

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



**PATENTE DE INVENCION**

|    |    |                       |     |
|----|----|-----------------------|-----|
| ES | 11 | NUMERO                | A 1 |
|    | 21 | 45 1867               |     |
|    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |     |
|    |    | 25-9-76               |     |

P.- 63.125  
Case 5/642 III  
Div. III

| 30 PRIORIDADES: |  | 32 FECHA | 33 PAIS           |
|-----------------|--|----------|-------------------|
| 31 NUMERO       |  |          |                   |
| P 24 52 996.2   |  | 8-11-74  | Rep. Fed. Alemana |
| P 25 39 112.2   |  | 3-9-75   | " " "             |

|                        |  |  |
|------------------------|--|--|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D; A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA<br>Nº 442.074 |
|------------------------|--|--|

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 4-HIDROXI-2H-  
-NAFTO- $\int$ 2,1-e $\int$ -1,2-TIAZIN-3-CARBOXAMIDO-1,1-DIOXIDOS".

71 SOLICITANTE (S) DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

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

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

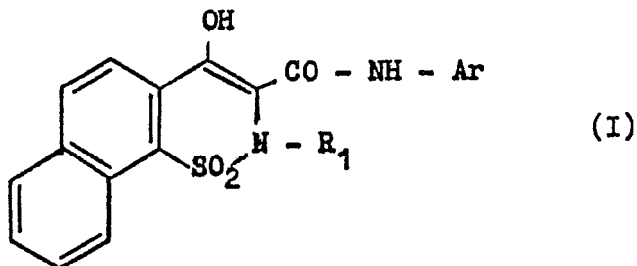
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1

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

5



10

a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas  
o inorgánicas, a un procedimiento para su preparación y a me  
dicamentos que contienen estas sustancias

En la fórmula general I antedicha

15

$R_1$  significa un grupo metilo o un grupo etilo; y Ar signifi  
ca un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofe  
nilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifeni  
lo, 3-metoxifenilo.

20

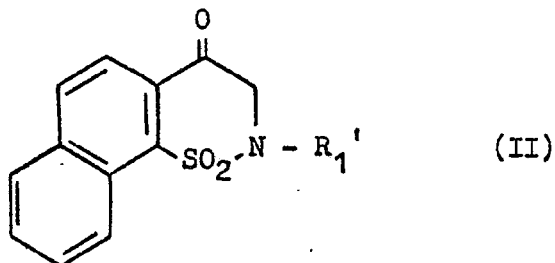
Los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carbo  
xamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I se caracterizan  
por sobresalientes propiedades antiflogísticas y/o ejercen  
un efecto inhibitor extraordinariamente intenso sobre la adhe  
rencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas.

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

25

Compuestos de la fórmula general I, se obtienen  
si se hace reaccionar un 2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-  
-1,1-dióxido de la fórmula general II

30



1 en la que  $R_1'$  tiene los significados arriba definidos, con un isocianato de la fórmula general III,



5 en la que  $\text{Ar}'$  representa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-metoxifenilo, en presencia de una base o de un reactivo de Grignard.

10 Como bases son apropiadas aminas terciarias tales como, por ejemplo, trietilamina o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno. Como disolventes pueden emplearse disolventes orgánicos apróticos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexamiltiriamida de ácido fosfórico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o hidrocarburos aromáticos, ta  
15 les como benceno, pudiendo emplearse tanto la base terciaria como también el isocianato de la fórmula general III preferi  
blemente en exceso. La reacción se realiza en un margen de temperaturas que se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

20 No obstante, en calidad de bases se emplean preferiblemente hidruros de metales alcalinos o hidruros de metales alcalino-térreos, utilizándose cantidades equimolares. Se ha acreditado especialmente el hidruro de sodio.

25 De modo ventajoso esta reacción se realiza disolviendo un compuesto de la fórmula general II en uno de los disolventes orgánicos inertes arriba indicados, añadiendo luego una cantidad equivalente de hidruro de metal alcalino o de hidruro de metal alcalino-térreo y, tras reacción total del hidruro de metal alcalino (terminación del desprendimien  
30 to de hidrógeno) añadiendo un isocianato de la fórmula gene-

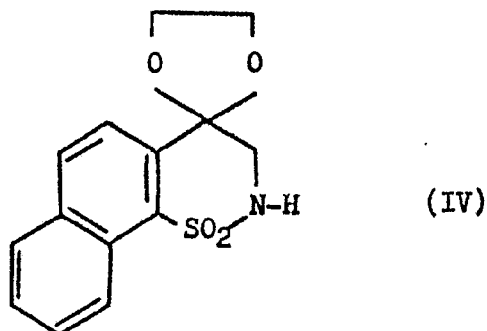
1       ral III.

          Si se emplean reactivos de Grignard, tales como  
por ejemplo halogenuros de alcoholmagnesio, se trabaja tam-  
bién en uno de los disolventes orgánicos inertes arriba in-  
5       dicados, y se agrega el isocianato de la fórmula general III  
también sólo después de haberse terminado la reacción del  
reactivo de Grignard. La temperatura de reacción es de -20  
hasta + 150°C, preferiblemente de 0 a 30°C.

          Los compuestos de la fórmula general I pueden ser  
10       transformados en caso deseado, según métodos en sí conocidos,  
en sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgáni-  
cas o inorgánicas. En calidad de bases entran en considera-  
ción, por ejemplo, alcoholatos de metales alcalinos, hidró-  
xidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-  
15       térreos, hidróxidos de trialcoholamonio, alcoholaminas.

          Los compuestos de partida de la fórmula general  
II se obtienen a partir de sales de metales alcalinos del  
3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido (H.P. Kaufman y H.  
Zobel, Chem. Ber. 55 (B), 1499 [1922]) por reacción con una  
20       halógenoacetona, tal como por ejemplo cloroacetona, en dime-  
tilsulfóxido y a una temperatura de 120 a 150°C para formar  
2-acetonil-3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido, que a  
continuación es sometido a una reacción de transposición ca-  
talizada con bases en presencia de 2 a 3 equivalentes de al-  
25       coholato de metal alcalino. Después de la acidificación se  
aisla 3-acetil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dió-  
xido. Si este producto es tratado con etilén-glicol en presen-  
cia de ácidos y en condiciones anhidras resulta, con simultá-  
nea separación del grupo acetilo, el cetal de la fórmula IV.

30



10

15

20

Se pone en ebullición a reflujo por ejemplo 3-acetil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido en benceno como disolvente y en presencia de ácido para-toluenosulfónico en calidad de catalizador durante 5 días. El cetal de la fórmula IV es sometido luego a alcoholación con yoduro de metilo, en el caso en que deban obtenerse los compuestos de la fórmula general II, en la que R<sub>1</sub>' significa un grupo metilo, y con yoduro de etilo, en el caso de que deban obtenerse los compuestos de la fórmula general II, en la que R<sub>1</sub>' significa un grupo etilo, en un disolvente alcohólico o acuoso-alcohólico utilizando un equivalente de hidróxido de metal alcalino, y luego se transforma mediante ácido clorhídrico acuoso-alcohólico en 2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido de la fórmula general II.

25

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

30

Por ejemplo, la sustancia

1 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = A  
fue investigada en comparación con Indometacina  
(ácido 5-metoxi-2-metil-1-(4-cloro-benzoil)-3-  
5 -indol acético) = B

en cuanto a su efecto antiexsudativo agudo frente al edema con caolín y frente al edema con carragenina de la pata posterior de ratas así como en cuanto a su toxicidad aguda después de administración por vía oral.

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

La provocación del edema se efectuó, correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954), mediante inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por 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 los animales tratados con sustancia de ensayo con los de los animales testigos tratados de modo aparente. Mediante extrapolación gráfica a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, se determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

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

Para la provocación del edema sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar

30

1 de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución  
al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administra-  
das 60 minutos antes de la provocación del edema.

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

c) Toxicidad aguda

10 La  $DL_{50}$  fue determinada tras administración por  
vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales)  
con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administra-  
das en forma de trituración en tilosa.

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

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

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

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

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

| 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, mg/kg | Índice terapéutico  |
|-----------------------|---|--|--------------------------------------|---|---|
| B                     | 2,7   | 2,9  | 2,8                                  | 25,7  | Relación entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo<br>DL <sub>50</sub> / DE <sub>35</sub> |
| Sustancia comparativa |   |  |                                      | 21,8 - 30,3   | 9,2   |
| A                     | 13,5  | 11   | 12,2                                 | 207   | 126 - 265   |
|                       |   |  |                                      |   | 16,9  |



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

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

20 El compuesto A fue investigado además de ello en cuanto a su efecto inhibitorio sobre la adherencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas de sangre humana, y a este respecto se le comparó con el  
25 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido (Sudoxicam) = E  
conocido de la memoria de publicación alemana DOS 2.208.351.

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

a) Ensayo de Morris

30 El principio del ensayo de Morris está descrito en

1 "Stoffwechsel- und Membranpermeabilität von Erythrozyten und  
Thrombozyten, I. Int. Symposium en Viena, 17 a 22 de junio  
de 1968, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart" :

5 1 ml de sangre completa con citrato se lleva con  
pipeta dentro de pequeños tubitos de ensayo, la sustancia a  
ensayar es añadida en las concentraciones deseadas y es in-  
cubada a 37°C durante 10 minutos. En la mitad de los tubitos  
se añaden sendas porciones de 2 g de perlas de vidrio (apro-  
ximadamente malla 100, Glass-beads for gas-chromatography de  
10 la firma BDH, Poole/Inglaterra). Los tubitos cerrados con un  
tapón de material plástico son fijados en un disco colocado  
verticalmente y son hechos girar "extremo sobre extremo" por  
una duración de 45 segundos. Después de ello la sangre per-  
manece en reposo en los mismos tubitos durante 1 hora a la  
15 temperatura ambiente. En este tiempo se efectúa una sedimen-  
tación de los eritrocitos y de las perlas de vidrio. Del plas-  
ma sobrenadante se toma una muestra de 0,01 ml y se diluye  
con solución de Celloscop 1:8000. Las plaquetas sanguíneas  
son recontadas en Celloscop. A partir de la diferencia de  
20 los números de trombocitos con y sin contacto con vidrio se  
calcula el porcentaje de los trombocitos retenidos en el se-  
dimento (que se adhieren a las perlas de vidrio o se aglome-  
ran).

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

b) Ensayo de Born, aglomeración con colágeno.

30 La aglomeración de trombocitos fue 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.

1                    La disminución de la densidad óptica de suspensiones de plaquetas tras haber añadido colágeno es medida fotométricamente y registrada. A partir del ángulo de inclinación de la curva de densidades se obtiene una conclusión acerca  
5 de la velocidad de aglomeración. El punto de la curva, con el cual se presenta la máxima permeabilidad para la luz, sirve para el cálculo de la densidad óptica. La cantidad de colágeno es escogida de modo tal que resulta una curva testigo que discurre irreversiblemente.

10                   Los índices indicados se refieren a la densidad óptica y significan la variación porcentual de la permeabilidad para la luz (= % de debilitación de la aglomeración) bajo la influencia de sustancia en comparación con un testigo.

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

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

20

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

| Sustancia                    | Concentración,<br>moles/litro | Ensayo de Morris. | Ensayo de Born | 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<br>(Sustancia comparativa) | 10 <sup>-4</sup>              | 3 %               | 92 %           | 136,0   | 104,6 - 176,8                                |
|                              | 10 <sup>-5</sup>              |                   | 91 %           |   |  |
|                              | 10 <sup>-6</sup>              |                   | 33 %           |   |  |

1 Tal como se deduce de la tabla, la sustancia A ac-  
túa inhibiendo significativamente de modo más intenso en com-  
paración con la sustancia E sobre la aglomeración de los trom-  
bocitos. La sustancia A produce una debilitación de 50% de  
5 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 de  
10 la sustancia A. A esto se agrega el hecho de que la sustan-  
cia A es menos tóxica que la sustancia E.

Además de ello se investigaron, por ejemplo, las  
sustancias N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto/ $\overline{2,1-e}$ -  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = F  
15 4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto/ $\overline{2,1-e}$ -1,2-  
-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = G  
4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto/ $\overline{2,1-e}$ -  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido, sal sódica = H  
20 N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-naf-  
to/ $\overline{2,1-e}$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = I  
4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-naf-  
to/ $\overline{2,1-e}$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = J  
25 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-naf-  
to/ $\overline{2,1-e}$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = K  
N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2-hidroxi-4-metil-2H-  
-nafto/ $\overline{2,1-e}$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = L  
y  
30 N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-  
nafto/ $\overline{2,1-e}$ -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = M  
en comparación con ácido acetilsalicílico = N

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

5 La tabla siguiente contiene los resultados determi-  
nados de acuerdo con este ensayo.

| Sustancia | Concentración<br>[moles/litro] | Ensayo de Born |
|-----------|--------------------------------|----------------|
| F         | $10^{-4}$                      | 96 %           |
|           | $10^{-5}$                      | 81 %           |
|           | $10^{-6}$                      | 35 %           |
| G         | $10^{-4}$                      | 97 %           |
|           | $10^{-5}$                      | 78 %           |
|           | $10^{-6}$                      | 65 %           |
| H         | $10^{-4}$                      | 95 %           |
|           | $10^{-5}$                      | 91 %           |
|           | $10^{-6}$                      | 82 %           |
| I         | $10^{-5}$                      | 91 %           |
|           | $10^{-6}$                      | 91 %           |
|           | $10^{-7}$                      | 22 %           |
| J         | $10^{-4}$                      | 92 %           |
|           | $10^{-5}$                      | 89 %           |
|           | $10^{-6}$                      | 88 %           |
|           | $10^{-7}$                      | 4 %            |
| K         | $10^{-4}$                      | 89 %           |
|           | $10^{-5}$                      | 97 %           |
|           | $10^{-6}$                      | 66 %           |

| Sustancia                           | Concentración<br>[moles/litro] | Ensayo de Born |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------|
| L                                   | $10^{-4}$                      | 91 %           |
|                                     | $10^{-5}$                      | 95 %           |
|                                     | $10^{-6}$                      | 88 %           |
|                                     | $10^{-7}$                      | 15 %           |
| M                                   | $10^{-4}$                      | 94 %           |
|                                     | $10^{-5}$                      | 91 %           |
|                                     | $10^{-6}$                      | 79 %           |
|                                     | $10^{-7}$                      | 24 %           |
| N<br>(Sustancia<br>comparati<br>va) | $3 \cdot 10^{-5}$              | 45 %           |
|                                     | $10^{-5}$                      | 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

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

1 A una solución de 2,61 g (0,01 moles) de 2-metil-  
-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido en 50 ml de  
tetrahidrofurano se añaden en porciones 250 mg (0,011 moles)  
de hidruro de sodio, siendo mantenida la temperatura a 0°C.  
5 Después de haberse terminado el desprendimiento de gases se  
agregan a esto 2,3 g (0,02 moles) de fenilisocianato, disuel-  
tos en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 2 horas a  
0°C y durante 24 horas a la temperatura ambiente, luego se  
10 evapora el disolvente en vacío, se vierte el residuo sobre  
100 ml de hielo/agua, se acidifica con ácido clorhídrico di-  
luido, se extrae con cloruro de metileno y después del lava-  
do con agua se concentra para formar un jarabe, que es puri-  
ficado sobre una columna de gel de sílice (gel de sílice  
Merck para la cromatografía en columna, 0,2-0,5 mm) utilizan-  
do cloroformo/etanol (98:2) en calidad de agente de elución.  
15 Rendimiento: 2,1 g (55% de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-  
-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
con un punto de fusión de 273 a 274 °C (con descomposición).

20 El compuesto de partida 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido se prepara pasando por las  
siguientes etapas intermedias:

a) 2-acetonil-3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido

25 A una solución de 5,3 g (0,23 átomos-gramo) de so-  
dio en 150 ml de metanol se añaden 46,6 g (0,2 moles) de 3-  
-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido y el alcohol se se-  
para ampliamente por destilación. El residuo es recogido en  
50 ml de dimetilsulfóxido anhidro. Luego se añaden en el es-  
pacio de 10 minutos 23,2 g (20 ml; 0,25 moles) de cloroaceto-  
na, se agita durante 0,5 horas a la temperatura del laborato-  
rio y luego se calienta durante 2,5 horas a 120°C. El dime-  
30

- 1 tilsulfóxido es separado parcialmente por destilación en va-  
cío. Al residuo se añade con enfriamiento externo una solu-  
ción de 25 g de acetato de sodio en 250 ml de agua y la mezc  
5 cla se agita bien a fondo. El precipitado separado es aisla-  
do por filtración y lavado con agua y con un poco de etanol  
enfriado con hielo. El producto bruto obtenido de este modo  
(52,3 g; 90% de la teoría) con un punto de fusión de 163-165°C  
puede ser hecho reaccionar adicionalmente de modo directo.  
El 2-acetonil-3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido puro  
10 funde a 164-165°C después de la recristalización en etanol.
- b) 3-acetil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido  
A una solución caliente a 30°C de 4,7 g (2,04 áto-  
mos-gramo) de sodio en 125 ml de etanol se añaden 28,9 g (1,0  
moles) de 2-acetonil-3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxi  
15 do. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante  
2 horas a 55°C y a continuación se pone en ebullición a re-  
flujo durante 15 minutos. Después del enfriamiento se acidifi-  
ca con 350 ml de ácido clorhídrico al 9%, la sustancia só-  
lida es separada por filtración y lavada con etanol al 50%  
20 enfriado con hielo. La recristalización en etanol proporciona  
15,6 g (54% de la teoría) de 3-acetil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-  
-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido; punto de fusión: 191-192°C.
- c) 2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilence  
tal.  
25 Una mezcla de 14,5 g (0,05 moles) de 3-acetil-4-hi-  
droxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido, 15,5 g (0,25 mo-  
les) de etilén-glicol seco y 0,3 g de ácido para-toluenosulfóni-  
co se calienta a reflujo en el aparato separador de agua en  
250 ml de benceno durante 150 horas. Después de 50 y de 100  
30 horas se añaden en cada caso 6,2 g de etilén-glicol y 0,15 g

1 de ácido para-toluenosulfónico. La solución enfriada es mez-  
clada con 250 ml más de benceno, es lavada a neutralidad y  
concentrada. Al concentrar se separan por cristalización  
4,8 g del cetal (fracción A). Las aguas madres son concentra-  
5 das, el residuo es purificado sobre una columna de gel de  
sílice utilizando 250 g de gel de sílice (tamaño de granos  
0,5 a 0,2 mm; Merck, Darmstadt) y tolueno/acetona en la pro-  
porción en volumen 9:1 en calidad de agente de elución. A  
partir de los eluatos se obtienen 10,8 g más (fracción B) del  
10 cetal. La recristalización en acetona/isopropanol proporci-  
ona en total 11,6 (80% de la teoría) de 2H-nafto[2,1-e]-1,2-  
-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilencetal de punto de fusión  
202-204°C.

15 d) 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-  
-etilencetal

A una solución de 11,6 g (0,04 moles) de 2H-nafto  
[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilencetal en una  
mezcla de 150 ml de isopropanol, 44 ml de lejía de sodio y  
36 ml de agua se añaden gota a gota con agitación 14,2 g  
20 (0,1 moles) de yoduro de metilo. Se deja reposar durante la  
noche, se separan por filtración los cristales resultantes,  
se les lava con una mezcla de isopropanol y agua (proporción  
en volumen 2:1) y se les seca en vacío. Se obtienen 11,6 g  
(95% de la teoría) de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-  
25 -on-1,1-dióxido-etilencetal de punto de fusión 169-171°C.

e) 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido

Una suspensión de 10,7 g (0,35 moles) de 2-metil-  
-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilencetal  
en 200 ml de metanol y 200 ml de ácido clorhídrico al 9%, es  
30 calentada a reflujo durante 30 minutos. Después de ello se

1 concentra hasta sequedad en vacío, el residuo se recoge en  
cloruro de metileno, se lava a neutralidad y se concentra  
nuevamente hasta sequedad. La recristalización en etanol pro  
porciona 6,3 g (69% de la teoría) de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
5 -1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido; punto de fusión: 192-193°C.

Ejemplo 2

N-(3-clorofenil)-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 2-  
-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido y  
3-clorofenilisocianato; punto de fusión: 248-249°C (con des-  
composición).

Análogamente al Ejemplo 1 se prepararon también:

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

a partir de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y 2-fluoro-fenilisocianato; punto de fusión 240-243°C  
(con descomposición);

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

a partir de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y 3-fluoro-fenilisocianato; punto de fusión 278-279°C  
(con descomposición);

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

a partir de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y 4-fluoro-fenilisocianato. Punto de fusión: 284-  
285°C (con descomposición);

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

1 a partir de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y 3-bromo-fenilisocianato; punto de fusión: 268-269°C  
(con descomposición);

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

a partir de 2-metil-2-H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y meta-tolilisocianato. Punto de fusión: 240-242°C  
(con descomposición);

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

a partir de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y 2-metoxi-fenilisocianato. Punto de fusión: 198-  
200°C; y

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

a partir de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-  
-dióxido y 3-metoxi-fenilisocianato. Punto de fusión: 242-  
244°C (con descomposición).

#### Ejemplo 3

20 2-etil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carbo-  
xamido-1,1-dióxido

25 A una solución de 2,75 g (0,01 moles) de 2-etil-  
-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido en 60 ml de  
de tetrahidrofurano se añaden en porciones 250 mg (0,011 moles)  
de hidruro de sodio, siendo mantenida la temperatura en 0°C.  
Después de 30 minutos se agregan a esto 2,3 g (0,02 moles)  
de fenilisocianato, disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano.  
Se agita durante una hora a 0°C y durante 20 horas a la tem-  
peratura ambiente, luego se evapora en vacío, se vierte el  
30 residuo sobre 100 ml de hielo/agua, se acidifica con ácido

1 clorhídrico diluido, se extrae con cloruro de metileno y des  
pués del lavado con agua se concentra para formar un jarabe,  
que es purificado sobre una columna de gel de sílice (gel de  
5 sílice Merck para la cromatografía en columna, 0,2-0,5 mm)  
con utilización de cloroformo/etanol (98:2) en calidad de  
agente de elución. Rendimiento: 1,1 g (28% de la teoría) de  
2-etil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carbo  
xamido-1,1-dióxido con un punto de fusión de 245-247°C (con  
descomposición).

10 El compuesto de partida 2-etil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-  
-tiazin-4-(3H)-on-1,1-dióxido se prepara pasando por las si-  
guientes etapas intermedias:

a) 2-etil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-  
-etilencetal

15 A una solución de 10,0 g (0,034 moles) de 2H-naf  
to[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilencetal en una  
mezcla de 150 ml de isopropanol, 36 ml de lejía de sosa 1 N  
y 36 ml de agua se añaden con agitación gota a gota 15,6 g  
(0,1 moles) de yoduro de etilo en varias porciones. Después  
20 de agitar en total durante 84 horas se concentra en vacío,  
se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca  
y se concentra. Se obtienen 10,9 g (99% de la teoría) de 2-  
-etil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilen  
cetal, que es empleado directamente en la subsiguiente reac-  
ción.

25 b) 2-etil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido

Una suspensión de 10,9 g (0,34 moles) de 2-etil-  
-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido-etilencetal  
en 200 ml de metanol y 200 ml de ácido clorhídrico al 10% es  
30 calentada a reflujo durante 1 hora. Luego se concentra hasta

1 sequedad en vacío, el residuo se recoge en cloruro de metile  
no, se lava a neutralidad y se concentra nuevamente hasta se  
quedad. La recristalización en etanol proporciona 7,9 g (84%  
de la teoría) de 2-etil-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-4(3H)-on-  
5 -1,1-dióxido; punto de fusión: 146-147°C

Ejemplo 4

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

10 A una suspensión de 1,94 g (5 milimoles) de 4-hidro  
xi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carbo  
xamido-1,1-dióxido en 30 ml de metanol se añade una solución  
de 0,2 g (5 milimoles) de hidróxido de sodio en 20 ml de me  
tanol y se deja reposar durante 24 horas a la temperatura am  
15 biente. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación  
y mezclada con éter. Los cristales se separan por filtración  
y se secan en vacío: 1,9 g (93%) de la teoría) de punto de  
fusión: 230°C (con descomposición).

Ejemplo 5

Sal sódica del 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-naf  
to/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

20 1,9 g (4,8 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-me  
til-2-piridil)-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-  
-dióxido son mezclados con una solución de 0,192 g (4,8 mili  
moles) de hidróxido de sodio en 75 ml de metanol. La mezcla  
de reacción es agitada a 30°C durante 3 horas, es concentra  
25 da y mezclada con éter. Se separan los cristales por filtra  
ción y se secan en vacío: 2,0 g (99,7% de la teoría). Punto  
de fusión: descomposición a 218-220°C.

Ejemplo 6

30 Sal de ciclohexilamina del 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-  
-2H-nafto/2,1-e7-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

1           0,5 g (1,5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
5           sus suspendidos en 10 ml de metanol y mezclados con 0,15 g  
          (1,5 milimoles) de ciclohexilamida. La solución resultante  
          es concentrada ampliamente en vacío y el residuo es triturado  
          con acetona. Los cristales obtenidos son filtrados con  
          succión y lavados con un poco de acetona y con éter: 0,55 g  
          (76% de la teoría) de cristales; punto de fusión: 205-207°C.

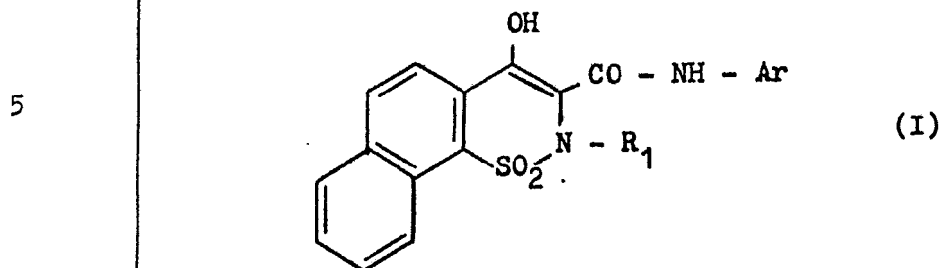
10           Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica,  
          eventualmente en combinación con otras sustancias activas de  
          la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos  
          usuales. La dosis individual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

#### 20           REIVINDICACIONES

25           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:

30           1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
          4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

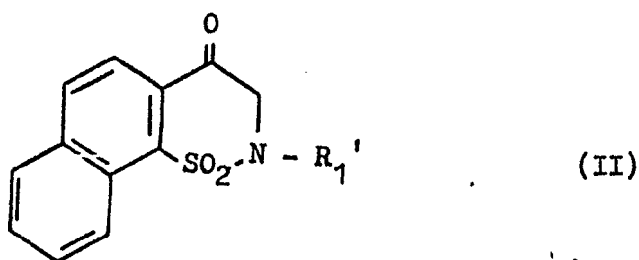
1 dos de la fórmula general I



10

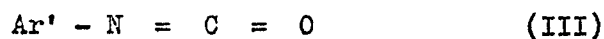
en la que  $R_1$  representa un grupo metilo o el grupo etilo; Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, y de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se hacen reaccionar 2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxidos de la fórmula general II,

20



25

en la que  $R_1'$  significa el grupo metilo o el grupo etilo, con isocianatos de la fórmula general III



30

en la que  $\text{Ar}'$  representa el grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-

1 -bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo,  
3-tolilo, 2-metoxifenilo o 3-metoxifenilo, en presencia de  
una base o en presencia de un reactivo de Grignard a tempe-  
raturas entre -20 y + 150°C; y, caso de que se desee los  
5 compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transfor-  
man a continuación en sus sales mediante bases orgánicas o  
inorgánicas.

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

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I  
en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o el grupo me-  
tilo, Ar significa un grupo 3-clorofenilo, 3-bromofenilo,  
20 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-  
-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-  
-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo,  
6-cloro-3-piridazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-cloro-4-piri-  
midinilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-  
25 -tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-metil-2-tia-  
zolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-  
-tiopirano[4,3-b]-tiazol-2-ilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 1,3,4-  
-tiadiazolilo ó 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; pero R<sub>1</sub> repre-  
senta también el grupo etilo, pudiendo significar Ar en es-  
30 te caso, aparte de los significados antes citados, adicional

1 mente un grupo fenilo, 2-piridilo, pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo; y sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgánicas u orgánicas.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de bases se utilizan aminas terciarias.

10 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico y/o en un exceso del isocianato de la fórmula general III y/o en un exceso de la base orgánica terciaria.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de bases se utilizan hidruros de metales alcalinos o hidruros de metales alcalino-térreos y los isocianatos son añadidos sólo después de haber reaccionado con los hidruros de metales alcalinos o alcalino-térreos.

20 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de reactivo de Grignard se utiliza un halogenuro de alcoholmagnesio y el isocianato de la fórmula general III es añadido sólo después de la reacción con el reactivo de Grignard.

25 8ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos.

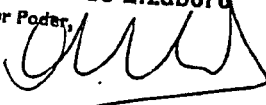
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de VEINTIOCHO hojas escritas

1 a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 SET. 1976  
P.A.

5

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,  


10

15

20

25

30

VAL.-