



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A I
	21	442.074	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		24.10.75	

**PATENTE DE INVENCION**

P.- 61.489

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 24 52 996.2		8.11.74		Rep.Fed.AL.
	P 25 39 112.2		3.9.75		"

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 4-HIDROXI-2H-NAFTO- [2,1-e]-1,2-TIAZIN-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS"

71	SOLICITANTE (S)
	Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Eiberach an der Riss, República Federal Alemana

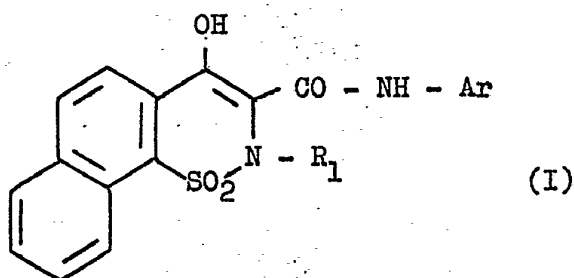
72	INVENTOR (ES)
	Dr. Günter Trummlitz, Dr. Helmut Teufel, Dr. Wolfhard Engel, Dr. Ernst Seeger, Dr. Walter Haarmann y Dr. Günther Engelhardt

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

**POOR  
QUALITY**

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



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

En la fórmula general I antedicha

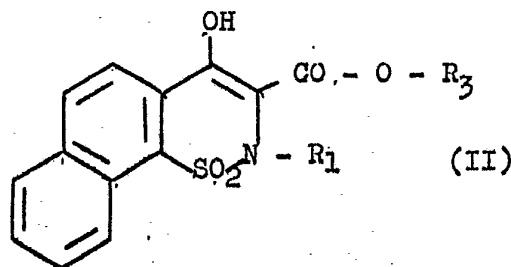
R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un  
grupo etilo; y Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo,  
3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofe-  
nilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-piridilo,  
4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridi-  
lo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 2-pira-  
zinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 2-tia-  
zolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-  
tiazolilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 4-  
etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-metil-2-tiazolilo, 2-  
benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo, 5,6-  
dihidro-7H-tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilo, 3-metil-5-isotia-  
zolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o  
5-metil-3-isoxazolilo.

Los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carbo-

1 xamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I se caracterizan por sobresalientes propiedades antiflogísticas y/o ejercen un efecto inhibitor extraordinariamente intenso sobre la adherencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas.

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

Por reacción de 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster de ácido carboxílico-1,1-dióxidos de la fórmula general II,



15 en la que  $R_3$  significa un grupo alcohol con 1 a 6 átomos de carbono o un radical aralcohol con 7 a 10 átomos de carbono y

20  $R_1$  es como arriba se ha definido, con una amina aromática de la fórmula general III



25 en la que Ar tiene los significados arriba indicados.

La reacción de los ésteres de ácido carboxílico de la fórmula general II con las aminas aromáticas de la fórmula general III se efectúa en disolventes orgánicos inertes apropiados, por ejemplo en hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, orto-di-

30

1 clorobenceno o tetrahidronaftaleno, en dimetilformamida, di-  
metilacetamida o dimetilsulfóxido o en hexametiltriámina de  
ácido fosfórico, en éteres, tales como dimetoxietano, dietil  
englicoldimetiléter o difeniléter, o también directamente  
5 en la amina aromática dispuesta en exceso. Se trabaja a una  
temperatura de 60 hasta 200°C. Preferiblemente se hace reac-  
cionar en tolueno o xileno a la temperatura de ebullición,  
se elimina el alcohol formado durante la reacción mediante  
destilación azeotrópica o por calentamiento a reflujo utili-  
10 zando un extractor de Soxhlet relleno con tamiz molecular.  
El producto se separa directamente por cristalización desde  
la mezcla de reacción, se obtiene por evaporación del di-  
solvente o es precipitado por adición de agua.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
15 transformados en caso deseado, según métodos en sí conoci-  
dos, en sus sales fisiológicamente compatibles con bases  
orgánicas o inorgánicas. En calidad de bases entran en con-  
sideración, por ejemplo, alcoholatos de metales alcalinos,  
hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales al-  
20 calino-térreos, hidróxidos de trialcohilamonio, alcohilami-  
nas. Los ésteres de la fórmula general II que sirven como  
compuestos de partida se obtienen partiendo de 3-oxo-nafto  
[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido (H.P. Kaufmann y H. Zobel,  
Chem. Ber. 55 (B), 1499 [1922]). Se hace reaccionar a éste  
25 con solución alcohólica de alcoholato de metal alcalino, se  
elimina el alcohol y la sal de metal alcalino del 3-oxo-  
-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido resultante se hace reac-  
cionar a continuación en dimetilsulfóxido con un éster de  
ácido halogenoacético a una temperatura de 120 hasta 150°C  
30 para formar 3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-2-éster alcohili-

1 co de ácido acético-1,1-dióxido. Se somete a este éster, por  
tratamiento con 2 a 3 equivalentes de alcoholato de metal al  
calino y subsiguiente calentamiento, a una reacción de trans  
posición catalizada con bases. Después de acidificación se  
5 obtienen los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazino-3-éster  
alcohólico de ácido carboxílico-1,1-dióxidos de la fórmula  
general II, en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general II, en la  
que  $R_1$  significa un grupo metilo o un grupo etilo, se obtie-  
10 nen a partir de aquél por alcoholación con un halogenuro de  
metilo o de etilo, por ejemplo con yoduro de metilo o de  
etilo, en un disolvente alcohólico o acuosoalcohólico utili-  
zando un equivalente de hidróxido de metal alcalino.

Las aminas aromáticas de la fórmula general III  
15 son conocidas de modo general, con excepción de las que aba-  
jo se especifican.

El 2-amino-5-metil-tiazol y el 2-amino-5-etil-tia-  
zol fueron preparados de acuerdo con los datos de H. Erlan-  
meyer, L. Herzfeld y B. Prijs (Helv. Chim. Acta 38, 1291  
20 [1955]).

El 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol fué pre-  
parado de acuerdo con la receta publicada por I. C. King y  
R.J. Hlavacek (J. Amer. Chem. Soc. 72, 3722 [1950]) y el  
2-amino-4-etil-tiazol, el 2-amino-4-etil-5-metil-tiazol,  
25 el 2-amino-5-etil-4-metil-tiazol y el 2-amino-5,6-dihidro-  
-7H-tiopirano[4,3-d]tiazol fueron preparados de modo análo-  
go a ello.

Tal como se ha mencionado al comienzo, los com-  
puestos de la fórmula general I poseen valiosas propieda-  
30 des farmacológicas; tienen un efecto antiflogístico, y/o

1 actúan inhibiendo intensamente la adherencia y la aglomera-  
ción de las plaquetas sanguíneas, y además de ello actúan  
favorablemente sobre enfermedades reumáticas de cualquier  
tipo, por ejemplo sobre enfermedades de artritis.

5 Por ejemplo, la sustancia

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

= A

10 fué investigada en comparación con Indome-  
tacina (ácido 5-metoxi-2-metil-1-(4-cloro-  
-benzoil)-3-indol acético)

= B

15 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.

20 La provocación del edema se efectuó, correspondien-  
temente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4,  
607 (1954)), mediante inyección por vía subplantar de 0,05  
ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85%  
de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo  
25 con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI  
(Int. Arch. Allergy IMMUNOL. 12, 89 (1958)). Ratas FW 49  
machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a  
ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema, por  
sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del  
edema se compararon los valores de hinchazón promediados de  
30 los animales tratados con sustancia de ensayo con los de

1 los animales testigo tratados de modo aparente. Mediante ex-  
2 trapolación gráfica, a partir de los valores de inhibición  
3 porcentuales logrados con las diferentes dosis, se determi-  
4 nó la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hin-  
5 chazón ( $DE_{35}$ ).

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

6  
7  
8  
9  
10 Para la provocación del edema sirvió, de modo co-  
11 rrespondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp.  
12 Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplan-  
13 tar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en so-  
14 lución al 0,85 % de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron  
15 administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

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

20 c) Toxicidad aguda.

21 La  $DL_{50}$  fué determinada tras administración por  
22 vía oral a ratas FW 49 machos y hembras ( a partes iguales)  
23 con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron adminis-  
24 tradas en forma de trituración en tilosa.

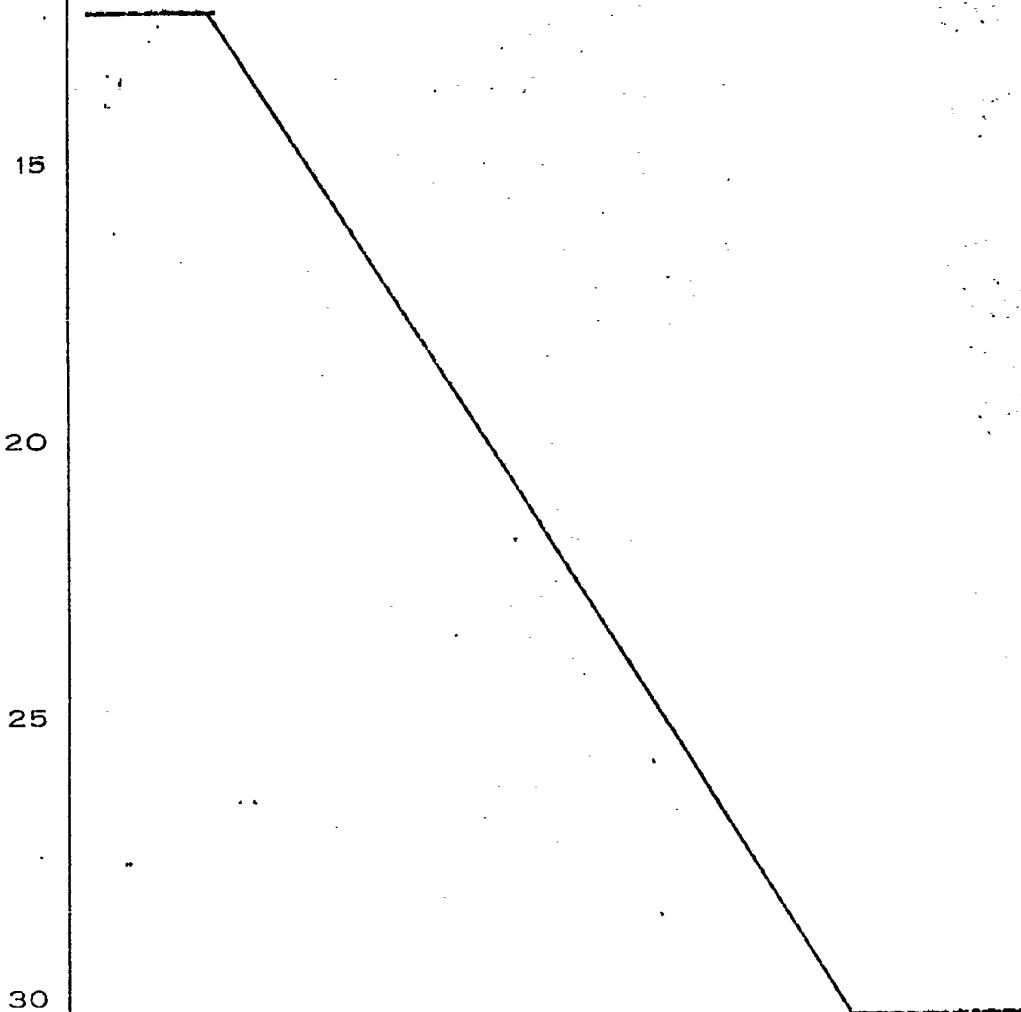
25 El cálculo de la  $DL_{50}$  se efectuó siempre que fué  
26 posible de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del  
27 porcentaje de los animales que murieron en el espacio de  
28 14 días después de las diferentes dosis.

30 El índice terapéutico, como medida de la amplitud

1 terapéutica, fué 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  
5 con carragenina).

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

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



60

25

20

15

10

5

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

1 Además de ello se compararon, a modo de ejemplo,  
el compuesto A y el compuesto

4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-nafto

2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dió-

5 xido

= C

en cuanto a su efecto contra la artritis  
con coadyuvante de la rata y a este res-  
pecto se les comparó con Fenilbutazona =

10 (1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazo-  
lina)

= D

d) Artritis con coadyuvante en ratas.

15 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)).

20 Ratas FW 49 machos de cría propia de la solici-  
tante recibieron 0,1 ml de una suspensión al 1% de M. buty-  
ricum 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.

25 En el día 21 después de haber provocado la artri-  
tis se compararon los volúmenes de la pata derecha (reac-  
ción primaria no específica en el lugar de la inyección) y  
de la pata izquierda (reacción secundaria específica debido  
a causas inmunológicas) de los animales tratados con sustan-  
cia de ensayo, con los valores de los animales testigo tra-  
30 tados de modo aparente. A partir de la reducción de hincha-

zón 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

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

El compuesto A fué investigado además de ello en cuanto a su efecto inhibitorio sobre la adherencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas de sangre humana, y a este respecto se le comparó con el 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-

1 -dióxido (sudoxicam) = E  
conocido de la memoria de publicación  
alemana DOS 2.208.351.

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

a) Ensayo de Morris.

10 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":

15 1 ml de sangre completa con citrato se lleva con  
pipeta dentro de pequeños tubitos de ensayo, la sustancia  
a ensayar es añadida en las concentraciones deseadas y es  
incubada a 37°C durante 10 minutos. En la mitad de los tu-  
bitos se añaden sendas porciones de 2 g de perlas de vidrio  
(aproximadamente malla 100, Glass-beads for gas-chromatogra-  
phy de la firma BDH, Poole/Inglaterra). Los tubitos cerra-  
20 dos con un tapón de material plástico son fijados en un  
disco colocado verticalmente y son hechos girar "extremo  
sobre extremo" por una duración de 45 segundos. Después de  
ello la sangre permanece en reposo en los mismos tubitos  
durante 1 hora a la temperatura ambiente. En este tiempo  
25 se efectúa una sedimentación de los eritrocitos y de las  
perlas de vidrio. Del plasma sobrenadante se toma una mues-  
tra de 0,01 ml y se diluye con solución de Celloscop  
1:8000. Las plaquetas sanguíneas son recontadas en Celloscop.  
A partir de la diferencia de los números de trombocitos  
30 con y sin contacto con vidrio se calcula el porcentaje de

1 los trombocitos retenidos en el sedimento (que se adhieren  
a las perlas de vidrio o se aglomeran).

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

b) Ensayo de Born, aglomeración con colágeno

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

15 La disminución de la densidad óptica de suspensio-  
nes de plaquetas tras haber añadido colágeno es medida foto-  
métricamente y registrada. A partir del ángulo de inclina-  
ción de la curva de densidades se obtiene una conclusión  
acerca de la velocidad de allomeración. 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-  
20 dad de colágeno es escogida de modo tal que resulta una cur-  
va testigo que discurre irreversiblemente.

25 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.

30 La tabla siguiente contiene los resultados deter-  
minados según los dos ensayos.

Sustancia	Concentración/moles/ litro	Ensayo de Morris	Ensayo de Eorn	Toxicidad aguda de la rata	
				DL <sub>50</sub> peroral mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
A	10 <sup>-4</sup>	43 %	96 %	207,0	126,2 - 265,0
	10 <sup>-5</sup>		95 %		
	10 <sup>-6</sup>		92 %		
	10 <sup>-7</sup>		65 %		
E (Sustancia comparativa)	10 <sup>-4</sup>	3 %	92 %	136,0	104,6 - 176,8
	10 <sup>-5</sup>		91 %		
	10 <sup>-6</sup>		33 %		

30 25 20 15 10 5 1

1 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%  
 5 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.

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  
 10 de la sustancia A. A esto se agrega el hecho de que la sus-  
 tancia A es menos tóxica que la sustancia E.

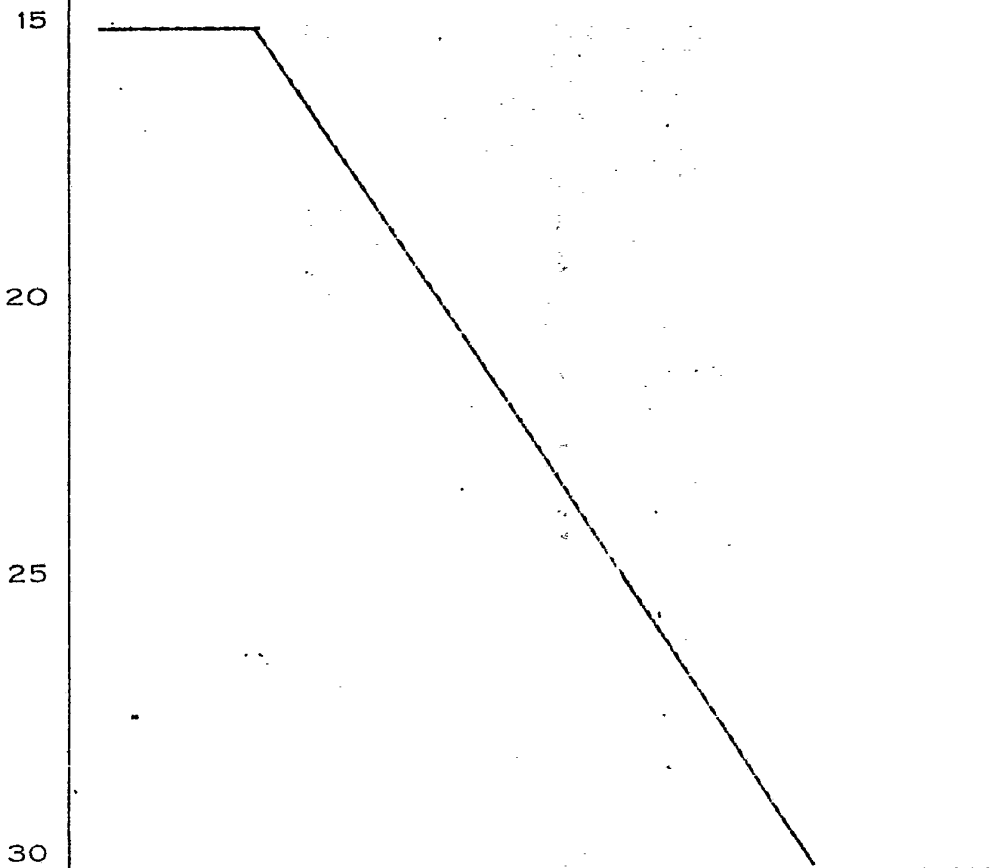
Además de ello se investigaron, por ejemplo, las  
 sustancias

15	N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto $\zeta$ 2,1-e $\zeta$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido	= F
	4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto $\zeta$ 2,1-e $\zeta$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido	= G
20	4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H- -nafto $\zeta$ 2,1-e $\zeta$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1- -dióxido, sal sódica	= H
25	N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil- -2H-nafto $\zeta$ 2,1-e $\zeta$ -1,2-tiazin-3-carboxamido- -1,1-dióxido	= I
	4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)- -2H-nafto $\zeta$ 2,1-e $\zeta$ -1,2-tiazin-3-carboxamido- -1,1-dióxido	= J
30	4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)- -2H-nafto $\zeta$ 2,1-e $\zeta$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-	

- 1 -1,1-dióxido = K
- N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2-hidroxi-4-  
-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-car  
boxamido-1,1-dióxido = L
- 5 y
- N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-  
-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-car  
boxamido-1,1-dióxido = M
- en comparación con ácido acetilsalicílico = N

10 en cuanto a su efecto inhibitorio sobre la aglomeración de las plaquetas sanguíneas (ensayo de Born, aglomeración con colágeno).

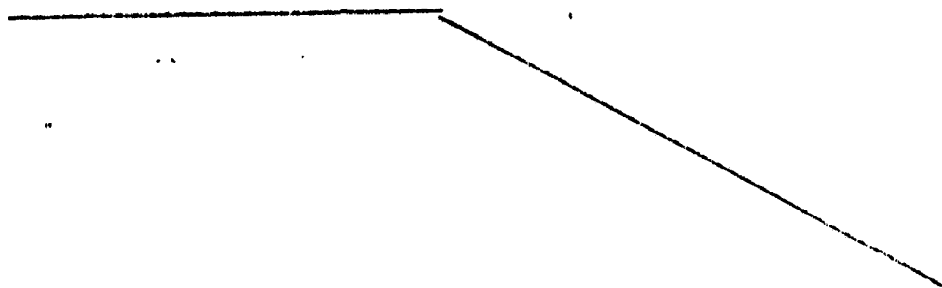
La tabla siguiente contiene los resultados determinados de acuerdo con este ensayo.



Sustancia	Concentración [moles/litro]	Ensayo de Born.
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 %

25

30



1

5

10

15

20

25

30

Sustancia	Concentración [moles/litro]	Ensayo de Born.
J	$10^{-4}$ $10^{-5}$ $10^{-6}$ $10^{-7}$	92 % 89 % 88 % 4 %
K	$10^{-4}$ $10^{-5}$ $10^{-6}$	89 % 97 % 66 %
L	$10^{-4}$ $10^{-5}$ $10^{-6}$ $10^{-7}$	91 % 95 % 88 % 15 %
M	$10^{-4}$ $10^{-5}$ $10^{-6}$ $10^{-7}$	94 % 91 % 79 % 24 %

Sustancia	Concentración [moles/litro]	Ensayo de Born.
N	$3 \cdot 10^{-5}$	45 %
(Sustancia comparativa)	$10^{-5}$	13 %

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

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

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

9,58 g (0,03 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 5,1 g (0,04 moles) de 3-cloroanilina son calentados a reflujo en 400 ml de xileno anhidro durante 24 horas en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4A. Después de enfriar y reposar durante la noche se separa por filtración de los cristales. La subsiguiente recristalización en cloruro de etileno proporciona 9,1 g (73% de

1 la teoría) de N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión 248-249°C (con descomposición).

5 Se obtiene el compuesto de partida pasando por las siguientes etapas intermedias:

a) 3-oxo-nafto/2,1-d/isotiazolin-2-éster metílico de ácido acético-1,1-dióxido

10 A la solución de 7,82 g (0,34 átomos-gramo) de sodio en 300 ml de metanol absoluto se añaden 70,0 g (0,30 moles) de 3-oxo-nafto/2,1-d-isotiazolin-1,1-dióxido. A continuación el alcohol es separado ampliamente por destilación y la sal sódica del 3-oxo-nafto/2,1-d/isotiazolin-1,1-dióxido remanente es disuelta en 100 ml de dimetilsulfoxido absoluto. Después de ello, a una temperatura de 50°C, se añaden gota a gota a esta solución 43,41 g (0,40 moles) de éster metílico de ácido cloroacético. Se agita durante media hora a la temperatura ambiente, se calienta lentamente a 130°C y se mantiene la mezcla de reacción finalmente durante 2,5 horas a esta temperatura. Después de ello se separa el dimetilsulfóxido por destilación en vacío. El residuo tras incorporar con agitación en una solución de 40 g de acetato de sodio en 400 ml de agua, filtrar y lavar con agua y con metanol enfriado con hielo, proporciona 90,0 g (98% de la teoría) de 3-oxo-nafto/2,1-d/isotiazolin-2-éster metílico de ácido acético-1,1-dióxido; punto de fusión: 188°C (metanol/cloruro de etileno).

25  
30 b) 4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido

0,90 moles de metilato de sodio exento de alcohol son preparados por disolución de 20,7 g (0,90 átomos-gramo) de sodio en 350 ml de metanol absoluto y subsiguiente separación por destilación del alcohol y repetida destilación azeótropa con xileno. Después de la adición de 91,5 g (0,30 moles) de 3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-2-éster metílico de ácido acético-1,1-dióxido se agregan a esto 250 ml de butanol terciario anhidro. La mezcla de reacción se calienta lentamente a 60°C, se mantiene durante 1 1/4 horas a 60 hasta 65°C y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora. Se deja enfriar, se descompone con hielo y se lleva la mezcla con ácido clorhídrico concentrado a pH 3-4. La sustancia sólida resultante es separada por filtración, lavada con agua y secada. Rendimiento de 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido: 72,0 g (78% de la teoría). Punto de fusión: 218-220°C (después de recristalizar dos veces en cloruro de etileno).

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

A una suspensión de 61,0 g (0,2 moles) de 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 85,1 g (0,6 moles) de yoduro de metilo en 500 ml de metanol se añade gota a gota en el espacio de 40 minutos, y manteniendo una temperatura de reacción de 20-25°C, una solución de 8,2 g (0,205 moles) de hidróxido de sodio en 200 ml de agua. Tras agitar durante 4 horas se enfría a + 5°C, se separa por filtración el preci

1 pitado (= 50 g de producto bruto) y se lava con metanol en-  
friado con hielo. Los productos filtrados reunidos son ca-  
lentados a 40°C durante 15 minutos y son concentrados en  
vacío hasta la cristalización incipiente. La filtración y  
5 el lavado con metanol enfriado con hielo proporciona 9 g  
más de producto bruto.

La recrystalización de los productos brutos reu-  
nidos en cloruro de etileno proporciona 53,3 g (85% de la  
teoría) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-  
10 éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido. Punto de  
fusión: 229-230°C.

Ejemplo 2.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metí-  
lico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y anilina con un  
20 rendimiento de 69% de la teoría.

Punto de fusión: 273-274°C (con descomposición) en cloru-  
ro de etileno.

Ejemplo 3.

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

Preparado de manera análoga al Ejemplo 1 a par-  
tir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-  
30 -éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-bromo

1 anilina en tolueno con un rendimiento de 77% de la teoría.  
Punto de fusión: 268-269°C (con descomposición).  
en xileno.

5 Ejemplo 4.

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

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-fluoroanilina con un rendimiento de 56% de la teoría. Punto de fusión 240-243°C (con descomposición) en xileno.

15 Ejemplo 5

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

20 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-fluoroanilina con un rendimiento de 89% de la teoría. Punto de fusión: 278-279°C (con descomposición) en xileno.

25 Ejemplo 6

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

30 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metí-

1 lico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-fluoroanilina con un rendimiento de 89% de la teoría. Punto de fusión: 284-285°C (con descomposición) en xileno.

5 Ejemplo 7.

4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
10 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y meta-toluidina con un rendimiento de 65% de la teoría. Punto de fusión: 240-242°C (con descomposición) en xileno.

15 Ejemplo 8.

4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
20 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-metoxianilina con un rendimiento de 31% de la teoría. Punto de fusión: 198-200°C en cloruro de etileno/éter de petróleo.

25 Ejemplo 9.

4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
30 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico

1 lico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-metoxianilina con un rendimiento de 82% de la teoría. Punto de fusión: 242-244°C (con descomposición) en xileno.

5 Ejemplo 10.

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

---

9,58 g (0,03 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
10 2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3,8 g (0,04 moles) de 2-amino-piridina son calentados a reflujo en 250 ml de xileno anhidro durante 14 horas en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4Å. Después de enfriar y reposar durante la noche se separa por  
15 filtración de los cristales. La subsiguiente recristalización en cloruro de etileno proporciona 5,4 g (42% de la teoría) de cristales del compuesto arriba mencionado; punto de fusión: 237-238°C (con descomposición).

20 Ejemplo 11.

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

---

5,0 g (0,016 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
25 2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido con 2,2 g (0,02 moles) de 2-amino-4-metil-piridina en 220 ml de xileno análogamente al Ejemplo 10, proporcionan después de recristalización en éster etílico de ácido acético, 3,5 g (58% de la teoría) de 4-hidroxi-  
30 -2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-

1 -3-carboxamido-1,1-dióxido. Punto de fusión: 221°C (con descomposición).

Ejemplo 12.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 10 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-6-metil-10 -piridina con un rendimiento de 51% de la teoría. Punto de fusión: 221-223°C (con descomposición) en éster etílico de ácido acético.

15 Ejemplo 13.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 20 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-3-hidroxi-piridina con un rendimiento de 40% de la teoría. Punto de fusión: 255°C (con descomposición).

25 Ejemplo 14.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 30 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico

lico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-aminopiridina con un rendimiento de 59% de la teoría. Punto de fusión: 254°C (con descomposición) en etanol/éster etílico de ácido acético.

Ejemplo 15.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-aminopiridina con un rendimiento de 55% de la teoría. Punto de fusión: 257°C (con descomposición) en etanol.

Ejemplo 16.

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

3,2 g (0,01 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido con 1,7 g (0,013 moles) de 3-amino-6-cloro-piridazina son calentados a reflujos en 200 ml de xileno anhidro durante 60 horas en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4Å. Tras enfriar y concentrar para formar un jarabe se purifica sobre una columna de gel de sílice (gel de sílice Merck para cromatografía en columna de 0,2 a 0,5 mm) utilizando cloroformo/metanol (95:5) en calidad de agente de elución: 1,4 g (34% de la teoría) de N-(6-cloro-3-piridazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-

1 -3-carboxamido-1,1-dióxido. Punto de fusión 235-237°C (con descomposición).

Ejemplo 17.

5 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

4,8 g (0,015 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido son calentados a reflujo durante 8 horas con 2,1 g (0,022 moles) de aminopirazina en 200 ml de xileno anhidro en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4 Å. Luego se añaden nuevamente 0,5 g de aminopirazina, se calienta durante 8 horas más a reflujo, se deja enfriar y reposar durante la noche, se filtra con succión el precipitado separado y el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío. Las porciones sólidas reunidas se recristalizan en acetato de etilo y se obtienen 3,0 g (52% de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido. Punto de fusión: 245°C (con descomposición).

Ejemplo 18.

25 N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-6-cloro-pirazina con un rendimiento de 46% de la teoría.

Punto de fusión 209-210°C (en etanol).

Ejemplo 19.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-amino-6-cloro-pirimidina con un rendimiento de 47% de la teoría. Punto de fusión: 263°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 20.

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

19,8 g (0,062 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido que son hechos reaccionar con 9,3 g (0,093 moles) de 2-amino-tiazol en 500 ml de xileno análogamente al Ejemplo 1, proporcionan después de recristalización en cloruro de etileno 13,5 g (56% de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 248-249°C (con descomposición).

Ejemplo 21.

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

1 5,0 g (0,016 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
to/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-  
-1,1-dióxido que son hechos reaccionar con 2,75 g (0,025  
moles) de 2-amino-4-metil-tiazol en 200 ml de xileno análo  
5 gamente al Ejemplo 1, proporcionan 2,52 g (40% de la teo-  
ría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto  
2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido. Punto de fu-  
sión: 177°C con descomposición (en éster etílico de ácido  
acético).

10

Ejemplo 22.

N-(4-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

15

8 g (0,025 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-  
-1,1-dióxido y 3,8 g (0,03 moles) de 2-amino-4-etil-tiazol  
son calentados a reflujo en 500 ml de xileno anhidro du-  
rante 24 horas en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz mo-  
20 lecular 4Å. La mezcla de reacción es filtrada en caliente  
y después de enfriar y reposar durante la noche es separa-  
da por filtración de los cristales. A partir de las aguas  
madres, se obtiene por concentración una segunda porción de  
cristales. La recristalización en xileno/éter proporciona  
25 6,6 g (64% de la teoría) de N-(4-etil-2-tiazolil)-4-hidro-  
xi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-  
-dióxido. Punto de fusión: 194-195°C.

El 2-amino-4-etil-tiazol utilizado se obtuvo de  
acuerdo con la siguiente receta general:

30

1 a) 2-aminotiazoles sustituidos

5 0,5 moles de una alcoholcetona, 0,5 moles de yodo y 1 mol de tiourea son agitados conjuntamente y calentados a 100°C durante 15 horas. La mezcla de reacción es incorporada con agitación en agua caliente y es separada por filtración de la porción no disuelta. Al enfriar la solución acuosa se separa por cristalización el yodhidrato del 2-aminotiazol sustituido. Con amoníaco acuoso concentrado se pone en libertad la amina a partir de la sal.

10 Así, a partir de dietilcetona como componente cetónico se obtiene 2-amino-4-etil-5-metil-tiazol (Punto de fusión: 72°C; rendimiento: 70%);

15 a partir de tetrahidrotiopiran-4-ona se obtiene 2-amino-5,6-dihidro-7H-tiopirazo[4,3-d]-tiazol (punto de fusión: 170-172°C; rendimiento 64%);

20 a partir de etil-metilcetona se obtiene una mezcla de 2-amino-4,5-dimetil-tiazol y de 2-amino-4-etil-tiazol, a partir de la cual se aísla el 2-amino-4-etil-tiazol (punto de fusión: 36°C; rendimiento: 20%) mediante cromatografía en columna (agente de elución: cloroformo/etanol, 95:5; el isómero con el valor RF mayor es el compuesto deseado)

25 y a partir de metil-propilcetona se aísla una mezcla de 2-amino-5-etil-4-metil-tiazol y de 2-amino-4-propil-tiazol, a partir de la cual se aísla el 2-amino-5-etil-4-metil-tiazol (jarabe; punto de fusión del clorhidrato: 179-180°C; rendimiento: 58%) también por cromatografía en columna (agente de elución: cloroformo/etanol 95:5; el isómero con el valor RF menor es el compuesto deseado). Las separaciones de isómeros se pueden lograr también mediante

30

1 precipitación fraccionada de los clorhidratos o mediante  
cristalización fraccionada de los yodhidratos.

Ejemplo 23.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir  
de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster  
10 metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5-me-  
til-tiazol con un rendimiento de 67% de la teoría. Punto  
de fusión: 249-250°C (con descomposición en xileno).

Ejemplo 24.

15 N-(5-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido.

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir  
de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster  
20 metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5-etil-  
tiazol con un rendimiento de 54% de la teoría. Punto de  
fusión: 230°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 25.

25 N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-  
-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir  
de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster me-  
30 tílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4,5-di-

1 metil-tiazol con un rendimiento de 31% de la teoría. Punto de fusión: 264-265°C (con descomposición) en cloruro de etileno.

5 Ejemplo 26.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de  
10 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto 2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-etil-5-metil-tiazol con un rendimiento de 45% de la teoría. Punto de fusión: 233-234°C (con descomposición) en xileno.

15 Ejemplo 27.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de  
20 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto 2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5-etil-4-metil-tiazol con un rendimiento de 63% de la teoría. Punto de fusión: 253-255°C (con descomposición) en etanol.

25 Ejemplo 28.

N-(2-benzotiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto 2,1-e7-1,2-  
-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 22 a partir  
30 de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto 2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster

1 metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-benzotiazol; rendimiento: 70% de la teoría; punto de fusión: 262°C (con descomposición) (en xileno).

5 Ejemplo 29.

4-hidroxi-2-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolil)-  
-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de  
10 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol con un rendimiento de 38% de la teoría. Punto de fusión: 255-257°C (con descomposición) en cloruro de etileno.

15 Ejemplo 30.

N-(5,6-dihidro-7H-tiopirano/4,3-d7-tiazol-2-il)-4-hidroxi-  
-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

20 Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5,6-dihidro-7H-tiopirano/4,3-d7-tiazol con un rendimiento de 67%  
25 de la teoría. Punto de fusión: 255°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 31.

4-hidroxi-2-metil-N-(3-metil-5-isotiazolil)-2H-nafto  
30 /2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

1 Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir  
de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster me-  
tílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 5-amino-3-metil-  
-isotiazol con un rendimiento de 44% de la teoría. Punto  
5 de fusión: 268°C (con descomposición) en cloruro de etile-  
no.

Ejemplo 32.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metí-  
lítico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-1,3,4-tia-  
15 diazol con un rendimiento de 41% de la teoría. Punto de fu-  
sión: 217-219°C (con descomposición) en cloruro de etile  
no/éster etílico de ácido acético.

Ejemplo 33.

20 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-naf-  
to[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metí-  
25 lico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5-metil-  
-1,3,4-tiadiazol con un rendimiento de 21% de la teoría.  
Punto de fusión: 252-255°C (con descomposición) en etanol.

Ejemplo 34.

30 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

1           4,8 g (0,015 moles) de 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido son hechos reaccionar con 2,11 g (0,021 moles) de 3-amino-5-metilisoxazol en 250 ml de xileno anhidro análogamente al Ejemplo 1, proporcionan después de re-  
5           cristalización en xileno 3,3 g (57% de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión: 253°C.

10

Ejemplo 35.

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

15

          9,58 g (0,03 moles) de 4-hidroxi-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3,72 g (0,04 moles) de anilina son calentados a reflujo en 150 ml de xileno anhidro durante 10 horas utilizando un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4<sup>0</sup>A. Después del enfriamiento se deja reposar durante la noche, se aíslan por filtración los cristales separados y se los  
20           recristaliza en cloruro de etileno. Se obtienen 6,10 g (55% de la teoría) de 4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido; punto de fusión:  
25           260-262°C.

Ejemplo 36.

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

30

1 1 g (3,3 milimoles) de 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e7-  
-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 0,5 g (4 milimoles) de 3-cloroanilina son calentados a reflujo en 200 ml de xileno anhidro durante 25 ho-  
5 ras en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecular 4Å. Al enfriar se separa por cristalización el producto: 0,9 g (68% de la teoría). Punto de fusión: 262°C (con descomposición).

10 Ejemplo 37.

4-hidroxi-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

15 3,2 g (0,01 moles) de 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e7-  
-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 1,5 g (0,015 moles) de 2-aminotiazol son calentados a reflujo en 200 ml de xileno anhidro análogamente al Ejem-  
20 plo 35 durante 16 horas. Después del enfriamiento se filtra con succión el precipitado, las aguas madres se concentran en vacío, con lo cual se obtiene más cantidad de 4-hi-  
droxi-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxa-  
mido-1,1-dióxido bruto. Ambas fracciones son reunidas y re-  
cristalizadas tres veces en acetonitrilo. Rendimiento: 0,85  
25 g (23% de la teoría); punto de fusión: 238°C (con descomposición).

Ejemplo 38.

30 N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

1 Preparado análogamente al Ejemplo 37 a partir de  
4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de  
ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4,5-dimetil-tiazol  
con un rendimiento de 35% de la teoría. Punto de fusión:  
5 253°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 39.

N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

10 Preparado análogamente al Ejemplo 37 a partir de  
4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de  
ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-etil-5-metil-  
-tiazol con un rendimiento de 55% de la teoría. Punto de  
15 fusión: 268-270°C (con descomposición) en xileno.

Ejemplo 40.

2-etil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-car-  
boxamido-1,1-dióxido

20 1,65 g (5 milimoles) de 2-etil-4-hidroxi-2H-  
-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carbo-  
xílico-1,1-dióxido y 0,56 g (6 milimoles) de anilina son  
calentados a reflujo en 150 ml de xileno anhidro durante  
25 24 horas en un aparato de Soxhlet lleno con tamiz molecu-  
lar 4Å . A partir de la mezcla de reacción enfriada se se-  
paran por cristalización 1,8 g (90% de la teoría) de 2-  
-etil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-car-  
boxamido-1,1-dióxido. Punto de fusión: 245-247°C (en xi-  
30 leno).

1 El compuesto de partida se obtiene a partir de  
la siguiente reacción:

5 a) 2-etil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster-me-  
tílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido

10 A una suspensión de 10,1 g (0,033 moles) de 4-  
-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de  
ácido carboxílico-1,1-dióxido y 20 g (0,12 moles) de yodo  
de etilo en 400 ml de etanol acuoso al 75% se añaden  
gota a gota en el espacio de 25 minutos 33 ml de una solu-  
ción de lejía de sosa 1 N, disolviéndose completamente el  
material de partida. La mezcla de reacción es agitada des-  
pués de ello durante 30 horas a la temperatura ambiente.

15 El producto separado por cristalización es aislado por fil-  
tración y por lavado con un poco de etanol: 8,7 g (79% de  
la teoría). Punto de fusión: 179°C (en etanol).

Ejemplo 41.

20 2-etil-4-hidroxi-N-(2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-  
-3-carboxamido-1,1-dióxido

25 Preparado análogamente al Ejemplo 40 a partir de  
2-etil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metíli-  
co de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-piridina con  
un rendimiento de 86% de la teoría. Punto de fusión: 230-  
231°C (en xileno).

Ejemplo 42.

30 2-etil-4-hidroxi-N-(2-tiazolin)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin

1 -3-carboxamido-1,1-dióxido

3,3 g (0,01 moles) de 2-etil-4-hidroxi-2H-nafto  
[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster metílico de ácido carboxílico-  
5 -1,1-dióxido y 1,5 g (0,015 moles) de 2-amino-tiazol son  
hechos reaccionar en 150 ml de xileno análogamente al Ejem-  
plo 40 y después de recristalización en acetato de etilo  
proporcionan 1,0 g (25% de la teoría) de 2-etil-4-hidroxi-  
-N-(2-tiazolin)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-  
10 -1,1-dióxido. Punto de fusión: 261-262°C (con descomposi-  
ción).

Ejemplo 43.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster etí-  
lico de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-cloroanilina con  
20 un rendimiento de 71% de la teoría. Punto de fusión: 248-  
249°C (con descomposición) en cloruro de etileno.

El compuesto de partida se obtiene a través de  
las siguientes etapas intermedias:

25 a) 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-2-éster etílico de ácido  
acético-1,1-dióxido

Preparado análogamente al Ejemplo 1a a partir de  
la sal sódica del 3-oxo-nafto[2,1-d]-isotiazolin-1,1-dióxi-  
do y éster etílico de ácido cloroacético con un rendimien-  
30

1 to de 72% de la teoría. Punto de fusión: 149-150,5°C (en  
etanol).

5 b) 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster etílico de  
ácido carboxílico-1,1-dióxido

10 4,2 g (0,18 átomos-gramo) de sodio son disueltos  
en 100 ml de etanol. Después de añadir 23,1 g (0,072 mili-  
moles) de 3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-2-éster etílico de  
ácido acético-1,1-dióxido se calienta durante 2 horas a 60-  
65°C y la carga se somete a tratamiento análogamente al

15 Ejemplo 1b. Se obtienen 9,7 g (42% de la teoría) de 4-hidro-  
xi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster etílico de ácido car-  
boxílico-1,1-dióxido. Punto de fusión: 202-204°C (en eta-  
nol).

c) 4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster  
etílico de ácido carboxílico-1,1-dióxido

20 Preparado análogamente al ejemplo 1c a partir de  
4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster etílico de  
ácido carboxílico-1,1-dióxido y yoduro de metilo; rendimien-  
to: 82% de la teoría; punto de fusión: 163-165°C.

25 Ejemplo 44.

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

30 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster-n-bu

1 tílico de ácido carboxílico (punto de fusión: 115°C en te-  
tracloruro de carbono/alcohol etílico) y 4-fluoroanilina en  
xileno (tiempo de reacción 48 horas) con un rendimiento de  
61% de la teoría. Punto de fusión: 284-285°C (con descompo-  
5 sición) en xileno.

Ejemplo 45.

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

10 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-éster benci-  
lítico de ácido carboxílico (punto de fusión: 159-161°C en  
tetracloruro de carbono/alcohol etílico) y 4-fluoroanilina.  
15 en xileno (tiempo de reacción: 48 horas) con un rendimien-  
to de 72% de la teoría. Punto de fusión: 284-285°C (con  
descomposición) en xileno.

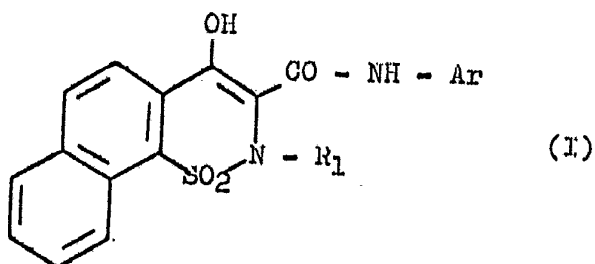
20 Los nuevos compuestos de la fórmula general I  
pueden ser incorporados para la administración farmacéuti-  
ca, eventualmente en combinación con otras sustancias acti-  
vas de la fórmula general I, en las formas preparados far-  
macéuticos usuales. La dosis individual es de 10 a 250 mg,  
preferiblemente de 25 a 100 mg, y la dosis diaria es de 25  
a 500 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

25 La presente solicitud que corresponde a las pre-  
sentadas en la República Federal Alemana, el 8 de Noviem-  
bre de 1.974, bajo el nº P 24 52 996.2 y 3 de Septiembre  
de 1.975, bajo el nº P 25 39 112.2, se acoge a los benefi-  
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
30 Industrial.

REIVINDICACIONES

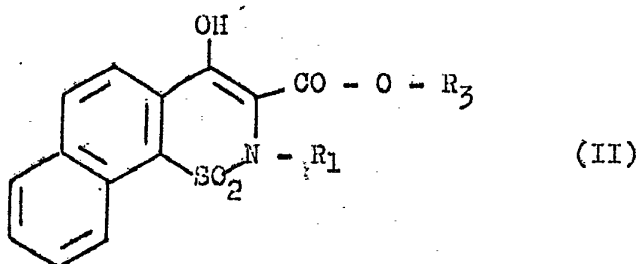
Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo o el grupo etilo; Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 2-pirazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4-etil-2-tia-

1 zolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4,5-dime  
 2 til-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-me  
 3 til-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-  
 4 -benzotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano/4,3-d/tiazol-2-  
 5 -ilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-  
 6 -1,3,4-tiadiazol-2-ilo o 5-metil-3-isoxazolilo, y de sus  
 7 sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o  
 8 inorgánicas, caracterizado porque se hacen reaccionar 4-hi  
 9 droxi-2H-nafto/2,1-e/-1,2-tiazin-3-éster de ácido carboxíli  
 10 co-1,1-dióxidos de la fórmula general II,



15 en la que  $R_1$  es como arriba se ha definido y  $R_3$  significa  
 20 un grupo alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono o un radi-  
 21 cal aralcohilo con 7 a 10 átomos de carbono, con aminas  
 22 aromáticas de la fórmula general III,



25 en la que Ar es como arriba se ha definido, en disolventes  
 26 orgánicos inertes o en un exceso de la amina de la fórmula  
 27 general III a temperaturas entre 60 y 200°C; y, caso de  
 28 que se desee, los compuestos de la fórmula general I así  
 30 obtenidos se transforman a continuación en sus sales median

1 te bases orgánicas o inorgánicas.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,  
caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula  
5 general I en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o  
el grupo metilo, y Ar significa el grupo fenilo, 2-piridi-  
lo, 2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-  
-dimetil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxa-  
zolilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles  
con bases inorgánicas u orgánicas.

10 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,  
caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula  
I en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o el gru-  
po metilo, Ar significa un grupo 3-clorofenilo, 3-bromofe-  
nilo, 2-fluorofenilo, 3-Fluorofenilo, 4-Fluorofenilo, 3-  
15 -tolililo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metil-2-piridilo,  
6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-pi-  
ridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-  
-cloro-4-pirimidinilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazo-  
lilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-  
20 -etil-4-metil-2-tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazol-  
lilo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano/4,3-b/7-tiazol-2-ilo, 3-me-  
til-5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo ó 5-metil-1,3,4-tia-  
diazol-2-ilo; pero  $R_1$  representa también el grupo etilo,  
25 pudiendo significar Ar en este caso, aparte de los signi-  
ficados antes citados, adicionalmente un grupo fenilo, 2-  
-piridilo, pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo,  
4,5-dimetil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-iso-  
xazolilo; y sus sales fisiológicamente compatibles con ba-  
ses inorgánicas u orgánicas.

30 4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,

1 caracterizado porque en calidad de disolventes orgánicos  
inertes se utilizan hidrocarburos aromáticos, dimetilfor-  
mamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametiltria-  
mida de ácido fosfórico, éter o amina en exceso de la fó-  
5 mula general III y el alcohol que resulta durante la reac-  
ción es eliminado constantemente.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nue-  
vos 4-hidroxi-2H-nafto- $\left[2,1-e\right]$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-  
-1,1-dióxidos.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 25. SET. 1976

P.A.:

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

