

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

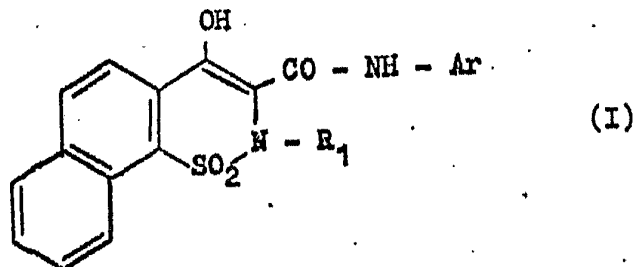
(10) ES	(11) NÚMERO	(12) A 1
	45 1868	
(13) FECHA DE PRESENTACION		
25-9-76		

P.- 63.126
Case 5/642 IV
Div. IV

PATENTE DE INVENCION

(40) PRIORIDADES:		
(41) NUMERO	(42) FECHA	(43) PAIS
P 24 52 996.2 P 25 39 112.2	8-11-74 3-9-75	Rep. Fed. Alemana " " "
(44) FECHA DE PUBLICIDAD	(45) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(46) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD; A61K	Nº 442.074
(47) 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"		
(48) SOLICITANTE (ES)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana.		
(49) INVENTOR (ES)		
Dr. Günter Trummlitz, Dr. Helmut Teufel, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Haarmann y Dr. Günther Engelhardt.		
(50) TITULAR (ES)		
(51) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

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



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgáni-
 11 cas o inorgánicas, a un procedimiento para su preparación
 12 y a medicamentos que contienen estas sustancias.

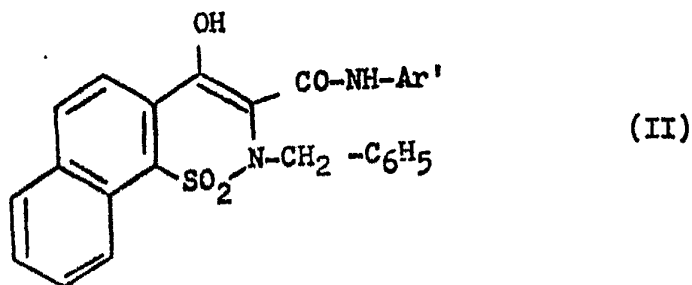
En la fórmula general I antedicha

15 R₁ significa un átomo de hidrógeno, y Ar significa un gru-
 16 po fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo,
 17 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo,
 18 3-metoxifenilo,

20 Los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-car-
 21 boxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I se caracte-
 22 rizan por sobresalientes propiedades antiflogísticas y/o
 23 ejercen un efecto inhibitor extraordinariamente intenso so-
 24 bre la adherencia y la aglomeración de plaquetas sangui-
 25 neas.

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

Compuestos de la fórmula general I, se obtienen
 27 si en un 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-
 28 -carboxamido-1,1-dióxido de la fórmula general II



en la que Ar' significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-metoxifenilo, se separa por hidrogenólisis el radical bencilo.

10 Para la separación por hidrogenólisis del grupo bencilo se utilizan catalizadores de metales nobles, por ejemplo catalizadores de paladio. Se trabaja en disolventes orgánicos inertes, en los cuales los compuestos de la fórmula general II son por lo menos parcialmente solubles,

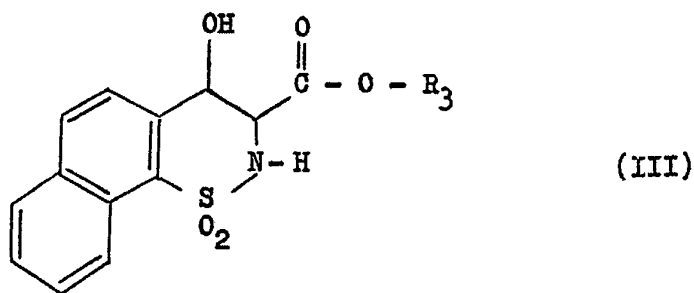
15 por ejemplo en alcoholes, ácidos carboxílicos alifáticos o hidrocarburos halogenados. Se ha acreditado especialmente la utilización de catalizadores de paladio/carbón animal y una presión de hidrógeno de 1 a 5 atmósferas.

20 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, hidróxidos de trialcohilamonio, alcohilaminas.

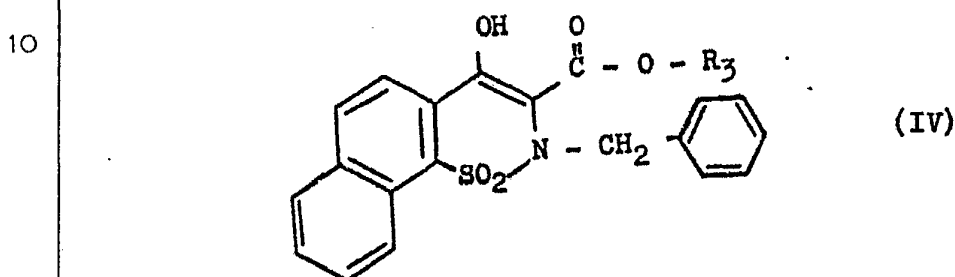
25

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen a partir de los compuestos de la fórmula general III,

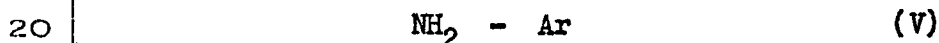
30



5
por reacción con bromuro de bencilo y lejía de sosa en un medio alcohólico o acuoso-alcohólico, resultando un compuesto de la fórmula general IV



15
en la que R_3 tiene los significados arriba definidos, que a continuación se hace reaccionar a temperaturas entre 60 y 200°C con un compuesto de la fórmula general V



25
en la que Ar representa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3- ó 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-metoxifenilo, en un disolvente inerte, tal como benceno.

30
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

1 favorablemente sobre enfermedades reumáticas de cualquier tipo, por ejemplo sobre enfermedades de artritis.

Por ejemplo, la sustancia

5 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

10 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.

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
20 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
25 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,
30 se determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35%

1 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 correspondiente 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 ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

10 Para la evaluación del efecto inhibitor 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 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.

25 El índice terapéutico, como medida de la emplitud terapéutica, 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 efecto antiexsudativo (valor medio entre el ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

30 Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente tabla.

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

Sustancia	Edema con cao-lín 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		Índice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Relación entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅
B	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

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-carboxamido-1,1-dióxido = C

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-butyl-pirazolina) = D

d) Artritis con coadyuvante en ratas.

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)).

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, comenzando con la inyección con *M. butyricum*, una vez por día por una duración de 20 días.

En el día 21 después de haber provocado la artritis se compararon los volúmenes de la pata derecha (reacción 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 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 resultados logrados con este ensayo están recopilados en la siguiente tabla.

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

1 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 espe-
rarse primariamente basándose en los resultados del ensayo
5 del edema de pata.

El compuesto A fue investigado además de ello en
cuanto a su efecto inhibitorio sobre la adherencia y la aglo-
meración de plaquetas sanguíneas de sangre humana, y a este
respecto se le comparó con el

10 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotia-
zin-3-carboxamido-1,1-dióxido (Sudoxicam) = E
conocido de la memoria de publicación alemana DOS 2.208.351.

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

15 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" :

20 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 in-
cubada a 37°C durante 10 minutos. En la mitad de los tubi-
tos se añaden sendas porciones de 2 g de perlas de vidrio
25 (aproximadamente malla 100, Glass-beads for gas-chromato-
graphy de la firma BDH, Poole/Inglaterra). Los tubitos cerra-
dos con un tapón de material plástico son fijados en un dis-
co colocado verticalmente y son hechos girar "extremo sobre
extremo" por una duración de 45 segundos. Después de ello la
30 sangre permanece en reposo en los mismos tubitos durante 1

1 hora a la temperatura ambiente. En este tiempo se efectúa
una sedimentación de los eritrocitos y de las perlas de vi-
2 del plasma sobrenadante se toma una muestra de 0,01 ml
y se diluye con solución de Celloscop 1:8000. Las plaquetas
5 sanguíneas son recontadas en Celloscop. A partir de la dife-
rencia de los números de trombocitos con y sin contacto con
vidrio se calcula el porcentaje de los trombocitos reteni-
dos en el sedimento (que se adhieren a las perlas de vidrio
o se aglomeran).

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

b) Ensayo de Born, aglomeración con colágeno

15 La aglomeración de trombocitos fue medida de acuer-
do con el método de BORN y CROSS (J. Physiol. 170, 397,
[I.9647]) en plasma rico en plaquetas de personas de ensayo
sanas.

20 La disminución de la densidad óptica de suspen-
siones de plaquetas tras haber añadido colágeno es medida
fotométricamente y registrada. A partir del ángulo de incli-
nación de la curva de densidades se obtiene una conclusión
acerca de la velocidad de aglomeración. El punto de la cur-
va, con el cual se presenta la máxima permeabilidad para la
luz, sirve para el cálculo de la densidad óptica. La canti-
25 dad de colágeno es escogida de modo tal que resulta una cur-
va testigo que discurre irreversiblemente.

30 Los índices indicados se refieren a la densidad
óptica y significan la variación porcentual de la permeabi-
lidad para la luz (= % de debilitación de la aglomeración)
bajo la influencia de sustancia en comparación con un tes-

tigo.

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.

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 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	43 %	96 % 95 % 92 % 65 %	207,0	126,2 - 265,0
E (Sustancia comparativa)	10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	3 %	92 % 91 % 33 %	136,0	104,6 - 176,8

Tal como se deduce de la tabla, la sustancia A actúa 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 concentración que es menor en más de una potencia de 10 que en el caso de la sustancia E.

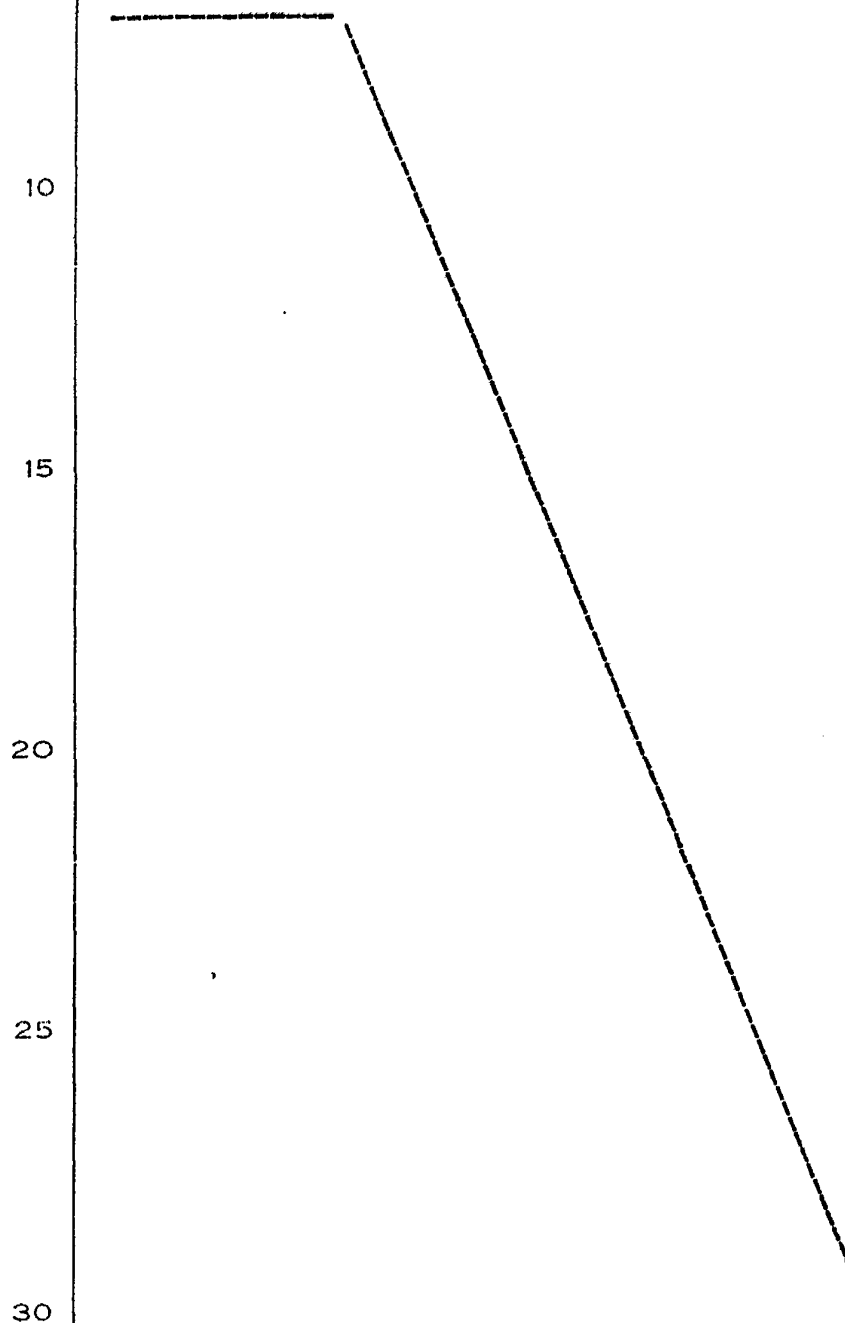
1 La inhibición sobre la adherencia debida a la sus-
 tancia E de solamente 3% en el ensayo de Morris significa
 que la sustancia E es prácticamente inactiva a diferencia
 de la sustancia A. A esto se agrega el hecho de que la sus-
 5 tancia A es menos tóxica que la sustancia E.

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
10	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
15	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- 20 -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
	y	
30	N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-me- til-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido- -1,1-dióxido	= M

1 en comparación con ácido acetilsalicílico = N
en cuanto a su efecto inhibitorio sobre la aglomeración de
las plaquetas sanguíneas (ensayo de Born, aglomeración con
colágeno).

5 La tabla siguiente contiene los resultados deter
minados 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 %
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 comparativa)	$3 \cdot 10^{-5}$	45 %
	10^{-5}	13 %

1 Mientras que la sustancia comparativa N (ácido
acetilsalicílico) alcanza una debilitación de 50% de la aglo-
meración sólo con una concentración de 4×10^{-5} moles/li-
tro, las sustancias H, I, J, L y M producen la debilitación
5 de 50% con una concentración más baja en al menos 2 poten-
cias 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 inven-
to con mayor detalle:

10 Ejemplo 1

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

15 Una solución de 490 mg (1 milimol) de 2-bencil-
-N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-
-carboxamido-1,1-dióxido en 100 ml de una mezcla de disol-
ventes a base de cloroformo y metanol (2:1), es hidroge-
nada en presencia de 500 mg de paladio/carbón animal como
20 catalizador (al 10%) durante 10 horas a una presión de hi-
drógeno de 3 atmósferas. La mezcla de reacción es filtrada
después de ello y el catalizador es bien lavado con cloro-
formo caliente. Los productos filtrados reunidos son con-
centrados y el residuo es purificado por cromatografía en
25 columna (gel de sílice Merck; 0,2 - 0,5 mm) utilizando clo-
roformo/metanol (20:1) en calidad de agente de elución. A
partir del eluato se obtienen 230 mg (57% de la teoría) de
N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-
-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 262°C (con des-
30 composición).

1 El compuesto de partida se obtiene del siguiente modo:

a) 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido

5 En una mezcla de 33 ml de agua y 120 ml de etanol se incorporan 10,7 g (0,035 moles) de 4-hidroxi-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 15,0 g (0,0875 moles) de bromuro de bencilo recientemente destilado y luego se incorporan gota a gota 10 38,5 ml de lejía de sosa 1 N. Después de agitar durante 24 horas a la temperatura ambiente se filtran con succión los cristales resultantes, se lavan con agua y se secan. La re 15 cristalización en cloruro de etileno/éter de petróleo proporciona 11,9 g (86% de la teoría) de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido; punto de fusión: 154-156°C.

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

20 500 mg (1,3 milimoles) de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido son calentados a reflujo durante 24 horas en 200 ml de xileno anhidro con 243 mg (1,9 milimo 25 les) de 3-cloroanilina recientemente destilada en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4⁰Å. Después de ello la solución todavía caliente es concentrada a 30 ml. Al reposar durante la noche se separa por cristalización el producto deseado, que es separado por filtración, lavado 30 con éter de petróleo y secado: se obtienen 540 mg (87% de

1 la teoría) de 2-bencil-N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto
/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fu-
sión: 217-219°C (con descomposición).

5 Ejemplo 2

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

10 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
2-bencil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-
-carboxamido-1,1-dióxido. Punto de fusión: 262-263°C.

Análogamente al Ejemplo 1 se prepararon además
de ello:

15 a) N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-
-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-2H-nafto
/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido;

20 b) N-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-
-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-N-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto
/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

25 c) N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-
-3-carboxamido-1,1-dióxido.

a partir de 2-bencil-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto
/2,1-e7-1,2-3-carboxamido-1,1-dióxido.

30 d) N-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-
-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-N-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto

1 2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

e) 4-hidroxi-N-(3-tolil)-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

5 a partir de 2-bencil-4-hidroxi-N-(3-tolil)-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

f) 4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

10 a partir de 2-bencil-4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido y

g) 4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

15 a partir de 2-bencil-4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Los compuestos de partida se obtienen análogamente al Ejemplo 1 b:

h) 2-bencil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

20 a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y anilina;

i) 2-bencil-N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

25 a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-bromoanilina.

30 j) 2-bencil-N-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

1 a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-
-fluoroanilina.

5 k) 2-bencil-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-
-fluoroanilina.

10 l) 2-bencil-N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-
-fluoroanilina.

15 m) 2-bencil-4-hidroxi-N-(3-tolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tia-
zin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y meta-
-toluidina.

20 n) 2-bencil-4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-
-metoxianilina.

25 o) 2-bencil-4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2H-nafto[2,1-e]-
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-
-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-me

1 toxianilina.

Ejemplo 3

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

10 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 tem-
peratura 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 teo-
15 ría) de punto de fusión: 230°C (con descomposición).

Ejemplo 4

20 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

25 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 mez-
cla de reacción es agitada a 30°C durante 3 horas, es con-
centrada y mezclada con éter. Se separan los cristales por
filtración y se secan en vacío: 2,0 g (99,7% de la teoría).
30 Punto de fusión: descomposición a 218-220°C.

Ejemplo 5

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

0,5 g (1,5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-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.

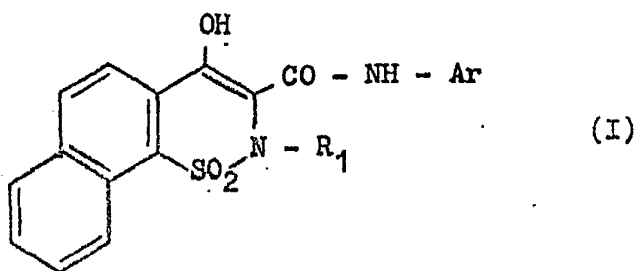
Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 10 a 250 mg, preferiblemente de 25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

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se

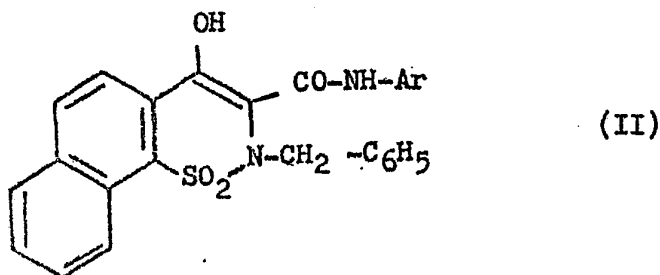
1 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 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



15 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 separan los grupos bencilo por hidrogenólisis mediante catalizadores de metales nobles utilizando un disolvente orgánico inerte, a partir de 2-bencil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general II

20



1 en la que Ar significa el grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-
-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo,
3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-metoxifenilo; y, caso de que
se desee, los compuestos de la fórmula general I así ob-
5 tenidos se transforman a continuación en sus sales median-
te bases orgánicas o inorgánicas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque se preparan compuestos de la fórmula ge-
neral I en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o el
10 grupo metilo, y Ar significa el grupo fenilo, 2-piridilo,
2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dime-
til-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo,
así como sus sales fisiológicamente compatibles con bases
inorgánicas u orgánicas.

15 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,
20 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metil-2-piridilo, 6-me-
til-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridi-
lo, 6-cloro-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-tiazolilo, 5-etil-4-
25 -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 5-metil-1,3,4-tiadiaz-
zol-2-ilo; pero R₁ representa también el grupo etilo, pu-
diendo significar Ar en este caso, aparte de los signifi-
30 cados antes citados, adicionalmente un grupo fenilo, 2-pi

1 rídilo, pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-
-dimetil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazo
lilo; y sus sales fisiológicamente compatibles con bases
inorgánicas u orgánicas.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la separación del radical bencilo se
produce con ayuda de paladio sobre carbón animal utilizando
hidrógeno a una presión de 1 a 5 atmósferas.

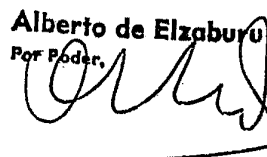
10 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-
-dióxidos.

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

15 Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25. SET. 1976

P.A.

20 Alberto de Elizaburu
Por Poder.


25

30
EBL. -