



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

**UIBM**

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101982900000634</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>24/11/1982</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>24/05/1984</b>

**Titolo**

NUOVI DERIVATI DEL 4-IDROSSI-3-[N-(2-PIRIDIL)CARBOSSAMIDE] -2-METIL-2H-1,2-BENZOTIAZINA-1,1-DIOSSIDO

BUGNION S.p.A.

~~STAMPATO~~D E S C R I Z I O N E

annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE

dal titolo:

"DERIVATI DEL 4-IDROSSI-3-[N-(2-PIRIDIL)CARBOSAMIDE]-2-METIL-2H-1,2-BENZOTIAZINA-1,1-DIOSSIDO"

Richiedente: MAGIS FARMACEUTICI S.r.l., Società di

nazionalità italiana, con sede a BRESCIA

Mandatario : BUGNION S.p.A. - Via C. Farini, 81 - MILANO

Depositata il **24 NOV. 1982** al No. **24392A/82**

- ° -

R I A S S U N T O

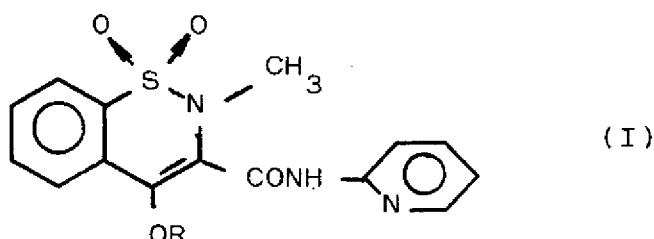
Nuovi derivati del 4-idrossi-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido, ottenuti per esterificazione del 4-idrossi, ed i loro sali farmaceuticamente accettabili, grazie alla loro attività analgesica, antiinfiammatoria, antipiretica, antiartritica ed antiaggregante piastrinica, associata a biodisponibilità, emivita e solubilità superiori rispetto al composto di partenza, sono particolarmente utili quali principi attivi di composizioni farmaceutiche.

D E S C R I Z I O N E

Formano oggetto della presente invenzione nuovi derivati del 4-idrossi-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido, da qui in poi

denominato per brevità piroxicam, il procedimento per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Più particolarmente, formano oggetto della presente invenzione i nuovi composti caratterizzati dal fatto che sono i composti aventi formula (I)

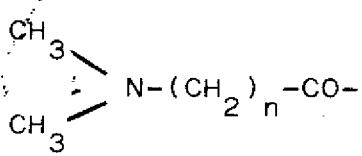
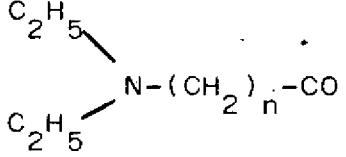
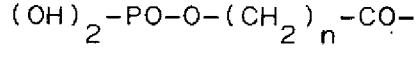
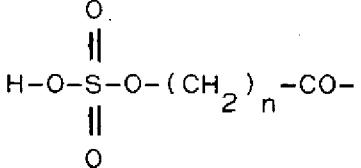
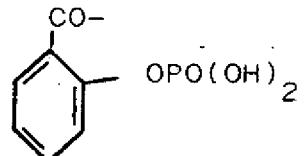


in cui R rappresenta un gruppo dimetilaminoacetile, dimetilamino-n-propionile, dimetilamino-n-butirrile, dietilaminoacetile, dietilamino-n-propionile, dietilamino-n-butirrile, fosfonoossiacetile, fosfono- $\gamma$ -ossi-n-propionile, fosfono- $\gamma$ -ossi-n-butirrile, 2-(fosfonoossi)benzoile o 2-(sulfoossi)benzoile, ed i loro sali farmaceuticamente accettabili.

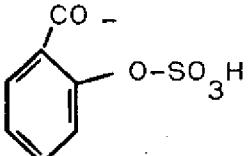
La tabella riassuntiva seguente riporta per ogni significato di R la corrispondente formula di struttura nonchè la sigla per semplicità assegnata al corrispondente composto avente formula (I).

---

Tabella riassuntiva

Formula di struttura del gruppo rappresentato da R	Gruppo rappresentato da R	Sigla assegnata al corrispondente composto di formula (I)
	n=1 dimetilaminoacetile n=2 dimetilamino-n-propionile n=3 dimetilamino-n-butirrile	PrS/0001 PrS/0002 PrS/0003
	n=1 dietilaminoacetile n=2 dietilamino-n-propionile n=3 dietilamino-n-butirrile	PrS/0004 PrS/0005 PrS/0006
	n=1 fosfonoossiace tile n=2 fosfono-β-ossi-n-propionile n=3 fosfono-γ-ossi-n-butirrile	PrS/0007 PrS/0008 PrS/0009
	n=1 sulfoossiacetile n=2 sulfo-β-ossi-n-propionile n=3 sulfo-γ-ossi-n-butirrile	PrS/0010 PrS/0011 PrS/0012
	2-(fosfonoossi)benzoile	PrS/0013

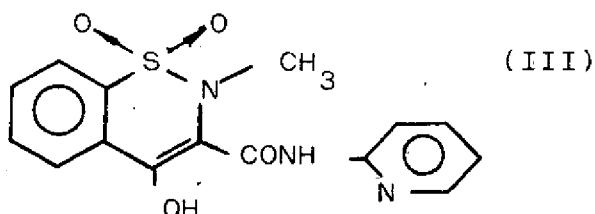
(segue Tabella riassuntiva)

	2-(sulfooxo) benzoile	PrS/0014
---	--------------------------	----------

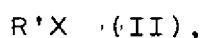
Sono sali farmaceuticamente accettabili i sali che i composti aventi formula (I), in cui R contiene un azoto amminico, formano con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili, quali ad esempio l'acido cloridrico, bromidrico, iodidrico, solforico, fosforico, acetico, citrico, succinico, maleico, benzoico, tartarico, ascorbico, malico, fumarico, mandelico e lattobionico; ancora, sono sali farmaceuticamente accettabili i sali che i composti aventi formula (I), in cui R contiene un gruppo acido, formano con cationi farmaceuticamente accettabili quali ad esempio i cationi di sodio, potassio, calcio, magnesio, alluminio ed ammonio, i cationi di basi organiche non tossiche, quali le trialchilamine, la procaina, la dibenzilamina, la betaina, la colina, la carnitina, la N,N-dibenziletidiamina, la glucamina, la N-metilglucamina, la esametilentetramina ed i cationi di aminoacidi quali l'arginina, la lisina, l'ornitina e la prolina ed i cationi di aminoalcoli quale il 2-amino-1-butanolo.

I nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione posseggono attività antiinfiammatoria, antiarritica, analgesica, antipiretica ed antiaggregante piastrinica; formano pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione le composizioni farmaceutiche caratterizzate dal fatto che contengono come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti aventi formula (I), o loro sali farmaceuticamente accettabili, tal quali o in unione con altri principi attivi compatibili e/o con diluenti, veicolanti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

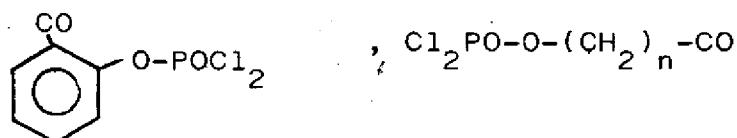
Forma infine oggetto della presente invenzione il procedimento di preparazione dei composti aventi formula (I) e dei loro sali farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto che si fa reagire il piroxicam, avente formula (III)



con un composto avente formula (II)



in cui X rappresenta Cl o OH ed R' rappresenta un gruppo



con n che va da 1 a 3, o uno qualsiasi dei gruppi rappresentati da R, se necessario si idrolizza, e, optionalmente, si salifica il composto avente formula (I) ottenuto.

Il piroxicam è un composto noto, dotato di attività anti infiammatoria, antiartritica, antipiretica, analgesica ed antiaggregante piastrinica; esso però, per la sua scarsa solubilità, è difficilmente utilizzabile per la preparazione di composizioni farmaceutiche somministrabili per via iniettabile.

E' stato ora sorprendentemente trovato che i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione, segnatamente quelli sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili, grazie alla migliorata solubilità, possono essere utilizzati nelle composizioni farmaceutiche somministrabili per via iniettabile, pur conservando lo stesso spettro di attività del piroxicam.

Inoltre, i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione forniscono, quando somministrati per via orale, livelli ematici superiori rispetto a equivalenti quantità di piroxicam somministrate per la medesima via.

Le caratteristiche farmacologiche e tossicologiche dei nuovi composti che costituiscono oggetto della pre-

sente invenzione sono state studiate con particolare riferimento alla tossicità acuta, alle attività anti-infiammatoria, analgesica, antipiretica ed antiaggregante piastrinica, nonchè agli aspetti farmacocinetici ed all'azione gastrolesiva.

La tossicità acuta dei nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione è stata studiata nel topo di ceppo Swiss e nei ratti di ceppo Sprague-Dawley, adulti maschi e femmine, per via orale (os) e per via intraperitoneale (i.p.). I valori della  $DL_{50}$  espressi in mg/Kg sono stati calcolati al settimo giorno del trattamento col metodo dell'analisi probitale e sono riportati nella Tabella N. 1.

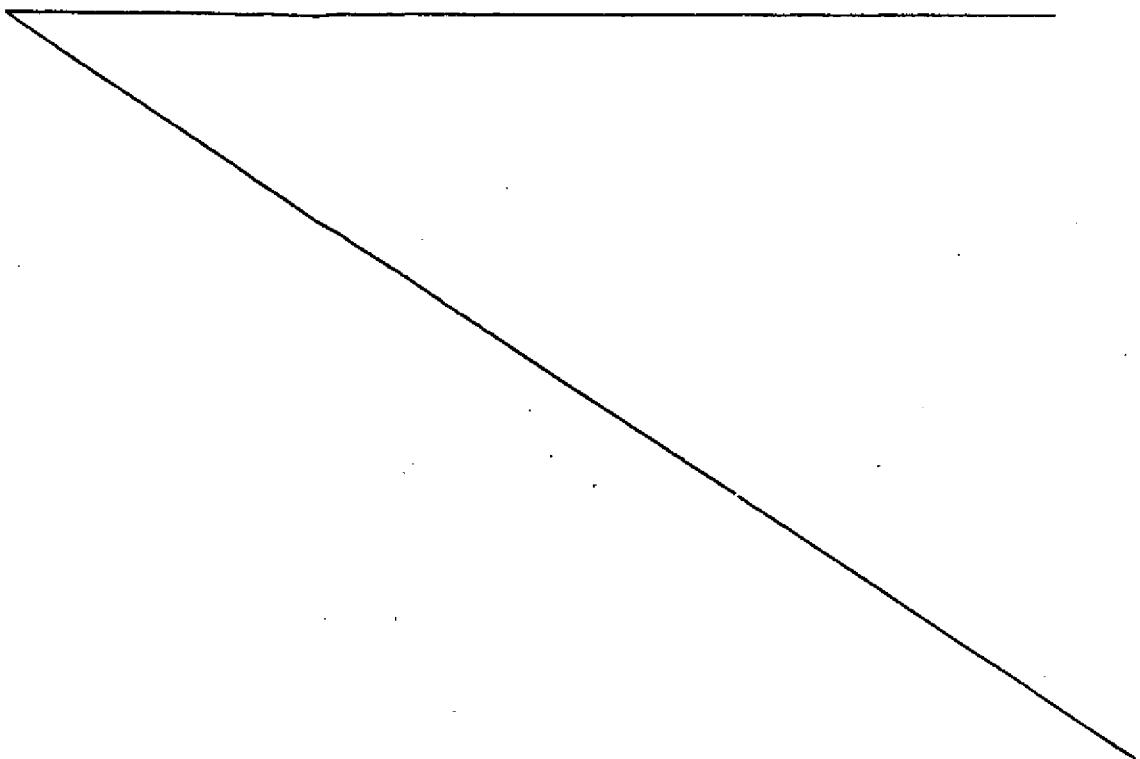


Tabella N. 1 - Tossicità acuta

Composto saggiato	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)			
	Topo (os)	Topo (i.p.)	Ratto (os)	Ratto (i.p.)
PrS/0001	400	230	410	200
PrS/0002	410	235	420	205
PrS/0003	420	240	425	210
PrS/0004	430	250	430	215
PrS/0005	435	260	435	220
PrS/0006	445	265	440	230
PrS/0007	400	235	415	200
PrS/0008	415	240	420	205
PrS/0009	425	245	425	210
PrS/0010	388	220	390	190
PrS/0011	395	230	400	195
PrS/0012	405	235	405	200
PrS/0013	440	255	450	225
PrS/0014	430	250	445	220

Per valutare l'attività antiinfiammatoria è stato impiegato il test dell'edema provocato nella zampa del ratto dall'iniezione intraplantare di ml 0,1 di una sospensione di carragenina. I nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione, in confronto con l'acido acetil salicilico hanno dimostrato una

BUGNION S.p.A.

attività antiedemigena circa 50 volte più marcata

dell'acido acetil salicilico.

L'attività analgesica dei nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione è stata valutata sui topi albini femmine di ceppo Swiss utilizzando il "Writhing test" da  $\gamma$ -fenilchinone. Essa è risultata superiore di circa 60 volte rispetto a quella dell'acido acetilsalicilico.

L'attività antipiretica è stata sagggiata su 20 conigli albini maschi del ceppo New Zealand con dosi di 2,6 e 5,2 mg/Kg. Le prove dimostrano che i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione esercitano un'azione antipiretica pronta e duratura.

Per la valutazione dell'attività antiaggregante piastrinica sono state eseguite prove in vitro. L'aggregazione piastrinica è stata valutata col metodo fotometrico di Born (Nature 194, 927, 1962) modificato da Mills e Roberts (Nature 213, 35, 1967) rispetto a concentrazioni molari variabili degli antagonisti (ADP e trombina).

Si è utilizzato per confronto l'acido acetil salicilico (ASA). I risultati ottenuti sono riportati nelle Tabelle N. 2 e 3.

---

Tabella N. 2

Valutazione dell'attività antiaggregante piastrinica  
"in vitro".

Aggregazione indotta da ADP.

Composto saggiato	Var. % $\pm$ E.S. dell'aggregazione indotta da ADP		
	$10^{-4}$ M	$10^{-3}$ M	$10^{-2}$ M
ASA	- 7,15 $\pm$ 1,20	- 10,30 $\pm$ 1,36	- 16,10 $\pm$ 1,21
PrS/0001	- 8,10 $\pm$ 1,35	- 11,40 $\pm$ 1,55	- 18,50 $\pm$ 1,35
PrS/0002	- 8,00 $\pm$ 1,30	- 11,30 $\pm$ 1,50	- 18,40 $\pm$ 1,31
PrS/0003	- 8,05 $\pm$ 1,32	- 11,35 $\pm$ 1,50	- 18,40 $\pm$ 1,35
PrS/0004	- 8,15 $\pm$ 1,35	- 11,40 $\pm$ 1,40	- 18,40 $\pm$ 1,36
PrS/0005	- 8,05 $\pm$ 1,35	- 11,20 $\pm$ 1,35	- 18,45 $\pm$ 1,35
PrS/0006	- 8,06 $\pm$ 1,32	- 11,25 $\pm$ 1,35	- 18,50 $\pm$ 1,35
PrS/0007	- 8,07 $\pm$ 1,32	- 11,50 $\pm$ 1,30	- 18,30 $\pm$ 1,32
PrS/0008	- 8,10 $\pm$ 1,35	- 11,40 $\pm$ 1,35	- 18,30 $\pm$ 1,30
PrS/0009	- 8,10 $\pm$ 1,30	- 11,40 $\pm$ 1,35	- 18,30 $\pm$ 1,30
PrS/0010	- 8,10 $\pm$ 1,35	- 11,50 $\pm$ 1,30	- 18,28 $\pm$ 1,30
PrS/0011	- 8,05 $\pm$ 1,36	- 11,40 $\pm$ 1,35	- 18,32 $\pm$ 1,30
PrS/0012	- 8,05 $\pm$ 1,20	- 11,45 $\pm$ 1,30	- 18,15 $\pm$ 1,25
PrS/0013	- 7,35 $\pm$ 1,20	- 10,41 $\pm$ 1,30	- 17,20 $\pm$ 1,25
PrS/0014	- 7,40 $\pm$ 1,20	- 10,40 $\pm$ 1,30	- 17,15 $\pm$ 1,25

Tabella N. 3

Valutazione dell'attività antiaggregante piastrinica  
"in vitro".

Aggregazione indotta da trombina.

Composto saggiato	Var. % ± E.S. dell'aggregazione indotta da trombina		
	$10^{-4}$ M	$10^{-3}$ M	$10^{-2}$ M
ASA	- 36,70 ± 3,5	- 45,0 ± 3,7	- 32,50 ± 3,9
PrS/0001	- 37,95 ± 3,7	- 47,10 ± 4,1	- 33,30 ± 3,9
PrS/0002	- 38,0 ± 3,8	- 47,20 ± 4,1	- 33,40 ± 3,9
PrS/0003	- 38,1 ± 3,8	- 47,3 ± 4,1	- 33,41 ± 3,9
PrS/0004	- 38,2 ± 3,8	- 37,3 ± 4,1	- 33,4 ± 3,9
PrS/0005	- 36,8 ± 3,5	- 47,1 ± 3,5	- 33,4 ± 3,9
PrS/0006	- 38,9 ± 3,5	- 47,2 ± 3,5	- 33,3 ± 3,9
PrS/0007	- 37,9 ± 3,5	- 46 ± 3,5	- 33,2 ± 3,9
PrS/0008	- 37,8 ± 3,5	- 46,1 ± 3,5	- 33,1 ± 3,9
PrS/0009	- 37,9 ± 3,6	- 46,2 ± 3,6	- 37,5 ± 3,9
PrS/0010	- 37,1 ± 3,7	- 46,3 ± 3,7	- 33,6 ± 3,9
PrS/0011	- 37,2 ± 3,7	- 47,2 ± 3,6	- 33,6 ± 3,6
PrS/0012	- 37,9 ± 3,5	- 47,2 ± 3,7	- 33,6 ± 3,6
PrS/0013	- 36,8 ± 3,5	- 45,3 ± 3,7	- 32,7 ± 3,6
PrS/0014	- 36,5 ± 3,3	- 45,2 ± 3,7	- 32,8 ± 3,6

Prove effettuate su ratti albini maschi di ceppo Sprague-

Dawley con dosi orali di 13 mg/Kg rispetto a 200 mg/Kg di acido acetilsalicilico per valutare l'azione gastrolesiva dimostrano che i nuovi composti hanno attività ulcerogena quasi nulla.

Lo studio farmacocinetico è stato effettuato su due serie di 10 cani Beagle del peso di Kg 11: una serie trattata con dosi di 6 mg/Kg di piroxicam (prova di confronto) e l'altra serie di 10 cani con dosi dei nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione equivalenti a 6 mg/Kg di piroxicam.

I livelli plasmatici dimostrano che dopo 2 ore si ha col piroxicam il massimo livello, pari a 3 mcg per ml; con i nuovi composti, alla stessa ora, si hanno livelli plasmatici più alti, e precisamente di 3,3 e 3,6 mcg per ml (titolo espresso in piroxicam).

Dopo 8 ore il piroxicam scende a livelli plasmatici di 1 mcg per ml mentre per i nuovi composti i livelli plasmatici si protraggono fino alla 10<sup>a</sup> ora con 2,0 ± 2,2 mcg per ml.

L'escrezione urinaria è risultata per il piroxicam di 600 mcg nella prima giornata, di 900 mcg nella seconda e di 730 mcg nella terza.

Per i nuovi composti l'escrezione urinaria è risultata rispettivamente di 450 ± 550 mcg nella prima giornata, di 700 ± 800 mcg nella seconda giornata e di 650 ± 680 mcg

nella terza. L'esperienza dimostra che i nuovi prodotti hanno, rispetto al piroxicam, una emivita superiore che ne latenzia l'azione.

Tutte le caratteristiche e le proprietà sopradescritte rendono i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione particolarmente utili quali principi attivi di composizioni farmaceutiche.

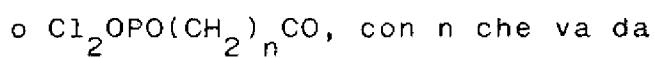
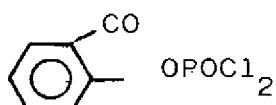
Formano pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione le composizioni farmaceutiche che contengono come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti aventi formula (I), o loro sali farmaceuticamente accettabili, tal quali o in unione con altri principi attivi compatibili e/o con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Dette composizioni possono essere formulate in modo da essere somministrabili per via orale, rettale, topica ed iniettabile. Esse possono essere, ad esempio, capsule, confetti, compresse, supposte, polveri, anche in bustine monodose, sciroppi, sospensioni e soluzioni, sia pronte che estemporanee, e possono ad esempio contenere 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg di principio attivo per unità posologica. Il principio attivo può essere vantaggiosamente somministrato in quantità variabile da 0,3 a 3 mg/Kg al giorno, pre-

feribilmente da 0,2 a 2,5 mg/Kg al giorno, sia in dose unica, sia in dosi scaglionate, ad esempio 2 o 3 volte al giorno.

Tutte le composizioni farmaceutiche sopradescritte possono essere preparate utilizzando le metodologie ben note nell'arte ed eventualmente impiegando veicolanti, solventi, diluenti ed eccipienti ben noti nell'arte; ampiamente esauriente a questo proposito è il testo "Tecnologia Farmaceutica" di S. Casadio, Ed. Cisalpino Goliardica - Milano.

I nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione possono essere preparati, ed anche ciò forma oggetto della presente invenzione, facendo reagire il piroxicam (III) con un composto R'X (II) in cui X rappresenta Cl o OH ed R' rappresenta un gruppo



1 a 3, o uno qualsiasi dei gruppi rappresentati da R, idrolizzando se necessario, e, optionalmente, salificando il composto ottenuto.

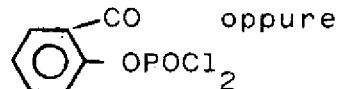
Quando X è OH, R' rappresenta uno dei gruppi rappresentati da R e la reazione è condotta in presenza di ossicloruro di fosforo.

Quando X è Cl ed R' ha lo stesso significato di R, la reazione è condotta in solvente acquoso alcalino o in

BUGNION S.p.A.

solvente organico in presenza di un accettore di acidità; detto solvente organico può vantaggiosamente essere l'acetonitrile, la N,N-dimetilformamide, il benzene o un solvente clorurato e detto accettore di acidità può vantaggiosamente essere la piridina; utilmente la reazione è direttamente condotta in piridina: in assenza dell'accettore di acidità si ottiene direttamente il cloridrato.

Quando X è Cl ed R' è un gruppo



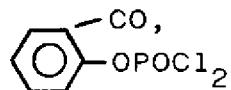
$\text{Cl}_2\text{OPO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ , con n che va da 1 a 3, la reazione è condotta in cloroformio in presenza di un accettore di acidità, utilmente piridina, e l'intermedio che si ottiene viene idrolizzato in acqua.

Il composto di formula (I) ottenuto può essere salificato con le metodologie ben note al tecnico dell'arte, ad esempio mediante aggiunta dell'acido o della base opportuni.

I nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione possono essere purificati e recuperati utilizzando le metodologie usuali e ben note al tecnico dell'arte, quali ad esempio la cromatografia o la cristallizzazione da opportuno solvente.

I composti aventi formula  $\text{R}'\text{X}$ , in cui X è Cl ed R' è

$\text{Cl}_2\text{OPO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ , con n che va da 1 a 3, o



**BUGNION S.p.A.**

possono essere ottenuti, ed anche ciò forma oggetto della presente invenzione, con un procedimento caratterizzato dal fatto che si fa reagire l'acido salicilico ovvero l'acido di formula  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ , in cui  $n$  è come sopra definito, con  $\text{PCl}_5$  in cloroformio. Il prodotto ottenuto viene usato tal quale, senza ulteriori purificazioni; la reazione è vantaggiosamente condotta a 50°C. I composti aventi formula  $\text{R}'\text{X}$ , in cui  $X$  è Cl ed  $\text{R}'$  rappresenta i gruppi  $(\text{HO})_2\text{OPO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$  e  $\text{HOSO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$  in cui  $n$  è come sopra definito, possono essere ottenuti, ed anche ciò forma oggetto della presente invenzione, con un procedimento caratterizzato dal fatto che si fa reagire l'acido  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ , in cui  $n$  è come sopra definito, con ossicloruro di fosforo o acido clorosolforico in piridina anidra per ottenere un prodotto che, fatto reagire con  $\text{PCl}_5$  in un solvente clorurato, dà i composti  $\text{R}'\text{X}$  in cui  $X$  è Cl ed  $\text{R}'$  è  $(\text{HO})_2\text{OPO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$  oppure  $\text{HOO}_2\text{SO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ , in cui  $n$  è come sopra definito.

Gli Esempi seguenti illustrano alcune forme di realizzazione della presente invenzione, senza tuttavia limitarla in alcun modo.

ESEMPIO N. 1 - 4-(dimetilaminoacetilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido clori

drato (PrS/0001.HCl).

3,30 g di piroxicam vengono sciolti in 50 ml di acetone-nitrile; sotto agitazione, lentamente, si aggiungono 1,215 g di dimetilaminoacetil cloruro sciolto in 10 ml di acetonitrile.

Si mantiene la temperatura a 25°C, si agita per un'ora.

Il precipitato cristallino che si forma si filtra, si lava con acetonitrile e si asciuga in stufa. Si cristallizza da etanolo. Si ottengono 3,8 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S	Cl
- Calcolato	50,38%	4,87%	12,37%	7,078%	7,827%
- Trovato	50,4%	4,7%	12,35%	7,05%	7,81%

P.M. 452,92

ESEMPIO N. 2 - 4-(dimetilamino-n-propionilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0002).

3,30 g di piroxicam vengono sciolti in 300 ml di soluzione acquosa alcalina (30 ml di soluzione di NaOH al 10% diluiti a 300 ml). A questa soluzione, mantenendo la temperatura a circa 5°C, si aggiungono lentamente 1,40 g di dimetilamino-n-propionilcloruro, sotto agitazione vigorosa e sotto controllo piaccametrico della soluzione (il pH deve essere compreso fra 8,0 e

12,0). Alla fine dell'aggiunta si ottiene un precipitato color giallo limone che viene filtrato e purificato per cristallizzazione con etanolo. Si ottengono 3,7 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	55,80%	5,149%	13,015%	7,447%
- Trovato	55,9%	5,2%	13,01%	7,44%

P.M. 430,49

ESEMPIO N. 3 - 4-(dimetilamino-n-butirrilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0003).

3,30 g di piroxicam vengono sciolti in 50 ml di piridina; si raffredda a 0°C e si aggiungono lentamente 1,62 g di dimetilamino-n-butirril cloruro. Si mantiene la temperatura a zero gradi per 20 minuti; con l'aiuto del vuoto si elimina la piridina ed il residuo si cristallizza due volte da etanolo : acetone (1 : 5).

Si ottengono 3,9 g del prodotto desiderato; Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	56,74%	5,442%	12,604%	7,121%
- Trovato	56,8%	5,5%	12,58%	7,1%

P.M. 444,51

ESEMPIO N. 4 - 4-(dietilaminoacetilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido cloridato (PrS/0004. HCl).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utilizzando 1,46 g di dietilaminoacetil cloruro in luogo del dimetilamino acetil cloruro.

Si ottengono 4,25 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S	Cl
- Calcolato	52,44%	5,239%	11,649%	6,66%	7,377%
- Trovato	52,5%	5,24%	11,65%	6,6%	7,31%

P.M. 480,97

ESEMPIO N. 5 - 4-(dietilamino-n-propionilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0005).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 2, ma utilizzando 1,84 g di dietilamino-n-propionil cloruro in luogo del dimetilamino-n-propionil cloruro. Si ottengono 4,15 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	57,26%	5,71%	12,219%	6,99%
- Trovato	57,3%	5,75%	12,2%	6,95%

P.M. 458,54

ESEMPIO N. 6 - 4-(dietilamino-n-butirrilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0006).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 3, ma utilizzando 2,04 g di dietilamino-n-butirrilcloruro in luogo del dimetilamino-n-butirril cloruro.

Si ottengono 4,35 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
Calcolato	59,24%	6,214%	11,814%	6,588%
Trovato	59,6%	6,3%	11,48%	6,5%

P.M. 472,59

ESEMPIO N. 7 - Fosfonoossiacetil cloruro.

3 ml di fosforoossicloruro vengono addizionati cautamente a 18 ml di piridina preraffreddata a -20°C. La miscela viene agitata per 15 minuti. Alla soluzione, mantenuta a -20°C, si aggiungono lentamente sotto agitazione 0,6 g di acido glicolico sciolti in 5 ml di piridina. Si agita per 15 minuti a -20°C. La miscela viene versata, sotto ampia agitazione, in 30 ml di acqua ghiacciata contenente sciolti 7,74 g di NaOH.

La temperatura sale a 50°C. Si raffredda e si estrae la piridina con cloroformio. Lo strato acquoso si separa e si porta a pH 2 con acido cloridrico. Si

evapora l'acqua con l'aiuto del vuoto. Il residuo si riprende con alcool assoluto e si evapora l'alcool fino ad eliminazione dell'acqua; il residuo si riprende con alcool assoluto. Si filtra e si porta a secco, il residuo (circa 1,2 g) si scioglie in 30 ml di cloroformio, si aggiungono 1,4 g di fosforo pentacloruro. La miscela viene agitata e riscaldata a 50°C per 30 minuti. La soluzione cloroformica viene lavata con acqua fredda e quindi anidrificata per essere usata tal quale.

ESEMPIO N. 8 - Fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionil cloruro.

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 0,7 g di acido  $\gamma$ -idrossipropionico in luogo dell'acido glicolico.

ESEMPIO N. 9 - Fosfono- $\beta$ -ossi-n-butirril cloruro.

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 0,78 g di acido  $\gamma$ -idrossibutirrico in luogo dell'acido glicolico.

ESEMPIO N. 10 - Sulfoossiacetil cloruro.

1,40 ml di acido clorosolforico vengono addizionati cautamente a 20 ml di piridina preraffreddata a -20°C. Alla soluzione si aggiungono 0,76 g di acido glicolico sciolti in 5 ml di piridina.

Si agita e si lascia salire la temperatura a 25°C.

Si lascia la soluzione per 4 ore ad una temperatura

compresa fra 25°C e 30°C.

La miscela viene versata sotto agitazione in 30 ml di acqua ghiacciata contenente 0,8 g di idrato sodico. La temperatura sale a 50°C, si raffredda e si estrae con cloroformio la piridina. La soluzione acquosa si acida e si porta a secco con l'aiuto del vuoto, il residuo si riprende con alcool assoluto, quindi si evapora l'alcool fino all'eliminazione dell'acqua. Il residuo si riprende con alcool assoluto, si filtra e si porta a secco. Il residuo (circa 1,2 g) si scioglie in 30 ml di cloroformio; si aggiungono 1,4 g di fosforo pentacloruro. La miscela viene agitata e riscaldata a 50°C per 30 minuti. La soluzione cloroformica viene lavata con acqua fredda e quindi anidrificata per essere usata tal quale.

ESEMPIO N. 11 - Sulfo- $\beta$ -ossi-n-propionil cloruro.

Si opera come descritto nell'Esempio N. 10, ma utilizzando 0,79 g di acido  $\beta$ -idrossipropionico in luogo dell'acido glicolico.

ESEMPIO N. 12 - Sulfo- $\gamma$ -ossi-n-butirril cloruro.

Si opera come descritto nell'Esempio N. 10, ma utilizzando 0,82 g di acido  $\gamma$ -idrossibutirrico in luogo dell'acido glicolico.

ESEMPIO N. 13 - 4-(fosfonoossiacetilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-

BUGNION S.p.A.

1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0007).

A 3,30 g di piroxicam e 1,745 g di cloruro in 15 ml di dimetilformamide, si aggiungono a gocce 0,806 ml di piridina, mantenendo la temperatura a 60°C per 5 ore; si evapora poi il solvente sotto vuoto. Si riprende il residuo con etanolo e si precipita per aggiunta di acetone.

Si ricristallizza due volte; si ottengono 3,9 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S	P
- Calcolato	43,54%	36,54%	9,52%	7,264%	7,017%
- Trovato	43,6%	36,5%	9,5%	7,25%	7,01%

P.M. 441,36

ESEMPIO N. 14 - 4-(fosfono-β-ossi-n-propionilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-  
1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0008).

Ad una soluzione di 1,84 g di fosfono-β-ossi-n-propionil cloruro in 15 ml di acetonitrile si aggiungono 3,3 g di piroxicam e, successivamente, 1,3 g di piridina anidra. Si lascia reagire per una notte a temperatura ambiente. Al termine si evapora a pressione ridotta il solvente. Il residuo si scioglie in dicloroetano e viene chromatografato su colonna di gel di silice eluendo con una miscela di diclorometano : etere dietilico

5 : 1.

Si ottengono 3,8 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	P	S
- Calcolato	44,839%	3,983%	9,22%	6,80%	7,04%
- Trovato	44,9%	3,99%	9,20%	6,75%	7,0%

P.M. 455,38

ESEMPIO N. 15 - 4-(fosfono- $\gamma$ -ossi-n-butirrillossi)-  
3- [N-(2-piridil)carbossamide] -2-  
metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido  
(PrS/0009).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 13, ma utilizzando 1,98 g di fosfono- $\gamma$ -ossi-n-butirril cloruro in luogo del fosfonoossiacetil cloruro.

Si ottengono 4,1 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S	P
- Calcolato	46,05%	4,294%	8,95%	6,82%	6,517%
- Trovato	46,1%	4,3%	8,9%	6,8%	6,51%

P.M. 469,41

ESEMPIO N. 16 - 4-(sulfoossiacetillossi)-3- [N-(2-pi  
ridil)carbossamide] -2-metil-2H-1,2-  
benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0010).

Si procede come descritto nell'Esempio N. 14, ma utilizzando 1,765 g di sulfoossiacetil cloruro in luogo

del fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionilcloruro.

Si ottengono 4,3 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	S	N
- Calcolato	41,955%	3,52%	14,93%	9,785%
- Trovato	42%	3,53%	14,9%	9,7%

P.M. 429,43

ESEMPIO N. 17 - 4-(sulfo- $\beta$ -ossi-n-propionilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0011).

Si procede come descritto nell'Esempio N. 14, ma utilizzando 1,89 g di sulfo- $\beta$ -ossi-n-propionil cloruro in luogo del fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionil cloruro.

Si ottengono 4,5 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	S	N
- Calcolato	43,336%	3,865%	14,48%	9,475%
- Trovato	43,4%	3,89%	14,4%	9,4%

P.M. 443,46

ESEMPIO N. 18 - 4-(sulfo- $\gamma$ -ossi-n-butirrilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0012)

Si procede come descritto nell'Esempio N. 14, ma utilizzando 2,02 g di sulfo- $\gamma$ -ossi-n-butirril cloruro in luogo del fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionil cloruro.

Si ottengono 4,6 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	44,63%	4,185%	9,187%	14,01%
- Trovato	44,7%	4,2%	9,2%	14%
P.M.	457,49			

ESEMPIO N. 19 - 4-[2-(fosfonoossi)benzoilossi]-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0013).

Ad una soluzione di 2,05 g di 2-fosfonoossibenzoil cloruro in 30 ml di cloruro di metilene si aggiungono 3,3 g di piroxicam e successivamente 1,3 g di piridina anidra.

Si lascia reagire per una notte. Si lava la fase organica con acqua e poi con acido cloridrico diluito. Si secca su  $MgSO_4$  e si evapora il solvente. Il residuo viene cristallizzato da etanolo: acetone.

Si ottengono 4,3 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	S	N	P
- Calcolato	49,43%	3,394%	6,74%	7,87%	5,796%
- Trovato	49,5%	3,39%	6,80%	7,8%	5,7%
P.M.	534,47				

ESEMPIO N. 20 - 4-[2-(sulfoossi)-benzoilossi]-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0014).

3,30 g di piroxicam vengono sciolti in 20 ml di dimetilformamide; si aggiungono 20 ml di benzene contenente 2,37 g di 2-(sulfoossi)benzoil cloruro e quindi, a goccia a goccia, 0,806 ml di piridina, mantenendo la temperatura a 50°C per 5 ore. Si evapora poi il solvente con l'aiuto del vuoto. Il residuo si scioglie in cloruro di metilene, si lava prima con acqua e poi con soluzione di acido cloridrico diluito; si secca su MgSO<sub>4</sub>, si porta a secco e si cristallizza con etanolo. Si ottengono 4,3 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	49,62%	3,406%	7,89%	12,04%
- Trovato	49,7%	3,5%	7,9%	12,01%

P.M. 532,52

ESEMPIO N. 21 - 4-[2-(fosfonoossi)benzoilossi]-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0013).

1,5 g di acido salicilico vengono sciolti in 70 ml di cloroformio; quindi si aggiungono 2,2 g di fosforo pentacloruro. La miscela viene agitata e riscaldata a 50°C per 30 minuti. La soluzione ottenuta, con l'aiuto del vuoto, si riduce a circa 30 ml; alla soluzione raffreddata si aggiungono 3,3 g di piroxicam e successivamente 1,3 g di piridina anidra. Si lascia reagire

a temperatura ambiente per una notte. Si raffredda a zero gradi e si aggiungono lentamente sotto forte agitazione e mantenendo sempre la temperatura a zero gradi; 20 ml di acqua ghiacciata. Si separa la fase acquosa e si lava la fase organica con soluzione di acido cloridrico diluito.

La fase organica separate si anidrifica su  $MgSO_4$  e quindi si evapora il solvente. Il residuo viene cristallizzato da etanolo e acetone. Si ottengono 4,2 g del prodotto desiderato. I dati analitici concordano con quelli del prodotto ottenuto nell'Esempio N. 19.

ESEMPIO N. 22 - 4-[2-(sulfoossi)-benzoilossi]-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0014).

Ad una miscela di 2,18 g di acido 2-(sulfoossi)benzoico e 3,30 g di piroxicam, in un pallone da 100 ml fornito di agitatore e tubo di guardia a cloruro di calcio, si aggiungono 0,583 g di fosforo ossicloruro. La miscela si riscalda a 60°C, miscelando occasionalmente. Dopo 4 ore si raffredda ed il residuo si scioglie in cloroformio. Si lava la soluzione cloroformica per tre volte con acqua fredda. La fase organica si anidrifica su solfato di sodio anidro e si porta a secco. Il residuo viene cristallizzato da etanolo : acetone. Si ottengono 4 g del prodotto desiderato. I dati analitici

concordano con quelli del prodotto ottenuto nell'Esempio N. 20.

ESEMPIO N. 23 - 4-(fosfonoossiacetilossi)-3-[ N-(2-piridil)carbossamide ] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossalido  
(PrS/0007).

A 0,83 g di acido glicolico anidro sciolti in 50 ml di cloroformio si aggiungono 2,2 g di fosforo pentacloruro. La miscela viene agitata e riscaldata a 50°C per 30 minuti. La soluzione ottenuta si riduce con l'aiuto del vuoto a circa 30 ml; alla soluzione raffreddata si aggiungono 3,3 g di piroxicam e successivamente 1,3 g di piridina anidra. Si lascia reagire a temperatura ambiente per una notte. Si raffredda a zero gradi e si aggiungono lentamente, sotto forte agitazione e mantenendo sempre la temperatura a zero gradi, 20 ml di acqua ghiacciata. Si separa la fase acquosa e si lava la fase organica con soluzione di acido cloridrico diluito. La fase organica separata si anidrifica su MgSO<sub>4</sub> e quindi si evapora il solvente. Il residuo viene cristallizzato da etanolo. Si ottengono 3,8 g del prodotto desiderato. I dati analitici concordano con quelli del prodotto ottenuto nell'Esempio N. 13.

ESEMPIO N. 24 - 4-(sulfo-β-ossi-n-propionilossi)-3-[ N-

(2-piridil)carbossamide ]-2-metil-2H-  
1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0011).

Ad una miscela di 1,61 g di acido sulfo- $\beta$ -ossi-n-pro

pionico e 3,3 g di piroxicam, in pallone da 100 ml

fornito di agitatore e tubo di guardia a cloruro di

calcio, si aggiungono 0,583 g di fosforo ossicloruro.

La miscela si riscalda a 60°C miscelando occasionalmen-

te. Dopo 4 ore si raffredda ed il residuo si scioglie

in cloroformio. Si lava la soluzione cloroformica per

tre volte con acqua fredda. La fase organica si ani-

drifica su solfato di sodio anidro e si porta a secco.

Il residuo si cristallizza da etanolo. Si ottengono

3,8 g del prodotto desiderato. I dati analitici con-

cordano con quelli del prodotto ottenuto nell'Esempio N. 17.

ESEMPIO N. 25 - 4-(fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionilossi)-3-[ N-  
(2-piridil)carbossamide ]-2-metil-2H-  
1,2-benzotiazina-1,1-diossido (PrS/0008).

Si procede come descritto nell'Esempio N. 21, ma uti-

lizzando 0,83 g di acido  $\beta$ -idrossipropionico in luogo

dell'acido salicilico.

Si ottengono 4,2 g del prodotto desiderato. I dati

analitici concordano con quelli del prodotto ottenuto

nell'Esempio N. 14.

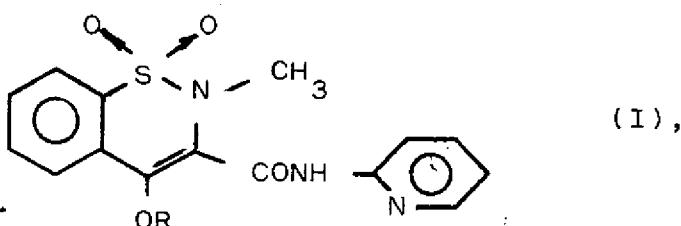
Benchè l'invenzione sia stata descritta in dettaglio e

facendo riferimento a specifiche forme di realizzazione,

è evidente al tecnico dell'arte che alcune modificazioni possono essere effettuate senza uscire dall'ambito della presente invenzione.

R I V E N D I C A Z I O N I

1) Nuovi composti, caratterizzati dal fatto che sono i composti aventi formula (I)



in cui R rappresenta un gruppo dimetilaminoacetile, dimetilamino-n-propionile, dimetilamino-n-butirrile, dietilaminoacetile, dietilamino-n-propionile, dietilamino-n-butirrile, fosfonoossiacetile, fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionile, fosfono- $\gamma$ -ossi-n-butirrile, sulfoossiacetile, sulfo- $\beta$ -ossi-n-propionile, sulfo- $\gamma$ -ossi-n-butirrile, 2-(fosfonoossi)benzoile o 2-(sulfoossi)benzoile, ed i loro sali farmaceuticamente accettabili.

2) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(dimetilaminoacetilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

3) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(dimetilamino-n-propionilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzo

tiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

4) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(dimetilamino-n-butirrilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

5) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(dietilamino-acetilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

6) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(dietilamino-n-propionilosso)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

7) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(dietilamino-n-butirrilosso)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

8 ) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(fosfonoossiacetilossi)-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente ac-

cettabile.

9) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(fosfono- $\beta$ -ossi-n-propionilossi)-3- [ N-(2-piridil)carbossamide ] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

10) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(fosfono- $\gamma$ -ossi-n-butirrilossi)-3- [ N-(2-piridil)carbossamide ] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

11) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(sulfoossiacetilossi)-3- [ N-(2-piridil)carbossamide ] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

12) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(sulfo- $\beta$ -ossi-n-propionilossi)-3- [ N-(2-piridil)carbossamide ] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

13) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-(sulfo- $\gamma$ -ossi-n-butirrilossi)-3- [ N-(2-piridil)carbossamide ] -2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-dioido o un suo sale farmaceutica-

BUGNION S.p.A.

mente accettabile.

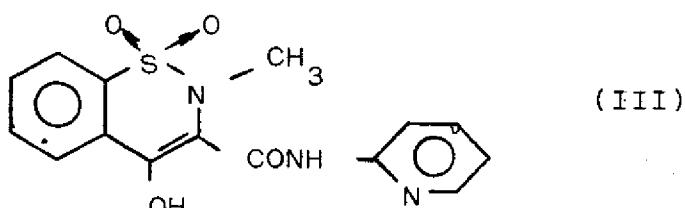
14) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-[2-(fosfonoossi)-benzoilos si]-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

15) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 4-[2-(sulfoossi)-benzoilos si]-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido o un suo sale farmaceuticamente accettabile..

16) Composto secondo una delle precedenti rivendicazioni da 1 a 15, caratterizzato dal fatto che detto sale farmaceuticamente accettabile è il sale con un acido organico o inorganico scelto nel gruppo costituito da acido cloridrico, bromidrico, iodidrico, solforico, fosforico, acetico, citrico, succinico, maleico, benzoico, tartarico, ascorbico, malico, fumico, mandelico e lattobionico, ovvero è il sale con un catione organico o inorganico scelto nel gruppo costituito dai cationi di sodio, di potassio, di calcio, di magnesio, di alluminio, di ammonio, di trialchilamina, di procaina, di dibenzilamina, di betaina, di colina, di carnitina, di N,N-dibenziletilendiamina, di glucamina, di N-metilglucamina, di esametilen

tetramina, di arginina, di lisina, di ornitina, di prolina e di 2-amino-1-butanolo.

17) Procedimento di preparazione dei nuovi composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si fa reagire il 4-idrossi-3-[N-(2-piridil)carbossamide]-2-metil-2H-1,2-benzotiazina-1,1-diossido, avente formula (III)

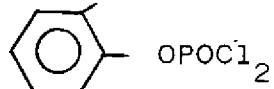


con un composto avente formula (II)

R'X (II),

in cui X rappresenta Cl o OH ed R' rappresenta un

gruppo ,  $\text{Cl}_2\text{OPOO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ , con n che



va da 1 a 3, o uno qualsiasi dei gruppi rappresentati da R come definiti nella rivendicazione 1, se necessario si idrolizza e, opzionalmente, si salifica il composto di formula (I) ottenuto.

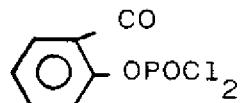
18) Procedimento secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che X è OH, R' è uguale ad R e la reazione è condotta in presenza di ossicloruro di fosforo.

19) Procedimento secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che X è Cl, R' è uguale ad R e

la reazione è condotta in ambiente acquoso alcalino o in solvente organico in presenza di un accettore di acidità.

20) Procedimento secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che detto solvente organico è scelto nel gruppo costituito da acetonitrile, N,N-dimetilformamide, benzene, un solvente clorurato e piridina e detto accettore di acidità è la piridina.

21) Procedimento secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che X è Cl, R' è



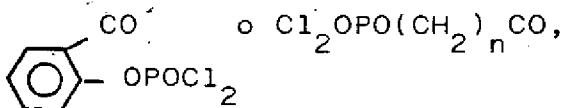
o Cl<sub>2</sub>OPO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO, con n che va da 1 a 3, e la reazione è condotta in cloroformio ed in presenza di un accettore di acidità.

22) Procedimento secondo la rivendicazione 21, caratterizzato dal fatto che detto accettore di acidità è la piridina.

23) Procedimento secondo una delle rivendicazioni 21 o

22, caratterizzato dal fatto che detto composto R'X

in cui X è Cl ed R' è



con n che va da 1 a 3, viene ottenuto facendo reagire l'acido salicilico o, rispettivamente, l'acido HO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, con n che va da 1 a 3, con pentacloruro di fosforo in cloroformio ed il composto ottenuto viene usato tal quale.

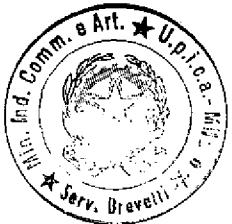
24) Procedimento secondo la rivendicazione 17 o 19, caratterizzato dal fatto che detto composto R'X in cui X è Cl ed R' è  $(HO)_2OPO(CH_2)_nCO$  o  $HOSO_2O(CH_2)_nCO$ , con n che va da 1 a 3, è ottenuto facendo reagire l'acido  $HO(CH_2)_nCOOH$ , con n che va da 1 a 3, con ossicloruro di fosforo o, rispettivamente, con acido cloro solforico in piridina anidra e clorurando il composto ottenuto con pentacloruro di fosforo in un solvente clorurato.

25) Composizione farmaceutica, caratterizzata dal fatto che contiene come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 16, tal quali o in unione con altri principi attivi compatibili e/o con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

26) Procedimento per la preparazione dei nuovi composti aventi formula (I), come definiti nella rivendicazione 1, e dei loro sali farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto che è sostanzialmente come qui descritto con particolare riferimento agli Esempi dal N. 1 al N. 25.

p.i. della Ditta MAGIS FARMACEUTICI S.r.l.

IL MANDATARIO



I' Ufficiale Regante  
(Idillio Russo)

BUGNION S.p.A.

*Ognioni U*