xileno y piridina).
2. Iodo (J.T. Baker, r.a.)
3. Sulfato de sodio anhidro
4. Carbonato de potasio (J.T. Baker, r.a.).
5. Solución de metóxido de sodio al 25% p/p en metanol (Aldrich Chemical Co., Inc.)
6. Clorosulfonil benzoato de metilo (Aldrich Chemical Co., Inc., tec. 90%)
7. Sarcosina (Aldrich Chemical Co., Inc., 98%)
8. 2-aminopiridina (Aldrich Chemical Co., Inc., 99%)
9. Solución preparada de HCl en éter etílico al 50%.
10. Ácidos (HCl, H₂SO₄)
11. Solución reveladora de Ninhidrina al 0.3 % en una mezcla de n-butanol-ácido acético glacial (100:3).
13. Solución preparada de HCl 3N.
14. Solución preparada de HCl 10% acuoso.

4. Material para cromatografía.

1. Para cromatografía en columna se utiliza Gel de sílice Merck 60 (30-70 mallas).
2. Para placas preparativas se utiliza cromatoplacas Merck de sílica Gel 60 F₂₅₄ (2 mm, 20 X 20 cm para 100 mg del producto a purificar).
3. Para 6 placas preparativas de 4mm , 23 X 17.5 cm para cantidades del producto a purificar de hasta 250 mg, se utilizan 300 g de sílica G.Merck, 60 g de sílica Gel F₂₅₄ Merck en 720 ml de agua destilada.

MÉTODOS

Metodología Experimental

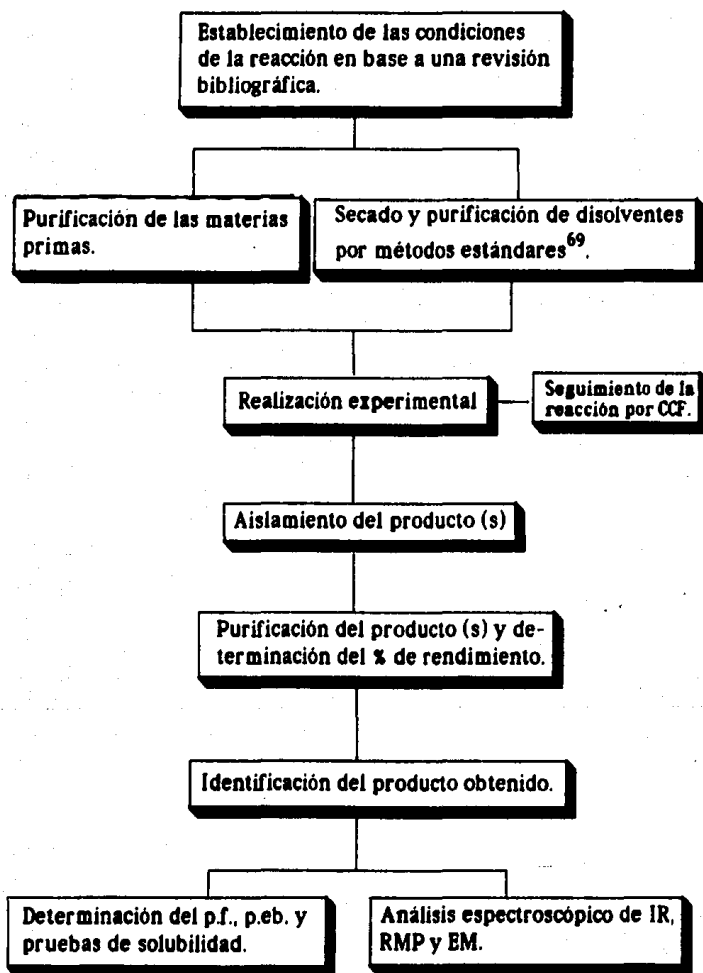
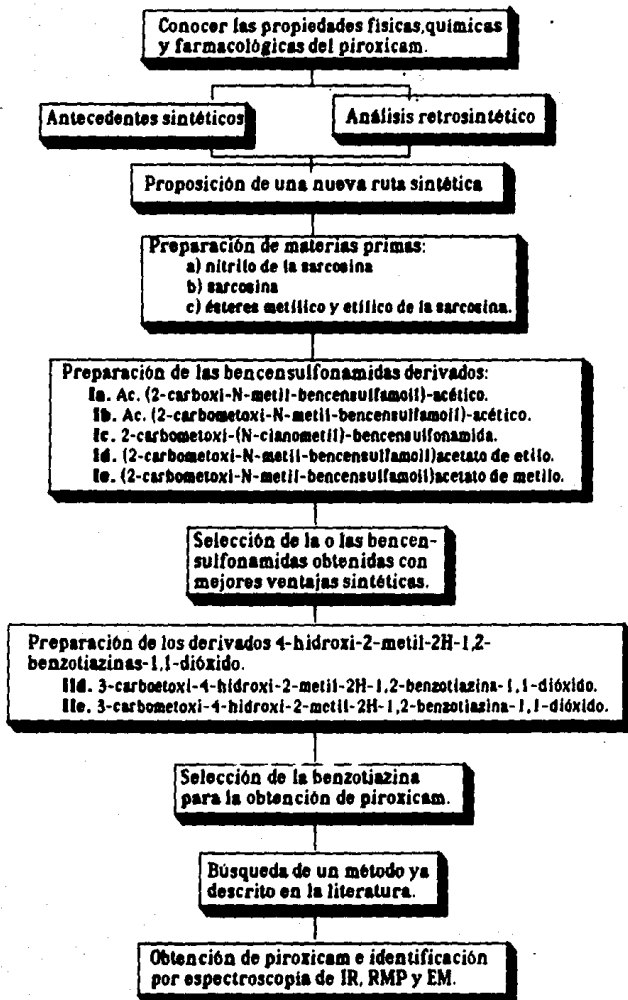


Diagrama de flujo para la obtención de piroxicam.



RESULTADOS

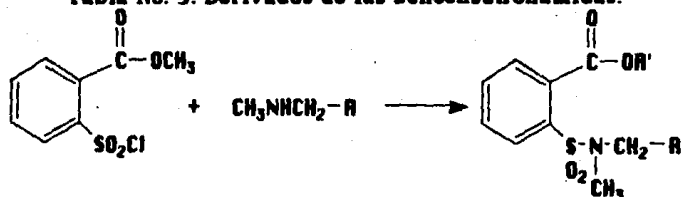
En la **tabla No. 4** se muestran los resultados obtenidos en la primera etapa de la parte experimental correspondiente a la preparación de la sarcosina, el nitrilo de la sarcosina, y los clorhidratos de los ésteres etílico y metílico de la sarcosina; los cuales fueron utilizados para la obtención de los intermediarios **Ia-Ie**. La sarcosina así como el clorhidrato del éster etílico de la sarcosina se obtuvieron con buenos rendimientos.

Tabla No. 4. Sarcosina y derivados de la sarcosina obtenidos experimentalmente.

PRODUCTO	PROPIEDADES	RENDIMIENTO (%)
$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CN}$	líquido transparente. p.eb. 85°C a 2 mmHg	31.46
$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{COOH}$	sólido cristalino p.f. 201-203 $^\circ\text{C}$.	53.26
$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{ HCl}$	sólido cristalino p.f. 118-121 $^\circ\text{C}$.	72.53
$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3 \text{ HCl}$	sólido cristalino extremadamente higroscópico con p.f. 60-63 $^\circ\text{C}$	28.54

La segunda etapa experimental consiste en la preparación de las correspondientes bencensulfonamidas **Ia-Ie** a partir de clorosulfonilbenzoato de metilo y cada uno de sus derivados de sarcosina así como la sarcosina misma. En la **tabla No. 5** se muestran los rendimientos obtenidos, así como los datos espectroscópicos de IR, RMP y EM de cada una de las bencensulfonamidas obtenidas (Figuras 6-20).

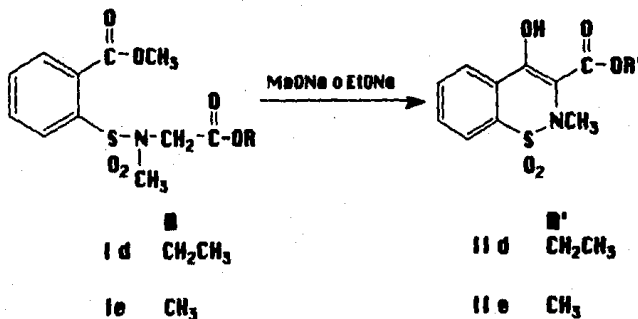
Tabla No. 5. Derivados de las bencensulfonamidas.



R	R'	Rend. (%)	IR (cm-1)	RMP (ppm)	EM (m/z)
CO ₂ H	H	16.76	(Susp. en nujol) C=O ácido, 1711; SO ₂ N, 1350 y 1170. (Fig.6).	(CDCl ₃ + DMSO) OH, s, 7.2; NCH ₃ , s, 3H, 2.9; CH ₂ , s, 2H, 5.4. (Fig.7)	228.1 (M ⁺ -CO ₂ , 32.1%) 42.1 (100%) (Fig.8)
CO ₂ H	CH ₃	16.82	(película) OH, 3200-3500; C=O éster, 1735; C=O ácido, 1660- 1600; SO ₂ N, 1400 y 1200. (Fig.9)	(CDCl ₃) OH, s, 6.25; NCH ₃ , s, 3H, 3.0; -CH ₂ , sist. AB, 3.75; OCH ₃ , s, 3H, 3.95. (Fig.10).	256.3 (M ⁺ -OCH ₃ 0.2%) 142.1 (100%) (Fig.11)
CN	CH ₃	16.7	(sol. CHCl ₃) CN, 2130; C=O éster, 1710. (Fig.12)	(CDCl ₃) OCH ₃ , s, 3H, 3.9; NCH ₃ , s, 3H, 3.0; CH ₂ , s, 2H, 4.35. (Fig.13)	237.2 (M ⁺ -OCH ₃ , 37.3%) 199.1 (100%) (Fig.14)
CO ₂ Et	CH ₃	70.15	(Sol. CHCl ₃) SO ₂ N, 1350 y 1160. (Fig.15).	(CDCl ₃) CH ₂ , s y c, 4H, 4.05; OCH ₃ , s, 3H, 3.9; -CH ₃ , t, 3H, 1.15. (Fig.16).	284 (M ⁺ -OCH ₃ , 3.8%) 199.1 (100%) (Fig.17)
CO ₂ Me	CH ₃	58.59	(Sol. CHCl ₃) C=O éster, 1740; SO ₂ N, 1350 y 1160. (Fig.18).	(CDCl ₃) NCH ₃ , s, 3H, 3.0; CO ₂ CH ₃ aromático, s, 3H, 3.95; CO ₂ CH ₃ alifático, s, 3H, 3.4; CH ₂ , s, 2H, 4.1. (Fig.19).	269.1 (M ⁺ -OCH ₃ , 0.2%) 199.1 (100%) (Fig.20).

El intermediario (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de etilo (Id) fue elegido para la elaboración de la benzotiazina correspondiente. Utilizando este mismo intermediario se obtiene los ésteres metílico y etílico del compuesto 3-carboxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IId y IIe) obtenidos de acuerdo al tipo de alcóxido utilizado, es decir, MeONa o EtONa. Los resultados se reportan en la tabla No. 6.

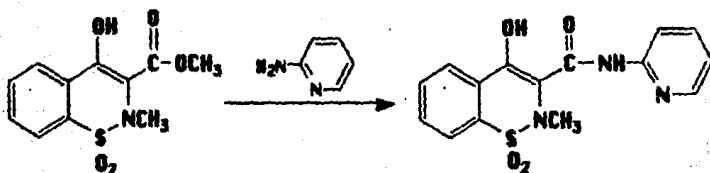
Tabla No. 6. Preparación de los ésteres metílico y etílico de las 3-carboxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazinas-1,1-dióxidos.



I	II	Rend.(%)	IR (cm-1)	RMP (ppm)	EM (m/z)
d	d	39.15	(Sol. CHCl ₃) OH. 3300-3340; C=O. 1650. (Fig. 21)	(CDCl ₃) OH. s. 11.1; CH ₂ . c. 2H. 4.45; NCH ₃ . s. 3H. 3.0; CH ₃ -t. 3H. 1.45; anillo benzotiazina. Sist. ABCD complejo. 8.25-7.75. (Fig. 22)	283.1 (M ⁺ . 1.8%) 104.1 (100%) (Fig. 23)
d	e	35.13	(Sol. CHCl ₃) OH. 3100-3400; C=O. 1650. (Fig. 24)	(CDCl ₃) OH. s. 11; OCH ₃ . s. 3H. 3.95; NCH ₃ . s. 3H. 3.0; anillo benzotiazina. Sist. ABCD complejo. 8.15-7.65. (Fig. 25)	269.1 (M ⁺ . 43.4%) 104.1 (100%) (Fig. 26).
e	e	26.22			

El metil ester de la 2-carboxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IIe) fue utilizado para obtener el piroxicam por sustitución nucleofílica con 2-aminopiridina, siguiendo la técnica patentada de Pfizer Inc⁶³. El rendimiento así como los parámetros espectroscópicos de IR, RMP y EM (Figuras 27-32) del piroxicam obtenido es presentado en la tabla No.7.

Tabla No. 7. Piroxicam.



	OBTENIDO EXPERIMENTALMENTE	ESTANDAR	REPORTADO
p.f.(°C)	180 ^b	189-190 ^c	198-200
Rendimiento (%)	57.5	-	82-90
IR (cm-1) (sol.CCl ₄)	OH,3520-3600; NH,3335; C=O, 1640. (Fig.27)	OH,3520-3620; NH,3330; C=O, 1640. (Fig. 30).	-
RMP (ppm) (CDCl ₃)	OH, 9-9.5; NCH ₃ , s,3H, 3.0; Sist.Benzotiazina, 7.6-8.4; Sist.Piridínico,7-7.25. (Fig.28).	NCH ₃ , s,3H,3.0; Sist.Benzotiazina, 7.6-8.35; Sist.Piridínico,7-7.25. ^d (Fig.31).	-
EM (m/z)	331.1 (M ⁺ ,19.3%) 173.2 (100%). (Fig.29)	331.1 (M ⁺ ,27%) 173.2 (100%). (Fig.32).	-

- Notas: a. Ver referencia 63
b. Cristales a partir de xileno.
c. Cristales a partir de cloroformo.
d. No se hizo el barrido en la región offset.

PARTE EXPERIMENTAL

I. Preparación de materias primas.

Nitrilo de la sarcosina⁷⁰: Se disuelven 41.86 g (0.62 mol) de clorhidrato de metilamina en 125 ml de solución de formaldehído al 36 % y 50 ml de agua en un matraz bola de 500 ml, se coloca sobre un baño de hielo con agitación y en atmósfera de CO₂; se adicionan lentamente a través de un embudo de adición 65 g (1 mol) de cianuro de potasio disueltos en 200 ml de agua. Al finalizar la adición se deja reposar durante toda la noche, sin agitación y con corriente de CO₂. El producto se extrae con éter etílico y se purifica por destilación a presión reducida; destilando a 85°C a 2 mmHg, obteniéndose 13.65 g del producto puro, el cual es un líquido amarillo acitoso, presentando un rendimiento del 31.46 %. IR (película): 3465 cm⁻¹ (NH), 2233 cm⁻¹ (CN) (Figura 1).

Sarcosina o N-metilglicina⁷¹: 10.88 g (0.15 mol) del nitrilo de la sarcosina se adicionan lentamente y con agitación a una solución de 8.5 ml de H₂SO₄ conc. (0.15 mol) en 30 ml de etanol, la suspensión se somete a refrigeración durante toda la noche. El producto es separado por filtración al vacío, obteniendo 14 g correspondiente a un rendimiento del 53.94 % de sulfato ácido del nitrilo de la sarcosina, el cual es un sólido blanco que descompone a 110°C y funde a 148-150°C.

Posteriormente, se hierve una suspensión de 18.4 g (0.06 mol) de Ba(OH)₂ 8 H₂O y 35 ml de agua en un matraz bola de 100 ml, se adicionan en porciones 12.13 g (0.072 mol) de sulfato ácido del nitrilo de la sarcosina, se coloca un condensador y se refluja hasta que ya no haya desprendimiento de amoníaco, (4.5 hrs). La suspensión se acidifica a pH 3 con H₂SO₄ al 50 % acuoso, se digiere sobre un baño de vapor y el BaSO₄ formado se separa por centrifugación y decantación; posteriormente se lleva a pH 6 con una solución saturada de Ba(OH)₂ 8 H₂O, el BaSO₄ formado se separa nuevamente. El filtrado se lleva a sequedad y se induce la cristalización con Metanol. Se obtuvo 4.48 g (rendimiento: 98.73%) de cristales blancos higroscópicos con p.f. de 201-203 °C. Se identificó por cromatografía de capa fina utilizando como sistema eluyente MeOH al 100 % ó MeOH/NH₄OH (99:1), revelando con ninhidrina. Los espectros de IR y EM fueron comparados con un estándar de sarcosina, presentando espectros comparables en EM: m/z 89.1 (M⁺, 9.0%), 44.1 (100%) (Figuras 2 y 3).

El rendimiento total de la sarcosina a partir del nitrilo de la sarcosina es del 53.26 %.

Ester etílico de la sarcosina⁷²: 8.9 g (0.1 mol) de sarcosina se disuelven en 300 ml de etanol absoluto en un matraz bola de 500 ml, se enfría sobre un baño de hielo durante 15 minutos y se le hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante dos horas. Al término de la saturación del gas se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Posteriormente el disolvente se evapora llevando hasta sequedad y en condiciones anhidras en el rotavapor. El residuo se redissuelve con 25 ml de etanol absoluto y calentamiento, se filtra en caliente, al filtrado se le adicionan 50 ml de éter etílico, se enfría sobre un baño de hielo, el producto se separa por filtración al vacío y se coloca en un desecador. Se obtuvo 11.09 g del clorhidrato del éster etílico de la sarcosina con un rendimiento del 72.53 % mostrando un p.f. de 118-121°C.

Una cantidad calculada del clorhidrato (1 g) se disuelve en la mínima cantidad de agua (aproximadamente 0.5 ml) en un matraz erlenmeyer de 50 ml, se adicionan 30 ml de éter etílico (para 1 g de clorhidrato) y se agrega en porciones K_2CO_3 hasta formar una pasta, agitando con la ayuda de una varilla de vidrio, el éter se decanta, la pasta se lava con éter hasta extraer completamente el éster etílico de la sarcosina, las porciones etéreas se juntan y se secan con Na_2SO_4 y se lleva hasta un volumen de 25-30 ml y se utiliza como tal. El éster etílico de la sarcosina obtenido fue identificado por espectroscopia de IR (película): 3350 cm^{-1} (NH), 1740 cm^{-1} (C=O) (Figura 4)..

La efectividad de la extracción es seguida por CCF, utilizando como sistema eluyente al metanol, el éster etílico de la sarcosina presenta un R_f de 0.6 revelando con ninhidrina o yodo.

Ester metílico de la sarcosina: se disuelven 7.6 g (0.085 moles) de sarcosina en 300 ml de metanol absoluto, en un matraz bola de 500 ml, se somete sobre un baño de hielo durante 15 minutos y se le hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante dos horas, posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, el disolvente se evapora llevando hasta sequedad en el rotavapor y en condiciones anhidras. El residuo es redissuelto en 35 ml de metanol absoluto y con ayuda de calentamiento, se filtra en caliente, al filtrado se le adiciona éter etílico hasta precipitar y se enfría sobre un baño de hielo, el producto se separa por filtración al vacío rápidamente y se coloca inmediatamente en un desecador. Se obtuvo 3.4 g de cristales blancos extremadamente higroscópicos con un p.f. de 60-63°C con un rendimiento del 28.54 %.

Un gramo del clorhidrato del éster metílico de la sarcosina se disuelve en la mínima cantidad de agua en un matraz erlenmeyer de 50ml, se adicionan 20 ml de éter y se agrega en porciones K_2CO_3 hasta formar una pasta, el éter se decanta, la pasta se lava con éter hasta que se haya extraído completamente el éster etílico de la sarcosina, las porciones etéreas se juntan

se secan con Na_2SO_4 y K_2CO_3 , se lleva hasta un volumen de 25-30 ml y se usa como tal. IR (película): 3340 cm^{-1} (NH), 1740 cm^{-1} (C=O) (Figura 5).

Método de purificación de los clorhidratos etílico y metílico de la sarcosina: Disolver una cantidad conocida del clorhidrato en la mínima cantidad de agua en un matraz erlenmeyer, adicionar 50 ml de éter etílico para 5 g de clorhidrato y adicionar en porciones K_2CO_3 hasta formar una pasta, agitando con una varilla de vidrio. El éter se decanta y la pasta se lava varias veces con porciones de éter de 20 ml, siguiendo la extracción por CCF utilizando MeOH 100% como sistema eluyente y ninhidrina como agente revelador. Al finalizar la extracción, los extractos se juntan y se secan con K_2CO_3 y se lleva hasta un volumen de 50-60 ml y se adicionan gota a gota y sobre un baño de hielo una solución saturada de HCl al 50% en éter etílico, los cristales formados se filtran a vacío y se llevan inmediatamente a un desecador. Estas operaciones deben realizarse rápidamente ya que los cristales de los clorhidratos especialmente los del éster metílico de la sarcosina son extremadamente higroscópicos.

Antranilato de Metil³ (Esterificación con diazometano del ácido antranílico): Se adicionan 2g (0.02 mol) aproximadamente de nitroso metil urea (pesados por diferencia), a un matraz que contiene una solución de 50 ml de KOH al 50 % acuoso p/p y 50 ml de éter etílico, colocado sobre un baño de hielo; agitar manualmente hasta que la capa etérea se torne amarilla, esta fase se decanta a un segundo matraz que contiene potasa en granalla para secar el éter y finalmente se adiciona a un tercer matraz de capacidad de un litro, el cual contiene 5 g (0.036 mol) de ácido antranílico disuelto en la mínima cantidad de éter etílico, produciéndose efervescencia; la técnica se repite hasta que ya no haya desprendimiento de nitrógeno al adicionar el diazometano al tercer matraz. Al finalizar la reacción el matraz No. 3 se deja reposar durante toda la noche en la campana a temperatura ambiente, posteriormente se evapora el éter hasta sequedad y se protege de la luz.

Se utilizan aproximadamente de 9,5 a 10,5 g (0.09-0.1 mol) de nitrosometil urea para formar el diazometano el cual reacciona con 5 g de ácido antranílico. El producto destiló a $112-115^\circ\text{C}$ a 2 mmHg, obteniéndose 4.8 g (rendimiento: 87.2 %) del producto puro.

11. Preparación de los intermediarios Ia-Ic correspondientes al 2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil derivado.

Acido (2-carboxi-N-metil-bencensulfamoil) acético (Ia). Se colocan en un tubo de ensaye, cantidades equimoleculares (3.2 mmol) de clorosulfonil benzoato de metilo y de sarcosina, se adicionan 10 ml de NaOH al 10 % acuoso p/v, se agita vigorosamente y se calienta hasta que las materias primas se disuelven completamente. El producto de la reacción fue aislado por extracción con acetato de etilo a pH ácido. Se obtuvo un producto sólido de p.f. 124-130°C y con un rendimiento del 16.7 %, el cual fue identificado como el ácido (2-carboxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (Ia). (Figura 6) IR (suspensión en nujol): 1711.35 cm^{-1} (C=O de ácido), 1350 y 1170 cm^{-1} (SO_2N). (Figura 7) RMP ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$): 7.2 ppm (s, -OH), 4 ppm (s, 2H, N- CH_2 -C-O), 2.9 ppm (s, 3H, N- CH_3). (Figura 8) EM: m/z 228.1 (M^+ - CO_2 , 4.2%), 42.1 (100%).

Acido (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (Ib): Se calientan a reflujo durante 7 hrs, 205.7 mg (0.87 mmol) de clorosulfonil benzoato de metilo, 78 mg (0.87 mmol) de sarcosina y 5 ml de piridina en un matraz bola de 25 ml. Posteriormente, la piridina se evapora al vacío, y el producto se separa por placa preparativa con sílica, utilizando como sistema eluyente y como disolvente de extracción al metanol. Se obtuvieron 42.3 mg (rendimiento: 16.82 %) de producto puro el cual es un aceite de color amarillo que se descompone rápidamente, reacciona con acetona y con la sílica, este producto fue caracterizado como el ácido (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético por espectroscopia IR (Figura 9) (película): 3500-3200 cm^{-1} (OH), 1735 cm^{-1} (C-O del éster), 1660-1600 cm^{-1} (C-O del ácido), 1400 y 1200 cm^{-1} ($\text{SO}_2\text{-N}$). (Figura 10) RMP (CDCl_3): 6.25 ppm (s, -OH), 3.75 ppm (sistema AB, N- CH_2 -C, J 8 Hz), 3 ppm (s, N- CH_3), 3.95 ppm (s, O- CH_3), 7.2-8 ppm (sistema ABCD complejo; de la benzotiazina). (Figura 11) EM: m/z 256.3, (M^+ - OCH_3 , 0.2%), 199.1 (100%).

2-carbometoxi-(N-cianometil-N-metil)-bencensulfonamida (Ic). Se colocan en un matraz bola de 50 ml 5.0593 g (0.021 mol) de clorosulfonil-benzoato de metilo, 1.5075 g (0.017 mol) del nitrilo de la sarcosina, y 10 ml de piridina seca; en condiciones anhidras se agita durante 30 min, se calienta a 40° C durante 1.5 hrs y se refluja durante 24 hrs, se evapora la piridina a alto vacío. Se obtienen 2 productos, los cuales se aislaron por cromatografía en alúmina. El producto A: polvo blanco con p.f. 116-117°C, el producto B: cristales amarillos con p.f. 46°C. El producto B se obtuvo con un rendimiento del 17 %, se caracterizó por espectroscopia de IR, RMN y EM como 2-carbometoxi-(N-metil-N-cianometil) bencensulfonamida. (Figura 12) IR (solución en CHCl_3): 2130 cm^{-1} (CN), 1710 cm^{-1} (C-O), 1560. (Figura 13) RMP

(CDCl₃): 3.9 ppm (s, 3H, O-CH₃), 3 ppm (s, 3H, N-CH₃), 4.35 ppm (s, 2H, N-CH₂-CN). (Figura 14) EM: m/z 237.2 (M⁺-OCH₃, 37.3%), 199.1 (100%).

(2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de etilo (Id): Se disuelven en la mínima cantidad de agua 0.5 g (3.25 mmol) de clorhidrato del éster etílico de la sarcosina puro, se adicionan 20 ml de éter etílico y adicionar en porciones K₂CO₃ hasta formar una pasta, se decanta el éter y se lava la pasta con éter hasta extraer completamente el éster etílico de la sarcosina; los extractos etéreos se juntan y se secan con Na₂SO₄ y K₂CO₃ y se evapora el éter hasta llegar a un volumen de 25-30 ml, la solución se somete a agitación en condiciones anhidras y se le adiciona 1.0113 g (4.3 mmol) de clorosulfonil benzoato de metilo disueltos en 4 ml de piridina seca, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La piridina se extrae con solución de HCl al 10% acuoso. Los extractos etéreos se juntan y se llevan hasta sequedad en el rotavapor. El producto es un líquido aceitoso y se obtuvo puro con un rendimiento del 70.15%. Presenta los siguientes datos espectroscópicos de IR (Figura 15) (película): 1735 cm⁻¹ (C=O), 1340 y 1160 cm⁻¹ (SO₂-N). (Figura 16) RMP (CDCl₃): 4.05 ppm (s, N-CH₂-); 4.05 ppm (c, -CH₂-J 8 Hz); 3.9 ppm (s, 3H, OCH₃), 2.95 ppm (s, 3H, N-CH₃), 1.15 ppm (t, 3H, CH₃ del etilo). (Figura 17) EM: m/z, 284.1 (M⁺-OCH₃, 3.8%), 199.1 (100%).

(2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de metilo (Ie): Se disuelven 0.7010 g (5 mmol) del clorhidrato del éster metílico de la sarcosina es tratado con K₂CO₃ como en la técnica anterior y se lleva a un volumen de 25-30 ml de éter en un matraz bola de 50 ml y en condiciones anhidras se provee de agitación a temperatura ambiente y se adicionan 1.1853 g (5 mmol) de clorosulfonilbenzoato de metilo disueltos en 4 ml de piridina seca manteniendo la agitación durante 20 hrs. La piridina se extrae con solución de HCl al 10 % acuoso, el producto se mantiene en la fase etérea, los extractos acuosos se lavan con éter, los extractos etéreos se juntan y se secan con Na₂SO₄ y se lleva hasta sequedad en el rotavapor.

El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando los siguientes sistemas eluyentes en este orden: Hexano 100, Hexano/AcOEt 90:10, 80:20, 70:30 y Acetato 100. Se obtuvo 886.3 mg de producto puro correspondientes a un rendimiento del 58.59 %. El producto es un sólido blanco que descompone a 120°C y funde a 173-175°C. (Figura 18) IR (solución en CCl₄): 1740 cm⁻¹ (C=O), 1350 y 1160 cm⁻¹ (-SO₂-N-). (Figura 19) RMP (CDCl₃): 4.1 ppm (s, 2H, -CH₂-); 3.95 ppm (s, 3H, metoxilo aromático), 3.4 ppm (s, 3H, metoxilo alifático), 3 ppm (s, 3H, N-CH₃). (Figura 20) EM: m/z, 269.1 (M⁺-OCH₃, 0.2%), 199.1 (100%).

III. Preparación de los intermediarios 3-carboxialquil-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido.

3-carboetoxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IId):

En un matraz bola de 50 ml, se colocan 139 mg (0.44 mmol) de (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil) acetato de etilo (Id), se disuelven en 5 ml de éter etílico y se enfría sobre un baño de hielo, después de 15 minutos se adiciona en condiciones anhidras una solución fría de etóxido de sodio (49.8 mg (0.02 mol) de sodio en 2 ml de etanol absoluto) y se mantiene con agitación durante 2 horas. Posteriormente se adiciona gota a gota una solución de HCl al 10% acuoso hasta precipitar, se somete a un baño de hielo, el producto se separa por filtración al vacío. Las aguas madres son tratadas por extracción con éter etílico. Se obtiene un polvo blanco cuyo p.f. es de 125-130°C, con un rendimiento del 39.15%; este intermediario fue caracterizado por espectroscopia de IR (Figura 21) (solución en CHCl_3): 3340-3330 cm^{-1} (OH), 1650-1600 cm^{-1} (C=O). (Figura 22) RMP (CDCl_3 + DMSO): 11.1 ppm (s, 1H, OH), 4.45 ppm (c, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3 ppm (s, 3H, CH_3 -N), 1.45 ppm (t, 3H, CH_3 - CH_2), 8.25-7.75 ppm (sist. ABCD, benzotiazina). (Figura 23) EM: m/z, 283.1 (M^+ , 1.8%), 104.1 (100%)

3-carbometoxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido

(IIf): Se colocan en un matraz bola de 25 ml, 93.5 mg (2.96 mmol) de (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil) acetato de etilo (Id) y se disuelven en 5 ml de éter etílico seco, se enfría sobre un baño de hielo y se adiciona en condiciones anhidras 2ml de una solución fría de metóxido de sodio al 25% p/p en metanol absoluto, se mantiene en agitación durante 10 minutos y se refluja durante 30 minutos. El producto se separa por adición gota a gota de una solución de HCl al 10% acuoso hasta precipitar, se somete sobre un baño de hielo y el producto se separa por filtración al vacío, el producto se recupera de las aguas madres por extracción con éter, obteniéndose 29.3 mg de cristales cuyo p.f. es de 140-145°C con un rendimiento del 35.13%. Este intermediario fue caracterizado por espectroscopia de IR (Figura 24) (solución en CHCl_3): 3100-3400 cm^{-1} (ancha, -OH), 1660 y 1610 cm^{-1} (baja intensidad, C=O). (Figura 25) RMP (CDCl_3): 11 ppm (s, 1H, -OH), 3.95 ppm (s, 3H, OCH_3), 3 ppm (s, 3H, N- CH_3), 8.15-7.65 ppm (sist. ABCD, benzotiazina). (Figura 26) EM: m/z, 269.1 (M^+ , 43.4%), 104.1 (100%).

IV. Obtención de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxiamida-1,1-dióxido. (Piroxicam)

El piroxicam se obtuvo siguiendo básicamente la técnica presentada por *Pfizer Inc*⁶³, sin embargo, se realizaron algunas modificaciones como son el enfriamiento no se realizó con nitrógeno sino con una mezcla de hielo seco-acetona y que el reflujo del piroxicam en xileno y carbón activado no se realizó en porciones sino en una sola vez. Se colocan 65 mg (0.241 mmol) de 3-carbometoxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IIe) en un matraz bola de 25 ml y se disuelve en 3 ml de xileno, en condiciones anhidras y de atmósfera inerte se adicionan 35.1 mg (0.372 mmol) de 2-aminopiridina y se calienta a 90-120°C durante 1 hora, posteriormente se enfría bruscamente sobre una solución de hielo seco-acetona durante 30 minutos, sin interrumpir la corriente de argón. Posteriormente se le adiciona 7 ml de xileno conteniendo carbón activado y se coloca a reflujo durante 76 horas, durante el reflujo es necesario adicionar continuamente xileno para mantener el mismo volumen. El matraz de reacción es llevado al rotavapor hasta un volumen de 5 a 10 ml en el que el piroxicam comienza a cristalizar. El producto puro es aislado por filtración al vacío. El producto que quedó en las aguas madres fué separado por placa preparativa, utilizando como sistema eluyente Acetato de etilo, y como disolvente de extracción al cloroformo. El producto se obtuvo con un rendimiento del 57.5%, son cristales blancos con p.f. de 180°C, fué llevado a espectroscopia de IR, RMP y EM y comparado con un estándar aislado de una ampollita comercial de piroxicam (*Feldene*), los cuales fueron comparables y difieren únicamente en el p.f., ya que el estándar mostró un p.f. de 189-190°C. El producto obtenido presentó los siguientes datos espectroscópicos: (Figura 27) IR (solución en CHCl₃): 3520-3600 cm⁻¹ (ancha, -OH), 3335 cm⁻¹ (NH), 1640 cm⁻¹ (C=O). (Figura 28) RMP (CDCl₃): 10-11 ppm (1 H, -OH), 3 ppm (s, 3H, N-CH₃), 7.6-8.4 ppm (sistema ABCD complejo, anillo de la benzotiazina), 7-7.25 ppm (sistema complejo, anillo de piridina). (Figura 29) EM: m/z, 331.1 (M⁺, 4.7%), 173.2 (100%).

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

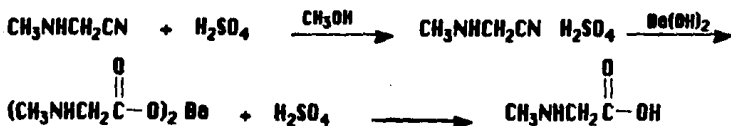
La parte experimental se llevó a cabo en cuatro etapas; la primera consistió en la preparación de las materias primas: sarcosina, su nitrilo y sus ésteres metílico y etílico.

El nitrilo de la sarcosina se obtuvo mediante una reacción de tipo Mannich en donde la metilamina es condensada con el formaldehído y la imina resultante es atacada por el cianuro.



El nitrilo de la sarcosina es purificado por destilación a 85°C a 2 mmHg, siendo el reportado en la literatura⁷⁴ de 76°C a 1 mmHg; se obtuvo con un rendimiento del 31.46 %. El espectro de IR (*Figura 1*) presenta las bandas de NH y CN características de este producto a 3465 y 2233 cm⁻¹, respectivamente.

La síntesis de sarcosina parte primeramente de la formación del sulfato ácido del nitrilo de la sarcosina que por medio de una hidrólisis básica con hidróxido de bario y calentamiento forma la sal de bario de la sarcosina, la cual es liberada con ácido sulfúrico concentrado.



Una relación equimolar entre el nitrilo de la sarcosina y el ácido sulfúrico produce la formación del sulfato ácido del nitrilo de la sarcosina con un rendimiento del 53.94 %; es un sólido blanco que descompone a 110 °C y funde a 148-150 °C.

La hidrólisis con hidróxido de bario del sulfato ácido del nitrilo de la sarcosina se da por terminada cuando ya no hay más desprendimiento de amoniaco; la sal de bario de la sarcosina obtenida fue tratada sin purificar con H₂SO₄ concentrado hasta llevar a un pH 3, el sulfato de bario formado se separa. Posteriormente, se lleva con solución saturada de hidróxido de bario a un pH 6, que corresponde al punto isoeléctrico de la sarcosina, cuyos pK₁ y pK₂ son 2.23 y 10.01, respectivamente^{10,75}.

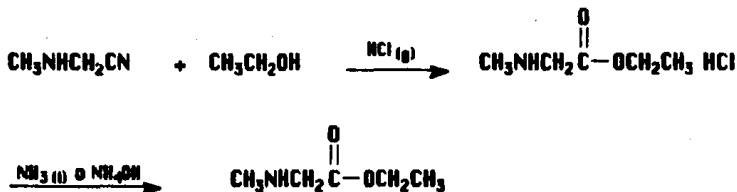
La solución a pH 6 se lleva a sequedad y se obtiene un líquido amarillo aceitoso, al cual se le induce a la cristalización con metanol obteniéndose la sarcosina con un rendimiento del 98.73 % a partir del sulfato ácido del nitrilo

de la sarcosina y proporcionando un rendimiento total a partir del sarcosinonitrilo del 53.26 %. Debido a la propiedad higroscópica de los cristales de sarcosina, la cristalización de ésta es difícil y lenta.

Con una relación 2 a 1 del nitrilo de la sarcosina con el ácido sulfúrico se obtiene el sulfato del nitrilo de la sarcosina con un rendimiento del 46.61 % y el rendimiento global de sarcosina a partir del nitrilo de la sarcosina es del 21.78 %, el cual es menor al obtenido formando el sulfato ácido del nitrilo de la sarcosina.

La sarcosina presenta un pf. de 201-203 °C siendo el reportado de 208°C con descomposición⁷⁶. El espectro de masas (*Figura 2*) fue comparado con el de un estándar de sarcosina adquirida a través de *Aldrich Chemical Co.* (*Figura 3*), presentando ambos espectros un ión molecular* a 89.1 (M⁺, 9.0%) y un pico base a 44.1 m/z (100%) correspondiente al fragmento de la sarcosina con pérdida de CO₂.

El éster etílico de la sarcosina fue preparado inicialmente por el método de Hinton y Mann⁷⁰, que consiste en una etanolisis ácida del nitrilo de la sarcosina con cloruro de hidrógeno seco para obtener el clorhidrato del sarcosinato de etilo, el cual es tratado con amoníaco líquido seguida de una extracción con éter etílico para obtener el sarcosinato de etilo libre. El producto fue obtenido con un rendimiento del 9.72 %. Modificando esta técnica se utilizó hidróxido de amonio en lugar de amoníaco líquido, ya que este es un producto que requiere de una manipulación extremadamente cuidadosa por ser un líquido corrosivo e irritante; el rendimiento obtenido fue mucho menor que en el intento anterior (1.87 %). Sin embargo, estos resultados no son confiables ya que se pudo observar que al extraer el producto con éter y llevarlo a sequedad en el rotavapor el sarcosinato de etilo es arrastrado por el vacío, ya que al purificar por destilación a presión reducida se observó un punto de ebullición de 25 °C a 5 mmHg.

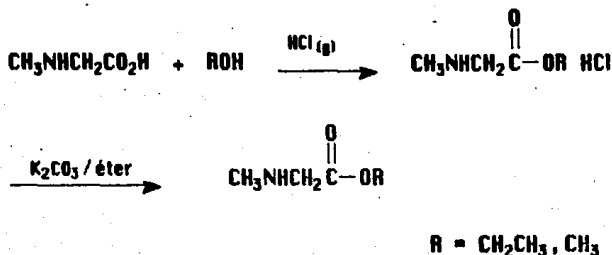


* El ión molecular es el formado por la remoción de un electrón de la molécula original, es decir que corresponde al peso molecular.

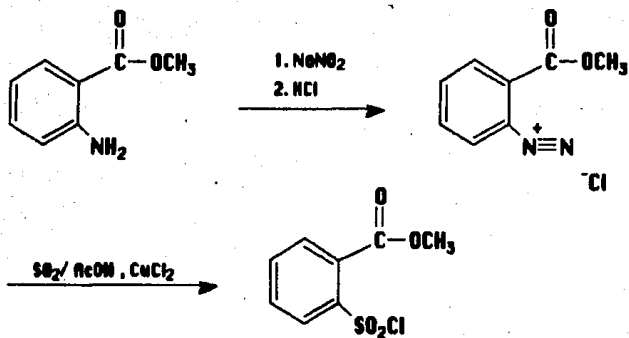
Debido a lo anterior, se recurrió a la literatura encontrándose la técnica de Saxena y Ahmed⁷² que consiste en la etanolisis ácida de la sarcosina con cloruro de hidrógeno seco, formando el clorhidrato del éster etílico de la sarcosina con un rendimiento del 72.53 %, cristales higroscópicos con p.f. de 120 °C siendo el reportado de 127-128 °C⁷⁶. La liberación del clorhidrato se realizó neutralizando con K₂CO₃ y extracción simultánea con éter etílico; el éter es destilado sin utilizar vacío hasta llevar a un volumen de 25-30 ml para cantidades de aproximadamente 3 mmoles del clorhidrato y es usado así como tal, considerando la liberación como cuantitativa.

El espectro de IR (*Figura 4*) del sarcosinato de etilo muestra las bandas de NH y del carbonilo características del producto obtenido a 3350 y 1740 cm⁻¹, respectivamente.

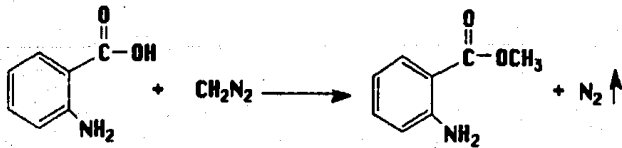
El sarcosinato de metilo fue obtenido a partir de sarcosina y metanol siguiendo la técnica de Saxena y Ahmed con un rendimiento del 28.54%, los cristales obtenidos son extremadamente higroscópicos y presentan un p.f. de 60-63 °C, lo que muestra una desventaja para su uso. Este producto fue identificado por espectroscopia de IR (*Figura 5*) presentando las bandas características de NH y del carbonilo a 3340 y 1740 cm⁻¹, respectivamente.



Otra de las materias primas es el antranilato de metilo, el cual fue preparado con el propósito de obtener clorosulfonil benzoato de metilo de acuerdo al método presentado por Meerwein⁷⁷; que consiste en formar la sal de diazonio del antranilato de metilo y el ataque con dióxido de azufre en ácido acético glacial en presencia de cloruro de cobre II.

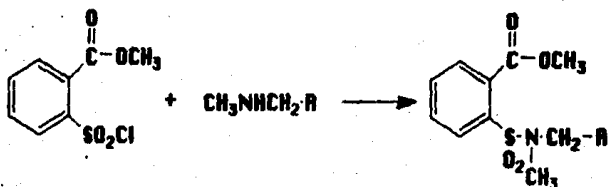


El antranilato de metilo fue obtenido por esterificación con diazometano a partir de ácido antranílico y nitrosometil urea en solución de KOH con un rendimiento del 87.2 %⁷³. El producto destila a 112-115 °C a 2 mmHg, siendo el reportado de 133.5 a 15 mmHg¹⁰.



Segunda etapa.

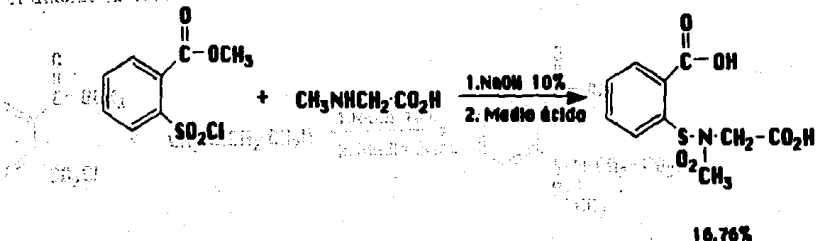
La segunda etapa experimental consiste en hacer reaccionar clorosulfonilbenzoato de metilo con tres derivados de la sarcosina: el nitrilo y los ésteres metílico y etílico, así como también la sarcosina misma en un medio básico para la obtención de la bencensulfonamida correspondiente (intermediarios Ia-Ie); esta reacción se basa en la reacción de Hinsberg, la cual es útil para la identificación de aminas primarias, secundarias y terciarias, por formación de sulfonamidas con cloruro de tionilo⁶⁸.



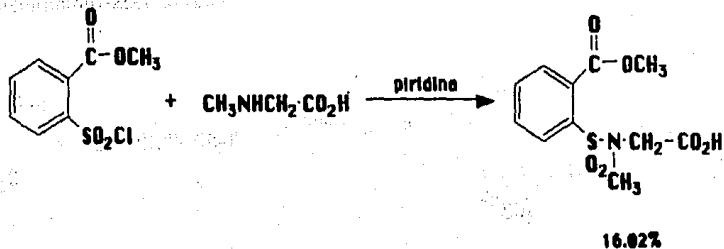
La reacción de sarcosina y clorosulfonilbenzoato de metilo en solución de NaOH al 10% acuoso y calentamiento sobre un baño maría produce un producto, que de acuerdo con sus datos espectroscópicos de IR, RMP y EM corresponde al diácido (2-carboxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (Ia). El espectro de IR (*Figura 6*) presenta una señal de carbonilo a 1711 cm⁻¹ y las bandas características de la sulfonamida a 1350 y 1170 cm⁻¹. El espectro de RMP (*Figura 7*) muestra tres singuletes uno de los cuales corresponde al protón del OH del ácido 7.2 ppm, otra a 2.9 ppm que corresponde al N-metilo y a 4 ppm para el metileno.

El espectro de masas (*Figura 8*) presenta un pico base a 42.1 (100%) y un fragmento de 228.1 ($M^+ - CO_2$, 4.2%), que corresponde a la pérdida de CO_2 del diácido (2-carboxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (**1a**).

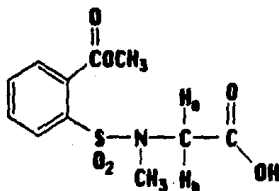
El diácido (2-carboxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (**1a**).



Debido a que la reacción entre sarcosina y clorosulfonilbenzoato de metilo en un medio básico acuoso produce la hidrólisis del éster aromático de la sulfonamida; la presencia de este carboxilo producido disminuye la posibilidad de éxito en la ciclización de Dieckmann, paso siguiente de la síntesis propuesta de piroxicam, ya que el metoxilo es mejor grupo saliente que el hidroxilo. Por lo tanto, se propuso realizar la reacción en un medio no acuoso, seleccionando a la piridina como disolvente ideal, ya que las materias primas son solubles en piridina, además de que proporciona el medio básico para llevar a cabo la reacción. Tomando en cuenta lo anterior y mediante un reflujo de 7 horas en piridina de clorosulfonilbenzoato de metilo y sarcosina, se obtiene un producto con un rendimiento del 16.82%, es un aceite miscible en metanol y cloroformo además descompone con la sílice y acetona. Los datos espectroscópicos obtenidos corresponden al ácido (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (**1b**).



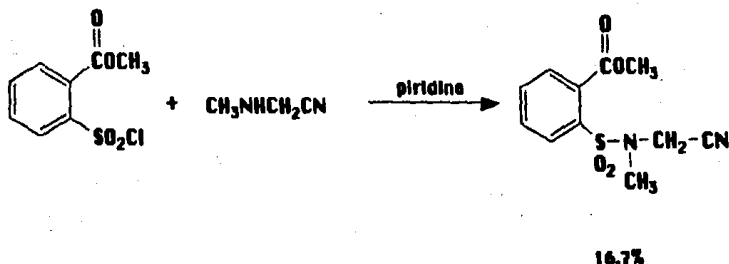
El espectro de IR del ácido (2-carbometoxi-N-metil-bencensul-famoil)-acético (**Ib**) (*Figura 9*) presenta una banda ancha a 3500-3200 cm^{-1} característica del OH del ácido; las bandas correspondientes a los carbonilos del éster y del ácido se encuentran a 1735 y 1660-1600 cm^{-1} , respectivamente; ésta última banda abarca también la interacción C-H aromática; y las dos señales características de la sulfonamidas se encuentran a 1400 y 1200 cm^{-1} . El espectro de RMP (*Figura 10*) presenta un singulete a 6.25 ppm asignado para el OH, una señal de singulete a 3 ppm para el metilo unido al nitrógeno, un singulete a 3.95 ppm para el metoxilo y a 3.75 ppm se encuentra un sistema AB asignado al metileno que se haya unido al nitrógeno y al carbonilo, ya que éstos protones no son magnéticamente equivalentes.



En la *figura 11* se muestra el espectro de Masas, el cual presenta un pico base a 199.1 m/z (100%) y un fragmento a 256.3 ($M^+ - \text{OCH}_3$, 0.2%).

El intermediario 2-carbometoxi-(N-cianometil-N-metil)-bencensulfonamida (**Ic**) fue obtenido a partir del sarcosinonitrilo y clorosulfonilbenzoato de metilo en piridina calentando a reflujo durante 24 horas, se obtuvieron 2 productos los cuales fueron separados por columna cromatográfica en alúmina. El producto **A** es un sólido blanco con p.f. de 116-117°C; el espectro de IR no presenta las banda característica del grupo CN. El compuesto **B** se obtuvo puro con un rendimiento del 16.7 % como cristales amarillos con p.f. de 46-47 °C presentan un R_f de 0.4 en el mismo sistema que el compuesto **A** y a diferencia de este, presenta en el espectro de IR (*Figura 12*) la banda característica del grupo CN a 2130 cm^{-1} y una señal de carbonilo a 1710 cm^{-1} ; las bandas de sulfonamida no se observan con claridad. Sin embargo, el espectro de RMP (*Figura 13*) nos confirma que se trata del compuesto esperado ya que presenta tres señales de singuletes a 3.9, 3 y 4.35 ppm que corresponden al metoxilo, al N-metilo y al metileno, respectivamente, mismas que son comparables con los espectros de RMP de los intermediarios **Ib** y **Ic** (*Figuras 10 y 7, respectivamente*) obtenidos anteriormente.

Además, el espectro de masas (*Figura 14*) presenta un pico base a 199.1 m/z (100%) y un fragmento a 237.2 ($M^+ - OCH_3$, 37.3%).



El (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acetato de etilo (*Id*) se obtuvo a partir del sarcosinato de etilo disuelto en éter etílico y clorosulfonilbenzoato de metilo en un medio de piridina seca calentando a reflujo durante 5 horas y en condiciones anhidras, la reacción produce un sólo producto, obteniéndose puro con un rendimiento del 23.07 %.

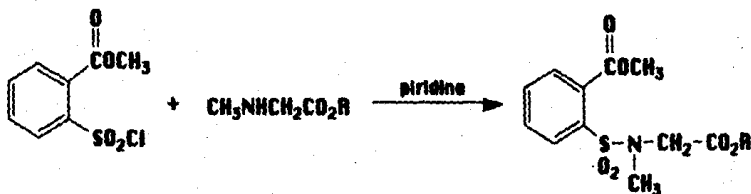
Comparando los tres métodos anteriormente señalados, se encontró que el último presentaba algunas ventajas sobre las primeras; la más importante fue la ausencia de productos secundarios, pero también podemos señalar la mayor solubilidad del producto en éter etílico, lo cual permitió una extracción más eficiente.

Por estas ventajas, se procedió a optimizar las condiciones de la reacción para mejorar el rendimiento; encontrándose que sólo con 30 minutos de agitación a temperatura ambiente y en condiciones anhidras se obtiene el producto, que es separado por extracción con éter y adición de agua ligeramente acidulada. El producto se obtiene puro con un rendimiento del 70.15 %.

El producto es un líquido de color amarillo y apariencia aceitosa, miscible en éter, metanol, etanol y benceno. Fue identificado por espectroscopia de IR (*Figura 15*) presentando una banda para los carbonilos de éster a 1735 cm^{-1} , y las bandas de sulfonamida a 1350 y 1170 cm^{-1} . El espectro de RMP (*Figura 16*) muestra una señal a 1.15 ppm correspondiente al metilo del éster etílico que por acoplarse a 2 hidrógenos adyacentes forma un triplete; las señales simples presentadas a 2.95 y 3.9 ppm corresponden al N-metilo y al metoxilo, respectivamente; la señal del metileno del éster etílico forma un cuarteto por acoplarse a los hidrógenos adyacentes del metilo, el centro de esta señal se muestra a 4.05 ppm ($\Delta 8\text{ Hz}$), en donde también se encuentra una señal de singulete que corresponde al metileno que se haya unido al nitrógeno y al carbonilo. El espectro de

masas (*Figura 17*) presenta un pico base a 199.1 (100%) y un fragmento a 284 ($M^+ - OCH_3$, 3.8%).

De la técnica optimizada para el intermediario anterior (*Id*) se obtuvo de la misma manera el intermediario (2-carbometoxi-N-metilbencensulfamoil)-acetato de metilo (*Ie*) a partir de sarcosinato de metilo en éter y clorosulfonilbenzoato de metilo en piridina seca. El producto se obtuvo con un rendimiento del 58.59 %, es un sólido que descompone a 110 °C y funde a 173-175 °C.

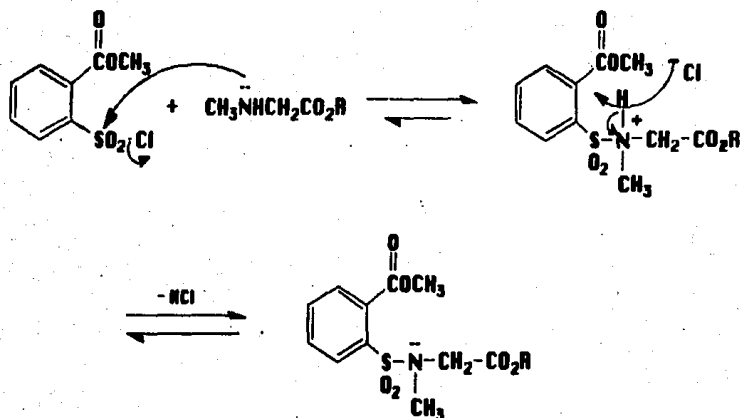


	R	Rend %
<i>Id</i>	CH ₂ CH ₃	70.15
<i>Ie</i>	CH ₃	58.59

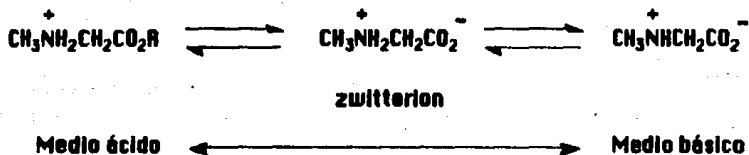
El espectro de IR (*Figura 18*) es comparable con el obtenido por el intermediario *Id*; ya que presenta la banda del carbonilo del éster a 1740 cm^{-1} ; y a 1350 y 1160 cm^{-1} , las señales que corresponden a la sulfonamida. El espectro de RMP (*Figura 19*) presenta 4 señales de singuletes a 3.0, 3.4, 3.95 y 4.4 ppm correspondientes al N-metilo, metoxilo alifático, metoxilo aromático y al metileno, respectivamente. El espectro de masas (*Figura 20*) presenta un pico base a 199.1 m/z (100%) y un fragmento de 269.1 ($M^+ - OCH_3$, 0.2%).

En la tabla No. 5 se muestran los rendimientos así como los datos espectroscópicos de IR, RMP y EM para cada uno de los intermediarios obtenidos (*Ia-Ie*); y en la que se puede observar que la reacción se ve favorecida para la formación de las bencensulfonamidas correspondientes a la reacción de ésteres de la sarcosina y clorosulfonilbenzoato de metilo (*Id* y *Ie*).

En el mecanismo de reacción de la formación de sulfonamidas se ve la importancia de que la amina se encuentre libre para realizar la sustitución nucleofílica.



Los bajos rendimientos en la obtención del diácido (2-carboxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (Ia) y del ácido (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acético (Ib) se deben a que la sarcosina, por ser un aminoácido posee la característica de formar un zwitterion; la formación de éste debilita la nucleofilicidad del grupo amino de la sarcosina.



En el caso del nitrilo y los ésteres metílico y etílico de la sarcosina no hay formación del zwitterion; por lo que teóricamente los rendimientos en la obtención de las bencensulfonamidas correspondientes, debieron ser favorables en éstos casos. Sin embargo, el rendimiento obtenido para el intermediario 2-carbometoxi-(N-cianometil-N-metil)-bencensulfonamida (Ic) es de la misma magnitud que en el caso de la sarcosina (16%), esto puede deberse a la inestabilidad del nitrilo de la sarcosina, ya que se pudo observar que se descompone fácilmente y que por tanto la aplicación de calor, entre otros factores, haya producido su descomposición durante la reacción.

Tercera etapa.

La propiedad de los cristales del clorhidrato del sarcosinato de metilo, de ser extremadamente higroscópicos, así como el bajo rendimiento de su obtención (16.72%), hizo que se descartara el intermediario **Ie** para llevar a cabo la ciclización. Por tanto, el intermediario (2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acetato de etilo (**Id**), cuyo rendimiento global a partir de sarcosina es del 50.86%; se elige para realizar la ciclización intramolecular en un medio básico, proporcionado por un alcóxido (MeONa o EtONa) para formar el 3-carboetoxi-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (**IIId**).

Para la obtención del intermediario **IIId** se siguió la técnica descrita por Lombardino¹, en la que al intermediario **Id**, disuelto en DMSO se le adiciona una suspensión de etóxido de sodio en DMSO; durante la adición la temperatura no debe pasar de 30°C; cuando la reacción toma un color rojo vino, se vierte sobre una solución de HCl 3N y el producto se extrae con cloroformo. El producto obtenido fue purificado por placa preparativa en un sistema Hexano/ACOEt 60:40 y utilizando como disolvente de extracción al cloroformo, se obtuvo con un rendimiento del 11.6 %. Con el fin de mejorar este rendimiento se modificaron las siguientes condiciones:

- a) exceso de alcóxido.
- b) temperatura
- c) disolvente (s) de la reacción.
- d) neutralización del alcóxido y separación del producto
- e) alcóxido (EtONa, MeONa).

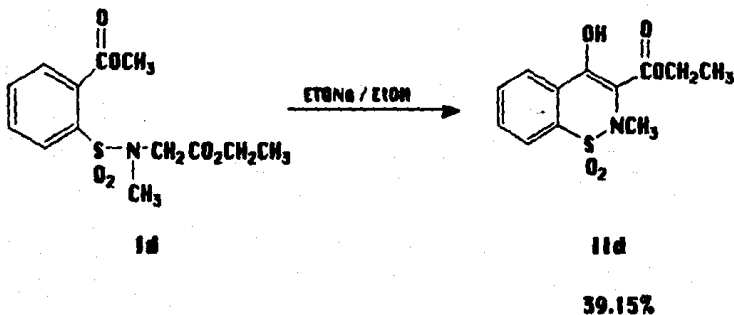
Las condiciones anhidras en éste tipo de reacciones son necesarias por el uso del alcóxido, por lo tanto un exceso del alcóxido debe ser utilizado. Sin embargo, los rendimientos obtenidos al utilizar una relación molar del intermediario **Id** y alcóxido de 1:1 con un exceso del 100 al 200% de alcóxido fueron del 5.9 y 11.6%, respectivamente; en tanto que para excesos del 300 al 500 %, los rendimientos fueron mayores al 11.6 %, pero menores del 40%:

Realizando la reacción sobre un baño de hielo, ésta es más lenta que cuando se realiza a temperatura ambiente, pero a diferencia de la técnica de Lombardino¹ la reacción no cambia de color a rojo vino cuando termina la reacción, sin embargo, los rendimientos obtenidos son mayores al 11.6%.

Cuando el intermediario 2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoil)-acetato de etilo (**Id**) y el alcóxido son disueltos en etanol absoluto, los rendimientos son similares al obtenido inicialmente (13.8%). Sin embargo, se obtienen rendimientos mayores (30-40%) cuando el intermediario **Id** es disuelto en éter y el alcóxido es adicionado en solución etanólica.

Cuando se neutraliza el alcóxido con HCl 3N, el producto se separa por extracción con éter, el producto es obtenido impuro. Cuando una solución de

HCl al 10% acuoso es adicionado gota a gota el producto precipita y es obtenido puro. Sin embargo, la adición de un exceso del ácido forma la sal del producto, así como también cloruro de sodio, el producto puro es obtenido con rendimientos del 15-25%, pero con el tratamiento de las aguas madres por extracción con éter y purificación por placa cromatografica se aumenta el rendimiento. El rendimiento más alto obtenido es del 39.15% y la técnica se describe en la parte experimental.

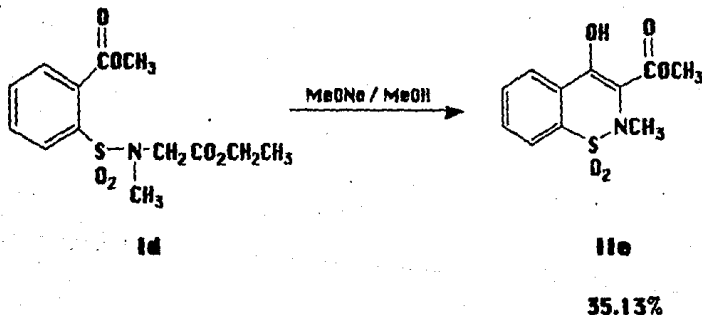


El 3-carboetoxi-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IIId) es un polvo fino blanco con p.f. de 125-130°C, es soluble en cloroformo y éter. El espectro de IR (Figura 21) presenta una banda a 3340-3300 cm^{-1} característica de OH enólico y a 1630 cm^{-1} se tiene una banda de carbonilo de baja intensidad, este efecto se presenta cuando se tienen puentes de hidrógeno intramoleculares. Este espectro fue comparado con el espectro de su análogo 3-carboetoxi-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido⁷⁸ presentando las mismas características.

El espectro de RMP (Figura 22) presenta a 11.1 ppm una señal de singlete correspondiente al OH; el etilo se observa en el espectro por su cuarteto y triplete característicos localizados a 4.5 y 1.45 ppm, respectivamente; a 3 ppm se tiene una señal de singlete asignada al N-metilo; el anillo de la benzotiazina presenta un sistema ABCD complejo a 8.25-7.75 ppm. El espectro de masas (Figura 23) presenta un pico base a 104.1 m/z (100%), y un ión molecular de 283.1 (M^+ , 1.8%).

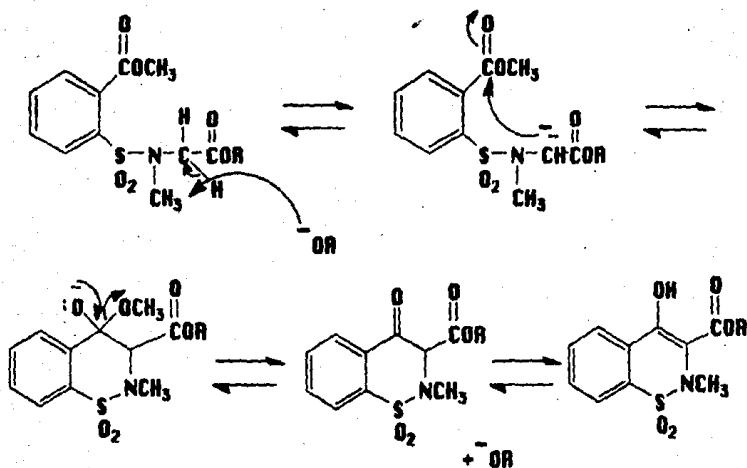
Al cambiar la base de etóxido de sodio en etanol por metóxido de sodio en solución en metanol absoluto al 25 % p/p, se observa que la reacción no es

tan rápida como en el caso anterior, por lo que se aplica calentamiento a reflujo durante 30 minutos, se obtienen 2 productos A y B, uno mucho más abundante (A). Al adicionar gota a gota el HCl al 10% acuoso, comienza a precipitar un producto A, el cual es obtenido puro, en tanto que en las aguas madres se encuentran los dos productos, que pueden ser separados por placa preparativa (Hexano/AcOEt 60:40). Ambos productos son solubles en éter etílico. El producto A se obtuvo con un rendimiento del 35.13 % y presenta un punto de fusión de 140-145°C. El producto se identificó por espectroscopia como el éster metílico del ac. 3-carboxi- 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IIe), lo que demuestra una transesterificación durante la reacción. El espectro de IR (Figura 24) presenta las mismas características que el espectro del intermediario IIId; una banda para el OH enólico a 3400-3100 cm^{-1} , y una banda de carbonilo de baja intensidad a 1650 cm^{-1} . En el espectro de RMP (Figura 25) a diferencia del espectro del intermediario IIId se observan tres singuletes uno a 11, a 3.95 y a 3.0 ppm asignadas para OH enólico, metoxilo y N-metilo, respectivamente; el anillo de la benzotiazina presenta un sistema ABCD complejo a 8.15-7.65 ppm. El espectro de masas (Figura 26) presenta un pico base a 104.1 m/z (100%) y un ión molecular a 269.1 (M^+ , 43.4%).



El intermediario IIe se obtuvo también a partir del intermediario 2-carbometoxi-N-metil-bencensulfamoiil)-acetato de metilo (Ie) y MeONa/MeOH con un rendimiento del 26.22%, el producto presentó el mismo punto de fusión y espectros que el obtenido a partir de Id, pero con menor rendimiento.

A pesar de los intentos realizados, los rendimientos obtenidos no superaron el 40%, esto puede deberse a que el metilo unido al nitrógeno de la sulfonamida produce un efecto inductivo que disminuye la acidez de los hidrógenos del metileno, lo que provoca una menor disposición del protón para ser abstraído por la base y producir el carbanión:

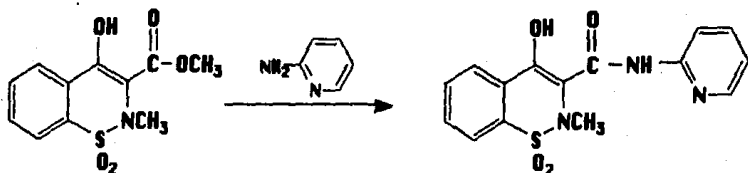


Cuarta etapa.

Finalmente, la cuarta etapa experimental consiste en la obtención de piroxicam por sustitución nucleofílica de la 2-aminopiridina con la benzotiazina obtenida. En esta etapa se recurrió a la literatura, encontrándose un trabajo patentado por *Pfizer Inc*⁶³ en el que utilizan las propiedades adsorbentes del carbón activado y la presencia de atmósfera de nitrógeno durante el reflujo en xileno de la 2-aminopiridina y 3-carbometoxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido y en la que reportan rendimientos del 82 al 90%.

Por lo tanto, se partió del intermediario 3-carbometoxi-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido (IIe) y 2-aminopiridina, la cual fue previamente purificada por recristalización. Se realizaron varias modificaciones en las condiciones del método experimental; el calentamiento, así como el enfriamiento y el reflujo en xileno y carbón activado se efectuó

en atmósfera de argón; el enfriamiento se realizó sobre un baño de hielo seco-acetona y el reflujo en xileno, no se realizó en porciones como lo indica la técnica sino de una sola vez, siendo necesaria la adición continua de xileno para conservar el volumen inicial. El fin de la reacción se dio a las 76 horas de reflujo, observando por CCF que la 2-aminopiridina había sido consumida a pesar de que se adicionó en una proporción 2:1, en tanto que todavía había intermediario IIe sin reaccionar. El piroxicam se obtuvo puro por evaporación del xileno hasta un volumen determinado en la que el piroxicam cristaliza y es separado por filtración. El rendimiento obtenido para el piroxicam fue del 57.5%, presentando un p.f. de 180 °C (cristales a partir de xileno), siendo el reportado de 198-200°C (cristales a partir de etanol)¹⁰.



1

Debido a que no se encuentran reportados datos espectroscópicos del piroxicam; los espectros de IR, RMP y EM fueron comparados con los espectros de un estándar de piroxicam obtenido de una ampollita comercial de piroxicam (*Feldene*), y el cual fue separado por placa preparativa utilizando acetato de etilo como eluyente y al cloroformo como disolvente de extracción. El piroxicam estándar presentó un p.f. de 189-190°C (cristales a partir de cloroformo). La diferencia en los puntos de fusión obtenidos con respecto al reportado se debe al disolvente en el cual fueron recrystalizados.

El piroxicam obtenido presentó los siguientes datos espectroscópicos: de IR (*Figura 27*) presenta la banda del OH enólico a 3600-3520 cm^{-1} ; la señal de NH se encuentra a 3335 cm^{-1} y la banda de carbonilo a 1640 cm^{-1} ligeramente de baja intensidad. En el espectro de RMP (*Figura 28*) se tiene a 9-9.5 ppm una banda ancha correspondiente al OH enólico; a 3.0 ppm se tiene una señal singulete que corresponde al N-metilo; la benzotiazina presenta un sistema ABCD complejo de 8.4 a 7.6 ppm y el sistema piridínico se localiza de 7 a 7.25 ppm. El espectro de masas (*Figura 29*) presenta un pico base a 173.2 (100%) y un ión molecular de 331.1 (M^+ , 19.3%). Estos datos espectroscópicos corresponden a los obtenidos por el piroxicam estándar tanto en IR (*Figura 30*), como de RMP (*Figura 31*) y EM (*Figura 32*).

CONCLUSIONES

1. Se logró obtener el piroxicam siguiendo el plan de síntesis propuesto, con un rendimiento total del 13.7%. El esquema sintético no se encuentra reportado y el rendimiento obtenido es comparable a la de otras síntesis ya descritas y que se hallan cubiertas por patentes.

2. Algunas de las bencensulfonamidas obtenidas (Ia, Ib, Id y Ie) no se encuentran descritas en la literatura.

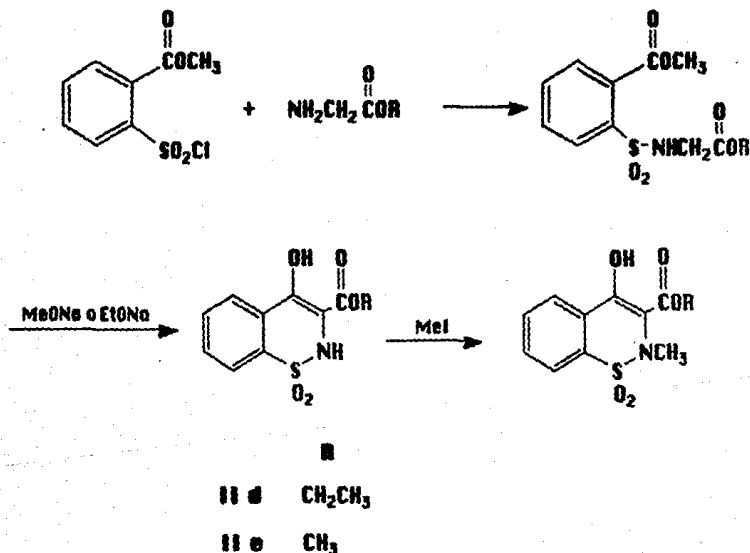
3. Durante la síntesis de las bencensulfonamidas se logró determinar que el uso de un medio básico acuoso produce la hidrólisis del éster aromático, en tanto que en un medio no acuoso la función éster se conserva.

4. De los sustratos utilizados para la formación de las bencensulfonamidas a partir de clorosulfonil benzoato de metilo, el éster etílico de la sarcosina fue el más adecuado; ya que se obtuvo con los rendimientos más altos.

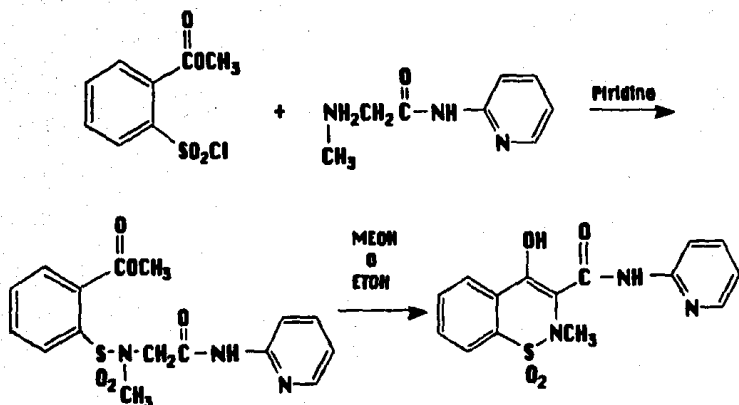
5. La obtención del intermediario Iie a partir del intermediario Id utilizando metóxido de sodio demuestra que ocurre una trans-esterificación durante la ciclización.

SUGERENCIAS

El problema en la síntesis propuesta es la ciclización de la bencensulfonamida para formar la benzotiazina correspondiente, ya que los rendimientos obtenidos no superan el 40%, atribuyendo esto al efecto inductivo producido por el N-metilo de la sulfonamida. Por lo que, la solución podría ser utilizar el éster etílico o metílico de la glicina, en vez de los ésteres de la sarcosina, y metilando posteriormente con yoduro de metilo; ésta N-metilación ha sido ya realizada y se obtienen rendimientos del 78%¹.



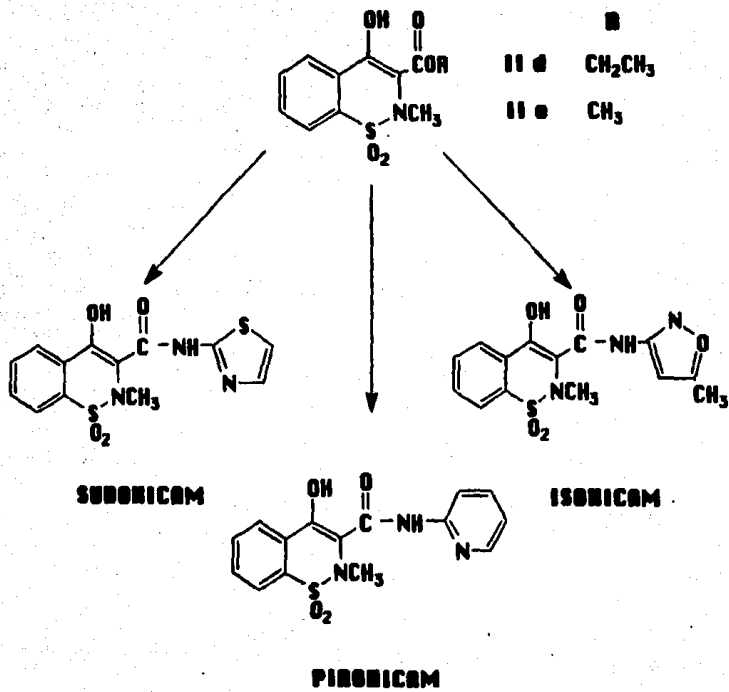
Otra ruta sintética es la de preparar N-2-piridinil-sarcosinamida y formar la sulfonamida correspondiente con clorosulfonilbenzoato de metilo y posteriormente ciclar obteniendo en dos pasos el piroxicam.



La síntesis propuesta del piroxicam puede ser de gran utilidad para la obtención de diferentes compuestos farmacológicamente activos: el intermediario IIc, por ejemplo, causa arritmia ventricular en perros y ratas y es utilizado como herramienta para pruebas de agentes antiarrítmicos.

La síntesis realizada hasta la obtención de las benzotiazinas (IIc y IIe) puede ser aplicada para la obtención de otros agentes antiinflamatorios no esteroides (AANE) pertenecientes a la familia de los oxicams como por ejemplo el sudoxicam, el cual es más potente que el piroxicam además de que posee actividad antitrombótica y retrasa la diarrea, y el isoxicam*, que se encuentra todavía en estudio; sin embargo, se ha reportado que es un agente antiinflamatorio moderado y con bajo potencial ulcerogénico. La diferencia que existe entre estos tres compuestos radica en el anillo N-heterocíclico de la carboxiamida de las 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido⁷⁹.

* El nombre químico del sudoxicam es 4-hidroxi-2-metil-N-2-tiazolil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxiamida-1,1-dióxido, y del isoxicam es 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxiamida-1,1-dióxido.



BIBLIOGRAFIA

1. Lombardino, J.G., et al., *J. Med Chem.* 1971, *14*(12), 1171-1175.
2. Lombardino, J.G., Wiseman, E.H., *J. Med. Chem.* 1972, *15*(8), 848-849.
3. Programa Integral de Desarrollo de la Industria Farmacéutica, *Diario Oficial*, 23 de febrero de 1984, pp 11-20.
4. Mateos, J.L., *Rev. Soc. Quim. Mex.* 1977, *21*(6), 325-328.
5. *Drug facts and Comparisons*, 1984 edition; Covington, T.R., et al. (Editors), J.B. Lippincott Co.: St. Louis, Missouri 1983; pp 857-869.
6. Bowman, W.C. and Rand M.J.; *Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas*, 2a. edición; Editorial Interamericana: México 1984.
7. *Cuadro Básico de Medicamentos*, 1984.
8. Bravo, V.G. *Reumatología Clínica*, Lavalle, M.C. Ed; Editorial Limusa: México, 1989; Cap. 7.
9. Mintz, S.G., *Revista Médica*. 1982, *20*(1), 98-100.
10. *The Merck Index*, 10th ed.; Winholz, M.(Ed.); Merck & Co.: Rahway, New Jersey 1984; p 1082.
11. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, 35a. edición; Rosenstein, E. (Ed.); Panamericana de Libros de Medicina: México 1989, pp 342-343.
12. Shiantarelli, P., *Arzneim. Forsch.* 1981, *31*(1), 87-91. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1982, *19*: 7519].
13. Finstad, R., *Br. J. Clin. Pract.* 1981, 35(Jan), 35-39. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1982, *19*:176].
14. Chiud, K., *Pharmacotherapeutica* 1985, *4*(2), 113-121. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1987, *24*:10922].

15. Mbuyi-Muamba, J.M., et al., *Curr. Med. Res. Opin.* 1983, 8(9), 612-617. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1985, 2200672].
16. García de la Torre, I., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1984, 37(Jan), 130-135. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1985, 2200586].
17. Rice, D. M., et al., *Clin. Ther.* 1987, 10(1), 92-97. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1989, 2609129].
18. Ogunbode, O., et al., *Curr. Ther. Res.* 1987, 41(Jan), 89-94. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1988, 2502157].
19. Melzack, R., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1980, 37(Jan), 1134-1141. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1986, 2302107].
20. De la Torre I., et al., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1985, 38(Aug), 309-315. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1986, 2304640].
21. Osinusi, B.O., et al., *Curr. Ther. Res.* 1986, 39(May), 715-718. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1987, 2411546].
22. Damiani, H., *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1986, 6(6), 481-484. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1987, 2411571].
23. Shivarov, S. N., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1980, 28(Nov), 639-645. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1981, 181661].
24. Olupitan, S. B., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1984, 36(Nov), 819-825. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1986, 2305128].
25. Burthichak, E.A., et al., *Am. J. Med.* 1986, 81(Suppl 5B), 44-48. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1988, 2502077].
26. Laufen, H. and Leitold M., *J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986, 24(Jan), 48-52. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1987, 2409010].
27. Shiantarelli, P., *Arzneim. Forsch.* 1981, 31(1), 92-97. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1982, 197425].
28. Kinawi, U.A., et al., *Arzneim. Forsch.* 1988, 38(Aug), 1089-1092. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1989, 2610414].

29. Hobbs, D.E., et al., *J. Clin. Pharmacol.* 1979, 19(May-Jun), 270-281. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1980, 170331].
30. García, S., *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1988, 22(Dec), 1003. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1989, 26:10634].
31. Metneck, D.D., et al., *Arch. Inter. Med.* 1984, 144(Jan), 63-64. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1985, 2201495].
32. Goebel, K.M., *Br. Med. J.* 1982, 284(Jan), 311-312. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1982, 197300].
33. Estive, A., et al., *Cienc. Ind. Farm.* 1988, 7(Apr), 105-110. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1989, 26:01243].
34. Bisdni, A., et al., *Farmaco. Ed. Pract.* 1982, 37(Aug), 268-274. [A través de *Int. Pharm. Abstr.* 1983, 206098].
35. J. von Braun., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1923, 56(10), 2332-2343.
36. Abe, K., et al., *J. Pharm. Soc. Japan.* 1956, 76, 1058-1063. [A través de *C.A.* 1957, 5:3499d].
37. Zinnes, H., et al., *J. Org. Chem.* 1965, 30(7), 2241-2246.
38. Lombardino, J.G., et al., *J. Med. Chem.* 1973, 16(5), 493-496.
39. Rasmussen, C.R., *J. Org. Chem.* 1974, 39(11), 1554-1560.
40. Lombardino, J.G., (Pfizer, Chas and Co., Inc) Ger.Offen. 1,943,265 (1970). [A través de *C.A.* 1970, 73:120647v].
41. Zinnes H., et al., US pat. 4,074,048 (1977) [A través de *C.A.* 1978, 88:190868b].
42. Goday B.E. and Puig de Ilibol P., Span ES 497,077 (1981) [A través de *C.A.* 1982, 97:5826g].
43. Izquierdo S.J.M., et al., Span ES 496,877 (1981) [A través de *C.A.* 1982, 97:2378e].
44. Diaz del Corral A.S., Span ES 495,727 (1981) [A través de *C.A.* 1982, 96:199713v].

45. Lombardino J.G., et al., US pat. 4,289,879 (1981) [A través de *C.A.* 1982, 9620110w].
46. Bruzzese T., et al., Fur pat. 146,102 (1983) [A través de *C.A.* 1985, 103215306k].
47. Foget A.R. and Ortiz Hdz. J.A., Span ES 508,671 (1981) [A través de *C.A.* 1983, 995638t].
48. Foget A.R., et al., Span ES 521,589 (1984) [A través de *C.A.* 1986, 10450887f].
49. Monserrat V.C., et al., Span ES 549,754 (1986) [A través de *C.A.* 1987, 10739841c].
50. Gallardo C.A., Span ES 527,984 (1985) [A través de *C.A.* 1987, 10739842d].
51. Week P.D., US pat. 4376204 (1981) [A través de *C.A.* 1983, 198258e].
52. Almanera A., Span ES 511,427 (1982) [A través de *C.A.* 1983, 9953772d].
53. Almanera M.A., Belg pat. 896,434 (1983) [A través de *C.A.* 1984, 100:103376q].
54. Puig de Iliivol P. and Goday E., Span ES 521,133 (1983) [A través de *C.A.* 1985, 103:123495t].
55. Orjales U.A., et al., Span ES 499,137 (1982) [A través de *C.A.* 1982, 9755824e].
56. Dalla C.P. and La Rosa C., *J. Chem. Res. Synop.* 1986, (4), 150-151. [A través de *C.A.* 1986, 105:115006k].
57. Karrisalo P.J., et al., Belg. BE 900,758 (1983) [A través de *C.A.* 1985, 10322607a].
58. Orjales U.A. and Toledo A.A., Span ES 524,705 (1983) [A través de *C.A.* 1986, 104:129917z].
59. Medichem S.A., Span ES 508,843 (1982) [A través de *C.A.* 1983, 995637s].

60. Beu D.L., et al., Rom RO 90,266 (1986) [A través de *C.A.* 1987, 107: 176051j].
61. Zirngibl L. and Gnehm R., Eur pat. 98,422 (1982) [A través de *C.A.* 1984, 100: 191892h].
62. Zupanic N., et al., Ger Offen DE 3,435,746 (1983) [A través de *C.A.* 1985, 103: 71332r].
63. Pfizer Inc., Japan pat. JP 58,43,969 (1981) [A través de *C.A.* 1983, 98: 215601f].
64. Lombardino J.G., Indian IN 156,884 (1984) [A través de *C.A.* 1985, 106: 5063q].
65. Sallares R.J., et al., Span ES 497,389 (1981) [A través de *C.A.* 1982, 96: 181298d].
66. Suh J.J. and Hong Y.H., Brit. pat. 8,301,019 (1983) [A través de *C.A.* 1985, 102: 113517s].
67. Blade P.J., Span ES 550,074 (1985) [A través de *C.A.* 1988, 108: 6034j].
68. March, J.; *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*, 3th edition; John Wiley & Sons: New York, 1985; pp 445.
69. Perrin D.D., et al.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2 nd. edition; Pergamond Press: Oxford, 1980.
70. Hinton I.G. and Mann G.F., *J. Chem. Soc.* 1959, 599-610.
71. Staud W., *Z. Physiol. Chem.* 1943, (279) 61-63. [A través de *C.A.* 1943, 38: 20126].
72. Saxena M.P. and Ahmed S.R., *J. Het. Chem.* 1977, 14(4), 595-8.
73. Hartmann W.W. and Dickey J.B., *Org. Syn., Coll. Vol.* 1943, 2, 153-165.
74. Staudt W., *Z. Physiol. Chem.*, 1925, (146), 286-289. [A través de *C.A.* 1925, 19: 32547].

75. White A., *Principios de Bioquímica*, 6a. edición, McGraw-Hill, Madrid 1983, p. 91.
76. *Aldrich Catalog/Handbook of Fine Chemicals*, 1988-1989. Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee 1988, p. 1323.
77. Meerwein H., et.al. *Chem. Ber.* 1957, 90(6), 848.
78. *The Sadtler Standard Spectra*. Sadtler Research Laboratories, Philadelphia 1983. Spectra IR Grating 64247k.
79. Lombardino J.G. and Kuhla D.E., *Adv. Het. Chem.* 1981, 28, 73-126.

ESPECTROS

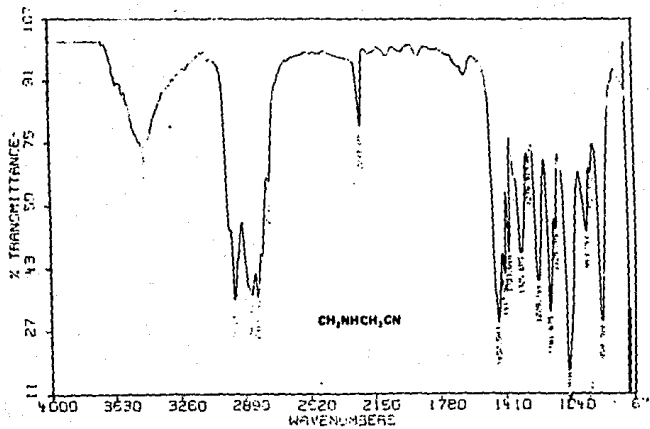


Figura 1. Espectro de IR del nitrilo de la sarcosina (películas).

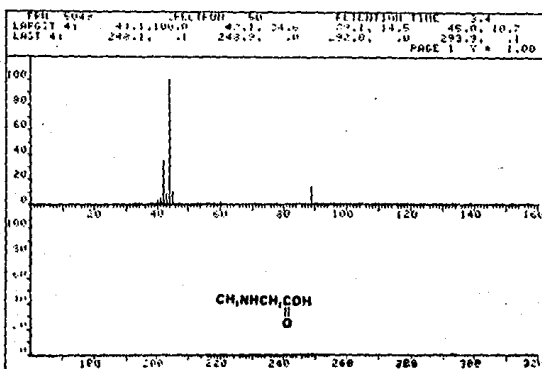


Figura 2. Espectro de masas de la sarcosina obtenida.

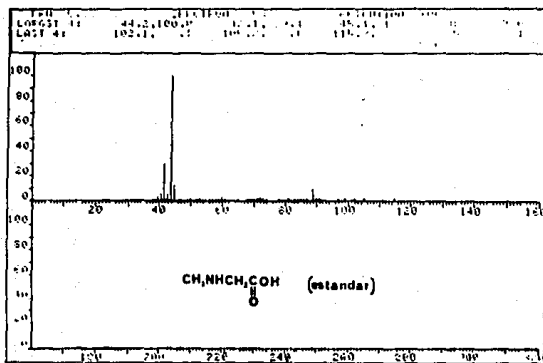


Figura 3. Espectro de masa de la sarcosina estándar.

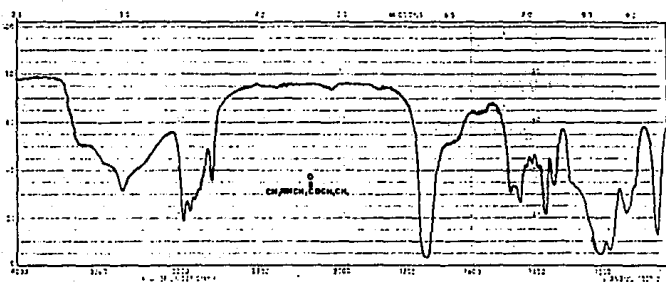


Figura 4. Espectro de IR del sarcosinato de etilo (película).

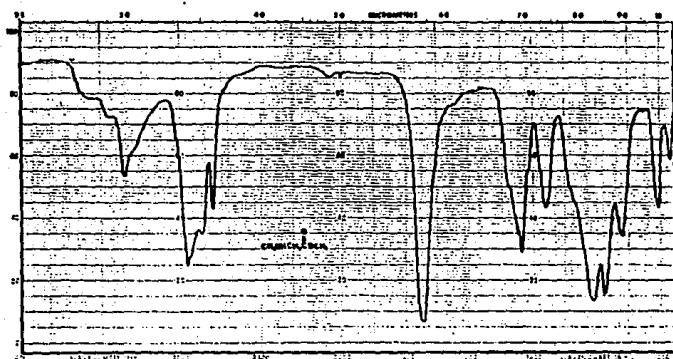


Figura 5. Espectro de IR del sarcosinato de metilo (película).

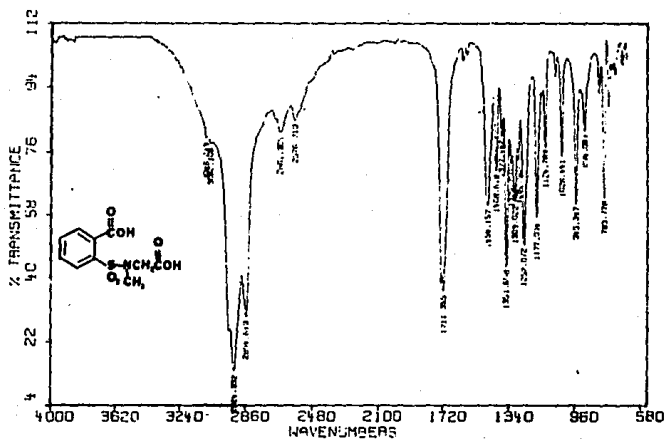


Figura 6. Espectro de IR del diácido (2-carboxi-N-metil-benzosulfon)acético (a suspensión en nujol).

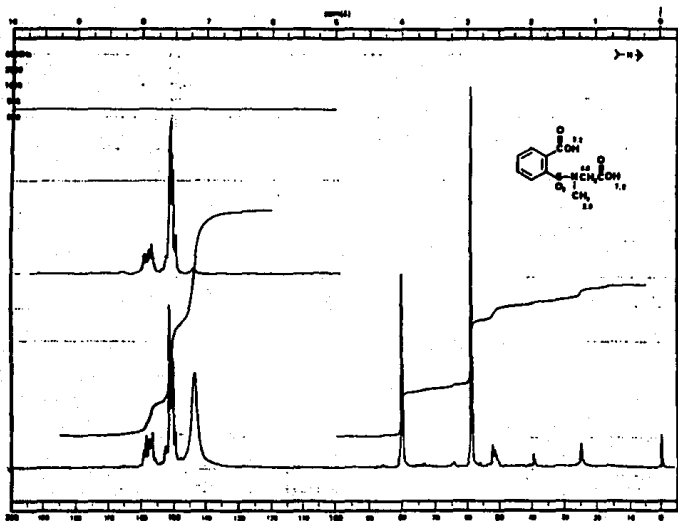


Figura 7. Espectro de RMP del diácido (2-carboxi-N-metil-benzensulfamoi)acético Ia (CDCl_3 + DMSO).

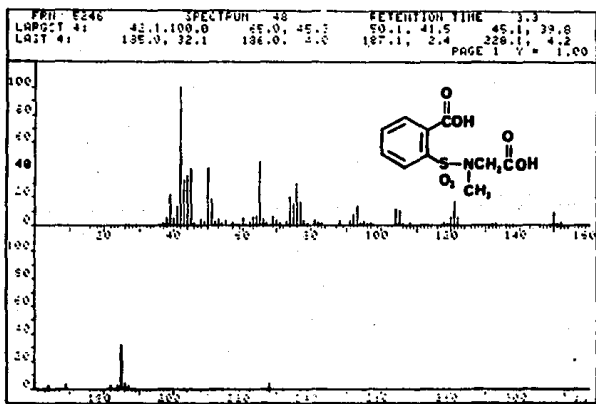


Figura 8. Espectro de masas del diácido (2-carboxi-N-metil-benzensulfamoi)acético Ia.

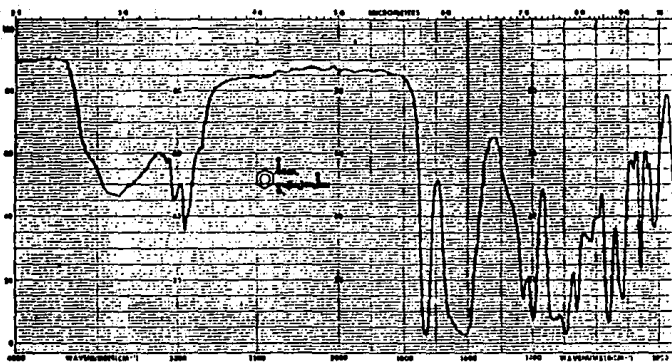


Figura 9. Espectro de IR del ácido (2-carboxioxi-N-metil-bencen-sulfamoi) acético Ib (película).

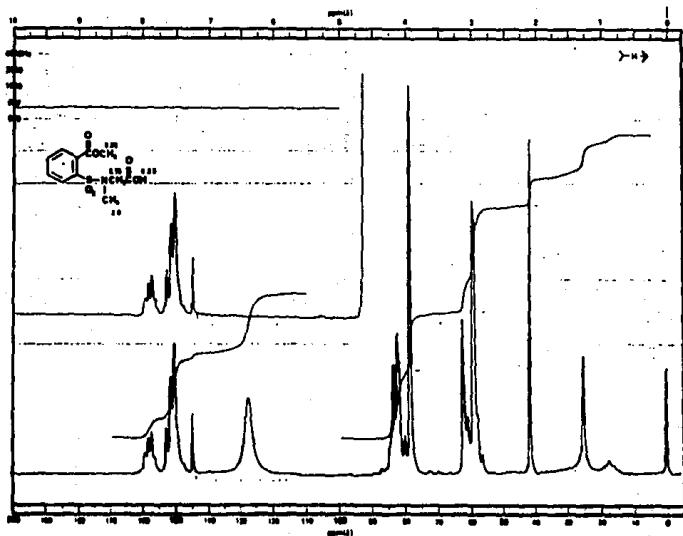


Figura 10. Espectro de RMP del ácido (2-carboxioxi-N-metil-bencen-sulfamoi) acético Ib (CDCl_3).

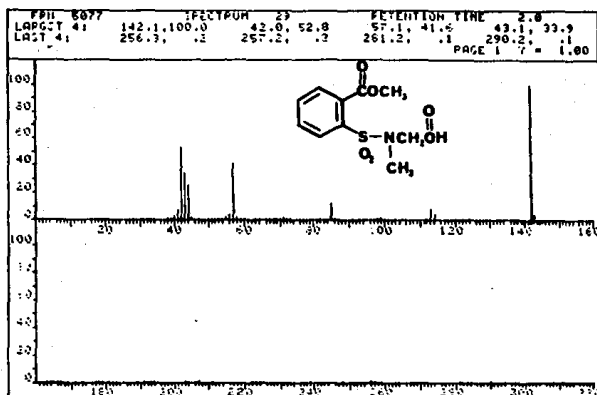


Figura 11. Espectro de masas del (2-carbometoxi-N-metil-benzen-sulfamoi) acético Ib.

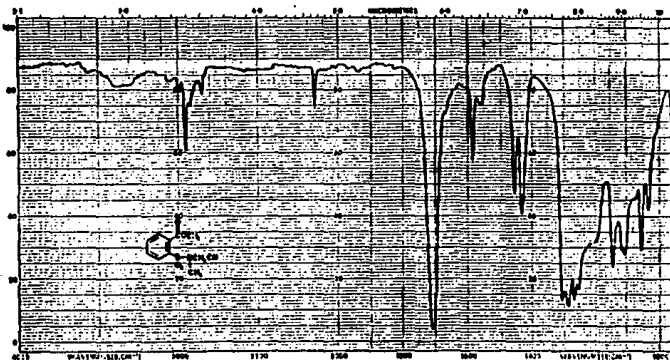


Figura 12. Espectro de IR del (2-cyanometoxi-N-cianometil)-benzen-sulfamida Ic (solución en CHCl_3).

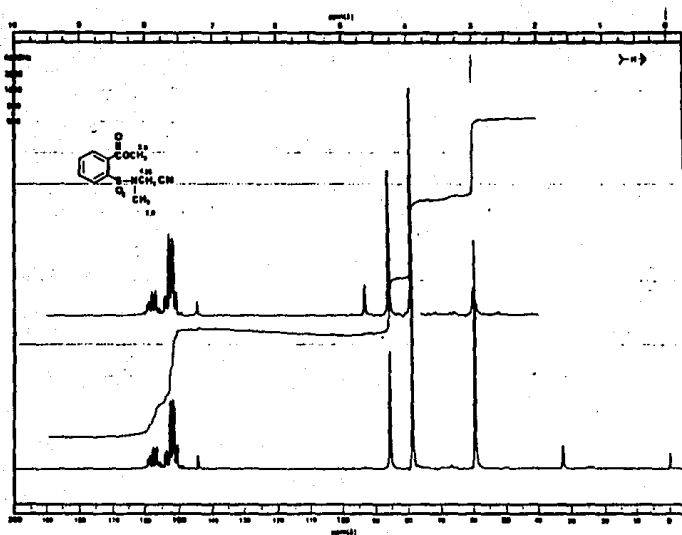


Figura 13. Espectro de RMP del (2-carbomethoxi-N-cianometil)-benzen-sulfamida Ic (CDCl_3).

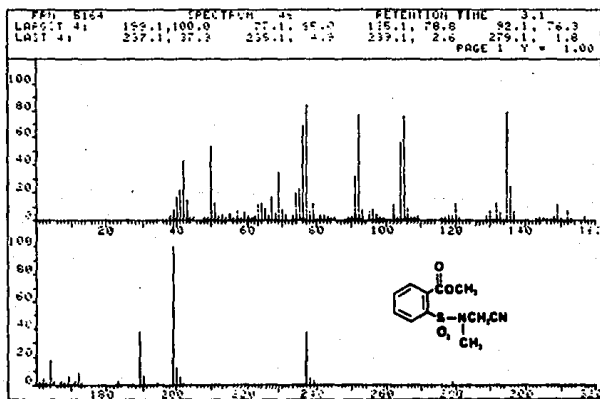


Figura 14. Espectro de masas del (2-carbomethoxi-N-cianometil)-benzen-sulfamida Ic.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

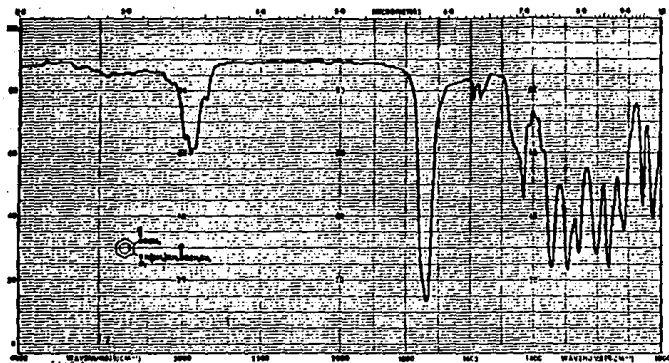


Figura 15. Espectro de IR del (2-carboxozi-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de stilo 1d (película).

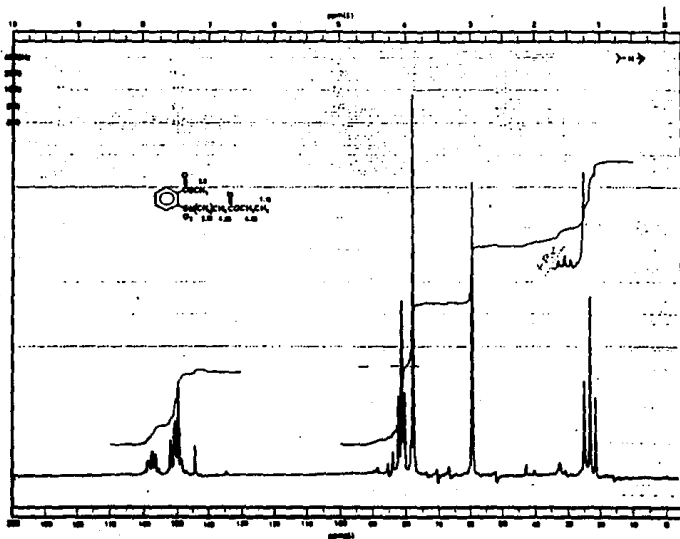


Figura 16. Espectro de RMP del (2-carboxozi-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de stilo 1d ($CDCl_3$).

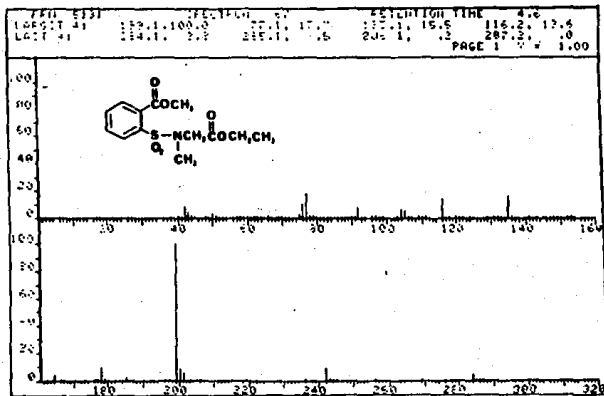


Figura 17. Espectro de masas del (2-carboxil-N-metil-benzosulfamoi)-acetato de etilo 1d.

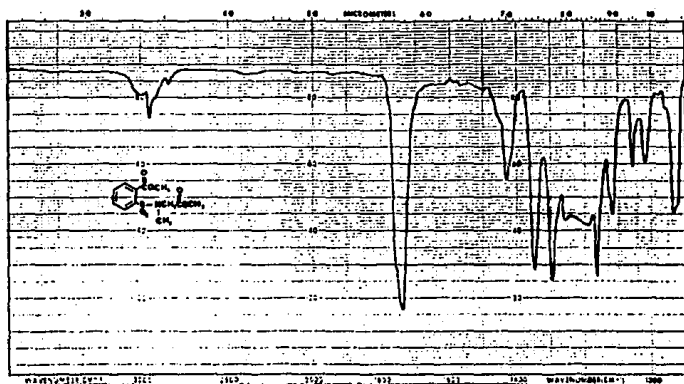


Figura 18. Espectro de IR del (2-carboxil-N-metil-benzosulfamoi)-acetato de metilo 1e (solución en CHCl_3).

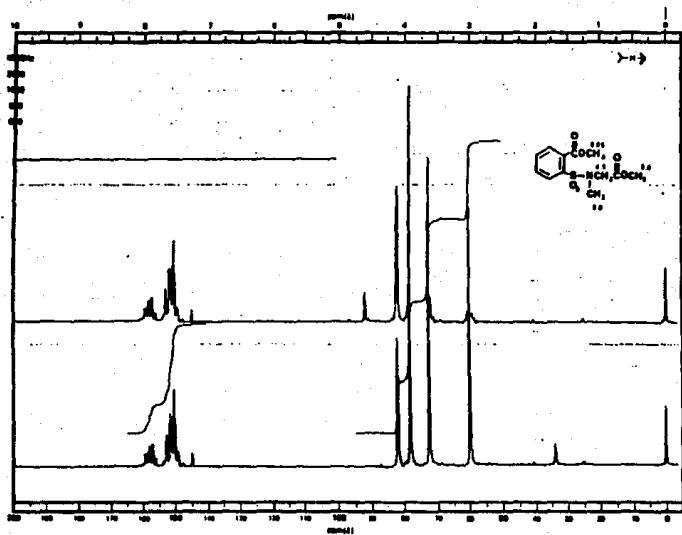


Figura 19. Espectro de RMP del (2-carboxio-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de etilo Ie (CDCl_3).

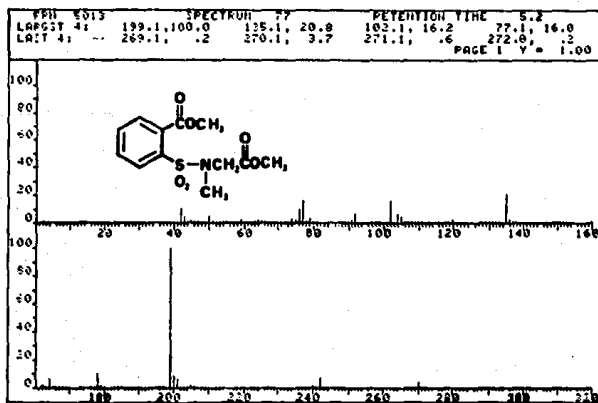


Figura 20. Espectro de masas del (2-carboxio-N-metil-bencensulfamoi)-acetato de etilo Ie.

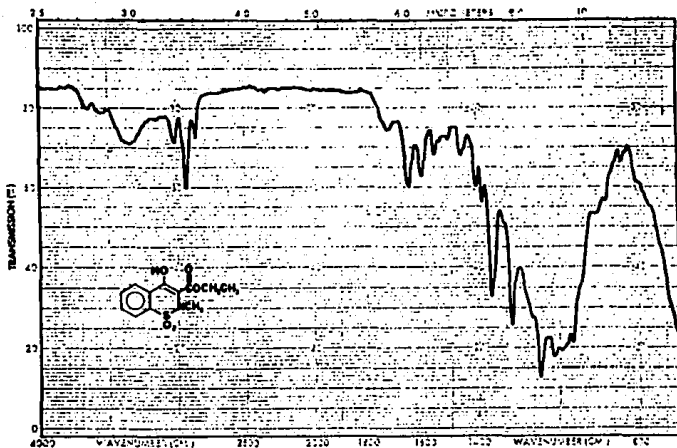


Figura 21. Espectro de IR del 3-carboetoxi-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioxido III d (solución en CHCl_3).

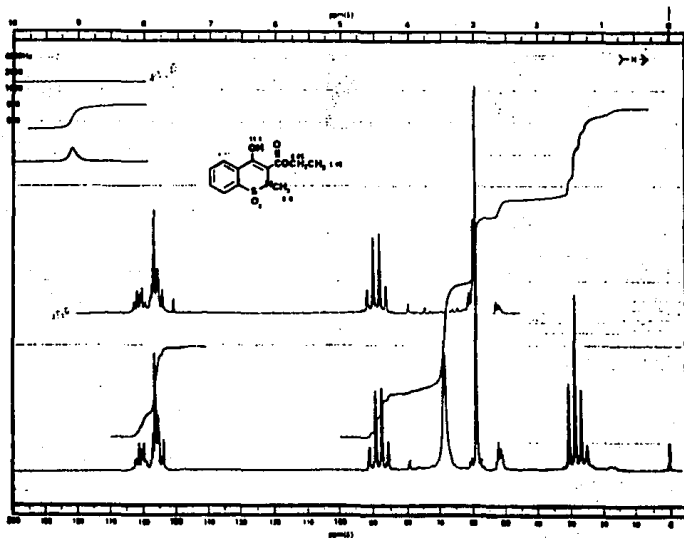


Figura 22. Espectro de RMP del 3-carboetoxi-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioxido III d ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$).

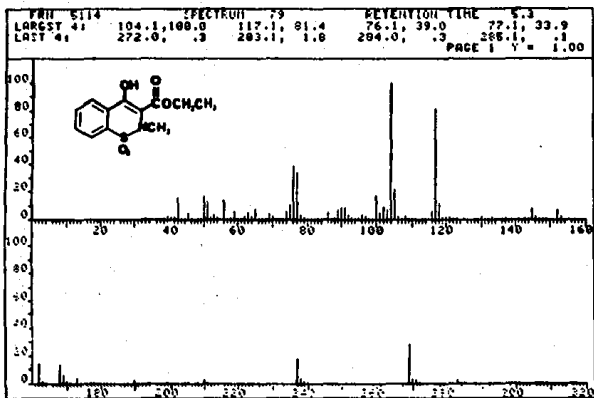


Figura 23. Espectro de masas del 3-carbomoxi-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido IIIc.

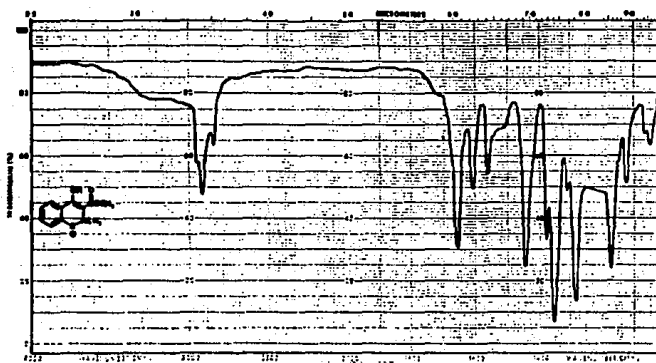


Figura 24. Espectro de IR del 3-carbomoxi-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido IIIc (solución en CHCl_3).

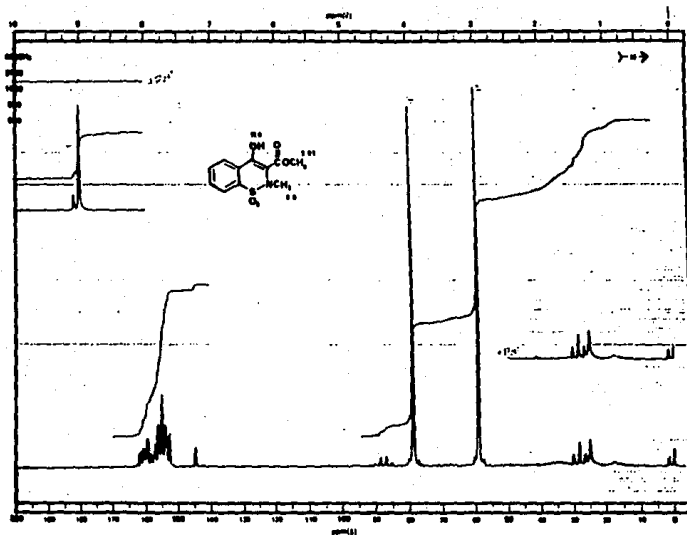


Figura 25. Espectro de RMP del 3-carboxosil-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido III (CDCl_3).

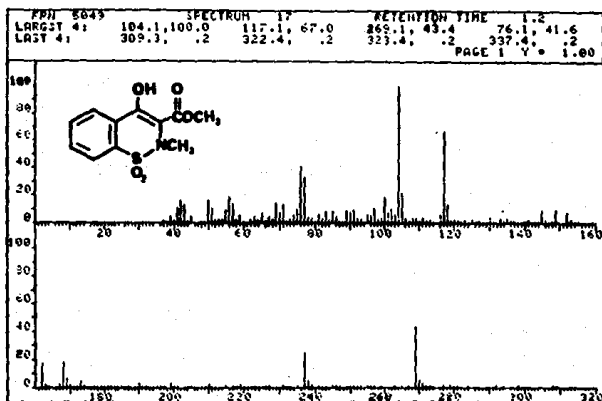


Figura 26. Espectro de masa del 3-carboxosil-4-hidroxi-N-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dióxido III.

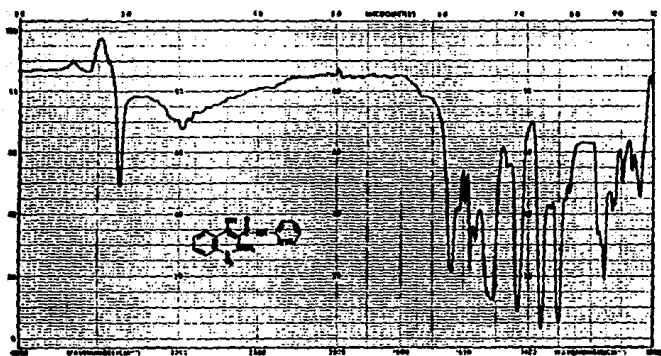


Figura 27. Espectro de IR del 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido (piroxicam) (solución en CHCl_3).

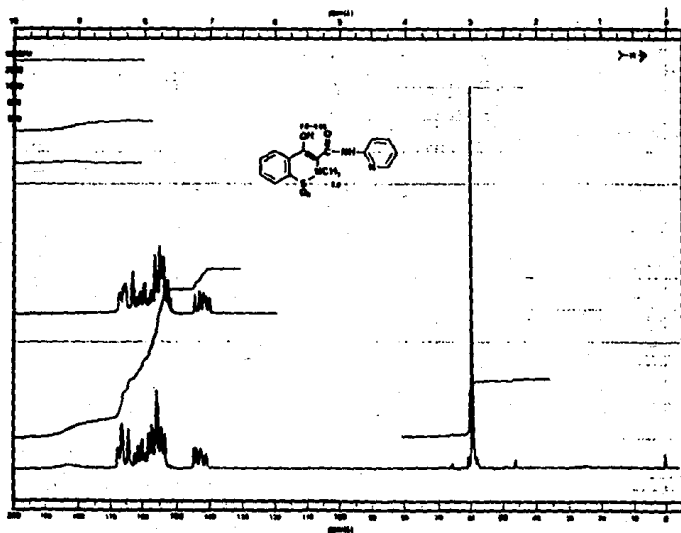


Figura 28. Espectro de RMP del 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido (piroxicam) (CDCl_3).

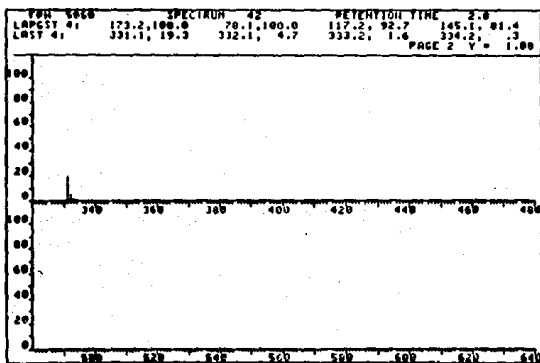
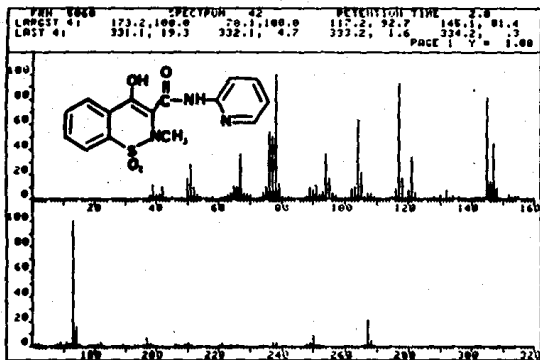


Figura 29. Espectro de masa del 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazin-3-carbosisimida-1,1-dióxido (piroxicam).

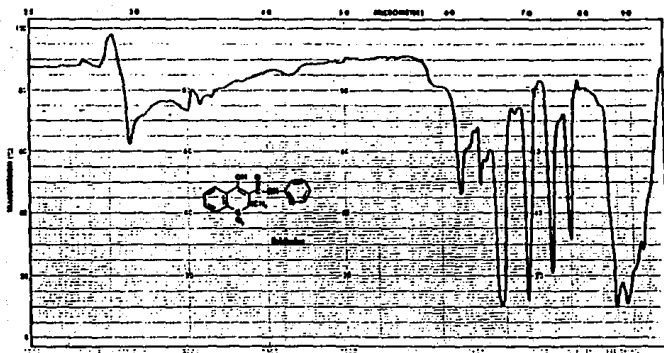


Figura 30. Espectro de IR del piroxicam estándar (solución en CHCl_3).

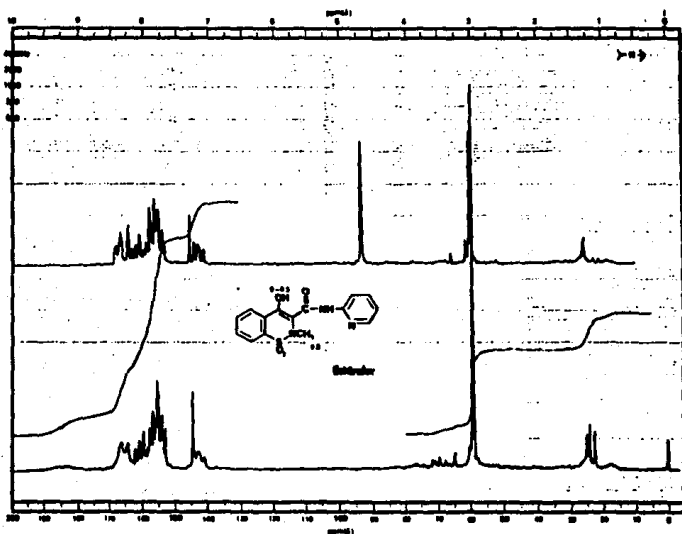


Figura 31. Espectro de RMP del piroxicam estándar (CDCl_3).

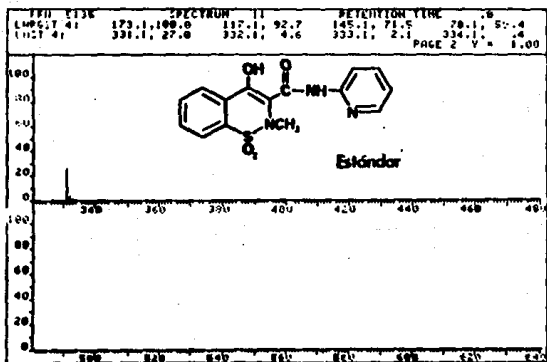
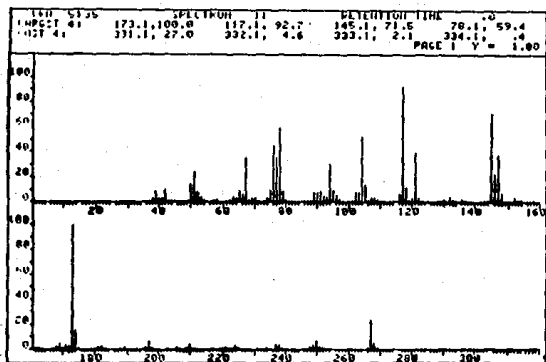


Figura 32. Espectro de masas del piroxicam estándar.