

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los artículos 17 y 18 de la Ley
de 1973, de 27 de Septiembre, según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

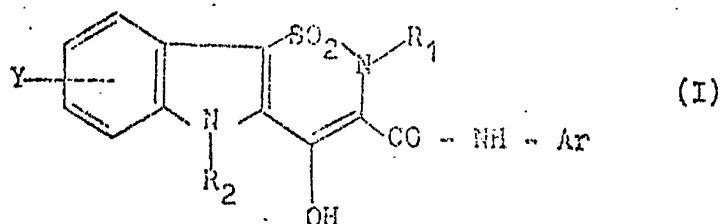
19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	1469113	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		25. ABR. 1978	

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
P 27 04 485.5	3-2-77	R.F.A.
24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 401/04 // A61K 31/435	466.555
27 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2,5-DIHI-DRO-1,2-TIAZINO /5,6-b-7INDOL-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS"		
28 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/705 IV (Verf.5)- DIV)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana.		
29 INVENTOR (ES) Dr. Günter Trummlitz, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Haarmann y Dr. Günther Engelhardt.		
30 TITULAR (ES)		
31 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.695)		

1 La invención se refiere a nuevos 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I,



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas, a un procedimiento para su preparación, y a medicamentos que contienen estas sustancias.

En la fórmula general I anterior:

R₁ significa un grupo metilo o etilo;

15 R₂ significa un grupo metilo o etilo,

Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metoxi, metilo, etilo o trifluorometilo, y

Ar un radical 2-tiazolilo, el cual puede estar sustituido

20 con uno o dos grupos metilo o etilo, un radical 5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo o 2-benzotiazolilo, un radical 3-isotiazolilo,

que puede estar sustituido con un grupo metilo, un radical 2-piridilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo

o hidroxilo, un radical 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidinilo

25 o pirazinilo, un radical 2-bencimidazolilo, un radical

2-oxazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo,

un radical 2-benzoxazolilo o un radical fenilo, el cual

puede estar sustituido, eventualmente, con un átomo de flúor

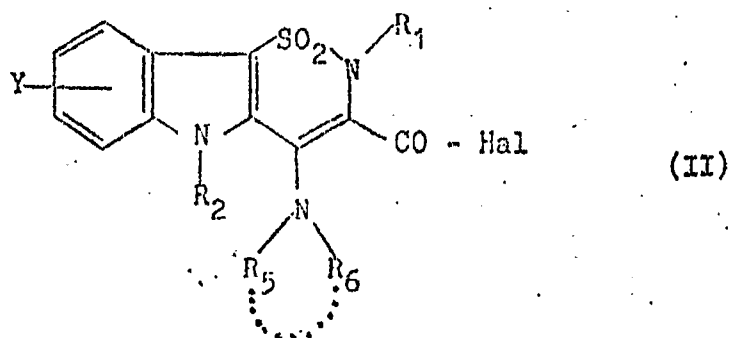
cloro o bromo, o con un grupo metilo, etilo, trifluorometilo

30 lo o metoxi.

1 Los 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxa-
 mido-1,1-dióxidos de la fórmula general I poseen propieda-
 des antiflogísticas y/o ejercen un intenso efecto inhibidor
 sobre la aglomeración de las plaquetas de la sangre.

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden obte-
 nerse por el modo de procedimiento siguiente:

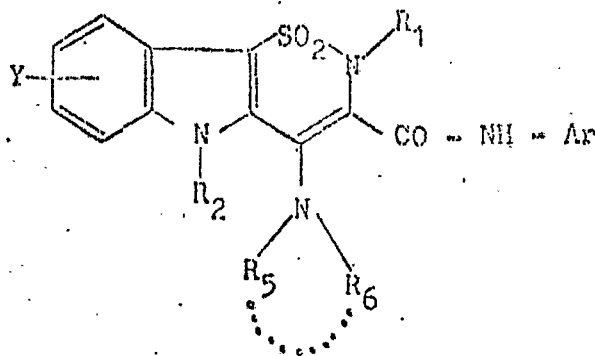
Los compuestos de la fórmula general I se obtie-
 nen haciendo reaccionar cloruros de ácidos enamincarboxí-
 licos de la fórmula general,



en la que R_1 , R_2 e Y tienen los significados definidos arri-
 ba, y en la que Hal significa un átomo de halógeno y R_5 y
 R_6 significan radicales alcoholo con 1 a 3 átomos de car-
 bono o, junto con el átomo de nitrógeno que se encuentra
 20 entre ellos, significan un grupo piperidino, pirrolidino,
 morfolino o N-metilpiperazino, con una amina aromática de
 la fórmula general III,



25 en la que Ar se define como al principio, y, seguidamente,
 la enamincarboxamida formada, de la fórmula general,



(IIa)

se transforma, por hidrólisis ácida, en el producto final deseado.

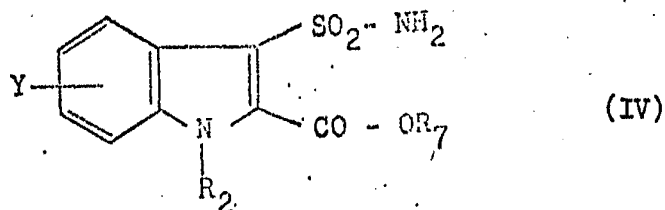
La reacción de los cloruros de ácidos enamincarbóxicos de la fórmula general II, con las aminas de la fórmula general III, se efectúa en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo en hidrocarburos aromáticos o éteres, a temperaturas comprendidas entre -40°C y $+80^{\circ}\text{C}$, y puede realizarse en presencia de una base orgánica terciaria, tal como por ejemplo trietilamina.

Para la hidrólisis subsiguiente, se calienta una enamincarboxamida de la fórmula general IIa, con soluciones acuosas o alcohólicas-acuosas de ácidos fuertes o de una fuerza intermedia, por ejemplo, hidrácidos halogenados, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, o con soluciones de ácidos fuertes o de fuerza intermedia. Se prefieren hidrácidos halogenados, ácido acético glacial o mezclas de ácido acético y agua.

Los compuestos de la fórmula general I, pueden, en caso deseado, según métodos en sí conocidos, transformarse en sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas. Como bases entran en consideración, por ejemplo: alcoholatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-térreos, hi

1 dróxidos de trialcoholamino, alcoholaminas.

Los compuestos de partida de la fórmula general II, se obtienen, por ejemplo, partiendo de los ésteres alcohólicos de ácidos 3-sulfamoil-indol-2-carboxílicos de la fórmula general,

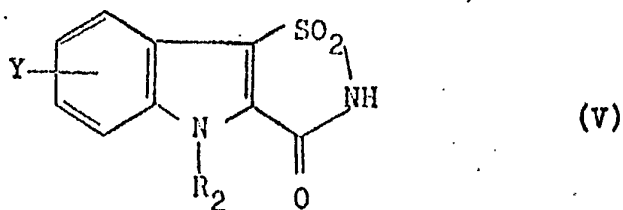


10

en la que R_2 e Y tienen los significados definidos arriba, y en la que R_7 significa un radical alcoholo, tales como metilo o etilo.

15

Los ésteres de la fórmula general IV se hacen reaccionar con una solución alcohólica de alcoholato de metal alcalino y se obtienen 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxidos, de la fórmula general,



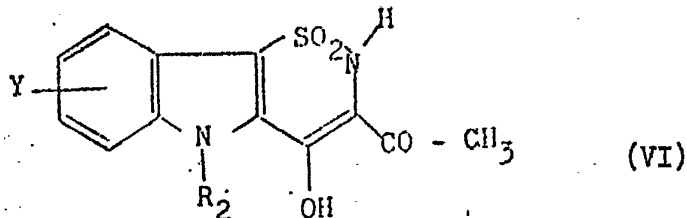
20

25

en la que R_2 e Y tienen los significados definidos al principio, en forma de sus sales de metales alcalinos. A partir de las sales de metales alcalinos de los 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxidos de la fórmula general V, por reacción de una halógeno acetona, tal como por ejemplo cloroacetona, en sulfóxido de dimetilo y a una temperatura de 100 a 150°C, para formar 2-acetonil-2-H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-dióxidos. Seguidamente, éstos se so-

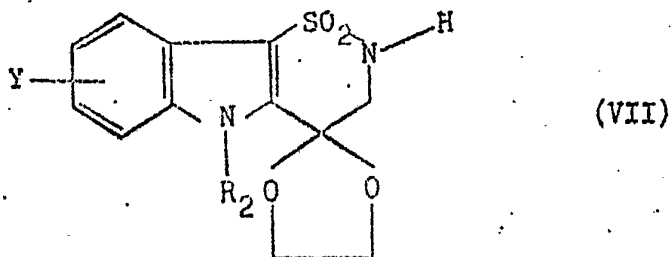
30

1 meten a una reacción de transposición catalizada por bases,
 en presencia de 2 a 3 equivalentes de alcoholato de metal
 alcalino. Se obtienen así los 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidro-
 xi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxidos de la fórmula gene-
 5 ral,



10 en la que R₂ e Y tienen los significados definidos al prin-
 cipio.

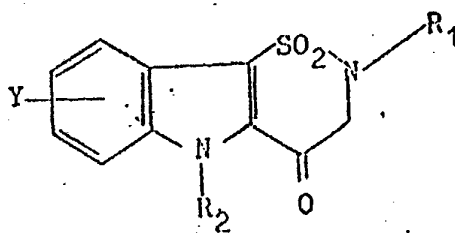
Los derivados acetilados de la fórmula general VI
 se tratan en presencia de ácidos, y en condiciones anhidras,
 15 con etilenglicol, y proporcionan los cetales de la fórmula
 general,



20 en la que R₂ e Y tienen los significados definidos al prin-
 cipio. Se hierve, por ejemplo, 3-acetil-2,5-dihidro-4-hidro-
 25 xi-5-metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxido con etilen-
 glicol, en benceno como disolvente, y en presencia de ácido
 para-toluenosulfónico como catalizador, durante 5 días a
 reflujo, y se obtiene así el etilencetal de 2,5-dihidro-5-
 -metil-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido.

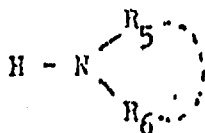
30 Seguidamente, los cetales de la fórmula general

VII se alcoholan con yoduro de metilo, para el caso de que deban obtenerse compuestos de la fórmula general II, en la que R_1 significa un grupo metilo, y con yoduro de etilo, para el caso de que deban obtenerse compuestos de la fórmula general II, en la que R_1 significa un grupo etilo, en un disolvente alcohólico o alcohólico-acuoso, empleando un equivalente de hidróxido de metal alcalino y, seguidamente, por tratamiento con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico alcohólico-acuoso, se transforman en 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxidos de la fórmula general,



(VIII)

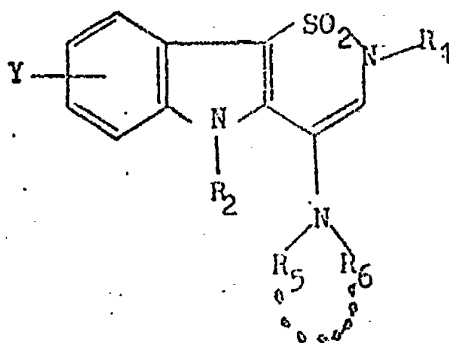
se hace reaccionar un 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-4(3H)-ona-1,1-dióxido de la fórmula general VIII con una amina alifática secundaria de la fórmula general,



(IX)

en la que R_5 y R_6 son como se han definido arriba, en un disolvente inerte, orgánico, tal como, por ejemplo, benceno o tolueno y, preferentemente, en presencia de un catalizador ácido, como ácido para-toluenosulfónico, y los compuestos formados, en tal caso de la fórmula general,

1



(X)

5

10

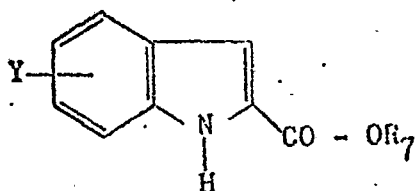
en la que R_1 , R_2 , R_5 , R_6 e Y son como se han definido arriba, se tratan seguidamente con fosgeno, preferentemente en presencia de una base orgánica terciaria, tal como por ejemplo trietilamina, en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, a temperaturas entre -50 y $+50^\circ\text{C}$. El cloruro de ácido enamincarboxílico así formado, de la fórmula general II, se utiliza de modo ulterior, preferentemente de modo directo, sin aislar.

15

Los compuestos de la fórmula general IV, en la que R_2 y R_7 significan un grupo metilo e Y un átomo de hidrógeno, pueden prepararse según J. Szmuszkovicz [*J. Org. Chem.* **29**, 178 (1964)]. De manera análoga se obtienen los compuestos restantes de la fórmula general IV, partiendo de los ésteres metílicos o ésteres etílicos de ácidos indol-2-carboxílicos, conocidos por la bibliografía, de la fórmula general,

20

25



(XI)

en la que R_7 e Y tienen los significados definidos arriba, mediante alcoholación en N con un halogenuro de metilo o

30

070478

1 de etilo, en un disolvente aprótico polar, como hexametil-tria
mida de ácido fosfórico, empleando un equivalente de hidru-
ro de metal alcalino, reacción subsiguiente con cloruro de
tionilo, y aminólisis en una mezcla de éter y amoníaco lí-
5 quido y subsiguiente oxidación con permanganato potásico
en acetona acuosa. Como productos secundarios se forman,
en esta oxidación, 2H-isotiazolo[4,5-b]indol-3(4H)-ona-1,1-
-dióxidos de la fórmula general V, que de manera análoga
a la de los ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula
10 general IV, se pueden transformar en los ésteres de ácido
3,4-dihidro-3-oxo-2H-isotiazolo[4,5-b]indol-2-acético-1,1-
-dióxidos, por tratamiento con solución alcohólica de al-
coholato de metal alcalino y subsiguiente calentamiento con
ésteres de ácidos halogenoacéticos.

15 Como se ha mencionado al principio, los 2,5-dihí-
dro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de
la fórmula general I y sus sales no tóxicas y fisiológica-
mente compatibles, con bases inorgánicas y orgánicas, po-
seen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen actividad
20 antiflogística y/o inhiben la aglomeración de las plaquetas
de la sangre. Los compuestos son adecuados, por lo tanto,
para el tratamiento de enfermedades reumáticas y como anti-
trombóticos.

25 Las propiedades farmacológicas de las sustancias
de la fórmula general I se determinaron con ayuda de ensa-
yos farmacológicos normalizados.

Por ejemplo, las sustancias
2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-
-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido = A
30 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tia-

- 1 zolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-
-dióxido = B
- 2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-
-4-hidroxi-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-
5 -1,1-dióxido = C
- 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(6-metil-2-piri-
dil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dió-
xido = D
- 8-cloro-2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tia-
10 zolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-
-dióxido = E
- 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-8-metoxi-N-(2-pi-
ridil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-
-dióxido = F
- 15 en comparación con ácido acetilsalicílico = G
- se investigaron en cuanto a su efecto inhibitor frente a la
aglomeración de las plaquetas de la sangre inducida por co-
lágено, y se comprobaron además, algunos de estos compues-
tos en cuanto a su toxicidad aguda.
- 20 a) Ensayo de BORN, aglomeración inducida por colágeno.

La aglomeración de trombocitos se determinó según
el método de BORN y CROSS (J. Physiol. 170, 397 [1964]) en
plasma rico en plaquetas, de individuos de ensayo sanos. La
disminución de la densidad óptica de suspensiones de plaque-
25 tas después de adición de colágeno, se mide fotométricamen-
te y se registra. La velocidad de aglomeración se deduce
del ángulo de inclinación de la curva de densidades. El
punto de la curva en el que se presenta la mayor transpa-
rencia, sirve para calcular la "densidad óptica". La canti-
30 dad de colágeno se escoge de tal modo que resulte una curva

1 de control que transcurra de manera irreversible.

Las cifras indicadas se refieren a la "densidad óptica" y significan la variación porcentual de la transparencia o permeabilidad a la luz (= % de la disminución de la aglomeración) bajo influencia de la sustancia, en comparación con el testigo.

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

10 La siguiente tabla (1) contiene los resultados determinados según este ensayo.

Tabla 1

Sustancia	Concentración (Moles/litro)	Ensayo BORN (= % de la disminución de la aglomeración)	
15	A	2×10^{-5}	96 %
		2×10^{-6}	81 %
20	B	2×10^{-5}	100 %
		2×10^{-6}	97 %
		2×10^{-7}	42 %
25	C	2×10^{-5}	89 %
		2×10^{-6}	82 %
30	D	5×10^{-5}	86 %
		5×10^{-6}	60 %
30	E	1×10^{-4}	100 %
		1×10^{-5}	86 %
		1×10^{-6}	27 %

1

Tabla 1 (continuación)

Sustancia	Concentración (Moles/litro)	Ensayo BORN (= % de la disminución de la aglomeración)	
5	F	1 x 10 ⁻⁴	85 %
		1 x 10 ⁻⁵	43 %
10	G	3 x 10 ⁻⁵	45 %
	(Sustancia de compara- ción)	1 x 10 ⁻⁵	13 %

15

b) Determinación de la toxicidad aguda.

La toxicidad aguda se determinó después de administración por vía oral a ratones machos y hembras. Las sustancias se administraron en forma de suspensión en tilsosa.

En la siguiente tabla (2) se indican los animales que murieron en el espacio de 1, 7 y 14 días, después de las dosis indicadas:

20

Tabla 2

Sustancia	Dosis (mg/kg)	Número de animales	Animales fallecidos en el tiempo de observación		
			1 día	7 días	14 días
A	1 000	10	0	0	0
B	1 000	10	0	0	0
D	1 000	10	0	0	0
E	1 000	10	0	0	0

25

Los resultados de la tabla 1 muestran que la sustancia de comparación G (ácido acetilsalicílico) alcanza una disminución del 50% de la aglomeración sólo al llegarse

30

070478

1 a una concentración de aproximadamente 4×10^{-5} moles/litro,
mientras que las sustancias A, B, C, D y E producen, por el
contrario, una disminución del 50% para una concentración
inferior en como mínimo 1 potencia de diez o 2 potencias de
5 diez. La sustancia B, por ejemplo, produce una disminución
del 50% de la aglomeración para una concentración de apro-
ximadamente 3×10^{-7} moles/litro.

A esto se agrega, como se desprende de la tabla 2,
que las sustancias A, B, D y E no condujeron a la muerte
10 de los animales, ni siquiera con dosificaciones altas. Las
sustancias poseen, por lo tanto, una amplitud o un espectro
terapéuticos muy favorables.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más
detalle la invención:

15 Ejemplo 1

2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tiazino/5,6-
-b7indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

A una solución de cloruro de ácido 2,5-dihidro-2,5-
-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-1,2-tiazino/5,6-b7indol-3-car-
20 boxílico-1,1-dióxido en tetrahidrofurano, que se obtiene por
reacción de 0,32 g (1 milimol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-
-4-(1-pirrolidinil)-1,2-tiazino/5,6-b7indol-1,1-dióxido con
0,125 g (1,25 milimoles) de fosgeno y 0,125 g (1,25 milimo-
les) de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro,
25 se añadió, gota a gota, a -40°C , una solución de 0,19 g (2
milimoles) de anilina en 5 ml de tetrahidrofurano seco. La
mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura am-
biente en el espacio de 6 horas, y seguidamente se agitó
durante 24 horas. Después de ello, se mezcló con hielo/agua
y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase or-

1 gánica se lavó, después, dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El residuo, el 2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-fenil-4-(1-pirrolidinil)-1,2-tiazino-5,6-bindol-3-carboxamido-1,1-dióxido bruto, se disolvió

5 en 6 ml de acetato de etilo y se mezcló con 2 ml de un ácido clorhídrico 2 N. Se calentó durante 15 minutos a 100°C y, después del enfriamiento, se añadieron 50 ml de hielo/agua. Se separó por filtración del producto, se secó y se recristalizó en xileno: 185 mg (48% de la teoría) de 2,5-dihidro-

10 -2,5-dimetil-4-hidroxi-N-fenil-1,2-tiazino/5,6-bindol-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 269 a 270°C (con descomposición).



Calculado : C 59,92 H 4,47 N 10,96 S 8,36

15 Encontrado : 59,80 4,52 10,90 8,49

La síntesis del compuesto de partida se efectuó de la manera siguiente:

a) 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-1,2-tiazino-5,6-bindol-1,1-dióxido.

20 2,64 g (10 milimoles) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-1,2-tiazino/5,6-bindol-4(3H)-ona-1,1-dióxido se calentaron, en el separador de agua, durante 96 horas, con 1,0 g (14 milimoles) de pirrolidina recientemente destilada y 0,1 g de ácido para-toluenosulfónico en 200 ml de benceno. En

25 cada caso al cabo de 24 horas, se añadieron las mismas cantidades de pirrolidina y ácido para-toluenosulfónico. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con éter y se lavó a neutralidad. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por recristalización en etanol: 1,4 g (44% de la

30 teoría) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-1,2-

070478

1 -tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxido;
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 8,00 (m, 1) y 7,4 (m, 3; H aromático);
 6,05 (s, 1, 3-H); 4,10 (s, 3, 5-CH₃); 3,27 (s, 2-CH₃); 2,93
 (m, 4, N-(CH₂)₂); 1,95 (m, 4 -(CH₂)₂).

5 C₁₆H₁₉N₃O₂S (317,42)
 Calculado : C 60,54 H 6,03 N 13,24 S 10,10
 Encontrado : 60,50 6,18 13,31 10,17

b) Cloruro de ácido 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-(1-pirrolidini-
nil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido.

10 A una solución enfriada a -40°C, de 0,125 g (1,25
 milimoles) de fosgeno (se utilizaron 0,65 ml de una solu-
 ción al 20% en tolueno) en 2 ml de tetrahidrofurano anhi-
 dro, se añadió una solución, igualmente enfriada a -40°C,
 de 0,32 g (1 milimol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-(1-pirro-
 15 lidinil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-1,1-dióxido y 0,125 g (1,25
 moles) de trietilamina en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro.
 Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura
 ambiente en el espacio de una hora y, seguidamente, se dejó
 en reposo durante otras 2 horas a la temperatura ambiente.
 20 El cloruro de ácido enamincarboxílico, así obtenido en for-
 ma de una solución en tetrahidrofurano, se empleó directa-
 mente para las reacciones ulteriores.

Ejemplo 2

25 Se prepararon los siguientes compuestos análoga-
 mente a como en el Ejemplo 1, a partir de cloruro de áci-
 do 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-1,2-tiazino-
 [5,6-b]indol-3-carboxílico-1,1-dióxido y 2-aminotiazol, 2-
 -amino-4-metil-tiazol, 2-amino-4,5-dimetil-tiazol, 2-amino-
 -piridina o 2-amino-6-metilpiridina:

30

- 1 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 40% de la teoría, punto de fusión: 260 a 261 °C (con descomposición);
- 5 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 36% de la teoría, punto de fusión: 270 °C (con descomposición);
- 10 2,5-dihidro-2,5-dimetil-N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 33% de la teoría, punto de fusión: 265°C (con descomposición);
- 15 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-piridil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 38% de la teoría, punto de fusión: 232 a 233 °C (con descomposición);
- 20 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(6-metil-2-piridil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido; rendimiento: 28% de la teoría, punto de fusión: 229°C (con descomposición).

Ejemplo 3

Sal sódica de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

- 25 A una suspensión de 0,39 g (1 milimol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxido en 50 ml de metanol, se añadieron 0,064 mg (1 milimol) de metilato sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente y, después de ello se concentró ampliamente y se trató con isopropanol/éter. Los cristales se separaron por
- 30

070478

1 filtración y se obtuvieron 0,31 g (75% de la teoría) de la sal sódica; punto de fusión: 265°C (con descomposición).

Ejemplo 4

5 Sal de ciclohexilamina de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido.

10 A una suspensión de 0,4 g (1 milimol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetil-4-hidroxi-N-(4-metil-2-tiazolil)-1,2-tiazino/5,6-b/indol-3-carboxamido-1,1-dióxido en 50 ml de metanol, se añadieron 0,1 g (1 milimol) de ciclohexilamina. La solución se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente y, después de ello se concentró ampliamente en vacío. El residuo se trató con acetona/éter, se filtró con succión y se lavó con éter: 0,36 g (72% de la teoría) de sal de ciclohexilamina; punto de fusión: 178°C (con descomposición).

15

$C_{23}H_{29}N_5O_4S_2$ (503,66)

Calculado :	C 54,85	H 5,80	N 13,91	S 12,73
Encontrado :	54,60	6,02	13,82	12,91

20

25

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar, 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 ascendía a 10-250 mg, preferentemente 25-100 mg, y la dosis diaria a 25-500 mg, preferentemente, a 50-250 mg.

1

REIVINDICACIONES

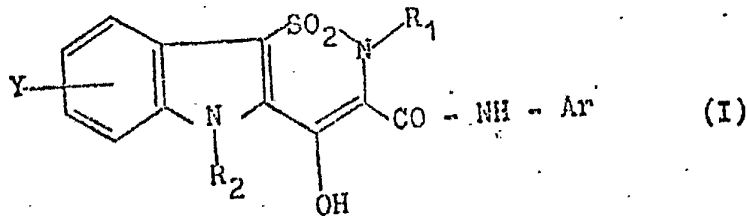
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I,

15



20

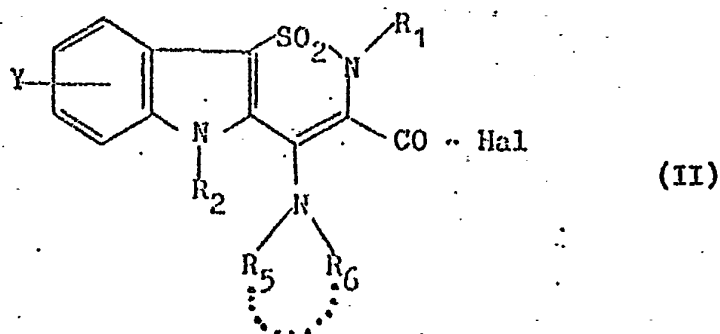
en la que R_1 significa un grupo metilo o etilo, R_2 significa un grupo metilo o etilo, Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metoxi, metilo, etilo o trifluorometilo, y Ar significa un grupo 2-tiazolilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo o etilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-ilo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo o un grupo 2-benzotiazolilo, un grupo 3-isotiazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo, un grupo 2-piridilo, que puede estar sustituido eventualmente con un grupo metilo o hidroxilo, un grupo 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidinilo o pirazinilo, un grupo 2-bencimidazolilo o 2-oxazolilo, que puede estar sustituido con un grupo metilo, un grupo

25

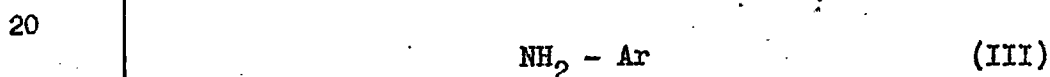
30

070478

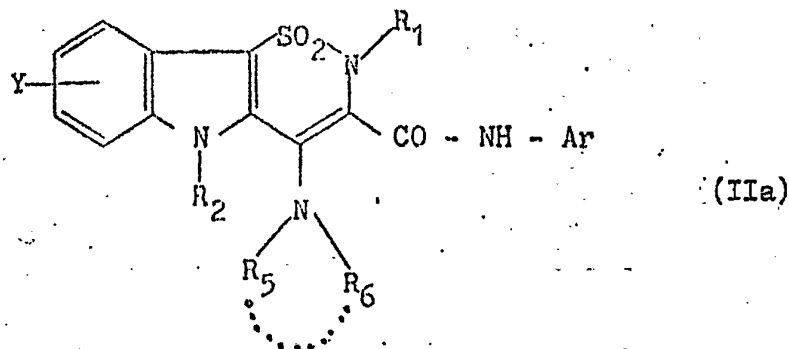
1 benzoxazolilo o un grupo fenilo, que puede estar sustituido
eventualmente con un átomo de flúor, cloro, o bromo o con
un grupo metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi, y de sus
sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado por-
5 que se hacen reaccionar cloruros de ácidos enamincarboxili-
cos de la fórmula general,



en la que R_2 e Y se definen como se ha indicado arriba, Hal
significa un átomo de halógeno, R_1 significa el grupo me-
15 tilo o etilo, R_5 y R_6 significan radicales alcohilo con 1 a
3 átomos de carbono o, junto con el átomo de nitrógeno que
se encuentra entre ellos, un grupo piperidino, pirrolidino,
morfolino o N-metilpiperazino, con aminas aromáticas de la
fórmula general,



en la que Ar se define como al principio, en disolventes
orgánicos inertes, a temperaturas comprendidas entre -40 y
 $+ 80^\circ\text{C}$, para formar enamincarboxamidas de la fórmula gene-
25 ral,



1 y, seguidamente, estas enamincarboxamidas se hidrolizan,
mediante ácidos, para formar los compuestos de la fórmula
general I y, en caso de que se desee, los compuestos de la
fórmula general I así obtenidos se transforman seguidamen-
5 te en sus sales, mediante bases inorgánicas u orgánicas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la reacción para formar enamincarbo-
xamidas de la fórmula general IIa, se efectúa en hidrocar-
buros aromáticos o éteres, eventualmente también en presen-
10 cia de bases orgánicas terciarias.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la hidrólisis de las enamincarboxami-
das de la fórmula general IIa, se efectúa por la acción de
soluciones acuosas o alcohólico-acuosas de ácidos fuertes
15 orgánicos o inorgánicos.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
2,5-dihidro-1,2-tiazino[5,6-b]indol-3-carboxamido-1,1-dióx-
idos.

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

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

Madrid 25. ABR. 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

25

30

070478

VAL