

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



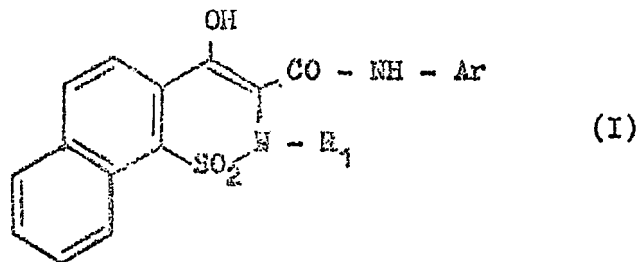
| | | | |
|-------|----------------------------------|-------------------------|--------|
| 19 ES | 11 21 | NUMERO 451865 | 10 A 1 |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION 25.9.76 | | |

P.- 63.123

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| P 24 52 996.2 | 8.11.74 | Rep.Fed.AL. |
| P 25 39 112.2 | 3.9.75 | " |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D;A61K | 442.074 |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 4-HIDROXI-2H-NAFTO- [2,1-e]-1,2-TIAZIN-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Biberach an der Riss, República Federal Alemana | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Dr. Günter Trummlitz, Dr. Helmut Teufel, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Heermann y Dr. Günther Engelhardt | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. ALBERTO DE EIZABURU MARQUEZ | | |

1 El invento concierne a nuevos 4-hidroxi-2H-nafto
 2,1-3-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula
 general



15 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas
 o inorgánicas, a un procedimiento para su preparación y a me
 dicamentos que contienen estas sustancias.

En la fórmula general I antedicha

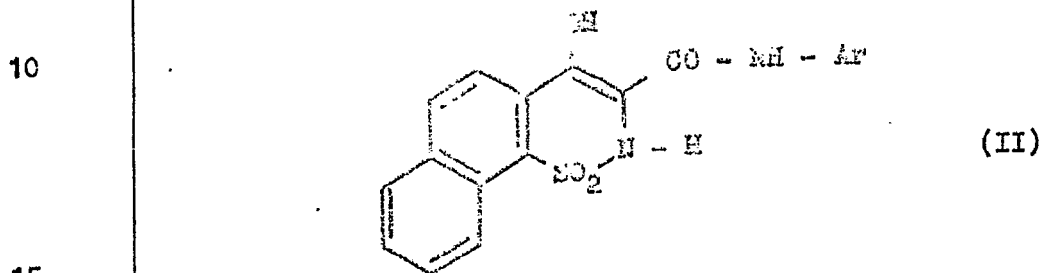
15 R_1 significa, un grupo metilo o un grupo etilo; y Ar signifi
 ca un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofe
 nilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifeni
 lo, 3-metoxifenilo, 2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-
 20 2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-
 cloro-3-piridazinilo, 2-pirazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-
 cloro-4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-etil-
 2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4,5-di
 metil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-me
 25 til-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-ben
 zotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilo, 3-
 metil-5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tia
 diazol-2-ilo o 5-metil-3-isoxazolilo.

30 Los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxa
 mido-1,1-dióxidos de la fórmula general I se caracterizan por

1 sobresalientes propiedades antiflogísticas y/o ejercen un
efecto inhibitor extraordinariamente intenso sobre la adhe-
rencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas.

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser
preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por reacción de un 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-
tiazin-3-amida de ácido carboxílico-1,1-dióxido de la fórmu-
la general II



15 en la que Ar es como arriba se ha definido, con un halogenu-
ro de alcoholo de la fórmula general III



20 en la que Hal significa un átomo de halógeno y R_1 signifi-
ca un grupo metilo o etilo, en presencia de bases.

25 En calidad de bases pueden emplearse hidróxidos o
carbonatos de metales alcalinos o alcalino-terreos, por ejem-
plo hidróxido de sodio, potasio o bario o bien carbonato de
sodio o de potasio, así como alcoholatos de metales alcali-
nos o alcalino-terreos, por ejemplo metilato de sodio, eti-
lato de potasio, ter.-butilato de potasio o aminas terciarias,
por ejemplo trietilamina, si se trabaja en un medio acuoso,
en un medio alcohólico, por ejemplo en metanol, etanol, n-
propanol, isopropanol o en mezclas de los disolventes men-
30

1 cionados. Como otros disolventes entran en consideración: di-
metilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexame-
tiltriamida de ácido fosfórico.

5 Si se utilizan carbonatos de metales alcalinos o al-
calino-térreos en calidad de bases entran en consideración
como otros disolventes cetonas alifáticas, tales como aceto-
na.

10 El halogenuro de alcoholo, preferiblemente un bromuro
o yoduro de alcoholo, es añadido en solución alcohólica di-
rectamente a los restantes componentes existentes en la mez-
cla de reacción, trabajándose en un aparato cerrado en el
caso del bromuro de metilo. Por el contrario, si la reacción
se lleva a cabo en disolventes orgánicos inertes, tal como
15 por ejemplo en benceno o en otro hidrocarburo aromático, en
tetrahidrofurano o en otro éter de cadena abierta o cíclica,
se pueden utilizar en calidad de bases también hidruros de
metales alcalinos o hidruros de metales alcalino-térreos,
por ejemplo hidruro de sodio o hidruro de potasio. En este
caso, no obstante, la adición del halogenuro de alcoholo se
20 efectua sólo cuando el hidruro de metal alcalino o el hidruro
de metal alcalino-térreo ya ha reaccionado totalmente con el
compuesto de partida de la fórmula general II. La tempera-
tura de reacción es de 0 a 80°C.

25 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser
transformados en caso deseado, según métodos en sí conocidos,
en sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas
o inorgánicas. En calidad de bases entran en consideración,
por ejemplo, alcoholatos de metales alcalinos, hidróxidos de
metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-térreos, hi-
30 dróxidos de trialcoholamonio, alcoholaminas.

1 Los compuestos de partida de la fórmula general II
se preparan a partir de 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazino-
3-éster de ácido carboxílico-1,1-dióxidos por reacción con
5 una amina de la fórmula $NH_2 - Ar$, en la que Ar es como se ha
definido antes. La reacción se efectúa preferiblemente en to-
lueno o xileno a la temperatura de ebullición, eliminándose
por destilación el alcohol que se forma.

Los ésteres que sirven como compuestos de partida
se obtienen partiendo de 3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-
10 dióxido (H.P. Kaufmann y H. Zobel, Chem. Ber. 55 (B), 1499
[1922]). Se hace reaccionar a éste con solución alcohólica
de alcoholato de metal alcalino, se elimina el alcohol y la
sal de metal alcalino del 3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-
15 dióxido resultante se hace reaccionar a continuación en dime-
tilsulfóxido con un éster de ácido halogenoacético a una tem-
peratura de 120 hasta 150°C para formar 3-oxo-nafto[2,1-d]iso-
tiazolin-2-éster alcohólico de ácido acético-1,1-dióxido. Se
somete a este éster, por tratamiento con 2 a 3 equivalentes
de alcoholato de metal alcalino y subsiguiente calentamiento,
20 a una reacción de transposición catalizada con bases. Después
de acidificación se obtienen los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazino-3-éster alcohólico de ácido carboxílico-1,1-di-
óxidos.

Tal como se ha mencionado al comienzo, los compues-
25 tos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades far-
macológicas; tienen un efecto antiflogístico, y/o actúan inhi-
biendo intensamente la adherencia y la aglomeración de las
plaquetas sanguíneas, y además de ello actúan favorablemente
sobre enfermedades reumáticas de cualquier tipo, por ejemplo
30 sobre enfermedades de artritis.

1 Por ejemplo, la sustancia 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = A

5 fue investigada en comparación con Indometacina (ácido 5-metoxi-2-metil-1(4-cloro-benzoil)-3-indol acético)= B en cuanto a su efecto antiexsudativo agudo frente al edema con caolín y frente al edema con carragenina de la pata posterior de ratas así como en cuanto a su toxicidad aguda después de administración por vía oral.

10 a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata.

15 La provocación del edema se efectuó, correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)), mediante inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)). Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los de los animales testigo tratados de modo aparente. Mediante extrapolación gráfica, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, se determinó la dosis que condujo a una debilitación del 35% de la hinchazón (DE₃₅).

25 b) Edema con carragenina de la pata posterior de la rata.

30 Para la provocación del edema sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar

1 de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución
al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administra
das 60 minutos antes de la provocación del edema.

5 Para la evaluación del efecto inhibitor del edema
se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas tras ha-
ber provocado el edema. Los detalles restantes correspondie-
ron a los explicados para el caso del edema con caolín.

c) Toxicidad aguda.

10 La DL₅₀ fue determinada tras administración por vía
oral a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales) con
un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas
en forma de trituración en tilosa.

15 El cálculo de la DL₅₀ se efectuó siempre que fue
posible de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del
porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14
días después de las diferentes dosis.

20 El índice terapéutico, como medida de la amplitud
terapéutica, fue calculado por formación del cociente entre
la DL₅₀ oral en la rata y la DE₃₅ determinada en la rata en
el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio
entre el ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema
con carragenina).

Los resultados logrados en estos ensayos están re-
copilados en la siguiente tabla.

25 El compuesto mencionado supera a la Indometacina
conocida en un factor del doble en lo que se refiere a la
amplitud terapéutica

30

1
5
10
15
20
25
30

| Sustancia | Edema con caolín DE ₃₅ por vía oral mg/kg. | Edema con carragenina DE ₃₅ por vía oral mg/kg. | Valor medio DE ₃₅ mg/kg. | Toxicidad aguda en rata DL ₅₀ peroral | | Indice terapéutico |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | mg/kg | Límites de confianza con 95% de probabilidad. | |
| B Sustancia comparativa. | 2,7 | 2,9 | 2,8 | 25,7 | 21,8 - 30,3 | Relación entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo. DL ₅₀ / DE ₃₅ 9,2 |
| A | 13,5 | 11 | 12,2 | 207 | 126 - 265 | 16,9 |

1 Además de ello se compararon, a modo de ejemplo,
el compuesto A y el compuesto
4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
3-carboxamino-1,1-dióxido = C
5 en cuanto a su efecto contra la artritis con coadyuvante de
la rata y a este respecto se les comparó con Fenilbutazona
= (1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolina) = D
d) Artritis con coadyuvante en ratas.

10 Los ensayos de artritis con coadyuvante en ratas
se llevaron a cabo ayudándose de los datos de ROSENTHALE y
NAGRA (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 125, 149 (1967)).

15 Ratas FW 49 machos de cría propia de la solicitante
recibieron 0,1 ml de una suspensión al 1% de *M. butyri-*
cum en aceite de parafina muy viscoso inyectada por vía sub-
plantar en una pata posterior. Las sustancias de ensayo fue-
ron aportadas por sonda de garganta, comenzando con la in-
yección con *M. butyricum*, una vez por día por una duración
de 20 días.

20 En el día 21 después de haber provocado la artritis
se compararon los volúmenes de la pata derecha (reac-
ción primaria no específica en el lugar de la inyección) y
de la pata izquierda (reacción secundaria específica debida
a causas inmunológicas) de los animales tratados con sustan-
cia de ensayo, con los valores de los animales testigo trata-
dos de modo aparente. A partir de la reducción de hinchazón
25 lograda con las diferentes dosis se determinó por vía gráfi-
ca una DE₅₀. Los resultados logrados con este ensayo están
recopilados en la siguiente tabla.

30

1

5

10

15

| Sustancia . | Artritis con coadyuvante en rata (valor medio de la reacción primaria y de la reacción secundaria) DE ₅₀ peroral mg/kg |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D (Sustancia comparativa) | ~ 40 |
| A | < 2 |
| C | ~ 4 |

20

Tal como se deduce de la tabla, las sustancias A y C manifiestan un efecto sorprendentemente intenso contra la artritis con coadyuvante de la rata, que no podía esperarse primariamente basándose en los resultados del ensayo del edema de pata.

25

El compuesto A fue investigado además de ello en cuanto a su efecto inhibitorio sobre la adherencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas de sangre humana, y a este respecto se le comparó con el 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido (Sudoxicam) = E conocido de la memoria de publicación alemana DOS 2.208.351.

30

Estas investigaciones se llevaron a cabo con los dos siguientes métodos de ensayo.

1 a) Ensayo de Morris.

El principio del ensayo de Morris está descrito en "Stoffwechsel- und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, I. Int. Symposium en Viena, 17 a 22 de junio de 1968, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart":

5 1 ml de sangre completa con citrato se lleva con pipeta dentro de pequeños tubitos de ensayo, la sustancia a ensayar es añadida en las concentraciones deseadas y es incubada a 37°C durante 10 minutos. En la mitad de los tubitos se añaden sendas porciones de 2 g de perlas de vidrio (aproximadamente malla 100, Glass-beads for gas-chromatography de la firma BDH, Poole/Inglaterra). Los tubitos cerrados con un tapón de material plástico son fijados en un disco colocado verticalmente y son hechos girar "extremo sobre extremo" por una duración de 45 segundos. Después de ello la sangre permanece en reposo en los mismos tubitos durante 1 hora a la temperatura ambiente. En este tiempo se efectúa una sedimentación de los eritrocitos y de las perlas de vidrio. Del plasma sobrenadante se toma una muestra de 0,01 ml y se diluye con solución de Celloscop 1:8000. Las plaquetas sanguíneas son recontadas en Celloscop. A partir de la diferencia de los números de trombocitos con y sin contacto con vidrio se calcula el porcentaje de los trombocitos retenidos en el sedimento (que se adhieren a las perlas de vidrio o se aglomeran).

En la siguiente tabla se indica la disminución porcentual de la pegajosidad ("stickiness") en comparación con el testigo (sin administración de la sustancia).

30 b) Ensayo de Born, aglomeración con colágeno.

La aglomeración de trombocitos fue medida de acuer

1 do con el método de BORN y CROSS (J. Physicl. 170, 397, 1964)
en plasma rico en plaquetas de personas de ensayo sanas.

5 La disminución de la densidad óptica de suspensiones de plaquetas tras haber añadido colágeno es medida fotométricamente y registrada. A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidades se obtiene una conclusión acerca de la velocidad de aglomeración. El punto de la curva, con el cual se presenta la máxima permeabilidad para la luz, sirve para el cálculo de la densidad óptica. La cantidad de colágeno es escogida de modo tal que resulta una curva testigo que discurre irreversiblemente.

15 Los índices indicados se refieren a la densidad óptica y significan la variación porcentual de la permeabilidad para la luz (= % de debilitación de la aglomeración) bajo la influencia de sustancia en comparación con un testigo.

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

20 La tabla siguiente contiene los resultados determinados según los dos ensayos.

25

30

1
5
10
15
20
25
30

| Sustancia | Concentra- ción. moles/litro | Ensayo de Morris. | Ensayo de Born. | Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral. | |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | | | | mg/kg | Límites de confianza con 95% de probabili- dad. |
| A | 10 ⁻⁴ | 43% | 96% 95% 92% 65% | 207,0 | 126,2 - 265,0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | | |
| | 10 ⁻⁶ | | | | |
| | 10 ⁻⁷ | | | | |
| E (Sustancia comparati- va) | 10 ⁻⁴ | 3% | 92% 91% 33% | 136,0 | 104,6 - 176,8 |
| | 10 ⁻⁵ | | | | |
| | 10 ⁻⁶ | | | | |

1 Tal como se deduce de la tabla, la sustancia A ac-
túa inhibiendo significativamente de modo más intenso en com-
paración con la sustancia E sobre la aglomeración de los trom-
bocitos. La sustancia A produce una debilitación de 50% de
5 la aglomeración ya con una concentración que es menor en más
de una potencia de 10 que en el caso de la sustancia E.

La inhibición sobre la adherencia debida a la sus-
tancia E de solamente 3% en el ensayo de Morris significa que
la sustancia E es prácticamente inactiva a diferencia de la
10 sustancia A. A esto se agrega el hecho de que la sustancia
A es menos tóxica que la sustancia E.

Además de ello se investigaron, por ejemplo, las
sustancias N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = F
15 4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
3-carboxamido-1,1-dióxido = G
4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido, sal sódica = H
20 N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = I
4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = J
4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = K
25 N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2-hidroxi-4-metil-2H-nafto
[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = L
N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto
[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = M
en comparación con ácido acetilsalicílico = N
30 en cuanto a su efecto inhibitorio sobre la aglomeración de

1 las plaquetas sanguíneas (ensayo de Born, aglomeración con colágeno).

5 La tabla siguiente contiene los resultados determinados de acuerdo con este ensayo.

| Sustancia | Concentración moles/litro | Ensayo de Born |
|-----------|---------------------------|----------------|
| F | 10^{-4} | 96 % |
| | 10^{-5} | 81 % |
| | 10^{-6} | 35 % |
| G | 10^{-4} | 97 % |
| | 10^{-5} | 78 % |
| | 10^{-6} | 65 % |
| H | 10^{-4} | 95 % |
| | 10^{-5} | 91 % |
| | 10^{-6} | 82 % |
| I | 10^{-5} | 91 % |
| | 10^{-6} | 91 % |
| | 10^{-7} | 22 % |
| J | 10^{-4} | 92 % |
| | 10^{-5} | 89 % |
| | 10^{-6} | 88 % |
| | 10^{-7} | 4 % |
| K | 10^{-4} | 89 % |
| | 10^{-5} | 97 % |
| | 10^{-6} | 66 % |

1

5

10

15

| Sustancia | Concentración moles/litro | Ensayo de Born |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------|
| L | 10^{-4} | 91 % |
| | 10^{-5} | 95 % |
| | 10^{-6} | 88 % |
| | 10^{-7} | 15 % |
| M | 10^{-4} | 94 % |
| | 10^{-5} | 91 % |
| | 10^{-6} | 79 % |
| | 10^{-7} | 24 % |
| N (Sustancia comparati- va). | $3 \cdot 10^{-5}$ | 45 % |
| | 10^{-5} | 13 % |

20

Mientras que la sustancia comparativa N (ácido acetyl salicílico) alcanza una debilitación de 50% de la aglomeración sólo con una concentración de 4×10^{-5} moles/litro, las sustancias H, I, J, L y M producen la debilitación de 50% con una concentración más baja en al menos 2 potencias de 10 y las sustancias F, G y K la producen con una concentración menor en al menos el factor 20.

25

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

30

N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,2-dióxido.

1 A una suspensión de 1,2 g (3 milimoles) de N-(3-clo
rofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-
1,1-dióxido, 100 ml de metanol y 1,7 g (12 milimoles) de yoduro de metilo se añaden gota a gota 3,15 ml de lejía de so-
5 sa 1 N (3,15 milimoles). La mezcla de reacción se deja agi-
tar durante 72 horas a la temperatura ambiente y después de
ello se concentra hasta sequedad en vacío, se lava con un
poco de agua, se recristaliza en cloruro de etileno la por-
ción sólida remanente y se obtienen 0,8 g (64% de la teoría)
10 de N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-
tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido. Punto de fusión: 248-249°C
(con descomposición).

Análogamente se prepararon:

15 a) 4-hidroxi-2-metil-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-
carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-
carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión:
273-274°C (con descomposición).

20 b) N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-
carboxamido-1,1-dióxido.

a partir de N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-
tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto
de fusión: 268-269°C (con descomposición).

25 c) N-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-
tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

a partir de N-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-
tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo, Punto
de fusión: 240-243°C (con descomposición).

30 d) N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-
tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 1 a partir de N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 278-279°C (con descomposición);
- 5 e) N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión 284-285°C (con descomposición);
- 10 f) 4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(3-tolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo; punto de fusión: 240-242°C (con descomposición);
- 15 g) 4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 198-200°C.
- 20 h) 4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo, Punto de fusión: 242-244°C (con descomposición);
- 25 i) 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 237-238°C (con descomposición);
- 30 j) 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 1 a partir de 4-hidroxi-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión 221°C (con descomposición);
- 5 k) 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(6-metil-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 221-223°C (con descomposición);
- 10 l) 4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2-piridil)-2-metil-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 255°C (con descomposición);
- 15 m) 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(3-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo: Punto de fusión: 254°C (con descomposición);
- 20 n) 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(4-piridil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 275°C (con descomposición);
- 25 o) 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-pirazinil-2H-nafto-/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 245°C (con descomposición);
- 30 p) N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

1 a partir de N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punt
to de fusión: 209-210°C (con descomposición);

5 q) N-(6-cloro-3-piridazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de N-(6-cloro-3-piridazinil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punt
to de fusión: 235-237°C (con descomposición) y

10 r) N-(6-cloro-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de N-(6-cloro-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-
e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo.
Punto de fusión: 263°C (con descomposición).

Ejemplo 2

15 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
3-carboxamido-1,1-dióxido

20 A una suspensión de 1,12 g (3 milimoles) de 4-hidro
xi-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-
1,1-dióxido, 50 ml de metanol y 1,7 g (12 milimoles) de yodu
ro de metilo se añaden gota a gota 3,15 ml de lejía de sosa
1 N (3,15 milimoles), resultando una solución coloreada de
25 rojizo. Se deja agitar a la temperatura ambiente durante 72
horas y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo re-
manente es triturado con agua, separado por filtración y re-
cristalizado en cloruro de etileno. Se obtienen 0,47 g (40,5%
de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto
[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fu-
sión: 249-250°C (con descomposición).

Análogamente se prepararon:

30 a) 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 1 a partir de 4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Pun-
to de fusión: 177°C (con descomposición);
- 5 b) N-(4-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de N-(4-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Pun-
to de fusión: 194-195°C;
- 10 c) 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Pun-
to de fusión: 249-250°C (con descomposición);
- 15 d) N-(5-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de N-(5-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-
1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Pun-
to de fusión: 230°C (con descomposición);
- 20 e) N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-
e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-
e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo.
Punto de fusión: 264-265°C (con descomposición);
- 25 f) N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto
2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto
2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de me-
tilo. Punto de fusión: 233-234°C (con descomposición);
- 30 g) N-(5-etil-4-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto
2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 1 a partir de N-(5-etil-4-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 253-255°C (con descomposición);
- 5 h) N-(2-benzotiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.
- a partir de N-(2-benzotiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 262°C (con descomposición);
- 10 i) 4-hidroxi-2-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de 4-hidroxi-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 255-257°C (con descomposición);
- 15 j) N-(5,6-dihidro-7H-tiopirano/4,3-d/tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de N-(5,6-dihidro-7H-tiopirano/4,3-d/tiazol-2-il)-hidroxi-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 255°C (con descomposición);
- 20 k) 4-hidroxi-2-metil-N-(3-metil-5-isotiazolil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de 4-hidroxi-N-(3-metil-5-isotiazolil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 268°C (con descomposición);
- 25 l) 4-hidroxi-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazolil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de 4-hidroxi-N-(1,3,4-tiadiazolil)-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo. Punto de fusión: 217-219°C (con descomposición);
- 30

- 1 m) 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro
5 de metilo. Punto de fusión: 252-255°C (con descomposición);
n) 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
a partir de 4-hidroxi-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de metilo.
10 Punto de fusión: 253°C (con descomposición).

Ejemplo 3

2-etil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y yoduro de etilo con un rendimiento de 52% de la teoría. Punto de fusión: 245-247°C.

Ejemplo 4

- 20 Sal sódica del 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 25 A una suspensión de 1,94 g (5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido en 30 ml de metanol se añade una solución de 0,2 g (5 milimoles) de hidróxido de sodio en 20 ml de metanol y se deja reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación y mezclada con éter. Los cristales se separan por filtración y se secan en vacío: 1,9 g (93% de la teoría) de punto de fusión: 230°C (con descomposición).

30

1

Ejemplo 5

Sal sódica del 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

5

1,9 g (4,8 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido son mezclados con una solución de 0,192 g (4,8 milimoles) de hidróxido de sodio en 75 ml de metanol. La mezcla de reacción es agitada a 30°C durante 3 horas, es concentrada y mezclada con éter. Se separan los cristales por filtración y se secan en vacío: 2,0 g (99,7% de la teoría). Punto de fusión: descomposición a 218-220°C.

10

Ejemplo 6

Sal de ciclohexilamina del 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamino-1,1-dióxido

15

0,5 g (1,5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido son suspendidos en 10 ml de metanol y mezclados con 0,15 g (1,5 milimoles) de ciclohexilamina. La solución resultante es concentrada ampliamente en vacío y el residuo es triturado con acetona. Los cristales obtenidos son filtrados con succión y lavados con un poco de acetona y con éter: 0,55 g (76% de la teoría) de cristales; punto de fusión: 205-207°C.

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 10 a 250 mg, preferiblemente de 25 a 100 mg, y la dosis diaria es de 25 a 500 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

25

30

1

5

REIVINDICACIONES

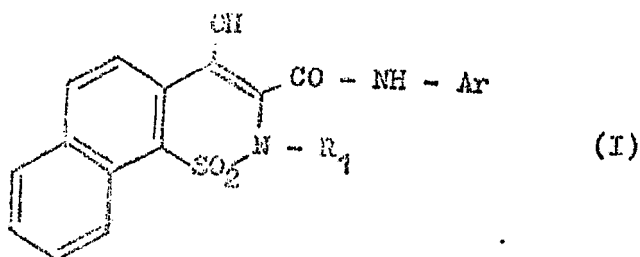
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I

20

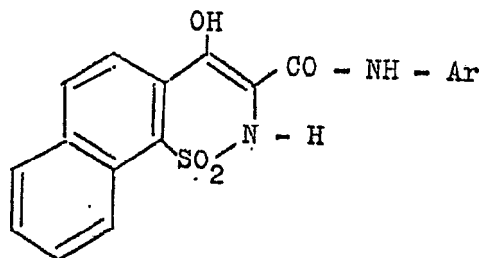


25

en la que R₁ representa el grupo metilo o el grupo etilo; Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 2-pirazinilo, 6-cloro-2-pirazi

30

1 nilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazoli
 lo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-tiazo
 5 lilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo,
 5-etil-4-metil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetra
 10 hidro-2-benzotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano[4,3-d]tia
 zol-2-ilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-me
 til-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o 5-metil-3-isoxazolilo, y de sus
 sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inor
 gánicas, caracterizado porque se hacen reaccionar 4-hidroxi-
 2H-nafto[2,1-c]-1,2-tiazin-3-amida de ácido carboxílico-1,1-
 dióxidos de la fórmula general II



20 en la que Ar es como arriba se ha definido, con halogenuros
 de alcoholo de la fórmula general III



25 en la que R_1' significa el grupo metilo o el grupo etilo y
 Hal significa un átomo de halógeno, en presencia de bases a
 temperaturas entre 0 y 80°C.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque se preparan compuestos de la fórmula gene-
 ral I en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o el gru-
 po metilo, y Ar significa el grupo fenilo, 2-piridilo, 2-pi-
 razinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tia

1 zolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, Ar significa un grupo 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 10 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-cloro-3-piridazínilo, 6-cloro-2-pirazínilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-metil-2-tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano[4,3-b]-tiazol-2-ilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo ó 15 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; pero R₁ representa también el grupo etilo, pudiendo significar Ar en este caso, aparte de los significados antes citados, adicionalmente un grupo fenilo, 2-piridilo, pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo; y sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de bases se utilizan hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, alcoholatos de metales alcalinos o alcalino-térreos o aminas terciarias, y en calidad de disolventes pasan a utilizarse agua, alcoholes o mezclas de éstos.

30 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan cetonas alifáticas en calidad

1 de disolventes y carbonatos de metales alcalinos o alcalino-
térreos en calidad de bases.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque se hacen reaccionar hidruros de metales
alcalinos o hidruros de metales alcalino-térreos en hidrocar-
buros aromáticos o en un éter de cadena abierta o cíclico en
calidad de disolvente, en primer término, con un compuesto
de la fórmula general II, y después de ello se añade el halo-
genuro de alcoholo de la fórmula general III.

10 7ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióx-
idos.

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

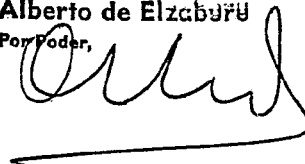
15 Esta Memoria consta de VEINTIOCHO hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 25.SET.1976

P.A.

20

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



25

30

VAL.-