



ESPAÑA

10 ES	11 21	NÚMERO 451866	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 25.9.76	

P.- 63.124

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO P 25 39 112.2	3.9.75	Rep.Fed.AL.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 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

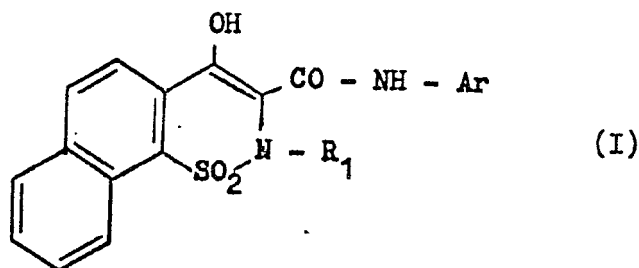
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana
--

72 INVENTOR (ES) Dr. Günter Trummlitz, Dr. Helmut Teufel, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Haarmann y Dr. Günther Engelhardt
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
--

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



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgáni-
 cas, a un procedimiento para su preparación y a medicamentos que contie-
 nen estas sustancias.

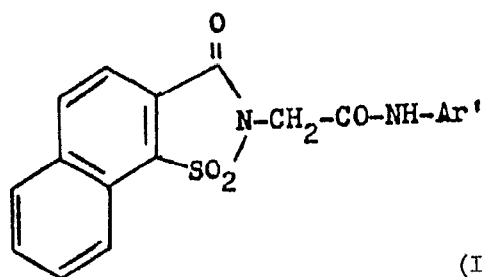
En la fórmula general I antedicha

15 R_1 significa un átomo de hidrógeno; y Ar significa un grupo fenilo, 3-clo-
 rofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo,
 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo.

20 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 sobresalien-
 tes propiedades antiflogísticas y/o ejercen un efecto inhibitor extraor-
 dinariamente intenso sobre la adherencia y la aglomeración de plaquetas
 sanguíneas.

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

25 Por transposición, catalizada por bases, de un 3-oxo-
 -nafto [2,1-d] isotiazolin-2-arilamida de ácido acético-1-dióxido de la
 fórmula general II

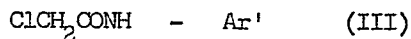


en la que Ar' es un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluoro
fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-me-
toxifenilo.

La transposición de un compuesto de la fórmula gene-
10 ral II se efectúa por calentamiento con una base en un disolvente anhi-
dro apropiado, tal como etanol, butanol terciario, dimetilformamida, di-
metilsulfóxido, etc. Como bases son apropiados en especial alcoholatos -
de metales alcalinos y alcalino-térreos tales como metilato de sodio, --
etilato de sodio, metilato de potasio, ter.-butilato de potasio. En este
15 caso se utilizan por lo menos 2, y preferiblemente 3, equivalentes de la
base, se trabaja a temperaturas entre 30 y 120°C y, después de incorporar
con agitación en hielo/agua y acidificar, se aíslan los compuestos de la
fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser --
20 transformados en caso deseado, según métodos en sí conocidos, en sus sa-
les fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas. En -
calidad de bases entran en consideración, por ejemplo, alcoholatos de me-
tales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales
alcalino-térreos, hidróxidos de trialcohilamonio, alcoholaminas.

25 Los compuestos de partida de la fórmula II se obtie-
nen, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de metal alcalino del 3-
oxo-nafto [2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido (H. P. Kaufmann y H. Zobel, --
Chem. Ber. 55 (B), 1499 [1922]) en un disolvente inerte, tal como por --
ejemplo dimetilsulfóxido o dimetilformamida, con un compuesto de la fór-
30 mula general III



con calentamiento, significando Ar' un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-metoxifenilo.

Tal como se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; tienen un efecto antiflogístico, y/o actúan inhibiendo intensamente la adherencia y la aglomeración de las plaquetas sanguíneas, y además de ello actúan favorablemente sobre enfermedades reumáticas de cualquier tipo, por ejemplo sobre enfermedades de artritis.

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

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.

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

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 DOEPNER 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 par-

1 tir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferen--
tes dosis, se determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35% -
de la hinchazón (DE_{35}).

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

5 Para la provocación del edema sirvió, de modo corres-
pondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111,
544 (1962)), la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución
al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de en-
sayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

10 Para la evaluación del efecto inhidor del edema se
hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas tras haber provocado el
edema. Los detalles restantes correspondieron a los explicados para el -
caso del edema con caolín.

c) Toxicidad aguda.

15 La DL_{50} 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.

20 El cálculo de la DL_{50} se efectuó siempre que fue po-
sible 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.

25 El índice terapéutico, como medida de la amplitud te-
rapéutica, fue calculado por formación del cociente entre la DL_{50} oral en
la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efec-
to antiexsudativo (valor medio entre el ensayo del edema con caolín y el
ensayo del edema con carragenina).

Los resultados logrados en estos ensayos están reco-
pilados en la siguiente tabla.

30 El compuesto mencionado supera a la Indometacina cono

1 cida, en un factor del doble en lo que se refiere a la amplitud terapéutica.

5
10
15
20
25
30

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ por vía oral mg/kg.	Edema con carra- gina DE ₃₅ por - vía oral mg/kg.	Valor medio DE ₃₅ mg/kg.	Toxicidad aguda en rata DL ₅₀ peroral.		Indice tera- péutico.
				mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabili- dad.	
B Sustancia comparativa	2,7	2,9	2,8	25,7	21,8 - 30,3	9,2
A	13,5	11	12,2	207	126 - 265	16,9

Relación en-
tre el efec-
to tóxico y
el efecto -
antiexuda-
tivo DL₅₀/
DE₃₅

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 $\sqrt{2,1-e}$ -1,2-tiazin-3-carboxami-
do-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. butyricum en aceite de -
parafina muy viscoso inyectada por vía subplantar en una pata posterior.
Las sustancias de ensayo fueron aportadas por sonda de garganta, comen-
zando con la inyección 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 (reacción primaria no es-
pecífica en el lugar de la inyección) y de la pata izquierda (reacción -
secundaria específica debida a causas inmunológicas) de los animales tra-
tados con sustancia de ensayo, con los valores de los animales testigo -
tratados de modo aparente. A partir de la reducción de hinchazón lograda
con las diferentes dosis se determinó por vía gráfica una DE_{50} . Los re-
25 sultados logrados con este ensayo están recopilados en la siguiente tabla,

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

15 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.

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.

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

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

1 Stuttgart":

1 ml de sangre completa con citrato se lleva con pi-
peta dentro de pequeños tubitos de ensayo, la sustancia a ensayar es añ-
dida en las concentraciones deseadas y es incubada a 37°C durante 10 mi-
5 nutos. En la mitad de los tubitos se añaden sendas porciones de 2 g de -
perlas de vidrio (aproximadamente malla 100, Glass-beads for gas-chroma-
tography 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 segun-
10 dos. 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.

15 A partir de la diferencia de los números de trombocitos con y sin contac-
to 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 por-
centual de la pegajosidad ("stickiness") en comparación con el testigo -
20 (sin administración de la sustancia).

b) Ensayo de Born, aglomeración con colágeno

La aglomeración de trombocitos fue medida de acuerdo
con el método de BORN y CROSS (J. Physiol. 170, 397, [1964]) en plasma
rico en plaquetas de personas de ensayo sanas.

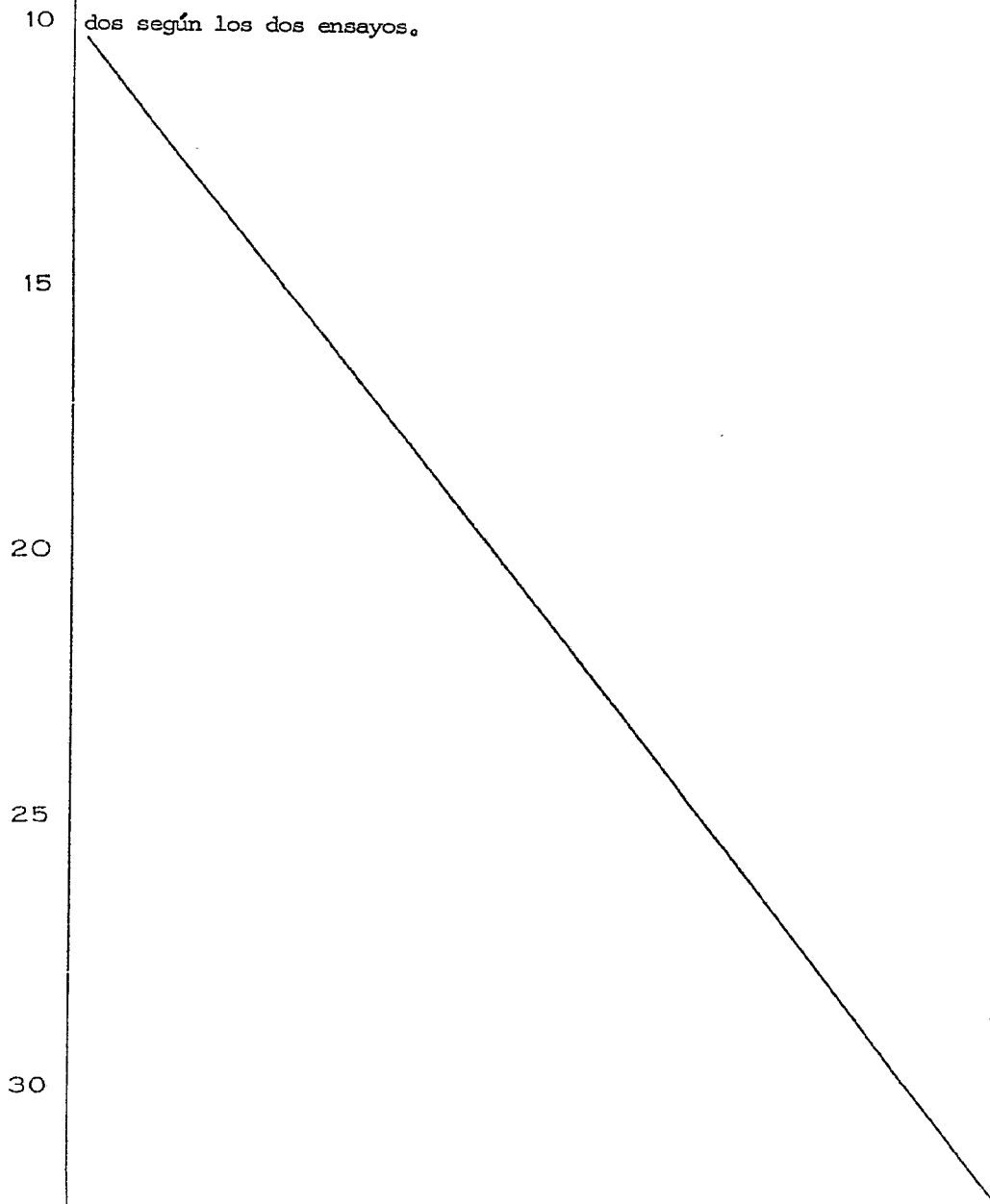
25 La disminución de la densidad óptica de suspensiones
de plaquetas tras haber añadido colágeno es medida fotométricamente y re-
gistrada. A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidades -
se obtiene una conclusión acerca de la velocidad de aglomeración. El pun-
to de la curva, con el cual se presenta la máxima permeabilidad para la -
30 luz, sirve para el cálculo de la densidad óptica. La cantidad de colágeno

1 es escogida de modo tal que resulta una curva testigo que discurre irreversiblemente.

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.

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



30 25 20 15 10 5 1

Sustancia	Concentración moles/litro.	Ensayo de Morris	Ensayo de Born	Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral.	
				mg/kg.	Límites de confianza con 95% de probabilidad.
A	10 ⁻⁴	43%	96%	207,0	126,2 - 265,0
	10 ⁻⁵				
	10 ⁻⁶				
	10 ⁻⁷				
E Sustancia comparativa	10 ⁻⁴	3%	92%	136,0	104,6 - 176,8
	10 ⁻⁵				
	10 ⁻⁶				

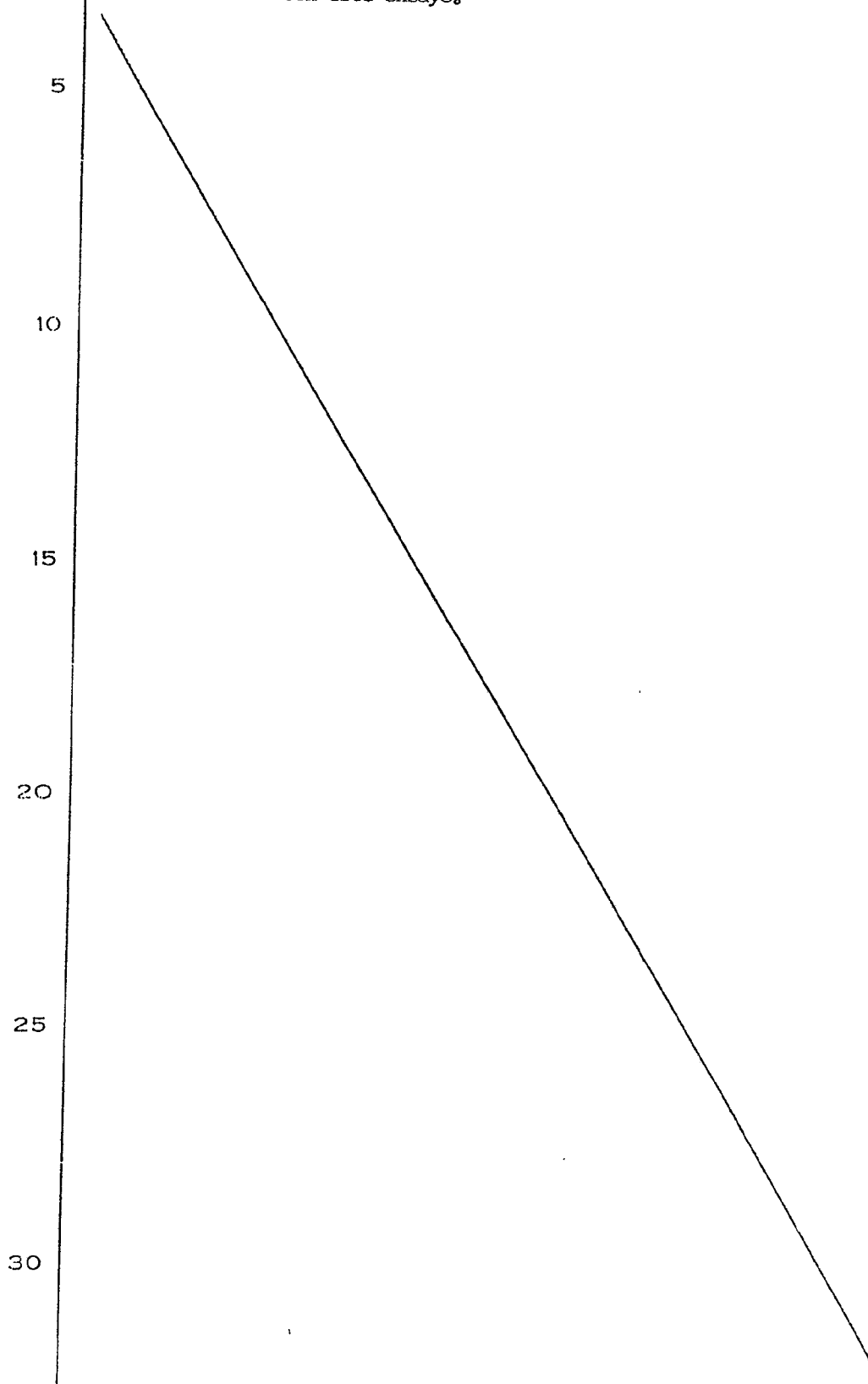
1 Tal como se deduce de la tabla, la sustancia A ac-
 túa inhibiendo significativamente de modo más intenso en comparación con
 la sustancia E sobre la aglomeración de los trombocitos. La sustancia A
 produce una debilitación de 50% de la aglomeración ya con una concentra-
 5 ción que es menor en más de una potencia de 10 que en el caso de la sus-
 tancia E.

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

Además de ello se investigaron, por ejemplo, las --
 sustancias N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/ $\bar{2}$,1-e/-1,2-tiazin-
 -3-carboxamido-1,1-dióxido = F
 15 4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto/ $\bar{2}$,1-e/-1,2-tiazin-3-car-
 boxamido-1,1-dióxido = G
 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto/ $\bar{2}$,1-e/-
 -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido, sal sódica = H
 N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/ $\bar{2}$,1-e/-
 20 -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = I
 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto/ $\bar{2}$,1-e/-
 -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = J
 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-nafto/ $\bar{2}$,1-e/-1,2-
 -tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = K
 25 N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2-hidroxi-4-metil-2H-nafto
 / $\bar{2}$,1-e/-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = L
 y
 N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto
 / $\bar{2}$,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 las plaquetas

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

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



	Sustancia	Concentración /moles/litro/	Ensayo de Born.
1	F	10^{-4}	96 %
		10^{-5}	81 %
5		10^{-6}	35 %
	G	10^{-4}	97 %
		10^{-5}	78 %
		10^{-6}	65 %
	H	10^{-4}	95 %
10		10^{-5}	91 %
		10^{-6}	82 %
	I	10^{-5}	91 %
		10^{-6}	91 %
		10^{-7}	22 %
	J	10^{-4}	92 %
15		10^{-5}	89 %
		10^{-6}	88 %
		10^{-7}	4 %
	K	10^{-4}	89 %
		10^{-5}	97 %
		10^{-6}	66 %
	L	10^{-4}	91 %
20		10^{-5}	95 %
		10^{-6}	88 %
		10^{-7}	15 %
	M	10^{-4}	94 %
		10^{-5}	91 %
25		10^{-6}	79 %
		10^{-7}	24 %
	N (Sustancia comparativa.)	$3 \cdot 10^{-5}$	45 %
		10^{-5}	13 %
30			

1 Mientras que la sustancia comparativa N (ácido acetilsalicílico) 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 -
5 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.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

10 4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Se mezclan 1,6 g (0,03 moles) de metilato de sodio con 3,66 g (0,01 moles) de 3-oxo-nafto/2,1-d7 isotiazolin-2-anilida de ácido acético -1,1-dióxido (punto de fusión: 238-240°C), se añaden 50 ml de butanol terciario anhidro, se introduce nitrógeno y se calienta con
15 agitación durante 15 minutos en un baño de aceite previamente calentado a 100°C. Se enfría rápidamente, luego se incorpora con agitación en 200 ml de hielo/agua, se filtra con succión del precipitado, al que se lava posteriormente con algo de agua. El producto filtrado frío es extraído por agitación dos veces cada vez con 100 ml de éter. Los extractos en -
20 éter se desechan. La fase acuosa se lleva a pH 4 con ácido clorhídrico diluido y el producto separado se recoge en 150 ml de acetato de etilo/éter (1:1). Esta fase orgánica es extraída por agitación con agua, luego con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, luego es secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo remanente se recrisc
25 taliza en cloruro de etileno. Se obtiene 0,2 g. de cristales del compuesto arriba mencionado de punto de fusión: 262-263°C.

a) 3-oxo-nafto/2,1-d7isotiazolin-2-anilida de ácido acético-1,1-dióxido

A 5,4 g (0,1 moles) de metilato de sodio en 30 ml de dimetilsulfóxido anhidro se añaden 22,0 g (0,094 moles) de 3-oxo-nafto
30 /2,1-d7-isotiazolin-1,1-dióxido, luego se añade gota a gota una solución

1 de 18,7 g (0,11 moles) de anilida de ácido cloroacético en 30 ml de dime
tilsulfóxido anhidro y se agita durante 2 horas a 120-130°C. Luego se -
vierte en 150 ml de agua, que contienen 11 g de acetato de sodio y se -
filtra con succión. El residuo del filtro con succión se lava con agua
5 y se le recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 19 g (55,3% de la
teoría) de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-anilida de ácido acético-1,1-
-dióxido de punto de fusión: 238-240°C.

Ejemplo 2.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 8,0
g (0,02 moles) de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-(3-cloroanilida) de
ácido acético-1,1-dióxido (punto de fusión: 214°C) y 3,2 g (0,06 moles)
de metilato de sodio en 75 ml de butanol terciario. Se obtienen 0,5 g -
15 de cristales de punto de fusión 263°C (en cloruro de etileno).

El 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-(3-cloroanili-
da) de ácido acético-1,1-dióxido es preparado análogamente al Ejemplo 1
a partir de (3-cloro-anilida) de ácido cloroacético. Rendimiento: 66 % -
de la teoría. Punto de fusión: 214°C (en acetato de etilo).

20 Ejemplo 3.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de - -
7,60 g (0,02 moles) de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-(3-toluidida) de
ácido acético-1,1-dióxido (punto de fusión 175°C) y 3,2-g de metilato de
25 sodio. Se obtienen 0,52 g de cristales de punto de fusión: 245°C (con --
descomposición) (en cloruro de etileno).

De manera análoga se preparan:

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

30 a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-(2-fluoroanilida) de ácido

- 1 acético-1,1-dióxido;
 b) N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-(3-fluoroanilida) de ácido
 5 acético-1,1-dióxido;
 c) N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(4-fluoroanilida) de ácido
 acético-1,1-dióxido;
 10 d) N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(3-bromoanilida) de ácido
 acético-1,1-dióxido;
 e) 4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-
 15 -1,1-dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-(2-metoxianilida) de ácido
 acético-1,1-dióxido y
 f) 4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-
 -1,1-dióxido.
-
- 20 a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(3-metoxianilida) de ácido
 acético-1,1-dióxido.
- Los compuestos de partida fueron preparados análoga
 menta al Ejemplo 1 a:
- g) 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1-(3-toluidida) de ácido acético-1,1-
 25 -dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido y (3-toluidida) de
 ácido cloroacético; punto de fusión: 175°C.
 h) 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(2-fluoroanilida) de ácido acético-
 -1,1-dióxido
-
- 30 a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido y (2-fluoroanili-

- 1 da) de ácido cloroacético; punto de fusión: 217°C;
- i) 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(3-fluoroanilida) de ácido acético-
-1,1 dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido y (3-fluoroanili-
5 da) de ácido cloroacético. Punto de fusión: 222-224°C;
- j) 3-oxo-nafto [2,1-d] isotiazolin-2-(4-fluoroanilida) de ácido acético-
-1,1-dióxido.
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-1,1-dióxido y (4-fluoroanili-
da) de ácido cloroacético; punto de fusión: 222°C;
- 10 K) 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(3-bromoanilida) de ácido acético-
-1,1-dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido y (3-bromoanili-
da) de ácido cloroacético. Punto de fusión: 218-220°C;
- l) 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(2-metoxianilida) de ácido acético-
15 -1,1-dióxido
-
- a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido y (2-metoxianili-
da) de ácido cloroacético. Punto de fusión : 214-216°C;
- m) 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-(3-metoxianilida) de ácido acético-
-1,1-dióxido
-
- 20 a partir de 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-1,1-dióxido y (3-metoxianili-
da) de ácido cloroacético. Punto de fusión: 153-155°C.

Ejemplo 4.

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

- 25 A una suspensión de 1,94 g (5 milimoles) de 4-hidro-
xi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-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
30 evaporación y mezclada con éter. Los cristales se separan por filtración

1 y se secan en vacío: 1,9 g (93% de la teoría) de punto de fusión: 230°C
(con descomposición).

Ejemplo 5.

5 Sal sódica del 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

10 1,9 g (4,8 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-me-
til-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido son
mezclados con una solución de 0,192 g (4,8 milimoles) de hidróxido de so-
dio 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.

Ejemplo 6.

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

20 0,5 g (1,5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tia-
zolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido son suspendi-
dos en 10 ml de metanol y mezclados con 0,15 g (1,5 milimoles) de ciclo-
hexilamina. La solución resultante es concentrada ampliamente en vacío y
el residuo es triturado con acetona. Los cristales obtenidos son filtra-
dos 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.

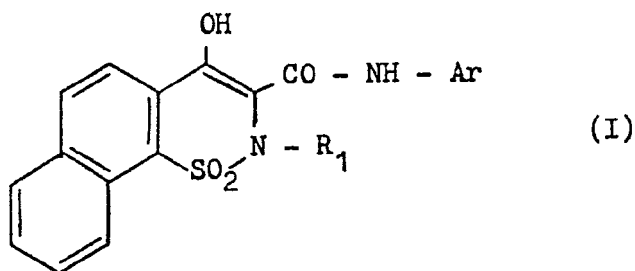
25 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue-
den ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente
en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en
las formas de preparados farmacéuticos usuales: La dosis individual es de
10 a 250 mg, preferiblemente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

30

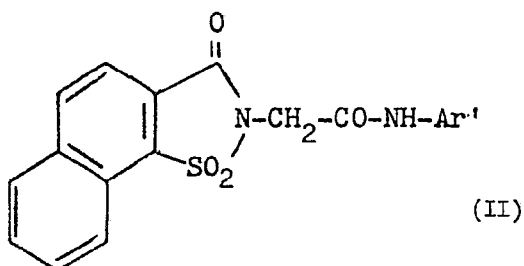
- REIVINDICACIONES -

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:

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



en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno; Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, y de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se someten 3-oxo-nafto[2,1-d] isotiazolin-2-arilamida de ácido acético-1,1-dióxidos de la fórmula general II



1 en la que Ar' es un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluoro
 fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-me-
 toxifenilo, a una transposición catalizada por bases en un disolvente --
 orgánico anhidro a temperaturas entre 30 y 120°C; y, caso de que se de-
 5 see, los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transforman
 a continuación en sus sales mediante bases orgánicas o inorgánicas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I en la que R₁ -
 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, Ar significa un gru-
 10 po 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluo-
 rofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metil-2-piridilo,
 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-clo-
 ro-3-piridazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 4-etil-
 -2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-
 15 -tiazolilo, 5-etil-4-metil-2-tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazoli-
 lo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano [4,3-b]-tiazol-2-ilo, 3-metil-5-isotiazoli-
 lo, 1,3,4-tiadiazolilo ó 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; pero R₁ represen-
 ta también el grupo etilo, pudiendo significar Ar en este caso, aparte
 de los significados antes citados, adicionalmente un grupo fenilo, 2-pi-
 20 ridilo, pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tia-
 zolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo; y sus sales fisiológi-
 camente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque se utilizan alcoholatos de metales alcalinos y alcali-
 25 no-térreos en calidad de bases.

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

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

