

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 516**

51 Int. Cl.:

C07D 275/06 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010** **E 10706624 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2403840**

54 Título: **Derivados de benzotiazinas, su preparación y aplicación como fármacos**

30 Prioridad:

03.03.2009 FR 0951336

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.08.2014

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

PEREZ, MICHEL;
LAMOTHE, MARIE;
JUNQUERO, DIDIER y
RIVAL, YVES

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 483 516 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzotiazinas, su preparación y aplicación como fármacos.

- 5 El objetivo de la presente invención comprende derivados de benzotiazina, el método para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso como fármacos propuestos para el tratamiento y la prevención de diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial y aterosclerosis. Estos compuestos también pueden hallar uso en el tratamiento y la prevención de hiperglucemias, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, restenosis, pancreatitis, retinopatía, nefropatía, neuropatía
- 10 (Reichard *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329: 304-309), ciertos tipos de cáncer (Strickler *et al.*, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2001, 3 (2): 263-274) o glaucoma (Pascale *et al.*, *Ophthalmology*, 2006, 113 (7): 1081-86).

- La presente invención además se refiere a las combinaciones entre los compuestos descriptos y otros agentes utilizados en el tratamiento de estas patologías. De hecho, el tratamiento de patologías tales como diabetes tipo 2 a menudo requiere el uso combinado de varias clases de compuestos, a fin de lograr los valores recomendados de glucemia y mantenerlos equilibrados (Nathan *et al.*, *Diabetes Care*, 2009 32: 193-203). Estas asociaciones también pueden relacionarse con tratamientos combinados de obesidad y diabetes tipo 2 (Grundy *et al.*, *Circulation*, 2005, 112: 2735-2752).
- 15

- 20 El síndrome metabólico es una etapa anterior de varias patologías cardiovasculares graves. Se manifiesta como consecuencia de la resistencia a la insulina, y se caracteriza por la obesidad visceral (Després *et al.*, *Nature*, 2006 444 (14): 881-87), asociada con ciertos factores de riesgo, tales como la intolerancia a la glucosa y ciertas dislipidemias que pueden asociarse con la hipertensión arterial (Grundy, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, 5: 295-309).

- 25 La diabetes tipo 2 es una patología bien documentada, ya que los trastornos glucémicos se explican por tres mecanismos principales: una deficiencia de la función de los islotes de Langerhans β en el páncreas, una disminución en el uso de la glucosa en los tejidos periféricos, y un exceso de producción de glucosa por el hígado (Monnier *et al.*, *Diabetes & Metabolism*, 2008, 34: 207-216). Sin embargo, a pesar de los tratamientos existentes, muchos pacientes afectados con diabetes tipo 2 no logran los valores de glucemia objetivo recomendados (notablemente, HbA_{1c}). Por lo tanto, siempre hay una fuerte demanda de tratamientos de esta patología sobre la base de nuevos mecanismos.
- 30

- La obesidad es una afección que afecta una creciente cantidad de personas en el nivel mundial. A menudo se asocia con el mayor riesgo de diabetes tipo 2, de enfermedades cardiovasculares, de accidente cerebrovascular y de ciertos tipos de cáncer. Por lo tanto, la obesidad representa un importante factor de riesgo para patologías asociadas con un alto nivel de morbilidad o mortalidad.
- 35

- Los glucocorticoides (cortisol en humanos, corticosterona en roedores) son hormonas ubicuas que cumplen un rol predominante en la regulación del metabolismo energético. Estas hormonas favorecen la gluconeogénesis e inhiben la secreción de insulina por células beta pancreáticas, al igual que la recuperación periférica de glucosa (Dallman *et al.*, *Front Neuroendocrinol.*, 1993, 14: 303-347).
- 40

- Recientemente, se demostró que las 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasas (11β -HSD) regulaban las concentraciones de glucocorticoides en ciertos tejidos blanco (hígado, tejido adiposo, riñón, cerebro). En humanos, este mecanismo puede provocar un aumento local del cortisol. En el tejido adiposo, esto puede llevar a un aumento en la masa grasa visceral, debido al efecto de los glucocorticoides sobre la diferenciación de preadipocitos en adipocitos y la lipogénesis; en ciertas situaciones, los glucocorticoides favorecen la lipólisis y los efectos nocivos de los ácidos grasos plasmáticos libres en el hígado, el páncreas, el músculo esquelético, por ejemplo (lipotoxicidad). En el hígado, esta generación de cortisol puede causar un aumento de la glucemia, que puede convertirse en diabetes tipo 2.
- 45
- 50

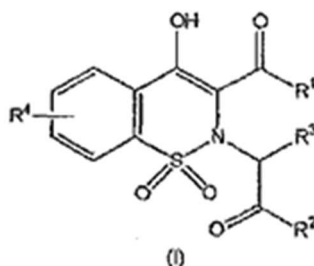
- Se conocen dos isoformas de 11β -HSD: tipo 1 y tipo 2. 11β -HSD2 se ubica principalmente en los riñones. Cataliza la transformación de glucocorticoides activos en glucocorticoides inactivos (cortisol en cortisona, en humanos), y en consecuencia, está esencialmente involucrada en la protección de los receptores mineralocorticoideos (MR) con respecto a la activación por cortisol (Edwards *et al.*, *Lancet*, 1988, 2: 986-989). De modo inverso, 11β -HSD1 actúa predominantemente como una 11 -ceto-reductasa, y transforma glucocorticoides inactivos en glucocorticoides activos en los tejidos donde se expresa fuertemente (hígado y tejido adiposo). Por lo tanto, la inhibición de esta enzima en el nivel hepático y de adipocito debe expresarse por una reducción de los efectos mencionados anteriormente. Varios estudios conducidos en animales han confirmado la participación de 11β -HSD1 en modelos de obesidad y diabetes. En consecuencia, la expresión de 11β -HSD1 es mayor en ratas Zucker diabéticas, y este incremento se correlacionó con el avance de la patología (Duplomb *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 313: 594-599). Los ratones sin ningún gen codificador para 11β -HSD1 (ratones KO) han demostrado ser resistentes a la hiperglucemia causada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y. *et al.*, *PNAS*, 1997, 94: 14924-14929). De modo inverso, los ratones transgénicos que sobreexpresaban en forma selectiva 11β -HSD1 en el tejido adiposo desarrollaron obesidad visceral, diabetes insulinoresistente e hiperlipidemia (Masuzika *et al.*, *Science*, 2001, 294: 2166-2170). Esta información experimental enfatiza la ventaja de la inhibición de 11β -HSD1 como un blanco terapéutico (Wamil *et al.*,
- 55
- 60
- 65

Drug Discovery Today, 2007, 12: 504-520).

Los compuestos de la presente invención poseen la capacidad de inhibir en forma selectiva 11 β -HSD1 en relación con 11 β -HSD2, lo que debería traducirse, en humanos, en una acción beneficiosa sobre la diabetes tipo 2, la obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial, aterosclerosis y la totalidad de las patologías asociadas con las afecciones anteriores, tales como accidente cerebrovascular coronario, accidente cerebrovascular, o arteritis de las extremidades inferiores (Wilcox *et al.*, *Stroke*, 2007, 38: 865-873; Wilcox *et al.*, *Am. Heart J.*, 2008, 155: 712-7).

Estos compuestos se distinguen del arte previo por su estructura química diferente y su notable propiedad biológica.

El documento JP 2007 197369 divulga un derivado de benzotiadiazina que presenta una acción inhibidora de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 o su éster o sal farmacológicamente aceptable. El derivado de benzotiadiazina es representado por la fórmula (1)



en la que,

R¹ es un arilo C₆₋₁₀ que puede ser sustituido por 1-5 grupos seleccionados independientemente de entre un grupo (a) de grupos sustituyentes o similares;

R² es un arilo C₆₋₁₀ que puede ser sustituido por 1-5 grupos seleccionados independientemente de entre un grupo (b) de grupos sustituyentes o similares;

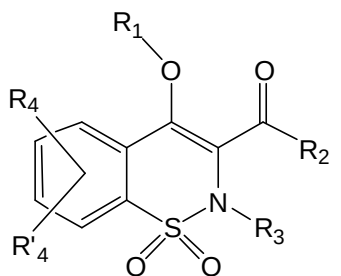
R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o similar

o su éster o sal farmacéuticamente aceptable

El objeto de la presente invención comprende derivados de benzotiadiazina que tienen la capacidad de inhibir 11 β -HSD1, no solo en el nivel enzimático, sino además, en el nivel celular.

Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula general (I):



donde:

R₁ representa: hidrógeno; alquilo C₁-C₆; COR₅; SO₂R₅; CO(CH₂)_mR₆; CO(CH₂)_mOR₆; (CH₂)_mR₆; (CH₂)_mCONR₇R₈; (CH₂)_nNR₇R₈; (CH₂)_nOR₆; CHR₇OR₉; (CH₂)_mR₁₀;

m representa: 1 a 6;

n representa: 2 a 6;

R₂ representa: un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe, COMe, CMe(OH)CF₃, CH(OH)CF₃, COOR₇, CONR₇R₁₁; un naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno,

bifenilo, fenilo piridina o un heterociclo diferente de indol, en el caso donde R₁, R₄ y R'₄ representan un hidrógeno, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno o un alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, OMe, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con OH, CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂;

condición:

- el grupo R₂ siempre está ligado al carbonilo a través de un átomo de carbono;
- cuando R₂ es un fenilo, el sustituyente COOR₇ nunca está en la posición 4 en relación con el carbonilo;

R₃ representa: metilo o etilo;

R₄ y R'₄, o bien idénticos o diferentes, representan: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₆; CN; CF₃; OCF₃; SMe; OMe; NR₇R₈; SO₂Me;

R₅ representa: alquilo C₁-C₆; fenilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un naftilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con un CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂; heteroarilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe;

R₆ representa: hidrógeno; alquilo C₁-C₆; fenilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un naftilo o heterociclo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂;

R₇ representa: hidrógeno, alquilo C₁-C₆;

R₈ representa: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un naftilo o heterociclo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂;

R₇ y R₈ tomados juntos pueden formar un ciclo de 4-6 miembros con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O, y que puede estar o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo o arilo;

R₉ representa: COOMe, COOEt;

R₁₀ representa: halógeno, COOH, COOR₇;

R₁₁ representa: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo;

al igual que sus estereoisómeros, sales y solvatos aceptables para uso terapéutico.

En las definiciones anteriores:

Todas las combinaciones de sustituyentes o de variables son posibles siempre que conduzcan a compuestos estables.

El término «halógeno» representa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término «alquilo» representa cadenas de hidrocarburo alifáticas, saturadas o insaturadas, lineales o ramificadas, que comprenden la cantidad especificada de átomos de carbono.

El término «cicloalquilo» representa cadenas de hidrocarburo cíclicas o policíclicas que comprenden 3-12 átomos de carbono. A modo de ejemplo, pueden mencionarse adamantilo, ciclohexilo.

El término «arilo» representa cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico que puede contener hasta 7 átomos por anillo, y en el cual por lo menos uno de los anillos es un anillo aromático. A modo de ejemplo, pueden mencionarse fenilo, bifenilo, naftilo.

El término «heteroarilo» representa o bien un monociclo estable que contiene 5-7 átomos, o un biciclo estable que contiene 8-11 átomos, insaturado, y que consiste en átomos de carbono y en 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S. A modo de ejemplo, pueden mencionarse furano, tiofeno, piridina, benzotiofeno.

El término «heterociclo» representa o bien un monociclo estable que contiene 5-7 átomos, o un biciclo estable que contiene 8-11 átomos, que puede ser o bien saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y en 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S. En la definición de biciclo, se incluyen también heterociclos monocíclicos condensados con un anillo benceno, excepto indol, cuando en la fórmula I, los radicales R_1 , R_4 y R'_4 representan hidrógeno. A modo de ejemplo, pueden mencionarse furano, pirrol, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirimidina, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, indolina, indolizina, benzotiazol, benzotienilo, benzopirano, benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzoisoxazol, bencimidazol, cromano, cromeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotienilo, dihidroisoxazol, isoquinolina, dihidrobenzo[1,4]dioxina, imidazo[1,2-a] piridina, furo[2,3-c] piridina, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, [1,3]dioxolo [4,5-c]piridina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo [1,2-a] pirimidina, tetrahidronaftaleno, benzo [b][1,4]oxazina.

Cuando se establece que OR_1 es un éster o un éter, en el contexto de la presente invención, se tiene el propósito de significar que R_1 representa: alquilo C_1-C_6 o COR_5 , o $CO(CH_2)_mR_6$, $CO(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mR_6$, $(CH_2)_mCONR_7R_8$, $(CH_2)_nNR_7R_8$, $(CH_2)_nOR_6$, CR_7OR_9 , $(CH_2)_mR_{10}$, como se define con anterioridad.

Las sales aceptables para uso terapéutico de los compuestos de la presente invención comprenden las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la invención, tales como aquellas formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos, o a partir de bases orgánicas o inorgánicas. A modo de ejemplo, pueden mencionarse las sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, trifluoracético, propiónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, metanosulfónico, esteárico, láctico. A modo de ejemplo, pueden mencionarse las sales derivadas de bases inorgánicas tales como sosa, potasa o hidróxido de calcio y las sales derivadas de bases orgánicas tales como lisina o arginina.

Estas sales pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la invención que contienen una porción básica o ácida y los correspondientes ácidos o bases, de acuerdo con métodos químicos convencionales.

Los solvatos aceptables para uso terapéutico de los compuestos de la presente invención comprenden solvatos convencionales tales como aquellos formados durante la última etapa de preparación de los compuestos de la invención, debido a la presencia de solventes. A modo de ejemplo, pueden mencionarse los solvatos debido a la presencia de agua o etanol.

Todos los estereoisómeros, incluso todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula general (I), forman también parte de la presente invención, al igual que su mezcla en una forma racémica.

De acuerdo con un rasgo particular de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos donde:

- R_2 representa: un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OH, CF_3 , OCF_3 , SMe; un naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, bifenilo, o heterociclo diferente de indol, en el caso donde R_1 , R_4 y R'_4 representan un átomo de hidrógeno, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, o alquilo C_1-C_6 , CN, OH, CF_3 , OCF_3 , OMe, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con $CONH_2$, SO_2Me , SO_2NH_2 ;

con la condición de que: el grupo R_2 siempre está ligado al carbonilo a través de un átomo de carbono;

- R_4 y R'_4 , idénticos o diferentes, representan: hidrógeno; halógeno; alquilo C_1-C_6 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; SMe; OMe; NR_7R_8 ;
- R_8 representa:

un hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , un fenilo o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OH, CF_3 , OCF_3 , SMe; un naftilo, o un heterociclo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OH, CF_3 , OCF_3 , SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con $CONH_2$, SO_2Me , SO_2NH_2 ;

R_7 y R_8 tomados juntos pueden formar un anillo con 4-6 miembros con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O, y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un alquilo C_1-C_6 o arilo;

donde R_1 se define según lo descripto con anterioridad o a continuación.

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales R_1 representa un hidrógeno.

De acuerdo con otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales OR_1 representa un éster o un éter, donde R_1 representa un alquilo C_1-C_6 o COR_5 , $CO(CH_2)_mR_6$, $CO(CH_2)_mOR_6$,

$(CH_2)_mR_6$, $(CH_2)_mCONR_7R_8$, $(CH_2)_nNR_7R_8$, $(CH_2)_nOR_6$, CR_7OR_9 , o $(CH_2)_mR_{10}$.

De acuerdo con una realización particular de la invención, OR_1 representa un éster, donde R_1 representa COR_5 , $CO(CH_2)_mR_6$, o $CO(CH_2)_mOR_6$.

El objeto de la presente invención se refiere además a los compuestos de la fórmula general (I) donde R_2 representa un naftilo o un 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, o bifenilo o una fenil piridina, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, alquilo C_1-C_6 , CN, OH, CF_3 , OCF_3 , OMe, SME; o un fenilo sustituido con uno o más halógenos, CN, CF_3 o alquilo C_1-C_6 .

De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales R_4 y R'_4 representan un hidrógeno.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que pertenecen a la presente invención, una clase apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de la fórmula general (I) donde R_1 es un hidrógeno y R_2 es un naftilo, o de lo contrario, un 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno.

Asimismo, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) donde OR_1 representa un éster o un éter, y R_2 es un naftilo, o de lo contrario, un 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno.

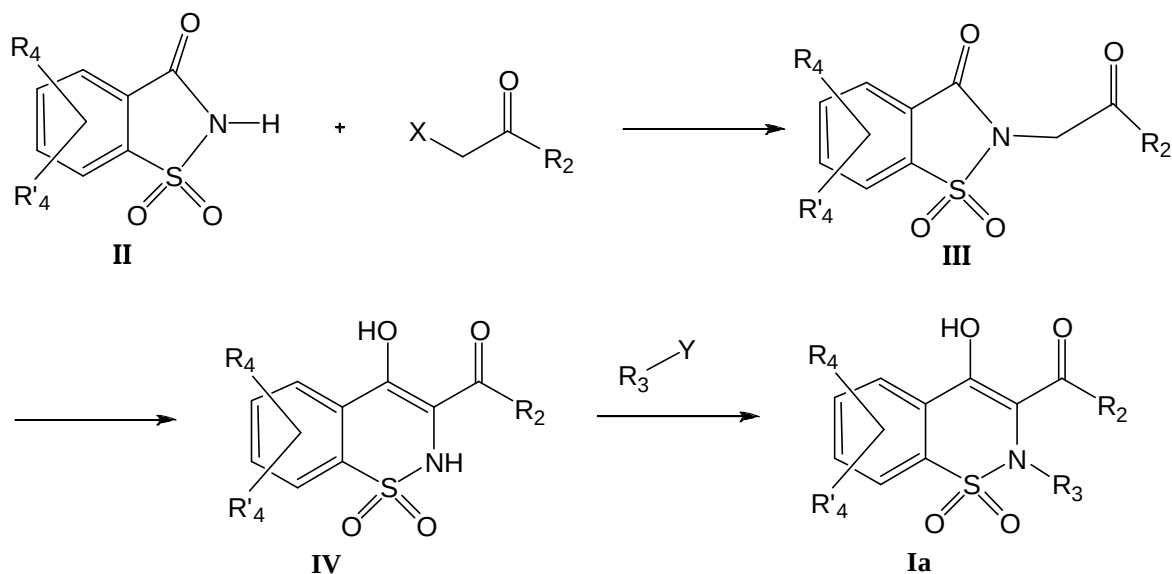
Otra clase apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de la fórmula general (I) donde R_1 es un hidrógeno y R_2 es un fenilo sustituido con uno o más halógenos, CN, CF_3 o alquilo C_1-C_6 .

Otra clase apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de la fórmula general (I) donde R_1 es un hidrógeno y R_2 es un bifenilo o una fenil piridina, o bien no sustituido o sustituido como se define en la descripción de la fórmula general (I).

Además, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I) donde OR_1 representa un éster o un éter, y R_2 es un fenilo sustituido con uno o más halógenos, CN, CF_3 o alquilo C_1-C_6 .

Otra clase apreciada de compuestos corresponde a los compuestos de la fórmula general (I) donde OR_1 representa un éster o un éter y R_2 es un bifenilo o una fenil piridina, no sustituido o sustituido como se define en la descripción de la fórmula general (I).

La presente invención se refiere además a la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) por medio de métodos generales descritos en los siguientes esquemas de síntesis, en caso de ser necesario, complementados con todas las manipulaciones convencionales que se describen en la literatura o que son bien conocidas por el experto en el arte, o de lo contrario, ejemplificadas en la parte experimental.

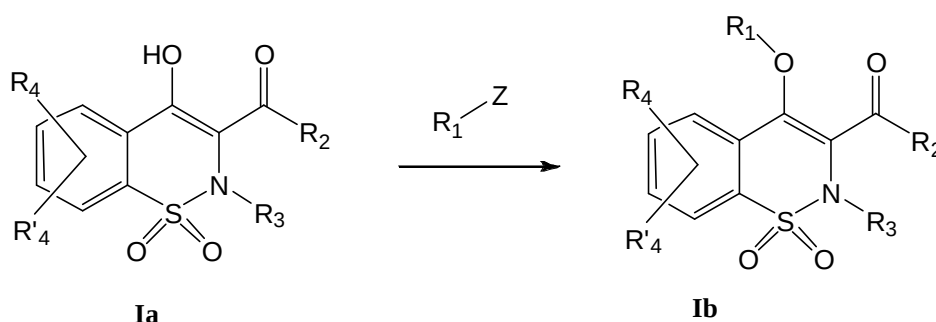


Esquema 1

El Esquema 1 ilustra el primer método general que puede usarse para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ia). En las fórmulas generales anteriores, R_2 , R_3 , R_4 y R'_4 , se definen como en la descripción previa de la fórmula general (I), y R_1 es igual a hidrógeno. X puede representar un grupo saliente, tal como Cl, Br, I,

OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ u O-tosilo. En este caso, la reacción con el compuesto de la fórmula general (II) se conducirá en presencia de una base inorgánica tal como NaH, en un solvente anhidro polar tal como THF o DMF, a una temperatura comprendida entre -20°C y 100°C. El producto intermedio de la fórmula general (III) es transformado en un producto intermedio de la fórmula general (IV) mediante una reacción de redistribución en presencia de una base, tal como MeONa, EtONa, en un solvente anhidro polar tal como MeOH o EtOH (en posible mezcla con un solvente apolar tal como tolueno), a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C. El producto intermedio de la fórmula general (IV) es transformado en un producto de la fórmula general (Ia) por medio de la reacción con R₃Y, donde Y puede representar un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ u O-tosilo, y R₃ se define como anteriormente. En este caso, la reacción con el compuesto de la fórmula general (IV) se llevará a cabo en presencia de una base inorgánica tal como NaH, en un solvente anhidro polar tal como THF o DMF, a una temperatura comprendida entre -20°C y 100°C.

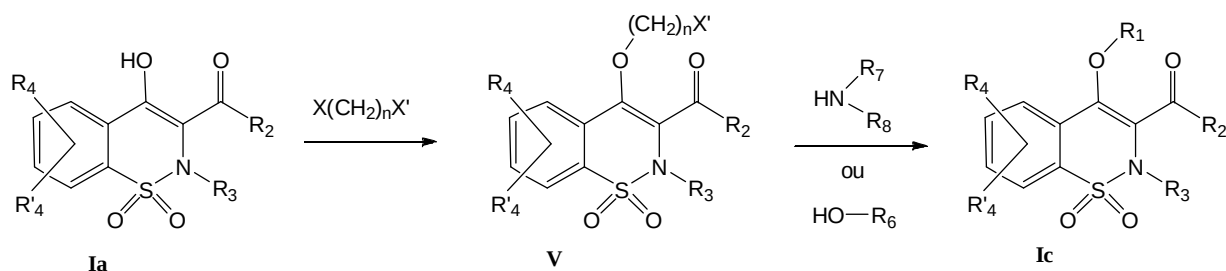
El Esquema 2 ilustra el método general que puede usarse para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ib). En las fórmulas generales que siguen, R₁, R₂, R₃, R₄ y R'₄ se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I), excepto que R₁ es diferente de un hidrógeno.



Esquema 2

El producto intermedio de la fórmula general (Ia) es transformado en un compuesto de la fórmula general (Ib) por medio de la reacción con R₁-Z. Cuando R₁ representa un alquilo C₁-C₆, (CH₂)_mR₆, (CH₂)_mCONR₇R₈, (CH₂)_nNR₇R₈, (CH₂)_nOR₆, CHR₇OR₉ o (CH₂)_mR₁₀, donde R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, m y n se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I), excepto que R₁₀ no representa un ácido, y Z es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ u O-tosilo, la reacción con el enol de la fórmula general (Ia) puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, piridina, Cs₂CO₃, K₂CO₃, en un solvente anhidro polar tal como THF, DMF, DMSO, acetona, a una temperatura comprendida entre -20°C y 140°C, o bien en presencia o ausencia de una sal como catalizador, que puede ser KI, Bu₄NI, Lil, AgBF₄, AgClO₄, Ag₂CO₃, KF, Bu₄NF o CsF. La reacción además puede llevarse a cabo en un «tubo sellado o cerrado a rosca», calentado con energía de calor o energía de microondas, a temperaturas comprendidas entre 80°C y 180°C. Z también puede representar un alcohol. En este caso, la reacción con el producto intermedio (Ia) será del tipo «Mitsunobu», y puede llevarse a cabo en presencia de dietilazodicarboxilato (DEAD) y trifeniilfosfina en un solvente anhidro polar tal como THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C. Cuando R₁ representa COR₅, SO₂R₅ o CO(CH₂)_mR₆, donde R₅, R₆ y m se definen como en la descripción previa de la fórmula general (I), entonces Z puede representar un cloro. En este caso, la reacción con el enol de la fórmula general (Ia) se reduce a la reacción entre un cloruro ácido y un cloruro de sulfonilo y un alcohol. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, piridina, Cs₂CO₃, K₂CO₃, en un solvente anhidro polar tal como THF, DMF, DMSO, diclorometano, a una temperatura comprendida entre -20°C y 140°C. Cuando R₁ representa COR₅, CO(CH₂)_mR₆ o CO(CH₂)_mOR₆, donde R₅, R₆ y m se definen como en la descripción previa de la fórmula general (I), entonces Z puede representar también un hidroxilo. En este caso, la reacción con el enol de la fórmula general (Ia) se reduce a la reacción entre un ácido y un alcohol. Esta reacción puede llevarse a cabo por métodos y técnicas bien conocidos por el experto en el arte. Un método apreciado en particular consiste en la producción de esta condensación en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), de 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, de una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente aprótico polar tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre -15°C y 40°C.

El Esquema 3 ilustra el método general que puede emplearse para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ic) donde R₁ representa (CH₂)_nNR₇R₈ o (CH₂)_nOR₆, donde R₆, R₇, R₈, n y R₂, R₃, R₄ y R'₄ se definen como en la descripción previa de la fórmula general (I). El producto intermedio de la fórmula general (Ia) es transformado en un producto intermedio de la fórmula general (V) por medio de la reacción con un reactivo de la fórmula general X(CH₂)_nX', donde X y X' representan un grupo saliente, idénticos o diferentes, por ejemplo, Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ u O-tosilo, y n se define como anteriormente.



Esquema 3

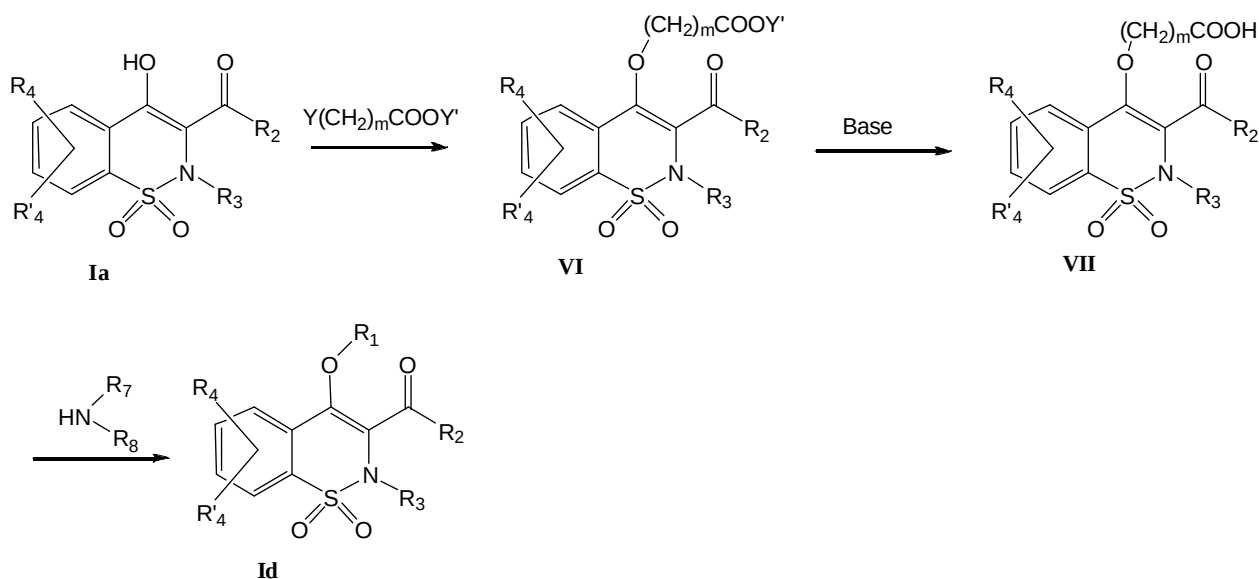
5 La reacción entre este reactivo y el enol de la fórmula general (Ia) a fin de lograr el producto intermedio de la fórmula general (V) puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, piridina, Cs₂CO₃, K₂CO₃, en un solvente anhidro polar tal como THF, DMF, DMSO, acetona, a una temperatura comprendida entre -20°C y 140°C, o bien en presencia o en ausencia de una sal como catalizador, que puede ser KI, Bu₄NI, Lil, AgBF₄, AgClO₄, Ag₂CO₃, KF, Bu₄NF o CsF. Esta reacción además puede conducirse sin ningún

10 solvente, con un exceso grande de reactivo X(CH₂)_nX'. La reacción además puede efectuarse en un «tubo sellado o cerrado a rosca» calentado mediante energía de calor o energía de microondas, a temperaturas comprendidas entre 80°C y 180°C. X o X' también pueden representar un alcohol. En este caso, la reacción con el producto intermedio (V) será del tipo «Mitsunobu», y puede efectuarse en presencia de dietilazodicarboxilato (DEAD) y de trifenilfosfina, en un solvente anhidro polar tal como THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C.

15 El producto intermedio de la fórmula general (V) es transformado en un producto de la fórmula general (Ic) por medio de la reacción con HNR₇R₈ o HOR₆, donde R₆, R₇ y R₈ se definen como en la descripción previa de la fórmula general (I). Esta reacción puede conducirse en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, piridina, Cs₂CO₃, K₂CO₃, en un solvente anhidro polar tal como THF, DMF, DMSO, acetona, a una

20 temperatura comprendida entre -20°C y 140°C, o bien en presencia o en ausencia de un solvente como catalizador, que puede ser KI, Bu₄NI, Lil, AgBF₄, AgClO₄, Ag₂CO₃, KF, Bu₄NF o CsF. La selección de las condiciones experimentales y de los reactivos para llevar a cabo esta reacción, naturalmente, dependen de la naturaleza de los sustituyentes R₆, R₇ y R₈, y se realizará de acuerdo con los métodos y las técnicas bien conocidas por el experto en el arte.

25 El Esquema 4 ilustra el método general que puede usarse para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Id), donde R₁ representa (CH₂)_mCONR₇R₈, donde R₇, R₈, m y R₂, R₃, R₄ y R'₄ se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I).



Esquema 4

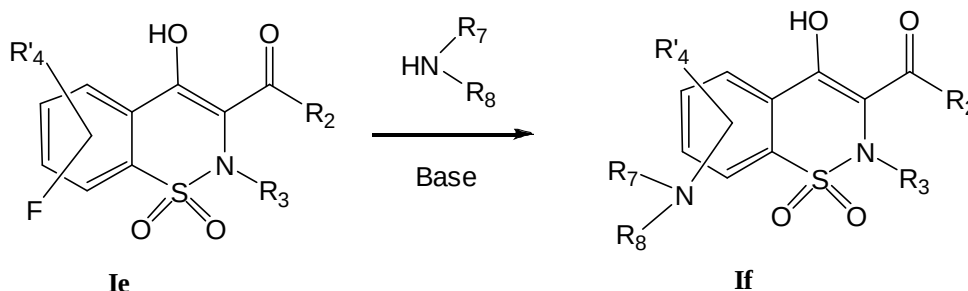
30 El producto intermedio de la fórmula general (Ia) es transformado en un producto intermedio de la fórmula general (VI) por medio de la reacción con un reactivo de la fórmula general Y(CH₂)_mCOOY', donde Y representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ u O-tosilo, m se define como anteriormente e Y' representa un

35

radical alquilo C₁-C₄. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, piridina, Cs₂CO₃, K₂CO₃, en un solvente anhidro polar tal como THF, DMF, DMSO, acetona, a una temperatura comprendida entre -20°C y 140°C, o bien en presencia o en ausencia de una sal como catalizador, que puede ser KI, Bu₄NI, LiI, AgBF₄, AgClO₄, Ag₂CO₃, KF, Bu₄NF o CsF. La reacción además puede

llevarse a cabo en un «tubo sellado o cerrado a rosca», calentada mediante energía de calor o energía de microondas, hasta temperaturas comprendidas entre 80°C y 180°C. El producto intermedio de la fórmula general (VI) es transformado en un producto intermedio de la fórmula general (VII) por medio de la reacción con una base inorgánica, tal como NaOH, KOH, LiOH, en un solvente polar tal como metanol, etanol, THF y agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C. El ácido carboxílico (VII) obtenido puede hacerse reaccionar con una amina, a fin de lograr los compuestos de la fórmula general (Id). Esta reacción puede efectuarse por medio de métodos y técnicas bien conocidos por los expertos en el arte. Un método apreciado en particular consiste en la condensación de estas dos entidades en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), de 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, de una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente aprótico polar tal como diclorometano o DMF, a una temperatura comprendida entre -15°C y 50°C. O adicionalmente, por ejemplo, usando benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BOP) en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, de una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente polar tal como DMF, CH₂Cl₂ o DMSO, a una temperatura comprendida entre 10°C y 50°C. Otro método apreciado en particular consiste en la transformación del ácido carboxílico en un cloruro ácido, por medio de la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en ausencia o en presencia de una base tal como piridina o trietilamina, sin solvente o con un solvente tal como tolueno o diclorometano, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C. Este cloruro ácido entonces puede reaccionar con la amina HNR₇R₈ en presencia de una base tal como piridina o trietilamina, en un solvente tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

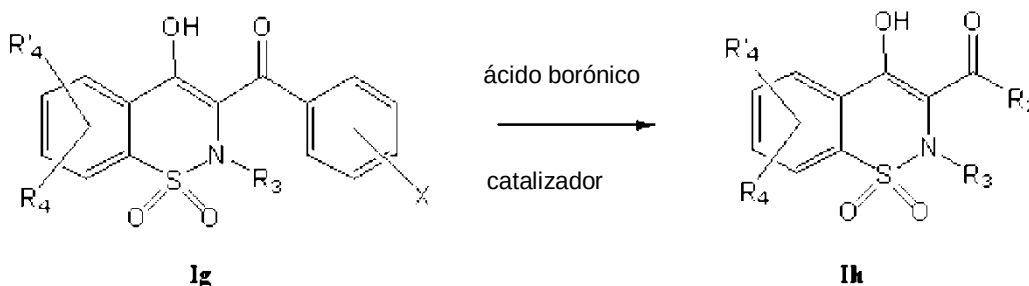
El Esquema 5 ilustra el método general que puede usarse para la transformación de los compuestos de la fórmula general (Ie), donde R₄ representa un flúor, y R₂, R₃ y R'₄ se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I), en compuestos de la fórmula general (If), donde R₄ representa NR₇R₈ donde R₇, R₈ y R₂, R₃ y R'₄ se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I).



Esquema 5

Los compuestos de la fórmula general (Ie) pueden transformarse en compuestos de la fórmula general (If) mediante la reacción con una amina de la fórmula general HNR₇R₈, en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, en un solvente anhidro polar tal como DMF, DMSO, a una temperatura comprendida entre 20°C y 140°C.

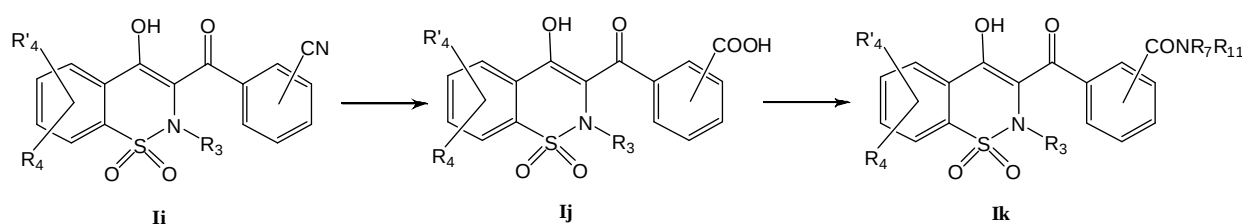
El Esquema 6 ilustra el método general que puede utilizarse para la transformación de los compuestos de la fórmula general (Ig), donde R₃, R₄ y R'₄ se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I), y donde R₂ representa un fenilo sustituido con un grupo X que representa un bromo, cloro o un OTf, en compuestos de la fórmula general (Ih) donde R₂ representa un bifenilo o una fenil piridina, o bien sustituido o no sustituido, y donde R₃, R₄ y R'₄ se definen como en la descripción previa de la fórmula general (I).



Esquema 6

Los compuestos de la fórmula general (Ig) pueden ser transformados en compuestos de la fórmula general (Ih) por medio de una reacción de tipo Suzuki con u ácido bórico en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, Et_3N , NMP, iPr_2NEt , NaH, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , con un catalizador tal como acetato de paladio, paladio tetrakis trifenilfosfina, tris(dibencilidenoacetona) dipaladio, en un solvente polar tal como acetona, metil etil cetona, etanol, DME, agua, dioxano y, opcionalmente, en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina o triclohexilfosfina, a una temperatura comprendida entre 20°C y 140°C.

El Esquema 7 ilustra el método general que puede usarse para la transformación de los compuestos de la fórmula general (Ii), donde R_3 , R_4 y R'_4 se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I), y donde R_2 representa un fenilo sustituido con un grupo CN en la posición orto o meta, en compuestos de la fórmula general (Ij) donde R_2 representa un fenilo sustituido con un ácido carboxílico en la posición orto o meta, y luego, en compuestos de la fórmula general (Ik) donde R_2 representa un fenilo sustituido con una amida de la fórmula $\text{CONR}_7\text{R}_{11}$, y donde R_3 , R_4 , R_7 , R_{11} y R'_4 se definen como en la descripción anterior de la fórmula general (I).



Esquema 7

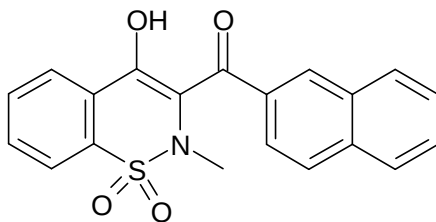
Los compuestos de la fórmula general (Ii) pueden ser transformados en compuestos de la fórmula general (Ij) mediante el tratamiento con una base inorgánica tal como NaOH, KOH, LiOH en un solvente polar tal como etanol, metanol, THF, agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y 140°C, seguido de la acidificación mediante el tratamiento con un ácido tal como HCl, H_2SO_4 , HCOOH . Los compuestos de la fórmula general (Ij) pueden ser transformados en compuestos de la fórmula general (Ik) mediante la reacción con una amina de la fórmula $\text{HNR}_7\text{R}_{11}$. Esta reacción puede conducirse con métodos y técnicas bien conocidas por el experto en el arte. Un método en particular apreciado consiste en la condensación de estas dos entidades en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), de 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, de una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente polar aprótico tal como diclorometano o DMF, a una temperatura comprendida entre -15°C y 50°C. O adicionalmente, a modo de ejemplo, utilizando benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BOP) en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, de una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente polar tal como DMF, CH_2Cl_2 o DMSO, a una temperatura comprendida entre 10°C y 50°C. Otro método apreciado en particular consiste en la transformación del ácido carboxílico en un cloruro ácido, mediante la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en ausencia o en presencia de una base, tal como piridina o trietilamina, sin solvente o con un solvente tal como tolueno o diclorometano, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C. Este cloruro ácido entonces puede hacerse reaccionar con la amina $\text{HNR}_7\text{R}_{11}$ en presencia de una base tal como piridina o trietilamina, en un solvente tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

Cuando se desea aislar un compuesto de la fórmula general (I) que contiene por lo menos una función ácida o básica en el estado salino, mediante la adición de una base o un ácido, esto puede lograrse mediante el tratamiento de la base o el ácido libre de la fórmula general (I) (donde por lo menos existe una función ácida o básica) con una base o un ácido adecuado, preferentemente, en una cantidad equivalente.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención, no obstante, sin limitar su alcance.

Observación: para la totalidad de los siguientes compuestos (excepto si se menciona lo contrario), las purezas de HPLC se determinaron en las siguientes condiciones:

Columna Waters XTerra MS C_{18} , 4,6 x 50 mm, 5 μm , $\lambda = 220 \text{ nm}$, Gradiente 100% H_2O (+ 0,05% TFA) a 100% CH_3CN (+ 0,05% TFA) en 6 minutos, y luego, 1 minuto a 100% CH_3CN (+ 0,05% TFA). Bomba Waters 600E, caudal de 3 ml/min.

Ejemplo 1**(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo -2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona****Ejemplo 1A** - 2-(2-(naftalen-2-il)-2-oxoetil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido.

Se introducen la sacarina (25 g, 136 mmol) y DMF (350 ml) en un matraz de tres cuellos equipado con un termómetro y un condensador. El medio se inactiva por medio de una sucesión de vacío/nitrógeno (3 x). Se agrega lentamente hidruro de sodio (6 g, 150 mmol), seguido de 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona (37,4 g, 150 mmol). El medio de reacción se calienta hasta 65°C durante 4 horas, y luego se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca hasta un peso constante a fin de obtener 37 g del producto **1A** en forma de un sólido de color pálido (HPLC: T. R. = 4,97 min, 100%). Se obtiene un segundo lote de producto por medio del agregado de agua en el filtrado. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y luego con una cantidad mínima de etilo, a fin de obtener, luego del secado, 10 g de producto (HPLC: T. R. = 4,97 min, 93%). El rendimiento total de esta reacción es del 96%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 5,62 (s, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,73 (t, 1H); 8,00-8,25 (m, 7H); 8,39 (d, 1H); 8,92 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 352 (MH⁺, 100%); 369 (MNH₄⁺, 24%).

Ejemplo 1B - (4-hidroxi-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona.

En un matraz de dos cuellos equipado con un condensador y en una atmósfera inerte, se introduce etanol (165 ml) seguido de la lenta adición de sodio cortado en rebanadas delgadas y enjuagado con heptano (8 g, 347 mmol). Al final de la adición, se calienta el medio de reacción hasta 70°C hasta la reacción completa del sodio. Entonces se enfría la reacción hasta temperatura ambiente, y se agrega rápidamente el compuesto **1A** (47 g, 131 mmol). Aparece una coloración rojo bermellón intensa y luego rojo sangre, al igual que un precipitado grueso. El medio de reacción se calienta brevemente hasta 60°C, punto en el que se solidifica. A continuación, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye en 500 ml de acetato de etilo. Luego se agrega una solución acuosa de HCl, 1 N, hasta obtener una suspensión de color amarillo. El precipitado se filtra, se enjuaga con agua y una cantidad mínima de una mezcla 50/50 de agua/EtOH. A continuación, se seca al vacío hasta obtener un peso constante a fin de lograr el producto **1B** en forma de un sólido de color amarillo (40,9 g; 88%), HPLC: T. R. = 5,15 min, 100%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,95 (amplio s, 3H); 8,05 (d, 2H); 8,11 (amplio s, 2H); 8,22 (amplio s, 1H); 8,64 (s, 1H); 9,99 (s, 1H); 15,59 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 352 (MH⁺, 100%); 369 (MNH₄⁺, 31%).

Ejemplo 1 - (1,1-dioxo-4-hidroxi-2-metil-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona.

En un matraz de dos cuellos, en una atmósfera inerte, se disuelve el compuesto **1B** (40,9 g, 116 mmol) en DMF (409 ml); se agrega NaH (6,05 g, 151 mmol). Esta reacción es levemente exotérmica, y el medio de reacción toma una coloración rojo sangre intensa. Se agrega yoduro de metano (10,8 ml, 174 mmol), y se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega agua (10 ml), y se concentra el medio de reacción. El residuo se recoge en acetato de etilo, y el precipitado se filtra, se lava con agua y con una cantidad mínima de acetato de etilo (sólido 1). Se lava el producto filtrado dos veces con una solución acuosa de media saturación con NaCl, y luego se concentra hasta obtener la mitad del volumen y se filtra. El precipitado (sólido 2) se enjuaga con una cantidad mínima de mezcla 50/50 de EtOAc/Et₂O. El producto filtrado se concentra. Se filtra el residuo sobre sílice (eluyente: 50/50 de heptano/CH₂Cl₂, y luego, 25/75 de heptano/CH₂Cl₂), a fin de obtener, luego de la evaporación de los solventes, un polvo de color amarillo (sólido 3). Se recogen los tres sólidos de modo de obtener el producto **1** en forma de un sólido de color amarillo (40,1 g; 89%). HPLC: T. R. = 5,65 min, 99%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,65 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 8,00 (amplio s, 3H); 8,02 (d, 1H); 8,12 (amplio s, 3H); 8,22 (amplio s, 1H); 8,67 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 366 (MH⁺, 100%).

Preparación de la sal sódica de 4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]-tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona.

Se disuelve una fracción del compuesto **1** en metanol, y se trata a temperatura ambiente con 1,05 equivalentes de una solución acuosa de sosa, 1 N. El medio de reacción se concentra, y el residuo sólido se enjuaga con una mezcla de diclorometano y etil éter. El sólido de color amarillo obtenido de este modo se seca al vacío durante varios días.

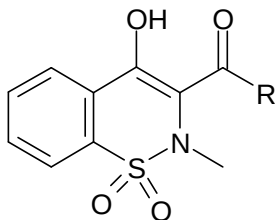
HPLC: T. R. = 11,73 min, 99,71% (columna: XBridge C8, 5 µM, 4,6 x 250 mm (Waters); eluyente: CH₃CN/H₂O/KH₂PO₄, 600/400/6,8 g, pH 4, 25°C; 1 ml/min; 220 nm).

¹H RMN, dmsO-d₆, δ (ppm): 2,61 (s, 3H); 7,50 (amplio s, 2H); 7,62 (amplio s, 2H); 7,65-7,72 (m, 2H); 7,80 (d, 1H); 7,89 (amplio s, 2H); 7,93-7,98 (m, 2H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 366 (MH⁺, 100%).

Ejemplos 2 a 12.

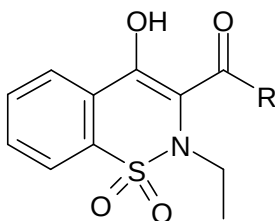
Los compuestos **2** a **12** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a partir de sacarina y diversas 2-bromo-1-(alquil o aril)etanonas en la primera etapa, y a partir de yoduro de metilo o yoduro de etilo, en la tercera etapa. El protocolo de disposición en la segunda etapa no cambia.



Ej.**	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rendim. (3 etapas)	Masa MH ⁺
2	adamantan-1-ilo	(4-hidroxi-2-metil-2H-1,1-dioxo-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(adamantan-1-il) metanona	6,11' 98,9%	30%	374
3	4-metilfe-nilo	(4-hidroxi-2-metil-2H-1,1-dioxo-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-metilfenil) metanona	5,33' 99%	49%	330
4	4-clorofe-nilo	(4-hidroxi-2-metil-2H-1,1-dioxo-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-clorofenil) metanona	5,43' 99%	38%	350
5	4-cianofe-nilo	(4-hidroxi-2-metil-2H-1,1-dioxo-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-cianofenil) metanona	4,97' 99%	82%	339*
6	bifenil-4-ilo	bifenil-4-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il) metanona	5,86' 98%	57%	392
7	2,4-dicloro-fenilo	(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(2,4-diclorofenil)metanona	5,52' 98%	14%	384

* ESI negativo (M-H).

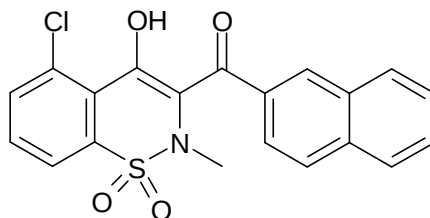
** ¹H RMN, dmsO-d₆. Ej. **2**: 1,72 (amplio s, 6H); 2,05 (amplio s, 3H); 2,10 (amplio s, 6H); 2,83 (s, 3H); 7,91 (amplio s, 3H); 8,10 (t, 1H); 16,1 (s, 1H). Ej. **5**: 2,63 (s, 3H); 7,99 (s, 3H); 8,11 (s, 4H); 8,19 (amplio s, 1H); 14,5-15,5 (m, 1H, interc.). Ej. **6**: 2,70 (s, 3H); 7,46 (t, 1H); 7,54 (t, 2H); 7,82 (d, 2H); 7,95-8,00 (m, 5H); 8,18-8,23 (m, 3H); 15,65 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **7**: 2,67 (s, 3H); 7,54-7,64 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,93 (amplio s, 3H); 8,11 (amplio s, 1H); 13,5-14,5 (amplio s, 1H).



Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend. (3 etapas)	Masa (M+H) ⁺
8	adamantan-1-ilo	(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(adamantan-1-il) metanona	6,24' 99%	32%	388
9	naftalen-2-ilo	(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-	5,72'	55%	380

Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend. (3 etapas)	Masa (M+H) ⁺
		2-il) metanona	99%		
10	4-metilfe-nilo	(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-metilfenil) metanona	5,49' 99%	40%	344
11	4-clorofe-nilo	(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-clorofenil) metanona	5,58' 99%	35%	364
12	bifenil-4-ilo	bifenil-4-il-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)metanona	6,06' 99%	61%	406

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **8**: 0,68 (t, 3H); 1,71 (amplio s, 6H); 2,05 (amplio s, 3H); 2,09 (amplio s, 6H); 3,44 (q, 2H); 7,89 (amplio s, 3H); 8,05 (amplio s, 1H); 15,00 (s, 1H, interc.). Ej. **9**: 0,51 (t, 3H); 3,13 (q, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,99 (amplio s, 3H); 8,05 (d, 1H); 8,12 (amplio s, 3H); 8,22 (amplio s, 1H); 8,64 (s, 1H); 15,39 (s, 1H, interc.). Ej. **11**: 0,53 (t, 3H); 3,13 (q, 2H); 7,71 (d, 2H); 7,98 (amplio s, 3H); 8,03 (d, 1H); 8,19 (amplio s, 1H). Ej. **12**: 0,56 (t, 3H); 3,18(q, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,53 (t, 2H); 7,82 (d, 2H); 7,94-7,98 (m, 5H); 8,16 (d, 2H); 8,20-8,21 (m, 1H); 15,46 (s, 1H, interc.).

Ejemplo 13**(5-Cloro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona****Ejemplo 13A** - Ácido 2-cloro-6-sulfamoilbenzoico.

- En un matraz de tres cuellos equipado con un condensador, se introduce 3-cloro-2-metilbencenosulfonamida (13,27 g, 64,5 mmol) en presencia de 5% de sosa en agua (385 ml). Se agrega lentamente permanganato de potasio (25,5 g, 161 mmol), y luego la mezcla de reacción se calienta hasta 100°C durante 4 horas. La reacción se re torna hasta temperatura ambiente, se filtra, se acidifica hasta un pH de 1 y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan una vez con una solución acuosa saturada de NaCl, y luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a fin de obtener el producto **13A** en forma de un sólido de color blanco (12,87 g; 83%).

HPLC: T. R. = 1,55 min, 98%.

- ¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 7,48 (s, 2H, interc.); 7,62 (t, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 11-15 (ml, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI): m/z 234 (M-H⁺, 55%).

Ejemplo 13B - 4-clorosacarina.

- El compuesto **13A** (12,87 g, 54,6 mmol) se introduce en un matraz, seguido de 38,8 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego se vierte sobre una mezcla de agua y hielo. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca hasta que su peso es constante, de modo de obtener el compuesto **13B** en forma de un sólido de color blanco (9,16 g; 77%).

- HPLC: T. R. = 2,57 min, 100%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 7,91 (amplio s, 2H); 8,08 (amplio s, 1H).

- Ejemplo 13C** - 4-cloro-2-(2-(naftalen-2-il)-2-oxoetil)benzo[d]isotiazol-3(2*H*)-ona-1,1-dióxido.

- El compuesto **13C** se sintetizó a partir del compuesto **13B** (2,2 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1A** a fin de obtener el compuesto **13C** en forma de un sólido de color beige pálido (3,3 g; 84%).

- HPLC: T. R. = 5,11 min, 99%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 5,62 (s, 2H); 7,69 (t, 1H), 7,74 (t, 1H); 7,95-8,20 (m, 6H); 8,38 (d, 1H); 8,92 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 386 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 13D - (5-cloro-1,1-dioxo-4-hidroxi-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona.

El compuesto **13D** se sintetizó a partir del compuesto **13C** (3,3 g, 8,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1B**, a fin de obtener el compuesto **13D** en forma de un sólido de color amarillo dorado (1,7 g; 51%).

HPLC: T. R. = 5,3 min, 99%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 7,68 (t, 1H), 7,72 (t, 1H); 7,85-8,15 (m, 8H); 8,59 (s, 1H); 10,11 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 386 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 13 - El compuesto **13** se sintetizó a partir del compuesto **13D** (3 g, 7,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a fin de obtener el compuesto **13** en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g; 70%).

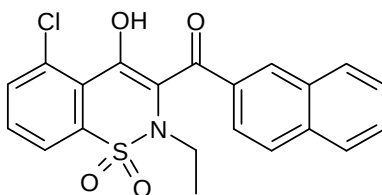
HPLC: T. R. = 5,75 min, 95%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 2,69 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,9-8,2 (m, 7H); 8,60 (amplio s, 1H); 16,15 (amplio s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 400 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 14

(5-Cloro-4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona



El compuesto **14** se sintetizó a partir del compuesto **13D** (1 g, 2,6 mmol) y de yodoetano, de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a fin de obtener 805 mg (60%) del producto deseado.

HPLC: T. R. = 5,77 min, 81%.

Una fracción de este producto (200 mg) se purificó en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, 100% de heptano (2 min), gradiente de EtOAc/heptano de 0 a 50% (30 min), 50% EtOAc/heptano (5 min)), a fin de obtener 64 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

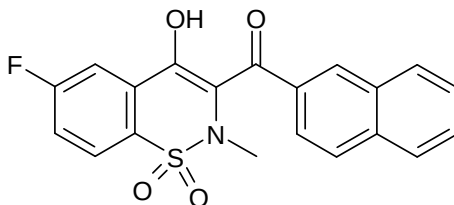
HPLC: T. R. = 5,77 min, 97%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 0,51 (t, 3H); 3,11 (q, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,85-8,2 (m, 7H); 8,60 (s, 1H); 15,9 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 414 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 15

(6-Fluor-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona



Ejemplo 15A - (6-fluor-4-hidroxi-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il) (naftalen-2-il)metanona.

El compuesto **15A** se sintetizó a partir del compuesto 4-fluor-2-metilbencenosulfonamida de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la involucrada en la preparación del compuesto **13D**. El producto se obtiene como un sólido de color amarillo, con un rendimiento total de 79%.

HPLC: T. R. = 5,26 min, 96%.

^1H RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$. δ (ppm): 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,94-8,11 (m, 6H); 8,64 (s, 1H); 10,18 (s, 1H, interc.); 15,2 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI-): m/z 368 (M-H^- , 100%).

Ejemplo 15 - (6-fluor-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona.

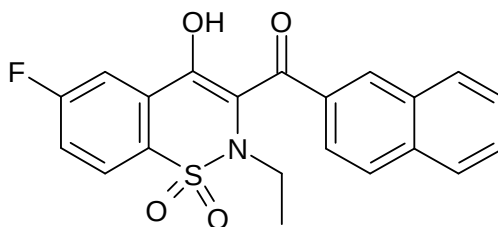
El compuesto **15** se sintetizó a partir del compuesto **15A** (1,5 g, 4 mmol) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a fin de obtener 1,47 g (89%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

HPLC: T. R. = 5,6 min, 93%.

Una fracción de este producto se recrystalizó a partir de etanol a fin de obtener 186 mg de compuesto **15** con mayor pureza (HPLC: T. R. = 5,6 min, 99,4%).

^1H RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$. δ (ppm): 2,68 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,84 (t, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,02-8,15 (m, 5H); 8,66 (s, 1H); 15,22 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 384 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 16**(6-Fluor-4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona**

El compuesto **16** se sintetizó a partir del compuesto **15A** (1,5 g, 4 mmol) y de yodoetano, de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a fin de obtener 520 mg (29%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

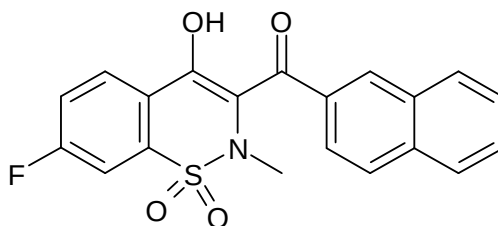
HPLC: T. R. = 5,8 min, 91%.

Una fracción de este producto se recrystalizó a partir de etanol a fin de obtener 71 mg de compuesto **16** con mayor pureza.

HPLC: T. R. = 5,8 min, 97%.

^1H RMN, $\text{dms}\text{-d}_6$. δ (ppm): 0,56 (t, 3H); 3,15 (q, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,00-8,2 (m, 5H); 8,63 (s, 1H); 14,95 (amplio s, 1H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 398 (MH^+ , 100%)-

Ejemplo 17**(7-Fluor-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona****Ejemplo 17A** - 5-fluor-2-metilbencenosulfonamida.

Se agrega lentamente cloruro de 5-fluor-2-metilbencenosulfonilo (5,00 g, 23,9 mmol), a 0°C, a 23 ml de una solución de amoníaco concentrado. El medio de reacción luego se calienta hasta 100°C durante 1 hora, y luego se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca hasta un peso constante. El compuesto **17A** se obtiene en forma de un polvo de color blanco (4,55 g; 100%).

HPLC: T. R. = 3,10 min, 96%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,54 (s, 3H); 7,35-7,45 (m, 2H); 7,53 (amplio s, 2H, inter.); 7,58 (de, 1H).

Espectro de masa (ESI⁻): m/z 188 (M-H⁻, 100%).

Ejemplo 17B - (7-Fluor-4-hidroxi-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il) (naftalen-2-il)metanona.

El compuesto **17B** se sintetizó a partir del compuesto **17A** de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la involucrada en la preparación del compuesto **13D**. El producto se obtiene en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento total de 73%.

HPLC: T. R. = 5,18 min, 98%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,81 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,04 (d, 2H); 8,11 (amplio s, 2H); 8,30 (dd, 1H); 8,63 (s, 1H); 10,19 (amplio s, 1H); 15,63 (amplio s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁻): m/z 368 (M-H⁻, 100%).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 370 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 17 - (7-Fluor-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il) (naftalen-2-il)metanona.

El compuesto **17** se sintetizó a partir del compuesto **17B** (4,00 g, 10,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a fin de obtener dos lotes del producto deseado, con diferentes purezas.

Primer lote: 3,79 g; sólido de color marrón pálido; HPLC: T. R. = 5,65 min, 94%.

Segundo lote: 320 mg; sólido de color amarillo; HPLC: T. R. = 5,65 min, 99%.

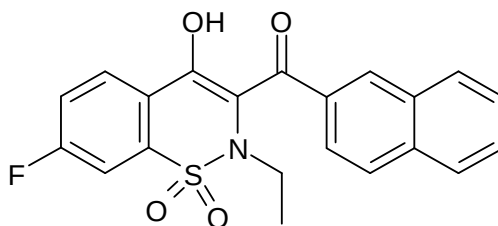
El rendimiento de esta reacción es del 93%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,68 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,02-8,15 (m, 4H); 8,28 (dd, 1H); 8,62 (s, 1H); 15,62 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 384 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 18

(7-Fluor-4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona



El compuesto **18** se sintetizó a partir del compuesto **17A** (1,0 g, 2,7 mmol) y de yodoetano, de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del derivado **1**, a fin de obtener dos lotes del producto deseado con diferentes purezas.

Primer lote: 716 mg; sólido de color marrón pálido; HPLC: T. R. = 5,78 min, 89%.

Segundo lote: 68 mg; sólido de color amarillo; HPLC: T. R. = 5,78 min, 99%.

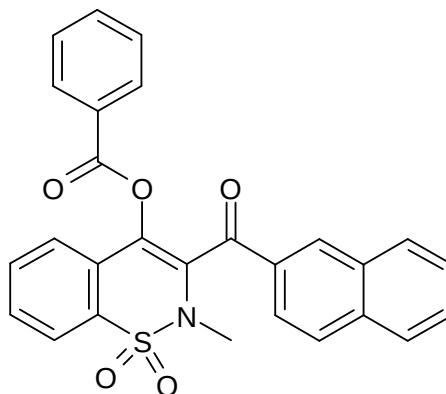
El rendimiento de esta reacción es del 65%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 0,54 (t, 3H); 3,14 (q, 2H); 7,66 (t, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,00-8,15 (m, 4H); 8,29 (dd, 1H); 8,60 (s, 1H); 15,45 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 398 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 19

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)- 1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico



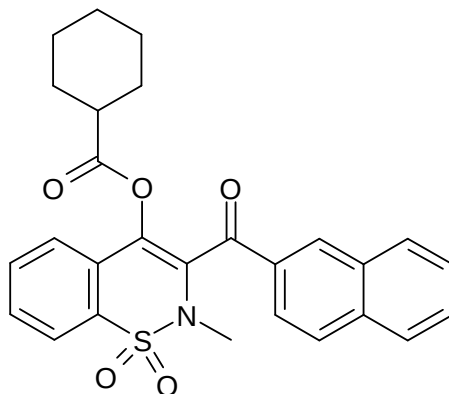
El compuesto **1** (86 mg, 0,18 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 0,5 ml de diclorometano y 0,5 ml de piridina. El medio de reacción se enfría hasta 0°C, y luego se agrega cloruro de benzoílo (33 μl , 0,27 mmol). Se remueve el baño frío, y se agita la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Debido a que la reacción está incompleta, se agregan adicionalmente 16 μl (0,14 mmol) de cloruro de benzoílo, y se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante otras 20 horas, antes de la concentración. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava una vez con agua y una vez con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Este segundo residuo se coevapora tres veces con tolueno, a fin de eliminar la piridina remanente. El jarabe de color amarillo obtenido de este modo se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, gradiente de CH_2Cl_2 /heptano, de 20 a 100% (30 min)), a fin de obtener el compuesto **19** en forma de una espuma de color amarillo (38 mg; 44%).

HPLC: T. R. = 5,65 min, 96%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 3,10 (s, 3H); 7,32 (t, 2H); 7,55-7,30 (m, 6H); 7,86 (dd, 2H); 7,90-8,05 (m, 5H); 8,70 (s, 1H).

Ejemplo 20

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico



El compuesto **1** (86 mg, 0,18 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 0,5 ml de piridina. El medio de reacción se enfría hasta 0°C, y luego se agrega cloruro de ciclohexanocarbonilo (62 µl, 0,46 mmol). Se remueve el baño frío, y la reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, y luego se calienta hasta 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentra y se coevapora tres veces con tolueno. El residuo obtenido de este modo se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, gradiente de CH₂Cl₂/heptano, de 20 a 100% (20 min)), a fin de obtener el compuesto **20** en forma de una espuma de color amarillo (65 mg; 28%).

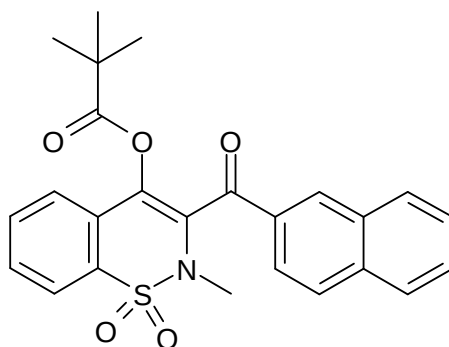
HPLC: T. R. = 5,99 min, 95%.

¹H RMN, dmsó-d₆, δ(ppm): 0,85-1,00 (m, 6H); 1,38 (de, 2H); 1,49 (de, 2H); 2,28 (tt, 1H); 3,06 (s, 3H); 7,66 (t, 2H); 7,75 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,66 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 493 (MNH₄⁺, 100%).

Ejemplo 21

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido *ter*-butilcarboxílico



El compuesto **1** (86 mg, 0,18 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 0,5 ml de piridina. El medio de reacción se enfría hasta 0°C, y luego se agrega cloruro de *ter*-butilcarbonilo (57 µl, 0,46 mmol). Se remueve el baño frío, y la reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra y se coevapora tres veces con tolueno. El residuo obtenido de este modo se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, gradiente de CH₂Cl₂/heptano, de 20 a 100% (20 min)), a fin de obtener el compuesto **21** en forma de una espuma de color amarillo (47 mg; 53%).

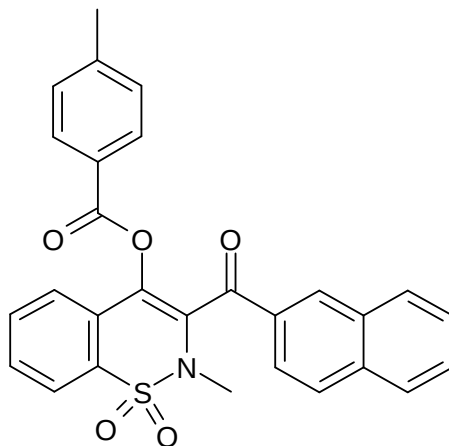
HPLC: T. R. = 5,71 min, 98%.

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 0,88 (s, 9H); 3,07 (s, 3H); 7,59 (d, 1H); 7,66 (t, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,84 (t, 1H); 7,89 (t, 1H); 8,00-8,09 (m, 4H); 8,12 (d, 1H); 8,69 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 467 (MNH₄⁺, 100%).

Ejemplo 22

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metilbenzoico



El compuesto **22** se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el compuesto **21**, a partir del compuesto **1** (86 mg, 0,18 mmol) y de cloruro de 4-metilbenzoilo (62 μ l, 0,46 mmol). El producto se obtiene en forma de una espuma de color amarillo (27 mg; 31%).

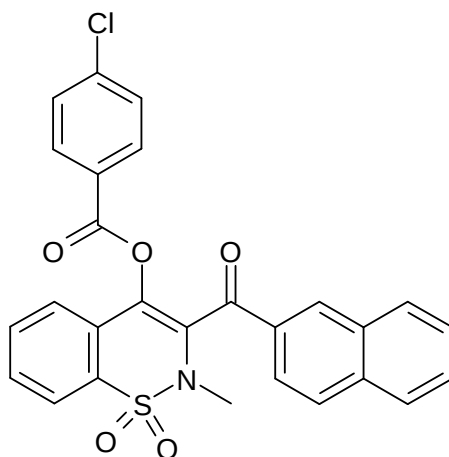
HPLC: T. R. = 5,82 min, 95%.

^1H RMN, dmsO-d_6 . δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 7,11 (d, 2H); 7,54 (d, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,73 (te, 2H); 7,86 (dd, 2H); 7,95 (d, 1H); 7,97-8,05 (m, 4H); 8,69 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI $^+$): m/z 501 (MNH_4^+ , 100%).

Ejemplo 23

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico



Se disuelve ácido 4-clorobenzoico (87 mg, 0,55 mmol) en 2 ml de tolueno en una atmósfera inerte. Se agrega cloruro de oxalilo (100 μ l, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 80°C, y luego se concentra y se coevapora tres veces con tolueno. El residuo se coloca nuevamente en una atmósfera inerte y se enfría hasta 0°C. Se agrega el compuesto **1** (86 mg, 0,18 mmol) disuelto en una atmósfera inerte en 0,5 ml de piridina y enfriado hasta 0°C. Se remueve el baño frío, y la reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentra el medio de reacción y se coevapora tres veces con tolueno. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, CH_2Cl_2 /heptano, gradiente de 20 a 100% (20 min)), a fin de obtener el compuesto **23** en forma de una espuma de color amarillo (51 mg; 42%).

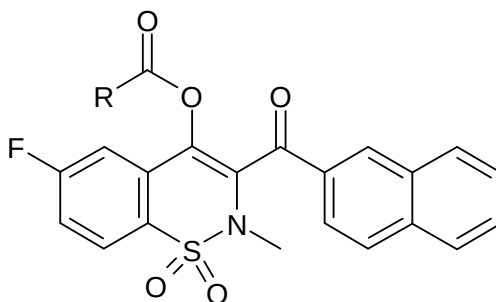
HPLC: T. R. = 5,92 min, 97%.

^1H RMN, dms O-d_6 . δ (ppm): 3,10 (s, 3H); 7,37 (d, 2H); 7,63-7,67 (m, 3H); 7,72 (t, 1H); 7,79 (amplio s, 1H); 7,86 (amplio s, 2H); 7,94 (d, 1H); 7,95-8,07 (m, 4H); 8,66 (s, 1H).

5 Espectro de masa (ESI $^+$): m/z 521 (MNH_4^+ , 100%); 523 (MNH_4^+ , 37%).

Ejemplos 24 a 27

10 Los compuestos **24** a **27** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **21**, a partir del compuesto **15** y de diversos cloruro ácidos.

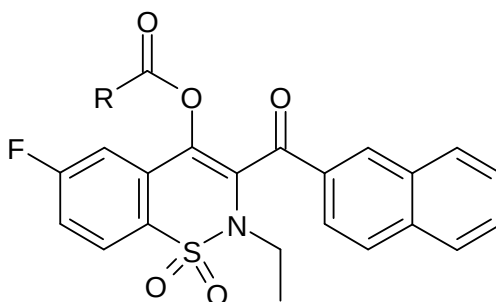


Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH_4^+
24	<i>ter</i> -Butilo	Éster 6-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido <i>ter</i> -butilcarboxílico	5,82' 98%	61%	485
25	Ciclohe-xano	Éster 6-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico	6,09' 90%	36%	511
26	Fenilo	Éster 6-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico	5,73' 96%	64%	505
27	4-metilfe-nilo	Éster 6-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metilbenzoico	5,91' 95%	56%	519

* ^1H RMN, dms O-d_6 . Ej. **24**: 0,87 (s, 9H); 3,08 (s, 3H); 7,32 (d, 1H); 7,63-7,80 (m, 3H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,69 (s, 1H). Ej. **25**: 0,80-1,10 (m, 5H); 1,15-1,55 (m, 5H); 2,39 (te, 1H); 3,08 (s, 3H); 7,56 (d, 1H); 7,65-7,70 (m, 2H); 7,76 (t, 1H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,67 (s, 1H). Ej. **26**: 3,12 (s, 3H); 7,29 (t, 2H); 7,55-7,75 (m, 7H); 7,94 (d, 1H); 7,98-8,15 (m, 3H); 8,15 (dd, 1H); 8,69 (s, 1H). Ej. **27**: 2,28 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 7,09 (d, 2H); 7,51 (d, 2H); 7,60-7,76 (m, 4H); 7,94 (d, 1H); 7,99-8,08 (m, 3H); 8,13 (dd, 1H); 8,69 (s, 1H).

Ejemplos 28 a 31

15 Los compuestos **28** a **31** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **21**, a partir del compuesto **16** y de diversos cloruros ácidos.

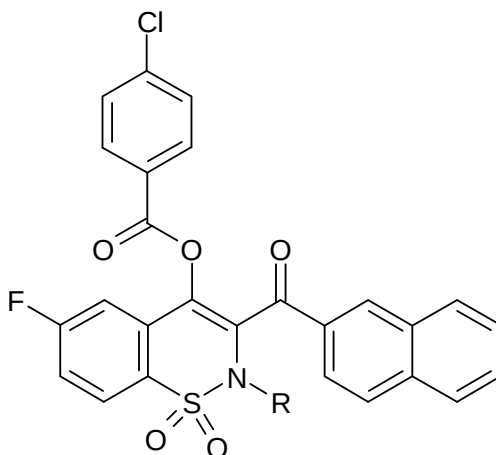


Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH_4^+
28	<i>ter</i> -Butilo	Éster 6-fluor-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido <i>ter</i> -butilcarboxílico	6,00' 98%	53%	499
29	Ciclohexano	Éster 6-fluor-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico	6,26' 95%	42%	525
30	Fenilo	Éster 6-fluor-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico	5,90' 99%	40%	519
31	4-metilfe-nilo	Éster 6-fluor-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metilbenzoico	6,08' 95%	59%	533

Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH ₄ ⁺
* ¹ H RMN, dmso-d ₆ . Ej. 28 : 0,92 (amplio s, 12H); 3,56 (q, 2H); 7,34 (d, 1H); 7,63-7,80 (m, 3H); 8,00-8,15 (m, 5H); 8,68 (s, 1H). Ej. 29 : 0,80-1,10 (m, 8H); 1,38 (amplio s, 3H); 1,53 (de, 2H); 2,45 (te, 1H); 3,55 (q, 2H); 7,56 (d, 1H); 7,65-7,70 (m, 2H); 7,76 (t, 1H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,67 (s, 1H). Ej. 30 : 0,95 (t, 3H); 3,58 (q, 2H); 7,35 (t, 2H); 7,55-7,75 (m, 7H); 7,96 (d, 1H); 7,98-8,10 (m, 3H); 8,14 (dd, 1H); 8,69 (s, 1H). Ej. 31 : 0,95 (t, 3H); 2,30 (s, 3H); 3,57 (q, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,60-7,76 (m, 6H); 7,95 (d, 1H); 7,99-8,08 (m, 3H); 8,14 (dd, 1H); 8,68 (s, 1H).					

Ejemplos 32 y 33

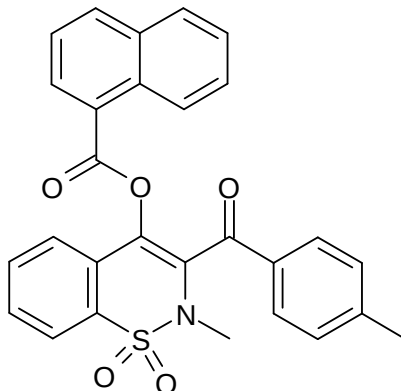
5 Los compuestos **32** y **33** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **23**, a partir de ácido 4-clorobenzoico y a partir de los compuestos **15** y **16**, respectivamente.



Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH ₄ ⁺
32	Metilo	Éster 6-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico	6,00' 95%	18%	539
33	Etilo	Éster 6-fluor-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico	6,16' 95%	19%	553
* ¹ H RMN, dmso-d ₆ . Ej. 32 : 3,12 (s, 3H); 7,34 (d, 2H); 7,55-7,76 (m, 6H); 7,92 (d, 1H); 7,95-8,05 (m, 3H); 8,14 (dd, 1H); 8,65 (s, 1H). Ej. 33 : 0,95 (t, 3H); 3,58 (q, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,60-7,80 (m, 6H); 7,94 (d, 1H); 7,00-8,05 (m, 3H); 8,14 (dd, 1H); 8,65 (s, 1H).					

10 Ejemplo 34

Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-1-ilcarboxílico



15 El compuesto **3** (150 mg, 0,455 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 3 ml de tetrahidrofurano. Se agrega hidruro de sodio (27 mg, 0,68 mmol), seguido de cloruro de naftalen-2-ilcarbonilo (105 µl, 0,68 mmol), 30 minutos más tarde. La reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se neutraliza con agua, y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre

sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, gradiente de 0 a 45% de EtOAc en heptano (20 min)). El producto se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (134 mg; 61%).

5 HPLC: T. R. = 6,59 min, 98%.

^1H RMN, dms o - d_6 , δ (ppm): 2,35 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 7,36 (d, 2H); 7,54 (t, 1H); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,79-7,87 (m, 3H); 7,92 (d, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,04-8,07 (m, 2H); 8,27 (d, 1H); 8,50-8,55 (m, 1H).

10 Espectro de masa (ESI $^+$): m/z 501 (MNH_4^+ , 100%).

Ejemplos 35 a 45

15 Los compuestos **35** a **45** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **34**, a partir del compuesto **3** o del compuesto **5** y a partir de diversos cloruros ácidos.

En los ejemplos **40** a **45**, los cloruros ácidos necesarios para la reacción se preparan en dos etapas, a partir del correspondiente alcohol aromático. La preparación de cloruro de (naftalen-2-iloxi)acetilo se proporciona como un ejemplo:

20 En un matraz de dos cuellos provisto con un condensador y colocado en una atmósfera inerte, se disuelve 2-naftol (3,0 g, 20 mmol) en 95 ml de metiletilcetona (MEK), en presencia de sosa (40 g, 93 mmol), y luego se calienta hasta 50°C durante 30 minutos. Se agrega por goteo ácido 2-bromoetanoico (5,76 g, 41 mmol) disuelto en 23 ml de MEK, en condiciones calientes. El calentamiento se mantiene durante otras 4 horas. Se enfría el medio de reacción hasta
25 temperatura ambiente, y luego se filtra. El sólido recogido mediante la filtración se recoge en una mezcla de acetato de etilo y HCl, 1 N, en agua. Se separan ambas fases, y la fase acuosa se extrae una vez con acetato de etilo. Se recogen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran hasta la aparición de los primeros cristales. Se agrega heptano (aproximadamente 20% del volumen remanente), y se recupera el precipitado
30 formado, se enjuaga con heptano y se seca hasta un peso constante, a fin de obtener 3,04 g (72%) de ácido (naftalen-2-iloxi)acético en forma de un sólido de color blanco.

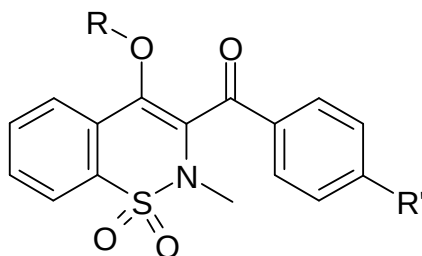
HPLC: T. R. = 4,10' min, 99%.

35 ^1H RMN, dms o - d_6 , δ (ppm): 4,80 (s, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,35 (td, 1H); 7,45 (td, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,80-7,86 (m, 2H); 13,07 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI $^+$): m/z 203 (MH^+ , 100%).

Espectro de masa (ESI $^-$): m/z 201 (M-H, 100%).

40 El ácido formado previamente (3,04 g, 15 mmol) se disuelve en parte en una atmósfera inerte y a temperatura ambiente, en 34 ml de diclorometano. Se agrega cloruro de oxalilo (1,35 ml, 15,7 mmol), seguido de 100 μl de DMF. Precaución: se produce una reacción violenta al agregar DMF. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y
45 luego se concentra, se coevapora dos veces con tolueno y se seca hasta lograr un peso constante, a fin de obtener 3,4 g (100%) de cloruro de (naftalen-2-iloxi)acetilo en forma de un sólido de color anaranjado. El cloruro ácido formado de esta manera se usó como tal en la preparación de los compuestos **40** y **41**.



Ej.	R	R'	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH_4^+
35	Naftalen-2-carbonilo	CH_3	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoi)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-2-ilcarboxílico	5,89' 99%	81%	501
36	Naftalen-1-carbonilo	CN	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoi)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-1-ilcarboxílico	5,59' 98%	85%	512
37	Naftalen-2-carbonilo	CN	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoi)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-2-ilcarboxílico	5,58' 93%	30%	512
38	4-cloro benzoílo	CH_3	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoi)-1,1-dioxo-2H-	5,82'	24%	485

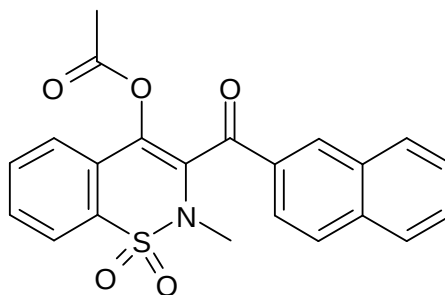
Ej.	R	R'	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH ₄ ⁺
			benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico	96%		
39	4-cloro benzoílo	CN	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico	5,48' 91%	19%	496
40	(Nafta-len-2-iloxi)acetilo	CH ₃	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-2-iloxi)acético	5,87' 98%	85%	531
41	(Nafta-len-2-iloxi)acetilo	CN	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-2-iloxi)acético	5,59' 98%	21%	542
42	(Nafta-len-1-iloxi)acetilo	CH ₃	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-1-iloxi)acético	5,89' 98%	60%	531
43	(Nafta-len-1-iloxi)acetilo	CN	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-1-iloxi)acético	5,64' 97%	29%	542
44	(4-cloro fenoxi)acetilo	CH ₃	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-clorofenoxi)acético	5,76' 99%	64%	515
45	(4-cloro fenoxi)acetilo	CN	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-clorofenoxi)acético	5,50' 90%	31%	526

* ¹H RMN, dmsO-d₆. Ej. **35**: 2,34 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 7,35 (d, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,75-7,92 (m, 6H); 7,95-8,06 (m, 4H); 8,39 (s, 1H). Ej. **36**: 3,07 (s, 3H); 7,58 (t, 1H); 7,61-7,68 (m, 2H); 7,89 (amplio s, 3H); 7,98 (d, 2H); 8,00-8,10 (m, 5H); 8,31 (d, 1H); 8,60 (dd, 1H). Ej. **37**: 3,08 (s, 3H); 7,67 (t, 1H); 7,71-7,79 (m, 2H); 7,90 (amplio s, 3H); 7,99-8,11 (m, 8H); 8,40 (s, 1H). Ej. **38**: 2,38 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 7,35 (d, 2H); 7,58 (d, 2H); 7,70-7,80 (m, 3H); 7,83-8,88 (m, 4H); 8,02 (amplio s, 1H). Ej. **39**: 3,04 (s, 3H); 7,59 (d, 2H); 7,79 (d, 2H); 7,83-7,90 (m, 3H); 7,99-8,07 (m, 5H). Ej. **40**: 2,38 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 7,13 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,36-7,41 (m, 3H); 7,48 (t, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,80-7,99 (m, 7H); 8,00 (amplio s, 1H). Ej. **41**: 2,94 (s, 3H); 5,14 (s, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,81-7,94 (m, 5H); 7,99-8,10 (m, 5H). Ej. **42**: 2,38 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 5,14 (s, 2H); 6,70 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,47-7,55 (m, 3H); 7,81-7,88 (m, 4H); 7,92 (d, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,08 (d, 1H). Ej. **43**: 2,96 (s, 3H); 5,20 (s, 2H); 6,82 (d, 1H); 7,34 (t, 1H); 7,49-7,56 (m, 3H); 7,88-7,56 (m, 4H); 8,00-8,02 (m, 1H); 8,05-8,11 (m, 5H). Ej. **44**: 2,42 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 6,81 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,81-7,92 (m, 5H); 7,99 (d, 1H). Ej. **45**: 2,95 (s, 3H); 5,01 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,85-8,15 (m, 8H).

Ejemplo 46

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido acético

5



El compuesto **1** (100 mg, 0,274 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 2 ml de diclorometano. Se agrega trietilamina (230 µl, 1,64 mmol) a 0°C, seguida de cloruro de acetilo (78 µl, 1,09 mmol). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se concentra. El residuo obtenido de este modo se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica, a fin de obtener el compuesto **46** (21 mg; 30%).

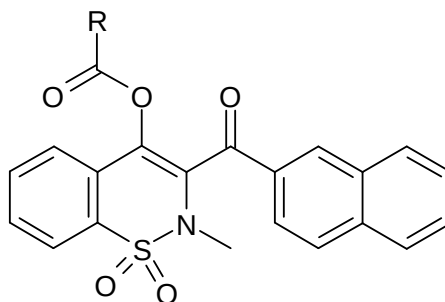
HPLC: T. R. = 5,34 min, 97%.

¹H RMN, dmsO-d₆. δ (ppm): 1,96 (s, 3H); 3,03 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,80-7,91 (m, 3H); 7,99-8,08 (m, 4H); 8,12 (d, 1H); 8,67 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 425 (MNH₄⁺, 100%).

Ejemplos 47 a 54

Los compuestos **47** a **54** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **46**, a partir del compuesto **1** y a partir de diversos cloruros ácidos.

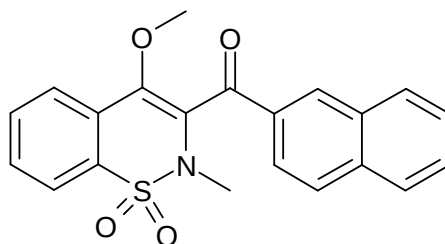


Ej.	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH ₄ ⁺
47	2,4-diclorofenilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 2,4-diclorobenzoico	6,05' 98%	47%	555
48	4-fluorfe-nilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-fluorbenzoico	5,86' 98%	69%	505
49	Ciclopentilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclopentanoico	5,99' 91%	48%	479
50	Furan-2-ilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 2-furanoico	5,33' 97%	68%	477
51	Tiofen-2-ilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido tiofen-2-carboxílico	5,68' 99%	61%	493
52	3-clorofe-nilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 3-clorobenzoico	5,87' 98%	45%	521
53	2-clorofe-nilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 2-clorobenzoico	5,74' 96%	63%	521
54	Fenoxime-tilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-ilcarbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido fenoxiacético	5,63' 97%	71%	517

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **47**: 3,11 (s, 3H); 7,29 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,62-7,68 (m, 2H); 7,72 (t, 1H); 7,82-7,92 (m, 3H); 7,95-8,09 (m, 5H); 8,66 (s, 1H). Ej. **48**: 3,10 (s, 3H); 7,15 (t, 2H); 7,63-8,08 (m, 12H); 8,67 (s, 1H). Ej. **49**: 1,20-1,31 (m, 6H); 1,50-1,58 (m, 2H); 2,75 (quintete, 1H); 3,07 (s, 3H); 7,64-7,70 (m, 2H); 7,74 (t, 1H); 7,84 (t, 1H); 7,89 (t, 1H); 7,99-8,08 (m, 4H); 8,12 (d, 1H); 8,67 (s, 1H). Ej. **50**: 3,08 (s, 3H); 6,60 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,65 (t, 1H); 7,72-7,77 (m, 2H); 7,88 (amplio s, 2H); 7,95-8,08 (m, 6H); 8,69 (s, 1H). Ej. **51**: 3,09 (s, 3H); 7,09 (dd, 1H); 7,62-8,04 (m, 12H); 8,20 (s, 1H). Ej. **52**: 3,12 (s, 3H); 7,6 (t, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,60-7,67 (m, 3H); 7,72 (t, 1H); 7,82-8,08 (m, 8H); 8,69 (s, 1H). Ej. **53**: 3,11 (s, 3H); 7,20 (t, 1H); 7,49-7,57 (m, 3H); 7,65 (t, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,85-7,93 (m, 2H); 7,98-8,09 (m, 5H); 8,71 (s, 1H). Ej. **54**: 3,04 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 6,66 (d, 2H); 6,86 (t, 1H); 7,09 (t, 2H); 7,65 (t, 1H); 7,76 (t, 1H); 7,83-7,92 (m, 3H); 8,03-8,09 (m, 4H); 8,14 (d, 1H); 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 55

5 (4-Metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona



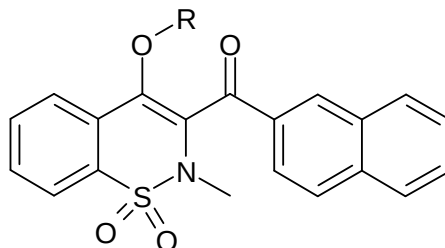
- El compuesto **1** (159 mg, 0,435 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 2 ml de DMF. Se agrega hidruro de sodio (26 mg, 0,65 mmol), seguido de yoduro de metano (30 µl, 0,48 mmol), 30 minutos más tarde. La reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y luego, durante 26 horas, a 60°C. En esta etapa, la reacción aún está incompleta. Se agregan carbonato de cesio (213 mg, 0,65 mmol) y yoduro de metano (150 µl, 2,1 mmol). El medio de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se neutraliza con agua, y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, gradiente de 20 a 60% de diclorometano en heptano), a fin de obtener el compuesto **55** en forma de una espuma de color amarillo (70 mg; 38%).

HPLC: T. R. = 5,27 min, 90%.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 380 (MH⁺, 100%).

Ejemplos 56 a 58

5



Los compuestos **56** a **58** se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 10 El compuesto **1** (150 mg, 0,42 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 0,3 ml de DMF. Se agregan carbonato de cesio (201 mg, 0,61 mmol) y el yoduro de alquilo necesario (4 mmol). Se agita el medio de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente, durante 4 horas, a 50°C, y luego se neutraliza con agua; la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Los residuos obtenidos de esta manera se purifican en columnas de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, gradiente de 20 a 60% de diclorometano en heptano), a fin de obtener los productos deseados.

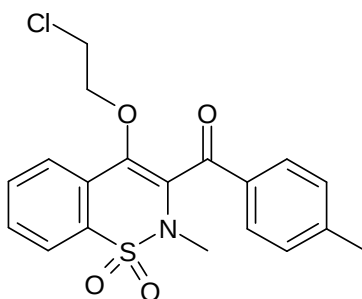
15

Ej.	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺
56	Etilo	(4-etoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona	5,43' 99%	66%	394
57	<i>n</i> -Propilo	(4-propiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona	5,61' 99%	65%	408
58	<i>n</i> -Butilo	(4-butiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona	5,81' 97%	24%	422

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **56**: 0,87 (t, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,74 (q, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,80-7,93 (m, 3H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,67 (s, 1H). Ej. **57**: 0,49 (t, 3H); 1,28 (sextete, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,63 (t, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,80-7,93 (m, 3H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,68 (s, 1H). Ej. **58**: 0,50 (t, 3H); 0,89 (sextete, 2H); 1,23 (quintete, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,66 (t, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,80-7,93 (m, 3H); 7,95-8,15 (m, 5H); 8,67 (s, 1H).

Ejemplo 59

- 20 **(4-(2-Cloroetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona**



- 25 El compuesto **3** (100 mg, 0,3 mmol) se disuelve en 3 ml de THF, en una atmósfera inerte y en presencia de 2-cloroetanol (100 µl, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C, y luego se agregan sucesivamente trietilfosfina (318 mg, 1,2 mmol) y dietildiazeno-1,2-dicarboxilato (DEAD, 211 mg, 1,2 mmol), por goteo. Se continúa con la agitación durante 20 horas a temperatura ambiente, y luego se neutraliza la reacción con una solución acuosa saturada con cloruro de amonio. Esta fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 35 g de sílice (caudal de 20 ml/min, gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano), a fin de obtener el compuesto **59** (70 mg; 58%).

30

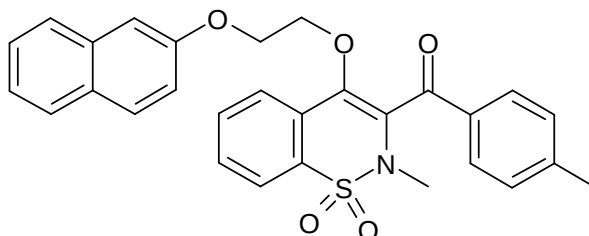
HPLC: T. R. = 5,28 min, 99%.

- 35 ¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 2,41 (s, 3H); 2,91 (s, 3H); 3,57 (t, 2H); 3,92 (t, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,75-7,98 (m, 6H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 392 (MH⁺, 100%); 394 (MH⁺, 42%).

Ejemplo 60

(4-[2-(Naftalen-2-iloxi)etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona



El compuesto **59** (70 mg, 0,17 mmol) se disuelve en 2 ml de DMF, en una atmósfera inerte y en presencia de carbonato de potasio (64 mg, 0,53 mmol), yoduro de potasio (31 mg, 0,19 mmol) y 2-naftol (38 mg, 0,27 mmol). El medio de reacción se calienta hasta 65°C durante 22 horas, y luego se neutraliza con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica por medio de la HPLC semipreparatoria en una columna Waters Sunfire (19 x 100 mm, 5 µm), con un caudal de 20 ml/min y un gradiente de 15 minutos de 10 a 100% de acetonitrilo en agua (regulador 0,1% TFA), a fin de obtener el compuesto **60** (30 mg; 29%).

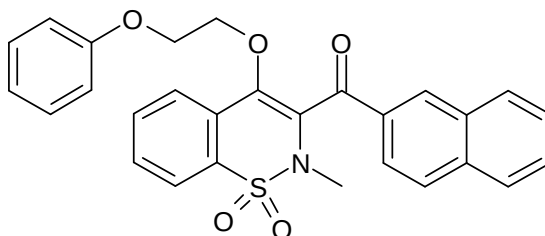
HPLC: T. R. = 5,95 min, 99%.

¹H RMN, dmsó-d₆. δ (ppm) 2,26 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 4,03 (d, 2H); 4,10 (d, 2H); 6,92 (dd, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,33 (t, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,70-7,90 (m, 7H); 7,94-7,98 (m, 2H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 500 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 61

(4-(2-Fenoxi-etoxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona

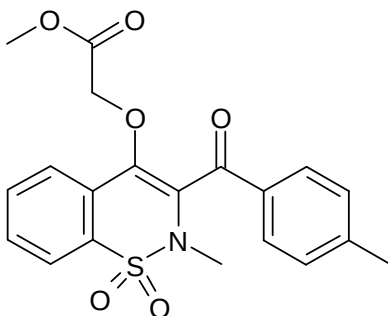


El compuesto **1** (100 mg, 0,274 mmol) se disuelve en 0,5 ml de DMF en presencia de carbonato de potasio (90 mg, 0,55 mmol) y bromuro de 2-fenoxietilo (110 mg, 0,55 mmol). El medio de reacción se calienta en un tubo sellado hasta 80°C durante 16 horas. El medio se recoge en acetato de etilo y luego se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (caudal de 20 ml/min, gradiente de 0 a 10% de diclorometano en heptano), a fin de obtener el compuesto **61** en forma de un jarabe de color amarillo (45 mg; 34%).

HPLC: T. R. = 5,88 min, 98%.

¹H RMN, dmsó-d₆. δ (ppm) 2,97 (s, 3H); 3,85-3,87 (m, 2H); 4,01-4,05 (m, 2H); 6,59 (d, 2H); 6,82 (t, 1H); 7,11 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,91-8,04 (m, 6H); 8,62 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 486 (MH⁺, 100%).

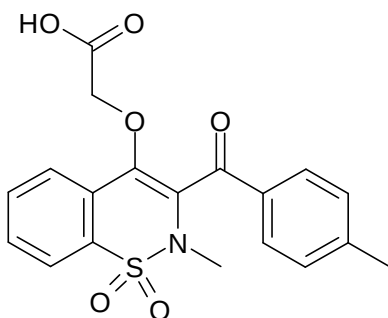
Ejemplo 62**Metil 2-(2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi) acetato**

El compuesto **62** se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el compuesto **59**, a partir del compuesto **3** (300 mg, 0,91 mmol) y a partir de metil glicolato (350 μ l, 4,5 mmol), a fin de obtener 300 mg (79%) del producto deseado en forma de un jarabe de color amarillo.

HPLC: T. R. = 4,97 min, 97%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 2,42 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,42 (s, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,75-7,98 (m, 6H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 402 (MH^+ , 100%); 419 (MNH_4^+ , 42%).

Ejemplo 63**Ácido (2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)acético**

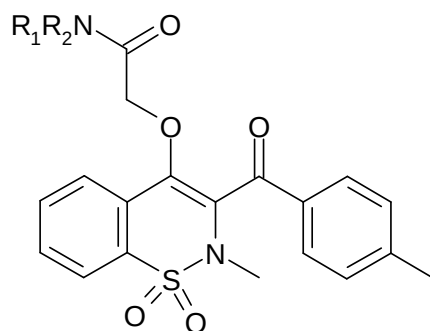
El compuesto **62** (75 mg, 0,18 mmol) se disuelve en 1 ml de THF, y se agrega hidróxido de litio (1M/ H_2O , 0,37 mmol). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se diluye con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a fin de obtener 22 mg del producto deseado (HPLC: T. R. = 4,55 min, 97%). El rendimiento de esta operación es del 30%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm) 2,41 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 4,28 (s, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,81 (t, 1H); 7,85-7,95 (m, 5H); 12,96 (se, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 388 (MH^+ , 100%); 405 (MNH_4^+). 54%.

Ejemplos 64 a 66

El compuesto **63** (110 mg, 0,28 mmol) se disuelve en 3 ml de DMF. Se agregan diferentes aminas (0,23 mmol), DIEA (82 μ l, 0,472 mmol), HOObt (35 mg, 0,26 mmol) EDCI (50 mg, 0,26 mmol). El medio de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se recoge el medio en diclorometano y luego se lava con sosa, 1 N, agua y una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Los residuos obtenidos de esta manera se purifican sobre columnas de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, 0 a 50% de AcOEt en heptano), a fin de obtener los productos deseados.

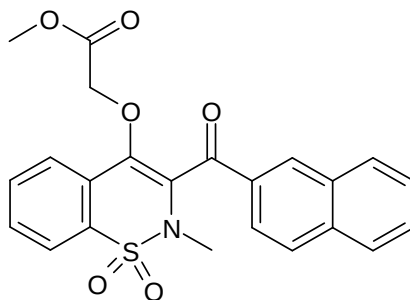


Ej.	R1R2N	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH ₄ ⁺
64	Naftalen-1-ilo	2-(2-metil-3-(4-metilbenzoyl)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)-N-(naftalen-1-il)acetamida	5,45' 95%	40%	530
65	Adamantan-1-ilo	2-(2-metil-3-(4-metilbenzoyl)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)-N-(adamantan-1-il)acetamida	5,90' 99%	72%	538
66	Adamantan-2-ilo	2-(2-metil-3-(4-metilbenzoyl)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)-N-(adamantan-2-il)acetamida	5,83' 99%	85%	538

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **64**: 2,33 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,43-7,55 (m, 4H); 7,76 (d, 1H); 7,82-7,85 (m, 2H); 7,91-7,99 (m, 5H); 8,12 (d, 1H); 7,76 (s, 1H, interc.). **65**: 1,51-1,59 (m, 6H); 1,71 (s, 6H); 1,94 (s, 3H); 2,41(s, 3H); 2,88 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 6,78 (s, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,81 (t, 1H); 7,87-7,95 (m, 4H); 7,99 (d, 1H). **66**: 1,39-1,41 (m, 2H); 1,64-1,77 (m, 12H); 2,41 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 3,65-3,75 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 7,39 (d, 3H); 7,81 (t, 1H); 7,87-7,95 (m, 4H); 8,0 (d, 1H).

Ejemplo 67

5 Metil 2-(2-metil-3-(4-metilbenzoyl)- 1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi) acetato



El compuesto **1** (1,0 g, 2,74 mmol) se disuelve en 2 ml de DMF en presencia de carbonato de potasio (682 mg, 4,1 mmol) y bromoacetato de metilo (1,26 ml, 13,68 mmol). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, y luego se agrega nuevamente la misma cantidad de bromoacetato de metilo. Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla se recoge en acetato de etilo y luego se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 90 g de sílice (caudal de 32 ml/min, gradiente de 40 a 100% de diclorometano en heptano), a fin de obtener el compuesto **67** en forma de un jarabe de color amarillo (486 mg; 41%).

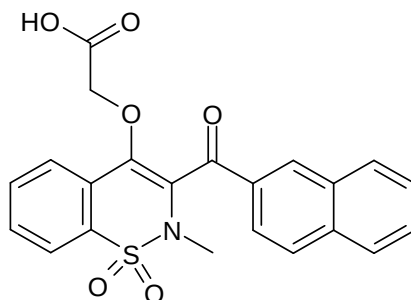
HPLC: T. R. = 5,23 min, 86%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm) 2,95 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,81-7,89 (m, 1H); 7,93 (d, 2H); 7,97 (d, 1H); 7,99-8,11 (m, 4H); 8,66 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 438 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 68

Ácido 2-(2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)acético



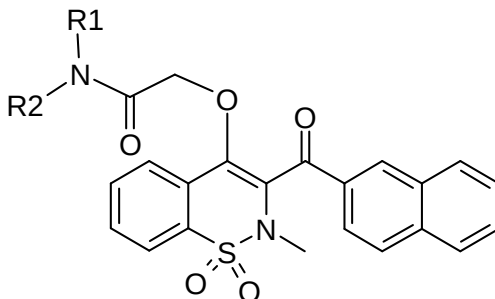
El compuesto **67** (480 mg, 1,1 mmol) se disuelve en THF/agua, mezcla 5:1 (6 ml) y luego se trata con LiOH (103 mg, 4,39 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se recoge el medio en acetato de etilo y luego se lava con HCl, 1 N, agua, y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 30 g de sílice (eluyente de diclorometano/metanol/ácido acético, 95/4,5/0), a fin de obtener el compuesto **68** en forma de una espuma de color amarillo (321 mg; 69%).

HPLC: T. R. = 4,86 min, 99%.

¹H RMN, dmsó-d₆. δ (ppm) 2,93 (s, 3H); 4,29 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,89-8,09 (m, 7H); 8,66 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 424 (MH⁺, 100%).

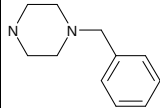
Ejemplos 69 a 71



Los compuestos **69** a **71** se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.

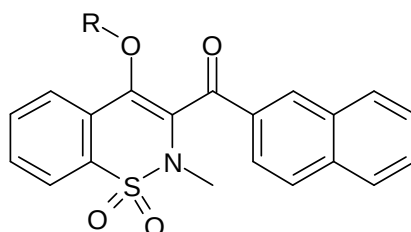
El compuesto **1** (100 mg, 0,23 mmol) se disuelve en 1,5 ml de diclorometano. Se agregan diferentes aminas (0,23 mmol), DIEA (82 μl, 0,472 mmol), HOObt (35 mg, 0,26 mmol) y EDCI (50 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se agrega exceso de amina (0,07 mmol); se agita el medio durante otras 5 horas. Se recoge el medio en diclorometano y se lava con sosa, 1 N, agua, y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Los residuos obtenidos de esta manera se purifican en columnas de 12 g de sílice esférica (caudal de 12 ml/min, 1% de una mezcla de metanol/amoníaco, 9:1, en diclorometano), a fin de obtener los productos deseados.

Ej.	NR ₁ R ₂	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺
69		2-[2-Metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-piperidin-1-il-etanona	5,26' 98%	49%	491
70		2-[2-Metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona	3,93' 98%	47%	506

Ej.	NR ₁ R ₂	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺
71		1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ilo]ximetanona	4,28' 98%	20%	582
* ¹ H RMN, dmsó-d ₆ . Ej. 69 : 1,08-1,31 (m, 6H); 2,87 (t, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 4,41 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,92 (d, 2H); 7,97-8,10 (m, 5H); 8,65 (s, 1H). Ej. 70 : 1,85 (t, 2H); 1,92 (t, 2H); 1,95 (s, 3H); 2,94 (amplio s, 5H); 3,04 (amplio s, 2H); 4,44 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,92 (m, 2H); 7,97-8,10 (m, 5H); 8,65 (s, 1H). Ej. 71 : 1,88 (amplio s, 2H); 1,96 (amplio s, 2H); 2,92 (m, 5H); 3,08 (amplio s, 2H); 3,22 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 7,16 (d, 2H); 7,21-7,31 (m, 3H); 7,63 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,97-8,09 (m, 5H); 8,65 (s, 1H).					

Ejemplos 72 a 74

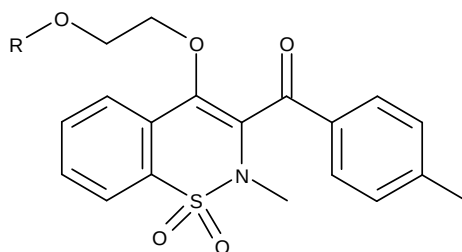
- 5 Los compuestos **72** a **74** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **46**, a partir del compuesto **1** y a partir de diversos cloruros ácidos.



Ej.	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH ₄ ⁺
72	4-clorofenilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-cloro-fenoxi)-acético	6,02' 94%	77%	551
73	Naftalen-1-ilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftalen-1-ilo)acético	6,16' 98%	84%	567
74	Naftalen-2-ilo	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftalen-2-ilo)acético	6,11' 96%	83%	567
* ¹ H RMN, dmsó-d ₆ . Ej. 72 : 3,04 (s, 3H); 4,94 (s, 2H); 6,67 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,84-7,93 (m, 3H); 8,02 (m, 3H); 8,08 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,69 (s, 1H). Ej. 73 : 3,05 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 6,59 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,38-7,41 (m, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,66 (t, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,81-7,90 (m, 4H); 7,98 (d, 1H); 8,02-8,08 (m, 4H); 8,13 (d, 1H); 8,72 (s, 1H). Ej. 74 : 3,02 (s, 3H); 5,07 (s, 2H); 7,01 (dd, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,32-7,41 (m, 2H); 7,57 (d, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,70-7,79 (m, 3H); 7,85-7,94 (m, 3H); 8,02-8,12 (m, 5H); 8,71 (s, 1H).					

Ejemplos 75 y 76

- 10 Los compuestos **75** y **76** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **60**, a partir del compuesto **59** y diversos alcoholes.

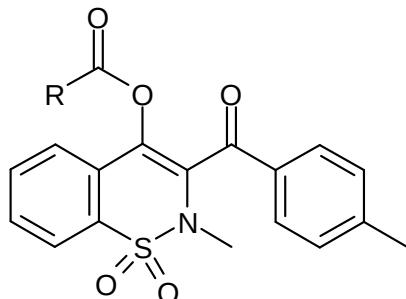


Ej.	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺
75	Naftalen-1-ilo	(4-[2-(naftalen-1-ilo)etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona	6,00' 97%	38%	500
76	4-Clorofenilo	(4-[2-(4-clorofenilo)etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona	5,87' 98%	48%	484
* ¹ H RMN, dmsó-d ₆ . Ej. 75 : 2,31 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 4,10-4,20 (m, 4H); 6,75 (d, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,33 (t, 1H); 7,40-7,44 (m, 2H); 7,51 (t, 1H); 7,78-7,85 (m, 6H); 7,97 (t, 2H). Ej. 76 : 2,37 (s, 3H); 2,89 (s, 3H); 3,85-3,95 (m, 2H); 4,00-4,05 (m, 2H); 6,69 (d, 2H); 7,23 (d, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,78-7,96 (m, 6H).					

Ejemplos 77 y 78

Los compuestos **77** y **78** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **34**, a partir del compuesto **3** y a partir de cloruro de acetilo y cloruro de propanoilo, respectivamente.

5

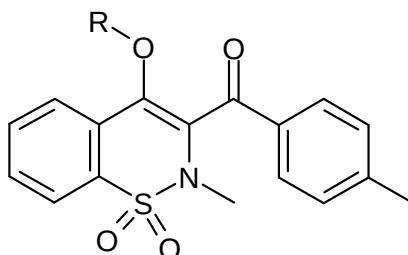


Ej.	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MNH_4^+
77	Metilo	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoi)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido acético	5,05' 99%	81%	389
78	Etilo	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoi)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido propanoico	5,25' 99%	88%	403

* 1H RMN, dmso- d_6 . Ej. **77**: 2,04 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,76-7,90 (m, 5H); 7,98 (d, 1H). Ej. **78**: 0,86 (t, 3H); 2,33 (q, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 7,41 (d, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,79-7,89 (m, 4H); 7,98 (d, 1H).

Ejemplos 79 y 80

Los compuestos **79** y **80** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **59**, a partir del compuesto **3** y a partir de metanol y etanol, respectivamente.

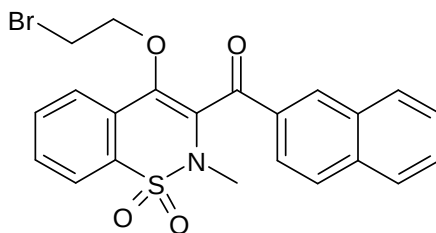


Ej.	R	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH^+
79	Metilo	(4-metiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona	5,13' 98%	58%	344
80	Etilo	(4-etiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona	5,29' 99%	63%	358

* 1H RMN, dmso- d_6 . Ej. **79**: 2,42 (s, 3H); 2,91 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 7,41 (d, 2H); 7,78-7,95 (m, 6H). Ej. **80**: 0,93 (t, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,90 (s, 3H); 3,73 (q, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,78-7,94 (m, 6H).

15 Ejemplo 81

[4-(2-Bromo-etoxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il]-naftalen-2-il-metanona



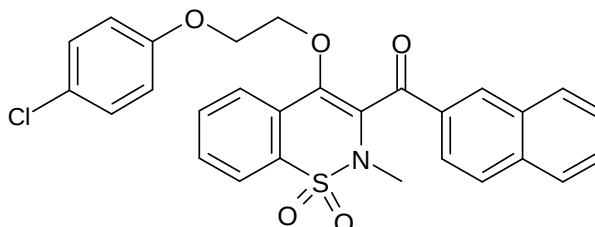
20

El compuesto **1** (150 mg, 0,41 mmol) se disuelve en metiletilcetona (3 ml) y luego se trata con dibromoetano (71 μ l, 0,82 mmol) en presencia de K_2CO_3 (170 mg, 1,02 mmol). La reacción se calienta con energía de microondas en un tubo sellado a 130°C durante 4 h 30 min. Se recoge el medio en acetato de etilo y luego se lava con agua y con una

solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera (jarabe de color marrón, 197 mg) se usa directamente en la próxima reacción.

5 Ejemplo 82

{4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2] tiazin-3-il}-naftalen-2-il-metanona



El compuesto **81** (197 mg, 0,41 mmol) se disuelve en metiletilcetona (1,5 ml) y luego se trata con 4-clorofenol (107 μ l, 0,82 mmol) en presencia de K_2CO_3 (173 mg, 1,04 mmol). La reacción se calienta con energía de microondas en un tubo sellado a 130°C durante 2 horas. Se recoge el medio en acetato de etilo y luego se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (caudal de 12 ml/min, gradiente de 10 a 100% de diclorometano en heptano), a fin de obtener el compuesto **82** en forma de un jarabe de color amarillo (21 mg; 14%).

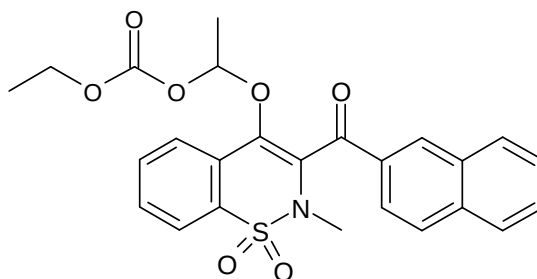
HPLC: T. R. = 6,10 min, 89%.

1H RMN, $dmso-d_6$. δ (ppm) 2,96 (s, 3H); 3,85 (m, 2H); 3,97 (m, 2H); 6,57 (d, 2H); 7,08 (d, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,89-8,02 (m, 7H); 8,60 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 520 (MH^+ , 66%).

Ejemplo 83

Ácido carbónico, etil éster 1-[2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-etil éster



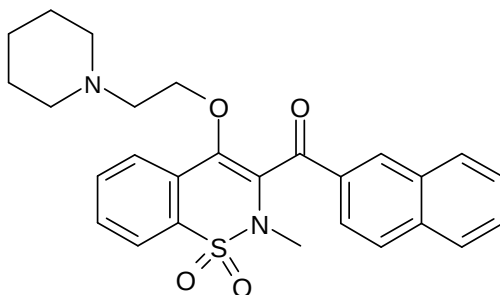
El compuesto **1** (100 mg, 0,27 mmol) se disuelve en DMF (1 ml) y luego se trata con etil 2-cloropropanoato (110 μ l, 0,82 mmol) en presencia de K_2CO_3 (91 mg, 0,55 mmol). La reacción se calienta en un tubo sellado a 60°C durante la noche, y luego, se agrega la misma cantidad de etil 2-cloropropanoato, y la reacción se agita durante otras 24 horas. El medio se recoge en acetato de etilo y luego se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (caudal de 12 ml/min, gradiente de 25 a 80% de diclorometano en heptano), a fin de obtener el compuesto **83** en forma de un jarabe de color amarillo (100 mg; 76%).

HPLC: T. R. = 5,55 min, 97%.

1H RMN, $dmso-d_6$. δ (ppm) 0,94 (t, 3H); 1,25 (d, 3H); 2,94 (s, 3H); 3,80-3,93 (m, 2H); 5,99 (q, 1H); 7,65 (t, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,97 (d, 1H); 8,01-8,11 (m, 4H); 8,69 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 504 (MNa^+ , 100%).

Ejemplo 84

[2-Metil-1,1-dioxo-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il]-naftalen-2-il-metanona

5

El compuesto **1** (100 mg, 0,27 mmol) se disuelve en metiletilcetona (0,5 ml) y luego se trata con 1-(2-cloroetil)piperidina (252 mg, 1,37 mmol) en presencia de K_2CO_3 (159 mg, 0,96 mmol). La reacción se calienta hasta 80°C durante la noche. El medio se recoge adicional mente con acetato de etilo y luego se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (caudal de 12 ml/min de diclorometano/MeOH/ NH_4OH , 99/09/01), a fin de obtener el compuesto **84** en forma de un jarabe de color amarillo (50 mg; 43%).

HPLC: T. R. = 4,17 min, 92%.

1H RMN, $dmsO-d_6$. δ (ppm): 1,21 (amplio s, 6H); 1,99 (amplio s, 4H); 2,19 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 3,72 (t, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,83 (t, 1H); 7,90 (t, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,01-8,11 (m, 5H); 8,66 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 477 (MH^+ , 100%).

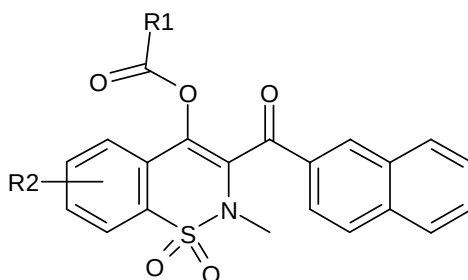
Ejemplos 85 a 96

Los compuestos **85** a **96** se sintetizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento.

25

Los compuestos **13**, **15**, o **17** (100 mg) se disuelven en una atmósfera inerte en 2 ml de diclorometano en presencia de trietilamina (6 eq.) y luego se tratan con diversos cloruros ácidos (4 eq.) a 0°C. Las mezclas de reacción se agitan durante 2 horas a 0°C, y luego, a temperatura ambiente durante 20 horas. Los medios se recogen en acetato de etilo y luego se lavan con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Los residuos obtenidos de esta manera se purifican en una columna de 12 g de sílice (caudal de 12 ml/min, gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo en heptano), a fin de obtener los compuestos esperados.

30



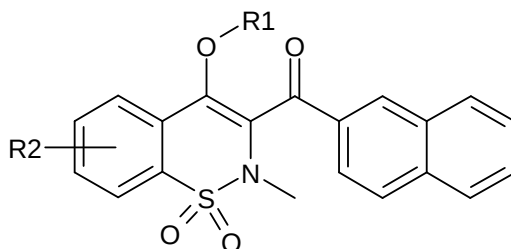
35

Ej.	R1	R2	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH^+ / MNa^+
85	4-clorofenilo	5-Cl	Éster 5-cloro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benzoico	6,43' 96%	29%	555
86	Ciclohexilo	5-Cl	Éster 5-cloro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico	6,50' 98%	26%	527
87	Fenilo	5-Cl	Éster 5-cloro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico	6,11' 92%	65%	521
88	4-clorofenilo	6-F	Éster 6-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benzoico	6,30' 99%	40%	539

Ej.	R1	R2	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺ /MNa ⁺
89	Ciclohexilo	6-F	Éster 6-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico	6,30' 97%	55%	511
90	Fenilo	6-F	Éster 6-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico	5,90' 94%	50%	505
91	4-clorofenilo	7-F	Éster 7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benzoico	6,20' 98%	60%	539
92	Ciclohexilo	7-F	Éster 7-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico	6,37' 98%	19%	511
93	Fenilo	7-F	Éster 7-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico	5,91' 93%	69%	505
94	Metilo	7-F	Éster 7-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido acético	5,46' 97%	62%	448
95	Fenoximetilo	7-F	Éster 7-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido fenoxi-acético	5,89' 92%	50%	540
96	4-Cl-fenoximetilo	7-F	Éster 7-fluor -2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-cloro-fenoxi)-acético	6,10' 93%	18%	574

Ejemplos 97 a 104.

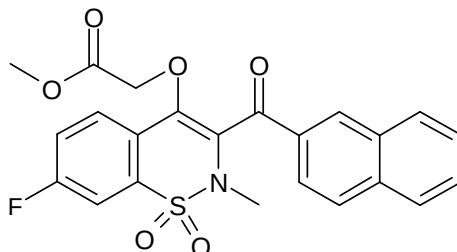
Los compuestos **97** a **104** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación de los ejemplos **56** a **58**, a partir del compuesto **13**, **15**, o **17** y a partir de los correspondientes sulfatos o yoduros de alquilo.



Ej.	R1	R2	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺ /MNH ₄ ⁺
97	Etilo	5-Cl	(5-Cloro-4-etoxi-2-metil-1,1-di oxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,61' 97%	11%	428
98	Propilo	5-Cl	(5-Cloro-4-propoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	6,02' 96%	44%	442
99	Metilo	6-F	(6-Fluor-4-metoxi-2-metil-1,1-di oxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,65' 93%	34%	398
100	Etilo	6-F	(6-Fluor-4-etoxi-2-metil-1,1-di oxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,72' 97%	52%	429
101	Propilo	6-F	(6-Fluor-4-propoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,92' 97%	56%	426
102	Metilo	7-F	(7-Fluor-4-metoxi-2-metil-1,1-di oxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,56' 97%	20%	398
103	Etilo	7-F	(7-Fluor-4-etoxi-2-metil-1,1-di oxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,77' 95%	47%	412
104	Propilo	7-F	(7-Fluor-4-propoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin -3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,90' 98%	52%	426

Ejemplo 105

Éster metílico de ácido [7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-acético



El compuesto **105** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo **67**, a partir del compuesto **17** (1 g, 2,61 mmol). El producto se obtiene en forma de un jarabe de color amarillo (810 mg; 68%).

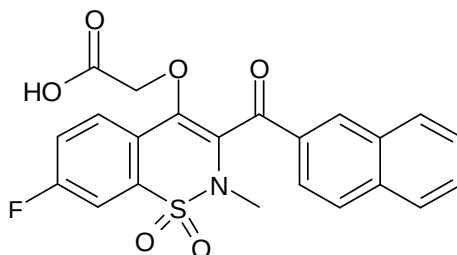
HPLC: T. R. = 5,37 min, 95%.

^1H RMN, dmsO-d_6 . δ (ppm): 2,95 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,80 (dt, 1H); 7,91 (dd, 1H); 7,99-8,10 (m, 5H); 8,65 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 456 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 106

Éster metílico de ácido [7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-acético



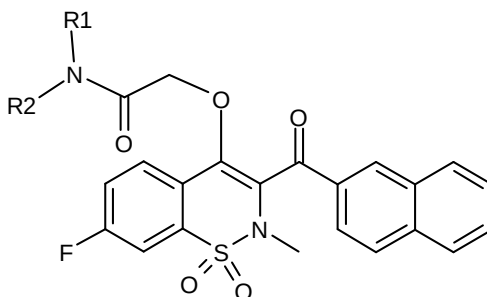
El compuesto **106** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo **68**, a partir del compuesto **105** (598 mg, 1,31 mmol). El producto se obtiene en forma de un polvo de color *beige* (262 mg; 45%).

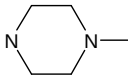
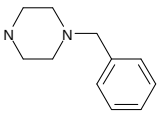
HPLC: T. R. = 4,92 min, 97%.

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 442 (MH^+ , 100%).

Ejemplos 107 a 109

Los compuestos **107** a **109** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación de los ejemplos **69** a **71**, a partir del compuesto **106** y las correspondientes aminas.

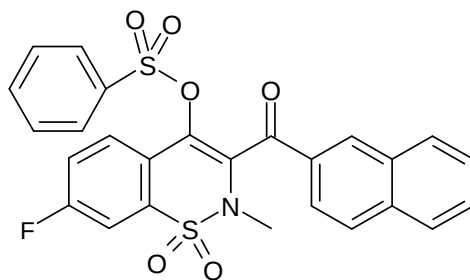


Ej.	NR ₁ R ₂	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺
107		2-[7-Fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-piperidin-1-il-etanona	5,40' 91%	64%	509
108		2-[7-Fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona	3,99' 99%	67%	524
109		1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-[7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-etanona	4,35' 98%	69%	600

* ¹H RMN, dms_o-d₆. Ej. **107**: 1,09-1,14 (m, 4H); 1,31 (m, 2H); 2,87 (t, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 4,41 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,79 (dt, 1H); 7,89 (dd, 1H); 7,99-8,10 (m, 5H); 8,64 (s, 1H). Ej. **108**: 1,86 (t, 2H); 1,92 (t, 2H); 1,96 (s, 3H); 2,92-2,95 (m, 5H); 3,05 (t, 2H); 4,44 (s, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,79 (dt, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,98-8,10 (m, 5H); 8,64 (s, 1H). Ej. **109**: 1,90 (amplio s, 2H); 1,97 (amplio s, 2H); 2,92 (amplio s, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,09 (amplio s, 2H); 3,22 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 7,16 (d, 2H); 7,21-7,31 (m, 3H); 7,64 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,80 (dt, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,98-8,09 (m, 5H); 8,64 (s, 1H).

Ejemplo 110

5 Éster 7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido bencenosulfónico



10 El compuesto **17** (200 mg, 0,52 mmol) se disuelve en diclorometano (2 ml) y luego se trata a 0°C con cloruro de benceno sulfonilo (67 µl, 0,52 mmol) en presencia de Et₃N (145 µl, 1,04 mmol). La reacción se agita a desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se recoge el medio en diclorometano y se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (caudal de 12 ml/min, gradiente de 20 a 50% de diclorometano en heptano), a fin de obtener el compuesto **110** en forma de un

15 polvo de color crema (177 mg; 65%).

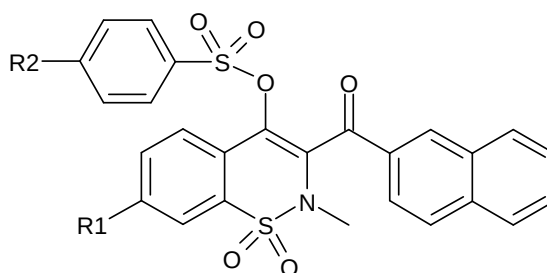
HPLC: T. R. = 5,72 min, 94%.

20 ¹H RMN, dms_o-d₆. δ (ppm): 2,98 (s, 3H); 7,40 (t, 2H); 7,54-7,61 (m, 4H); 7,66 (t, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,84-7,90 (m, 2H); 8,04-8,09 (m, 3H); 8,57 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 541 (MNH₄⁺, 100%).

Ejemplos 111 a 117

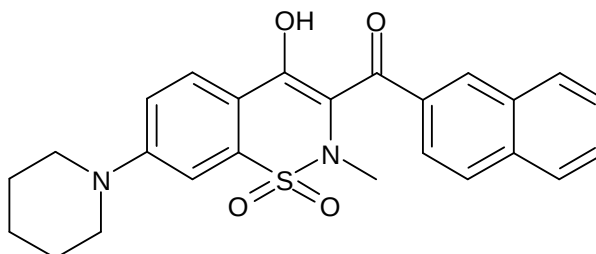
25 Los compuestos **111** a **117** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo **110**, a partir del compuesto **1** o **17** y los correspondientes cloruros de sulfonilo.



Ej.	R1	R2	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺ /MNa ⁺
111	H	H	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benenosulfónico	5,59' 99%	71%	506
112	H	Cl	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benenosulfónico	5,84' 99%	94%	540
113	H	Me	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metil-benenosulfónico	5,74' 99%	93%	520
114	H	CN	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-ciano-benenosulfónico	5,50' 99%	89%	531
115	F	Cl	Éster 7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2] tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benenosulfónico	5,96' 96%	55%	558 580
116	F	Me	Éster 7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2] tiazin-4-ílico de ácido 4-metil-benenosulfónico	5,88' 97%	59%	538 560
117	F	CN	Éster 7-fluor-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2] tiazin-4-ílico de ácido 4-ciano-benenosulfónico	5,59' 97%	56%	549 571

Ejemplo 118

5 (4-Hidroxi-2-metil-7-piperidin-1-il-1,1-dioxo-2H -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona



El compuesto **17** (200 mg, 0,52 mmol) se disuelve en DMSO (2 ml) en presencia de K₂CO₃ (144 mg, 1,04 mmol), y luego se trata a temperatura ambiente con piperidina (154 µl, 1,56 mmol). La reacción se agita a 100°C durante 20 horas, y luego se recoge el medio en acetato de etilo y se lava con agua y con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (caudal de 12 ml/min, gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en heptano), a fin de obtener el compuesto **118** en forma de un polvo de color amarillo (22 mg; 9,5%).

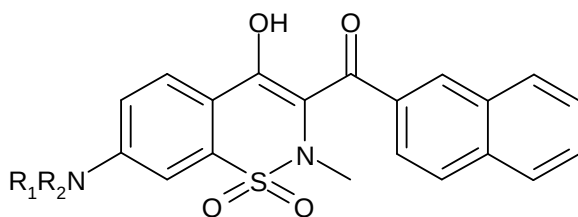
HPLC: T. R. = 6,39 min, 96%.

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 1,64 (amplio s, 6H); 2,63 (s, 3H); 3,57 (amplio s, 4H); 7,22 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,65-7,70 (m, 2H); 7,96 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,09-8,11 (m, 3H); 8,62 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 449 (MH⁺, 100%).

Ejemplos 119 a 121

Los compuestos **119** a **121** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo **118**, a partir del compuesto **17** y las correspondientes aminas.

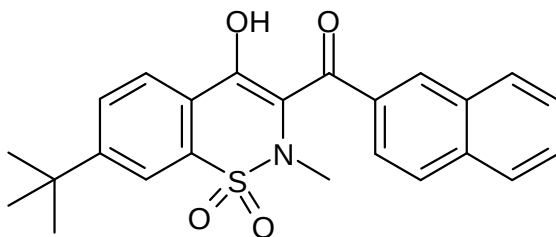


Ej.	NR ₁ R ₂	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend.	Masa MH ⁺ /M-H ⁻
119	NMe ₂	(7-Dimetilamino-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona	5,86' 100%	35%	409
120		(4-Hidroxi-2-metil-7-pirrolidin-1-il-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona	6,18' 100%	13%	435
121		[4-Hidroxi-2-metil-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il]-naftalen-2-il-metanona	6,18' 94%	93%	524

Ejemplo 122

5

(7-*tert*Butil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona



10 El compuesto **122** se sintetizó a partir de cloruro de 2-metil-5-*ter*-butilbencenosulfonilo de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la involucrada en la preparación del compuesto **17**. El compuesto se obtiene en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento total del 10%.

HPLC: T. R. = 6,33 min, 95%.

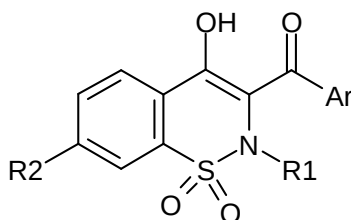
15

¹H RMN, dmso-d₆. δ (ppm): 1,38 (s, 9H); 2,65 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,12-8,17 (m, 4H); 8,65 (s, 1H); 15,69 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 422 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplos 123 a 130



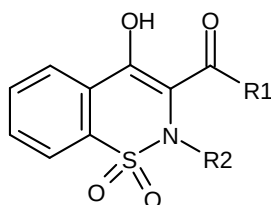
25 Los compuestos **123** a **130** se sintetizaron a partir de sacarina y a partir de correspondientes 2-bromo-1-ariletanonas, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que se describe para la preparación del compuesto **1** (para **123**, **125**, **127** y **128**), a partir del compuesto **8** (para **124** y **126**), y del compuesto **17** (para **129** y **130**).

Ej.	R1	R2	Ar	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend. ¹	Masa MH ⁺ /M-H
123	Me	H	3,4-diclorofenilo	(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(3,4-diclorofenil)metanona	5,88' 99%	60%	382 & 384
124	Et	H	3,4-diclorofenilo	(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(3,4-diclorofenil)metanona	6,07' 99%	64%	396 & 398
125	Me	H	benzofuran-2-ilo	(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(benzofuran-2-il)metanona	5,31' 99%	68%	356
126	Et	H	benzofuran-2-ilo	(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(benzofuran-2-il)metanona	5,54' 99%	63%	370
127	Me	H	5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona	6,04' 100%	60%	370
128	Me	H	5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona	6,66' 100%	70%	426
129	Me	F	5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo	(7-Fluor-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona	6,14' 95%	68%	386
130	Me	F	5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo	(7-Fluor-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona	6,75' 93%	80%	442

¹ Rendimiento total para las 3 etapas.

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **123**: 2,68 (s, 3H); 7,95 (d, 1H); 7,98-8,00 (m, 4H); 8,16 (d, 1H); 8,19-8,21 (m, 1H); 14,93 (s, 1H, interc.). Ej. **124**: 0,55 (t, 3H); 3,16 (q, 2H); 7,92 (d, 1H); 7,97-7,98 (m, 4H); 8,16 (d, 1H); 8,19-8,20 (m, 1H); 14,77 (s, 1H, interc.). Ej. **125**: 2,98 (s, 3H); 7,43 (t, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,99-8,04 (m, 4H); 8,20 (se, 1H); 8,34 (s, 1H); 15,56 (se, inter., 1H). Ej. **126**: 0,67 (t, 3H); 3,57 (q, 2H); 7,43 (t, 1H); 7,63 (dt, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,96-8,18 (m, 4H); 8,20 (se, 1H); 8,31 (s, 1H); 15,33 (se, inter., 1H). Ej. **127**: 1,78 (s, 4H); 2,64 (s, 3H); 2,81 (s, 4H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,98 (m, 3H); 8,18-8,21 (m, 1H); 15,75 (s, 1H). Ej. **128**: 1,30 (d, 12H); 1,70 (s, 4H); 2,64 (s, 3H); 7,58 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,98 (m, 3H); 8,18-8,21 (m, 1H); 8,25 (d, 1H); 15,62 (s, 1H). Ej. **129**: 1,77 (amplio s, 4H); 2,67 (s, 3H); 2,80 (amplio s, 4H); 7,23 (amplio s, 1H); 7,60-7,85 (m, 4H); 8,21 (m, 1H); 15,85 (s, 1H). Ej. **130**: 1,28 (d, 12H); 1,69 (s, 4H); 2,65 (s, 3H); 7,51 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,88 (m, 2H); 8,08 (amplio s, 1H); 8,21 (q, 1H); 15,65 (s, 1H).

Ejemplos 131 a 143



5

Los compuestos **131** a **143** se sintetizaron a partir de sacarina y a partir de las correspondientes 2-bromo-1-ariletanonas, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **1** (R2 = Me) o el compuesto **8** (R2 = Et).

Ej.	R1	R2	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend. ¹	MH ⁺
131		Me	(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,59' 98%	24%	358
132		Et	(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,75' 98%	23%	372

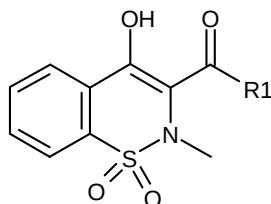
Ej. *	R1	R2	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend. ¹	MH ⁺
133		Me	Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,50' 99%	34%	360
134		Et	Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,66' 97%	34%	374
135		Me	(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,53' 96%	45%	374
136		Et	(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,68' 99%	42%	388
137		Me	Benzo[b]tiofen-5-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,56' 99%	31%	372
138		Me	Benzofuran-5-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,34' 99%	36%	356
139		Me	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(1-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)-metanona	3,72' 99%	5%	370
140		Me	Benzo[b]tiofen-2-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,89' 99%	48%	372
141		Me	(4-ter-Butil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,97' 99% ^{**}	32%	372
142		Me	(3-Bromo-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,47' 99% ^{**}	57%	394/396
143		Me	3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzonitrilo	5,84' 93% ^{**}	37%	358

¹ Rendimiento total para las 3 etapas.

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **131**: 2,68 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 4,69 (t, 2H); 7,02 (d, 1H); 7,97-7,98 (m, 3H); 8,03 (s, 1H); 8,08 (dd, 1H); 8,18-8,20 (m, 1H); 16,03 (s, 1H, interc.). Ej. **132**: 0,55 (t, 3H); 3,18 (q, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 4,69 (t, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,94-7,98 (m, 4H); 8,03 (d, 1H); 8,17-8,19 (m, 1H); 15,77 (s, 1H, interc.). Ej. **133**: 2,69 (s, 3H); 6,21 (s, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,96-7,99 (m, 3H); 8,18-8,20 (m, 1H); 15,66 (s, 1H, interc.). Ej. **134**: 0,56 (t, 3H); 3,18 (q, 2H); 6,20 (s, 2H); 7,18 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,94-7,96 (m, 3H); 8,17-8,19 (m, 1H); 15,39 (s, 1H, interc.). Ej. **135**: 0,55 (t, 3H); 3,18 (q, 2H); 4,33 (t, 2H); 4,37 (t, 2H); 7,09 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,94-7,96 (m, 3H); 8,17-8,19 (m, 1H); 15,55 (s, 1H, interc.). Ej. **136**: 0,55 (t, 3H); 3,18 (q, 2H); 4,33 (t, 2H); 4,37 (t, 2H); 7,09 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,94-7,96 (m, 3H); 8,17-8,19 (m, 1H); 15,55 (s, 1H, interc.). Ej. **137**: 2,65 (s, 3H); 7,69 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,98-8,00 (m, 3H); 8,07 (d, 1H); 8,21-8,23 (m, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 15,69 (s, 1H, interc.). Ej. **138**: 2,64 (s, 3H); 7,22 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,98-8,00 (m, 3H); 8,09 (dd, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,21-8,45 (m, 1H); 8,45 (s, 1H); 15,71 (s, 1H, interc.). Ej. **139**: 2,63 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 7,81 (d, 1H); 7,98-8,05 (m, 4H); 8,20-8,23 (m, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 15,87 (s, 1H, interc.). Ej. **140**: 2,97 (s, 3H); 7,53 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 8,00-8,02 (m, 3H); 8,17-8,22 (m, 3H); 8,67 (s, 1H); 15,70 (s, 1H, interc.). Ej. **141**: 1,34 (s, 9H); 2,66 (s, 3H); 7,66 (d, 2H); 7,98-8,00 (m, 3H); 8,06 (d, 2H); 8,18-8,21 (m, 1H); 15,71 (s, 1H, interc.). Ej. **142**: 2,65 (s, 3H); 7,60 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,95-8,05 (m, 4H); 8,11 (s, 1H); 8,19 (amplio s, 1H); 15,06 (s, 1H, interc.). Ej. **143**: 2,65 (s, 3H); 7,84 (t, 1H); 7,95-8,00 (m, 3H); 8,15-8,21 (m, 2H); 8,28-8,31 (m, 2H); 14,86 (amplio s, 1H, interc.).

^{**} Columna XBridge.

Ejemplos 144 a 146



- 5 Los compuestos **144** a **146** se sintetizaron a partir de sacarina y a partir de las correspondientes 2-bromo-1-ariletanonas, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descripta para la preparación del compuesto **1**.

10 Las 2-bromo-1-ariletanonas se prepararon por medio de la bromación de las correspondientes ariletanonas, de acuerdo con el procedimiento que se describe para la preparación del compuesto **144A**: Se disuelve 1-(3,4-dimetilfenil)etanona (2,5 g, 16,9 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, en 42 ml de THF a temperatura ambiente. Se agrega ácido trifluoracético (1,5 ml, 16,9 mmol), seguido de tribromuro de piridinio (6,5 g, 20,2 mmol). La solución se torna de color rojo bermellón, y aparece gradualmente un precipitado de color blanco. Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se neutraliza mediante la adición de 50 ml de agua, y luego se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 40 ml de una solución saturada de CuSO₄, 40 ml de una solución saturada de NaCl, y luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en una columna de 130 de sílice, con un gradiente de 0% a 5% de acetato de etilo en heptano, a fin de obtener dos lotes de 2-bromo-1-(3,4-dimetil-fenil)-etanona (**144A**, 57%).

20 Lote 1: 1,25 g; HPLC: T. R. = 4,90 min, 90%.

Lote 2: 1,90 g; HPLC: T. R. = 4,90 min, 70%.

Ej.*	R1	Denominación de los compuestos	HPLC	Rend. ¹	MH+
144		(3,4-Dimetil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	5,62' 99%	27%	344
145		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-trifluormetil-fenil)-metanona	6,56' 99%**	23%	384
146		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(4-trifluormetil-fenil)-metanona	6,64' 99%**	17%	384

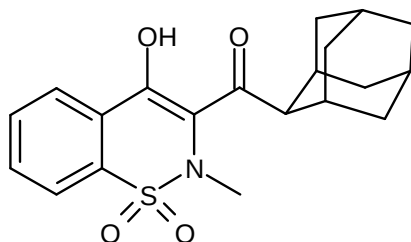
¹ Rendimiento total para las 4 etapas.

* ¹H RMN, dmso-d₆. Ej. **144**: 2,33 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,98-8,00 (m, 3H); 8,18-8,21 (m, 1H); 15,73 (s, 1H, interc.). Ej. **145**: 2,65 (s, 3H); 7,89 (t, 1H); 8,00-8,01 (m, 3H); 8,08 (d, 1H); 8,20-8,22 (m, 1H); 8,30 (amplio s, 2H), 15,00 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **146**: 2,64 (s, 3H); 8,00-8,03 (m, 5H); 8,17-8,21 (m, 3H); 15,06 (amplio s, 1H, interc.).

** Columna XBridge.

Ejemplo 147

Adamantan-2-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona



30 Ejemplo 147A - Adamantano-2-carbonitrilo.

Se disuelve adamantanona (2,5 g, 16,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en 58 ml de 1,2-dimetoxietano (DME),

en presencia de etanol (1,7 ml) y de TosMIC (4,22 g, 21,6 mmol). El medio de reacción se enfría con un baño de hielo. Se agrega lentamente *ter*-butilato de potasio (5,72 g, 51 mmol), manteniendo la temperatura del medio de reacción entre 2°C y 11°C. Se agita la reacción durante 30 minutos a entre 5°C y 12°C, antes de llevarse nuevamente hasta temperatura ambiente, y se continúa la agitación durante 2 horas. El medio de reacción se filtra, y el precipitado de color blanco se enjuaga con DME. Se concentra el filtrado. El residuo obtenido de esta manera se purifica en sílice (5% de acetato de etilo en heptano), a fin de obtener el compuesto **147A** en forma de un sólido de color blanco (2,38 g, 88%).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 1,65-1,95 (m, 12 H); 2,07 (amplio s, 2H); 3,14 (amplio s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 162 (MH⁺, 20%); 194 (MH⁺, MeOH, 100%).

Ejemplo 147B - 1-Adamantan-2-il-etanona.

El compuesto **147A** (4,63 g, 28,7 mmol) se disuelve, en una atmósfera de nitrógeno, en 61 ml de éter, y luego se enfría con un baño de hielo. Se agrega por goteo Metil litio (27 ml, 1,6 M/Et₂O, 43 mmol), manteniendo el medio de reacción entre 5°C y 12°C. Tan pronto como se completa la adición, se remueve el baño de hielo, y se continúa con la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción entonces se neutraliza con 46 ml de agua. La fase orgánica se recupera, se seca sobre sulfato de magnesio, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en 28 ml de acetona y 28 ml de HCl, 6 N, y luego se somete a reflujo para el calentamiento durante 80 minutos. Entonces se evapora la acetona, y la fase acuosa residual se extrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de este modo se purifica en una columna de 90 g de sílice (32 ml/min, 6% de acetato de etilo en heptano), a fin de obtener el compuesto **147B** en forma de un sólido de color amarillo (3,66 g, 71%).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 1,45-1,55 (m, 2H); 1,65-1,90 (m, 10H); 2,09 (s, 3H); 2,29 (amplio s, 2H); 2,54 (amplio s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 179 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 147C - 1-Adamantan-2-il-2-bromo-etanona.

El compuesto **147B** (500 mg, 2,8 mmol) se disuelve en 8,6 ml de metanol en una atmósfera de nitrógeno, y luego se enfría hasta 0°C. Lentamente, se agrega bromo (151 μl, 2,94 mmol). Se agita el medio de reacción durante 1 h 40 min a 0°C, y luego se neutraliza con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 35 g de sílice (20 ml/min, gradiente de 0% a 15% de acetato de etilo en heptano, en 25 minutos), a fin de obtener el compuesto **147C** (1,37 g, 85%).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 1,5-1,6 (m, 2H); 1,65-1,90 (m, 10H); 2,38 (amplio s, 2H); 2,86 (amplio s, 1H); 4,45 (s, 2H).

Ejemplo 147 - Adamantan-2-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona.

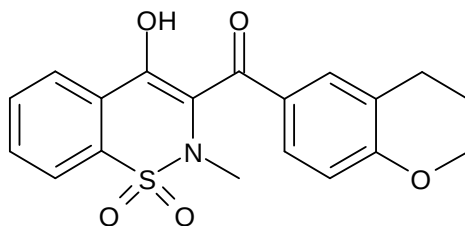
El compuesto **147** se sintetizó a partir de sacarina y a partir del compuesto **147C** de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento del 11% para las tres etapas.

Sólido de color blanco.

HPLC: T. R. = 6,28 min, 97%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 1,54-1,61 (m, 2H); 1,68-1,93 (m, 8H); 2,05-2,25 (m, 2H); 2,36 (amplio s, 2H); 2,89 (s, 3H); 3,27 (s, 1H); 7,93-7,96 (m, 3H); 8,08-8,11 (m, 1H); 15,22 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI⁻): m/z 372 (M-H⁻, 100%).

Ejemplo 148**Croman-6-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona****Ejemplo 148A - Cromano.**

Se disuelve 4-cromanona (5,0 g, 33,7 mmol) en 102 ml de THF, en una atmósfera de nitrógeno. Se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (12,8 ml, 101 mmol) a temperatura ambiente, y se agrega lentamente cianoborohidruro de sodio (4,33 g, 67,4 mmol) (reacción violenta). La suspensión de color blanco obtenida de esta forma se calienta hasta 65°C durante 18 horas, y luego se neutraliza con agua. La mezcla de reacción se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan sucesivamente con una solución saturada de NaHCO_3 y una solución saturada de NaCl , y luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido de esta forma se purifica en sílice (gradiente de 0% a 50% de diclorometano en heptano, y luego, 10% de acetato de etilo en heptano), a fin de obtener el compuesto parcialmente purificado **148A** (3,34 g, 61%).

HPLC: T. R. = 4,56 min, 83%.

^1H RMN, $\text{dmsO}-d_6$, δ (ppm): 1,91 (q, 2H); 2,72 (t, 2H); 4,11 (t, 2H); 6,70 (d, 1H); 6,80 (t, 1H); 7,0-7,05 (m, 2H).

Ejemplo 148B - 1-Croman-6-il-etanona.

Se disuelve cromoano (4,64 g, 29,4 mmol) en 30 ml de diclorometano anhidro (DCM) en una atmósfera de nitrógeno. El medio de reacción se enfría hasta -30°C, y luego se agrega una solución fría (-10°C) de cloruro de etanoilo (4,75 ml, 67 mmol) en 20 ml de DCM anhidro, dentro de los 5 minutos. La mezcla se agita durante 45 min a -15°C, y a continuación, se vierte sobre una mezcla de 100 g de hielo y 50 ml de HCl concentrado y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 120 g de sílice (gradiente de 0% a 20% de EtOAc en heptano en 60 minutos), a fin de obtener dos lotes de compuesto **148B** (70%).

Lote 1: 2,25 g; HPLC: T. R. = 4,09 min, 96,6%.

^1H RMN, $\text{dmsO}-d_6$, δ (ppm): 1,93 (q, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,79 (t, 2H); 4,21 (t, 2H); 6,81 (d, 1H); 7,65-7,75 (m, 2H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 177 (MH^+ , 100%).

Lote 2: 1,79 g; HPLC: T. R. = 4,09 min, 81%.

Ejemplo 148C - 2-Bromo-1-croman-6-il-etanona.

El compuesto **148C** se sintetizó a partir del compuesto **148B** de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **144A**, con un rendimiento de 65%.

HPLC: T. R. = 4,59 min, 74%.

^1H RMN, $\text{dmsO}-d_6$, δ (ppm): 1,95 (q, 2H); 2,80 (t, 2H); 4,20 (t, 2H); 4,80 (s, 2H); 6,85 (d, 1H); 7,70-7,85 (m, 2H).

Ejemplo 148 - Croman-6-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona.

El compuesto **148** se sintetizó a partir de sacarina y a partir del compuesto **148C**, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total de 36%.

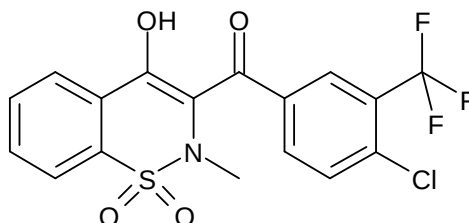
HPLC: T. R. = 5,45 min, 98%.

^1H RMN, $\text{dmsO}-d_6$, δ (ppm): 1,98 (t, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,84 (t, 2H); 4,27 (t, 2H); 6,96 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,97-8,02 (m, 4H); 8,17-8,18 (m, 1H); 16,02 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 372 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 149

5 (4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona



10 Ejemplo 149A - 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-etanol.

Se disuelve 4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído (6,19 g, 29,7 mmol) en 124 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno. El medio de reacción se enfría hasta -78°C, antes de la adición por goteo de MeMgBr (13 ml, 3M/Et₂O, 38,6 mmol), y luego se agita durante otras 2 horas a esta baja temperatura, y finalmente se neutraliza mediante el agregado de 60 ml de una solución saturada de NH₄Cl. El medio de reacción se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de NaCl, y luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 120 g de sílice (92 ml/min; gradiente de 0% a 35% de acetato de etilo en heptano en 40 min), a fin de obtener el compuesto **149A** (5,71 g, 62%).

20 HPLC: T. R. = 5,71 min, 98% (columna XBridge).

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 1,33 (d, 3H); 4,81 (quintete, 1H); 5,46 (d, 1H, interc.); 7,60-7,69 (m, 2H); 7,81 (s, 1H).

25 Ejemplo 149B - 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-etanona.

El compuesto **149A** (2,62 g, 11,7 mmol) se disuelve en 53 ml de DCM en presencia de 3,8 g de celite. Se agrega PCC (3,77 g, 17,5 mmol) a temperatura ambiente, y el medio de reacción se agita durante la noche antes de la filtración. El producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purifica en una columna de 80 g de sílice (32 ml/min, gradiente de 0% a 30% de EtOAc en heptano en 26 minutos), a fin de obtener el compuesto **149B** (2,27 g, 87%).

HPLC: T. R. = 5,84 min, 97% (columna XBridge).

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 2,65 (s, 3H); 7,92 (d, 1H); 8,22-8,27 (m, 2H).

35 Ejemplo 149C - 2-Bromo-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etanona.

El compuesto **149B** se sintetizó a partir del compuesto **149B** de acuerdo con el procedimiento descripto para la preparación del compuesto **144A**, con un rendimiento de 66%.

40 HPLC: T. R. = 6,18 min, 89% (columna XBridge).

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 5,05 (s, 2H); 7,96 (d, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,34 (s, 1H).

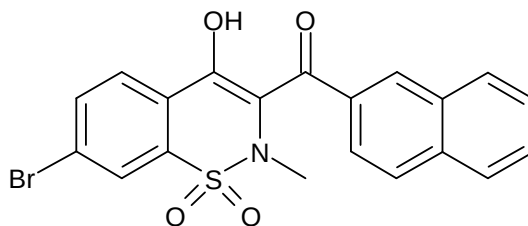
45 Ejemplo 149 - (4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona.

El compuesto **149** se sintetizó a partir de sacarina y a partir del compuesto **149C** de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descripta para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total del 20%.

50 HPLC: T. R. = 6,71 min, 99% (columna XBridge).

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 2,68 (s, 3H); 7,98-8,04 (m, 4H); 8,18-8,21 (m, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,40 (s, 1H); 14,82 (s, 1H, interc.).

55 Espectro de masa (ESI-): m/z 416 (M-H⁻, 100%); 418 (M-H⁻, 25%).

Ejemplo 150**(7-Bromo-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona****Ejemplo 150A** - Ácido 4-bromo-2-sulfamoil-benzoico.

Se disuelve 5-bromo-2-metil-bencenosulfonamida (2,5 g, 9,99 mmol) en 62 ml de sosa (5% en agua). La reacción se calienta hasta 100°C, y se agrega en forma gradual KMnO_4 (6,43 g, 25 mmol) dentro de los 15 minutos. Se continúa el calentamiento durante 140 minutos. Se enfría el medio de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se filtra. Se lleva nuevamente el pH del producto filtrado a 1,2 con una solución de HCl concentrado, y entonces se filtra. El precipitado se enjuaga con acetato de etilo. Las dos fases del producto filtrado se separan, y la fase acuosa se extrae una vez con acetato de etilo. Se recogen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, a fin de obtener el compuesto **150A** (1,64 g, 58%).

HPLC: T. R. = 0,29 min, 99,5%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 7,35 (s, 2H, interc.); 7,67 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); 13,83 (amplio s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI-): m/z 278 (M-H^- , 100%); 280 (M-H^- , 87%).

Ejemplo 150B - 6-Bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[d]isotiazol-3-ona.

El compuesto **150A** (1,59 g, 5,56 mmol) se disuelve en 6 ml de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente, y el medio de reacción se agita durante 3 horas, antes de verter sobre hielo. La suspensión se filtra. El precipitado se enjuaga tres veces con agua, y luego se seca durante 24 horas a 50°C y al vacío. El compuesto **150B** (1,33 g, 89%) se obtiene en forma de un sólido de color blanco.

HPLC: T. R. = 3,16 min, 96%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 7,85 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,48 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI-): m/z 260 (M-H^- , 100%); 262 (M-H^- , 94%).

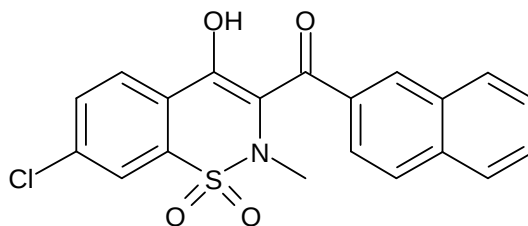
Ejemplo 150 - (7-Bromo-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona.

El compuesto **150** se sintetizó a partir del compuesto **150B** y a partir de 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total de 55%.

HPLC: T. R. = 6,14 min, 97%.

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 2,68 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,73 (t, 1H); 8,04-8,15 (m, 5H); 8,19-8,22 (m, 2H); 8,65 (s, 1H); 15,38 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 444 (MH^+ , 100%); 446 (MH^+ , 99%).

Ejemplo 151**(7-Cloro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona****Ejemplo 151A** - 6-Cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[d]isotiazol-3-ona.

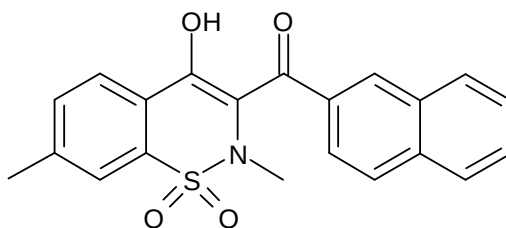
Se calienta metil 2-amino-4-clorobenzoato (5 g, 26,9 mmol) en 18 ml de HCl (20% en agua) hasta la disolución completa, y luego se enfría hasta 0°C. Se agrega por goteo una solución de NaNO₂ (1,85 g, 26,9 mmol) en 4,5 ml de agua, manteniendo la temperatura entre 2°C y 6°C. El medio de reacción entonces se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. En un segundo matraz, se hacen burbujear aproximadamente 15 g de gas SO₂ en 22 ml de ácido acético y 2,3 ml de agua, a 0°C; luego se agrega CuCl (666 mg, 6,7 mmol). Entonces se agrega el primer medio de reacción a esta solución de color azul-verde, a entre 1°C y 3°C. Se observa la emanación de gas. La agitación a baja temperatura se continúa durante 45 minutos antes de remover el baño frío, y entonces se vierte el medio de reacción sobre 100 g de hielo, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se recogen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se recoge en 5 ml de THF a 0°C, y se agregan lentamente 2,8 ml de una solución concentrada de amoníaco. Se remueve el baño frío, y la agitación continúa durante 1 hora. Se concentra el medio de reacción, se recoge con una solución saturada de NaHCO₃, se lava una vez con éter, y luego se lleva nuevamente hasta pH =1 con una solución de HCl concentrado. Se filtra el precipitado formado, se enjuaga con agua y se seca a presión reducida a 50°C a fin de obtener el compuesto **151A** (896 mg, 15%).

HPLC: T. R. = 3,07 min, 99%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 7,94 (amplio d, 2H); 8,38 (s, 1H).Espectro de masa (ESI-): m/z 216 (M-H⁺, 100%); 218 (M-H⁺, 32%).**Ejemplo 151** - (7-Cloro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona.

El compuesto **151** se sintetizó a partir del compuesto **151A** y a partir de 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total del 39%.

HPLC: T. R. = 6,13 min, 95%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,68 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,74 (t, 1H); 8,03-8,16 (m, 6H); 8,21 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 15,41 (se, 1H, inter.).Espectro de masa (ESI-): m/z 398 (M-H⁺, 100%); 400 (M-H⁺, 32%).**Ejemplo 152****(4-Hidroxi-2,7-dimetil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona****Ejemplo 152A** - 2-Ciano-5-metil-bencenosulfonamida.

Se calienta 2-amino-4-metil-benzonitrilo (2,5 g, 18,9 mmol) en 12 ml de HCl (20% en agua) hasta la disolución

completa), y luego se enfría hasta 0°C. Se agrega por goteo una solución de NaNO₂ (1,3 g, 18,9 mmol) en 3,2 ml de agua, manteniendo la temperatura a entre 2°C y 6°C. Entonces se agita el medio de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. En un segundo matraz, se hacen burbujear aproximadamente 15,7 g de gas SO₂ en 15 ml de ácido acético y 1,6 ml de agua a 0°C; luego se agrega CuCl (468 mg, 4,7 mmol). Entonces se agrega el primer medio de reacción a esta solución de color azul-verde a entre 1°C y 3°C. Se observa la emanación de gas. La agitación a baja temperatura continúa durante 45 minutos antes de remover el baño frío, y luego, la mezcla de reacción se vierte sobre 70 g de hielo y se extrae tres veces con una mezcla de 20% de metanol en DCM. Se recogen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se recoge en 5 ml de THF a 0°C, y se agregan lentamente 2,8 ml de una solución concentrada de amoníaco. Se remueve el baño frío, y la agitación continúa durante 1 hora. Se concentra el medio de reacción, se recoge con una solución saturada de NaHCO₃, se lava con éter, y luego se lleva nuevamente a pH = 1 con una solución concentrada de HCl. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca a presión reducida a 50°C, a fin de obtener el compuesto **152A** (800 mg, 21%).

HPLC: T. R. = 3,67 min, 99% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 7,61 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,77 (amplio s, 2H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 197 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 152B - Ácido 4-metil-2-sulfamoyl-benzoico.

El compuesto **152A** (620 mg, 3,15 mmol) se disuelve en 7,5 ml de KOH (30% en agua) y 530 µl de peróxido de hidrógeno (30% en agua). El medio de reacción se somete a reflujo con calentamiento durante 4 horas, y luego se enfría hasta temperatura ambiente, se lleva nuevamente a pH = 1 con una solución de HCl concentrado y se extrae tres veces con una mezcla de 20% de metanol en DCM. Se recogen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, a fin de obtener el compuesto **152B** (428 g, 60%).

HPLC: T. R. = 4,11 min, 95% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,41 (s, 3H); 7,19 (amplio s, 2H, inter.); 7,48 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 12,5-14,5 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI⁻): m/z 214 (M-H⁻, 100%).

Ejemplo 152C - 6-Metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[d]isotiazol-3-ona.

El compuesto **152B** (428 mg, 1,94 mmol) se disuelve en 3 ml de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas y luego se vierte sobre hielo y se filtra. El precipitado se enjuaga abundantemente con agua, y luego se seca a fin de obtener el compuesto **152C** (359 mg, 93%) en forma de un sólido de color rosado.

HPLC: T. R. = 4,00 min, 96% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 7,74 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,00 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁻): m/z 196 (M-H⁻, 100%).

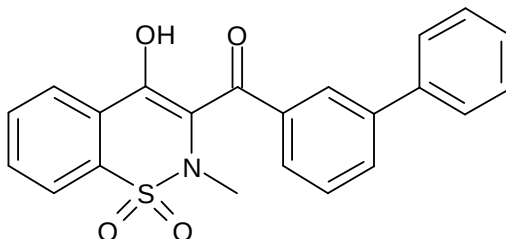
Ejemplo 152 - (4-Hidroxí-2,7-dimetil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona.

El compuesto **152** se sintetizó a partir del compuesto **152C** y a partir de 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total de 21%.

HPLC: T. R. = 6,87 min, 98% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,55 (s, 3H); 2,64 (s, 3H); 7,66 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,11-8,11 (m, 4H); 8,67 (s, 1H); 15,75 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (APCI⁺): m/z 380 (MH⁺, 24%).

Ejemplo 153**Bifenil-3-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona**

5

Ejemplo 153 - Bifenil-3-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2] tiazin-3-il)-metanona.

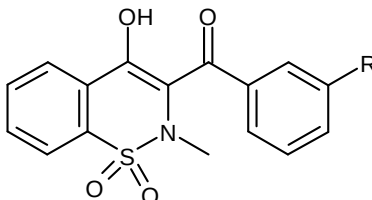
El compuesto **142** (200 mg, 0,5 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 1,1 ml de acetona y 1,2 ml de agua, en presencia de ácido benceno bórico (68 mg, 0,55 mmol), de carbonato de potasio (175 mg, 1,27 mmol) y de acetato de paladio (5 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 85°C durante 1 hora y 30 minutos, y luego se lleva nuevamente hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice con DCM, a fin de obtener el compuesto **153** (141 mg, 68%).

15

HPLC: T. R. = 7,07 min, 96% (columna XBridge).

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 2,68 (s, 3H); 7,44 (t, 1H); 7,53 (t, 2H); 7,69-7,76 (m, 3H); 7,97-8,04 (m, 5H); 8,21 (amplio s, 1H); 8,31 (s, 1H); 15,36 (amplio s, 1H, interc.).

20

Espectro de masa (ESI-): m/z 390 (M-H⁻, 100%).**Ejemplos 154 a 169**

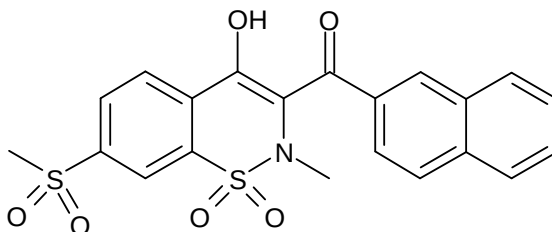
25

Los compuestos **154** a **169** se sintetizaron a partir del compuesto **142** y a partir de diversos ácidos bóricos de acuerdo con el mismo método que el descrito para la preparación del compuesto **153**.

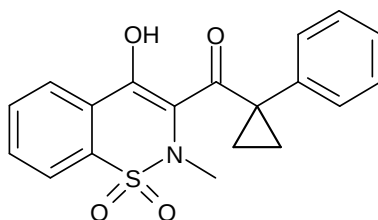
Ej. *	R	Denominación de los compuestos	HPLC**	Rend.	M-H ⁻ (MH ⁺)
154		(2'-Fluor-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,80' 95,9%	27%	404
155		(3'-Fluor-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,93' 98,2%	66%	408
156		(4'-Fluor-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,92' 98,7%	64%	408
157		(2'-Cloro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,99' 94,8%	11%	(426)

Ej. *	R	Denominación de los compuestos	HPLC **	Rend.	M-H ⁺ (MH ⁺)
158		(3'-Cloro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	7,19' 98%	58%	(426)
159		(4'-Cloro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	7,22' 97,9%	67%	(426)
160		(2'-Metil-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	7,08' 98,4%	61%	404
161		(3'-Metil-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	7,15' 99,6%	60%	404
162		(4'-Metil-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	7,16' 99,5%	70%	404
163		(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,85' 100%	69%	420
164		(3'-Metoxi-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,86' 98,5%	53%	420
165		(4'-Metoxi-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,83' 99,5%	72%	420
166		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3'-trifluormetil-bifenil-3-il)-metanona	7,17' 97,5%	45%	458
167		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(4'-trifluormetil-bifenil-3-il)-metanona	7,22' 98,3%	44%	458
168		3'-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-bifenil-3-carbonitrilo	6,57' 99,5%	50%	415
169		3'-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-bifenil-4-carbonitrilo	6,57' 97,1%	61%	415

Ej. *	R	Denominación de los compuestos	HPLC**	Rend.	M-H ⁺ (MH ⁺)
¹ H RMN, dmso-d ₆ , Ej. 154 : 2,68 (s, 3H); 7,35-7,41 (m, 2H); 7,47-7,52 (m, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,99-8,01 (m, 3H); 8,08 (d, 1H); 8,21-8,22 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 15,41 (amplio s, inter. 1H). Ej. 155 : 2,67 (s, 3H); 7,28 (t, 1H); 7,55-7,61 (m, 3H); 7,74 (t, 1H); 8,00-8,06 (m, 5H); 8,21-8,23 (m, 1H); 8,32 (s, 1H); 15,26 (amplio s, inter. 1H). Ej. 156 : 2,67 (s, 3H); 7,37 (t, 2H); 7,72 (t, 1H); 7,77-7,80 (m, 2H); 7,99-8,05 (m, 5H); 8,20-8,23 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 15,32 (amplio s, inter. 1H). Ej. 157 : 2,68 (s, 3H); 7,45-7,50 (m, 3H); 7,63-7,65 (m, 1H); 7,71-7,74 (m, 2H); 7,97-7,99 (m, 3H); 8,03 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,19-8,20 (m, 1H); 15,41 (amplio s, inter. 1H). Ej. 158 : 2,67 (s, 3H); 7,51 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,72-7,76 (m, 2H); 7,81 (d, 1H); 7,98-8,07 (m, 5H); 8,21-8,23 (m, 1H); 8,31 (s, 1H); 15,26 (amplio s, inter. 1H). Ej. 159 : 2,67 (s, 3H); 7,59 (d, 2H); 7,72-7,78 (m, 3H); 7,99-8,02 (m, 4H); 8,06 (d, 1H); 8,20-8,23 (m, 1H); 8,28 (s, 1H); 15,30 (amplio s, inter. 1H). Ej. 160 : 2,32 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 7,27-7,38 (m, 4H); 7,67-7,73 (m, 2H); 7,98-8,04 (m, 5H); 8,20-8,22 (m, 1H); 15,45 (amplio s, inter. 1H). Ej. 161 : 2,41 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 7,25 (d, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,98-8,03 (m, 5H); 8,21-8,23 (m, 1H); 8,32 (s, 1H); 15,35 (amplio s, 1H, interc.). Ej. 162 : 2,37 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 7,34 (d, 2H); 7,63 (d, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,97-8,01 (m, 5H); 8,20-8,21 (m, 1H); 8,30 (s, 1H); 15,37 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 163 : 2,70 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 7,09 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,67 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,97-8,01 (m, 4H); 8,19-8,23 (m, 1H); 8,29 (s, 1H); 15,58 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 164 : 2,68 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 7,00 (dd, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,98-8,03 (m, 5H); 8,19-8,24 (m, 1H); 8,37 (s, 1H); 15,32 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 165 : 2,67 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 7,09 (d, 2H); 7,66-7,71 (m, 3H); 7,94-8,02 (m, 5H); 8,19-8,23 (m, 1H); 8,28 (s, 1H); 15,38 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 166 : 2,66 (s, 3H); 7,74-7,83 (m, 3H); 7,97-8,12 (m, 7H); 8,19-8,24 (m, 1H); 8,37 (s, 1H); 15,22 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 167 : 2,68 (s, 3H); 7,78 (t, 1H); 7,89 (d, 2H); 7,95-8,02 (m, 5H); 8,08-8,13 (m, 2H); 8,19-8,24 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 15,27 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 168 : 2,67 (s, 3H); 7,73 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,00 (amplio s, 3H); 8,07-8,10 (m, 3H); 8,19-8,25 (m, 2H); 8,32 (s, 1H); 15,23 (amplio s, 1H, inter.). Ej. 169 : 2,67 (s, 3H); 7,78 (t, 1H); 7,94-8,03 (m, 7H); 8,08-8,12 (m, 2H); 8,19-8,23 (m, 1H); 8,33 (s, 1H); 15,23 (amplio s, 1H, inter.).					
** Columna XBridge.					

Ejemplo 170**(4-Hidroxi-7-metanosulfonil-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona****Ejemplo 170** - (4-Hidroxi-7-metanosulfonil-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona.El compuesto **170** se sintetizó a partir de cloruro de 5-metanosulfonil-2-metil-bencenosulfonilo de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **17**, con un rendimiento total de 7%.

HPLC: T. R. = 5,43 min, 97%.

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,71 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 7,67 (t, 1H); 7,73 (t, 1H); 8,05-8,15 (m, 4H); 7,42-8,49 (m, 3H); 8,67 (s, 1H); 14,76 (se, 1H, inter.).Espectro de masa (ESI⁺): m/z 444 (MH⁺, 100%).**Ejemplo 171****(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(1-fenil-ciclopropil)-metanona**

Ejemplo 171A - 1-(1-Fenil-ciclopropil)-etanona.

El compuesto **171A** se sintetizó a partir 1-fenil-ciclopropanocarbonitrilo de acuerdo con el mismo procedimiento que aquel descrito para la preparación del compuesto **147B**, con un rendimiento del 40%.

HPLC: T. R. = 4,30 min, 96% (columna XBridge).

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 1,15 (dd, 2H); 1,47 (dd, 1H); 1,92 (s, 3H); 7,23-7,40 (m, 5H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 161 (MH^+ , 100%).

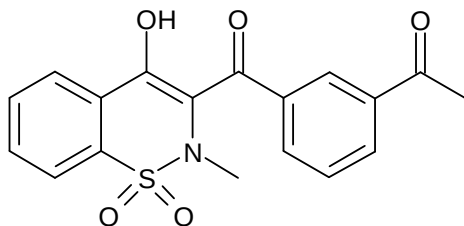
Ejemplo 171 - (4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(1-fenil-ciclopropil)-metanona.

El compuesto **171** se sintetizó a partir del compuesto **171A** de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **144**, con un rendimiento total del 6%.

HPLC: T. R. = 6,40 min, 96% (columna XBridge).

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 1,38-1,41 (m, 2H); 1,65-1,68 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 7,25-7,37 (m, 5H); 7,78-7,83 (m, 1H); 7,86-7,91 (m, 2H); 8,06-8,08 (m, 1H), 15,31 (s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 356 (MH^+ , 100%).

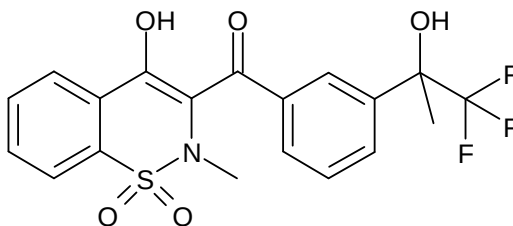
Ejemplo 172**1-[3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-fenil]-etanona****Ejemplo 172** - 1-[3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-fenil]-etanona.

El compuesto **172** se sintetizó a partir 1-(3-acetil-fenil)-etanona de acuerdo con la misma secuencia de etapas que la descrita para la preparación del compuesto **144**, con un rendimiento total de 21%.

HPLC: T. R. = 6,25 min, 97% (columna XBridge).

^1H RMN, dmsO-d_6 , δ (ppm): 2,64 (s, 3H); 2,66 (s, 3H); 7,79 (t, 1H); 8,00 (amplio s, 3H); 8,15-8,35 (m, 3H); 8,58 (s, 1H); 15,21 (amplio s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI-): m/z 356 (M-H^- , 100%).

Ejemplo 173**(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-metanona**

Ejemplo 173A - 1-[3-(2,2,2-Trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-etanona.

Se disuelve 1-(3-acetil-fenil)-etanona (2,5 g, 15,4 mmol) en 120 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno y a 0°C, en presencia de TMS-CF₃ (2,7 ml, 18,4 mmol). Se agrega TBAF (1M/THF, 18,4 ml, 18,4 mmol) dentro de los 20 minutos por medio de una bomba de jeringa. Se remueve el baño frío, y el medio de reacción se agita durante otras 18 horas y luego se neutraliza mediante el agregado de una solución saturada de NaHCO₃, y finalmente, se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purifica sobre sílice (gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en heptano en 20 min), a fin de obtener el compuesto parcialmente purificado **173A** (2,87 g), que se usa como tal en la siguiente etapa.

Ejemplo 173B - 2-Bromo-1-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-etanona.

El compuesto **173B** se sintetizó a partir del compuesto **173A** de acuerdo con el procedimiento para la preparación del compuesto **144A**, con un rendimiento del 57%.

HPLC: T. R. = 5,50 min, 74% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 1,73 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 6,81 (amplio s, 1H, interc.); 7,60 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,17 (s, 1H).

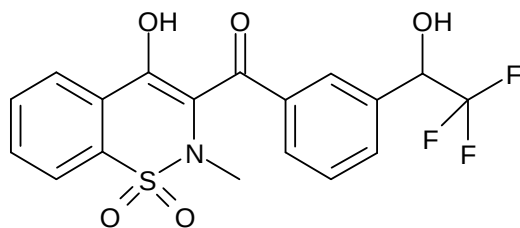
Ejemplo 173 - (4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-metanona.

El compuesto **173** se sintetizó a partir de sacarina y a partir del compuesto **173B**, de acuerdo con la misma secuencia de etapas que aquella descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total del 52%.

HPLC: T. R. = 6,05 min, 95% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 1,76 (s, 3H); 2,61 (s, 3H); 6,84 (s, 1H, interc.); 7,67 (t, 1H); 7,90-8,05 (m, 5H); 8,17-8,23 (m, 1H); 8,36 (s, 1H); 15,47 (amplio s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 445 (MNH₄⁺, 100%).

Ejemplo 174**(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanona****Ejemplo 174A** - 1-[3-(2,2,2-Trifluor-1-trimetilsilaniloxi-etil)-fenil]-etanona.

Se disuelve 3-acetilbenzaldehído (1,27 g, 8,57 mmol) en 30 ml de DMF, en una atmósfera de nitrógeno en presencia de carbonato de potasio (59 mg, 0,42 mmol) y el TMS-CF₃ (1,52 ml, 10,3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se neutraliza con 1 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y luego se lava una vez con HCl (1 N en agua), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida, a fin de obtener el compuesto parcialmente purificado **174A** (2,55 g), que se usa como tal en la siguiente etapa.

HPLC: T. R. = 5,15 min, 42% (OH) y 6,91 min, 40% (OTMS) (columna XBridge, desprotección parcial en la columna).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 0,09 (s, 9H); 2,60 (s, 3H); 5,60 (q, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,76 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,08 (s, 1H).

Espectro de masa (ESI⁺): m/z 291 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 174B - 2-Bromo-1-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-etanona.

El compuesto **174B** se sintetizó a partir del compuesto **174A** de acuerdo con el procedimiento utilizado para la preparación del compuesto **144A**, con un rendimiento de 60%.

HPLC: T. R. = 5,23 min, 83% (columna XBridge).

^1H RMN, dmso-d_6 , δ (ppm): 4,93 (s, 2H); 5,32 (q, 1H); 7,03 (amplio s, 1H, interc.); 7,61 (t, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,11 (s, 1H).

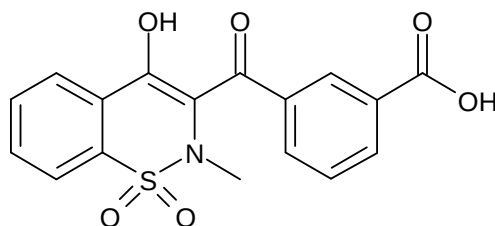
Ejemplo 174 - (4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-il)-[3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanona.

El compuesto **174** se sintetizó a partir de sacarina y a partir del compuesto **174B** de acuerdo con la misma secuencia de etapas que aquella descrita para la preparación del compuesto **1**, con un rendimiento total del 33%.

HPLC: T. R. = 5,92 min, 92% (columna XBridge).

^1H RMN, dmso-d_6 , δ (ppm): 2,60 (s, 3H); 5,32 (amplio s, 1H); 7,05 (d, 1H, interc.); 7,67 (t, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,98 (amplio s, 3H); 8,08 (d, 1H); 8,20 (amplio s, 2H); 15,45 (amplio s, 1H, interc.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 431 (MNH_4^+ , 100%).

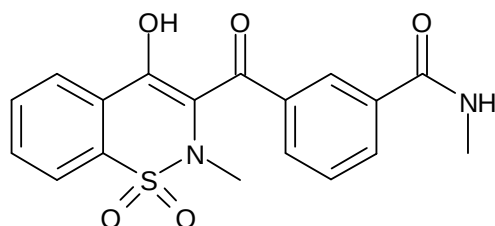
Ejemplo 175**Ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzoico****Ejemplo 175** - Ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzoico.

El compuesto **143** (100 mg, 0,29 mmol) se disuelve en 1 ml de KOH (30% en agua) en presencia de 330 μl de etanol, y luego se calienta hasta 70°C durante 18 h oras. Se diluye el medio de reacción con 10 ml de agua, se lava dos veces con éter, se lleva nuevamente hasta pH = 2 con una solución de HCl (6 N en agua), y finalmente, se extrae tres veces con una solución de metanol al 20% en DCM. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a fin de obtener el compuesto **175** en forma de un sólido de color amarillo (99 mg, 93%).

HPLC: T. R. = 5,49 min, 98% (columna XBridge).

^1H RMN, dmso-d_6 , δ (ppm): 2,64 (s, 3H); 7,77 (t, 1H); 7,99-8,00 (m, 3H); 8,20-8,24 (m, 2H); 8,28 (d, 1H); 8,61 (s, 1H); 13,33 (s, inter. 1H); 15,32 (s, inter. 1H).

Espectro de masa (ESI-): m/z 358 (M-H^- , 100%).

Ejemplo 176**3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-N-metil-benzamida**

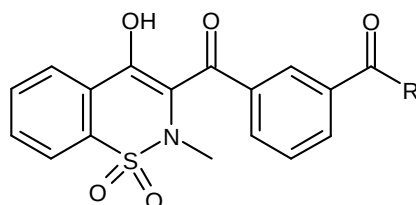
Ejemplo 176 - 3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-*N*-metil-benzamida.

El compuesto **175** (150 mg, 0,41 mmol) se disuelve en 3 ml de DMF en una atmósfera inerte en presencia de clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (120 mg, 0,62 mmol), de 3-hidroxi-3*H*-benzo[d][1,2,3]triazin-4-ona (102 mg, 0,62 mmol) e *i*Pr₂NEt (162 mg, 1,25 mmol), y luego se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se diluye con 20 ml de DCM y se lava dos veces con HCl (1 N en agua). Se recogen las fases acuosas y se extraen con DCM. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (12 ml/min, gradiente de 0% a 25% de acetona en DCM en 20 minutos), a fin de obtener el compuesto **176** en forma de un sólido de color amarillo (101 mg, 64%).

HPLC: T. R. = 5,21 min, 97% (columna XBridge).

¹H RMN, dmsó-d₆, δ (ppm): 2,63 (s, 3H); 2,82 (d, 3H); 7,72 (t, 1H), 7,99 (d, 3H); 8,10 (d, 1H); 8,20-8,22 (m, 2H); 8,42 (s, 1H); 8,66 (d, 1H); 15,35 (amplio s, 1H, interc.).

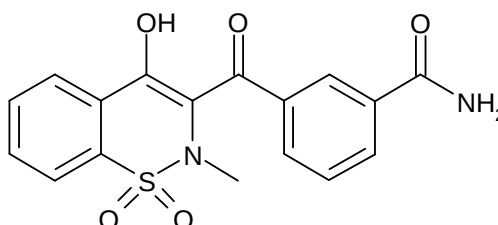
Espectro de masa (ESI⁺): m/z 373 (MH⁺, 100%).

Ejemplos 177 a 183

Los compuestos **177** a **183** se sintetizaron a partir del compuesto **175** y a partir de diversas aminas, de acuerdo con el mismo procedimiento que aquel descrito para la preparación del compuesto **176**.

Ej. *	R	Denominación de los compuestos	HPLC**	Rend.	MH ⁺
177		3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)- <i>N,N</i> -dimetil-benzamida	5,33' 95,8%	44%	387
178		<i>N</i> -Etil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida	5,41' 96,9%	39%	387
179		3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)- <i>N,N</i> -dietil-benzamida	5,71' 96,9%	34%	415
180		<i>N</i> -Ciclopropil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida	5,43' 96,6%	33%	399
181		<i>N</i> -Ciclopropilmetil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida	5,71' 98,7%	33%	413
182		3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)- <i>N</i> -fenil-benzamida	6,09' 99,5%	67%	435
183		<i>N</i> -Bencil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida	5,96' 93,8%	6%	449

Ej. *	R	Denominación de los compuestos	HPLC **	Rend.	MH ⁺
¹ H RMN, dmso-d ₆ , Ej. 177 : 2,65 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,03 (s, 3H); 7,68-7,75 (m, 2H); 7,99-8,07 (m, 4H); 8,08 (d, 1H); 8,20-8,21 (d, 1H); 15,28 (amplio s, inter. 1H). Ej. 178 : 1,15 (t, 3H); 2,63 (s, 3H); 3,29-3,36 (m, 2H + H ₂ O); 7,71 (t, 1H); 7,99-8,00 (m, 3H); 8,12 (d, 1H); 8,21-8,22 (m, 2H); 8,42 (s, 1H); 8,68 (t, 1H); 15,36 (amplio s, inter. 1H). Ej. 179 : 1,09-1,23 (m, 6H); 2,64 (s, 3H); 3,24-3,47 (m, 4H + H ₂ O); 7,66-7,72 (m, 2H); 7,95-8,08 (m, 5H); 8,20-8,21 (m, 1H); 15,28 (amplio s, inter. 1H). Ej. 180 : 0,71-0,75 (m, 2H); 0,8 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 2,86-2,91 (m, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,99-8,00 (m, 3H); 8,09 (d, 1H); 8,20-5,21 (m, 2H); 8,40 s(1H); 8,66 (d, 1H); 15,34 (amplio s, inter. 1H). Ej. 181 : 0,45-0,47 (m, 2H); 0,6 (m, 2H); 1,06 (m, 1H); 2,64 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 7,72 (t, 1H); 7,99-8,00 (m, 3H); 8,13 (d, 1H); 8,21 (m, 2H); 8,43 (s, 1H); 8,78 (t, 1H); 15,35 (amplio s, inter. 1H). Ej. 182 : 2,66 (s, 3H); 7,13 (t, 1H); 7,38 (t, 2H); 7,78-7,81 (m, 3H); 8,00 (d, 3H); 8,21-8,28 (m, 3H); 8,52 (s, 1H); 10,47 (s, 1H); 15,33 (amplio s, inter. 1H). Ej. 183 : 2,63 (s, 3H); 4,52 (d, 2H); 7,25-7,28 (m, 1H); 7,32-7,36 (m, 4H); 7,73 (t, 1H); 8,00 (d, 3H); 8,17-8,25 (m, 3H); 8,49 (s, 1H); 9,26-9,27 (m, 1H); 15,34 (amplio s, inter. 1H). ** Columna XBridge.					

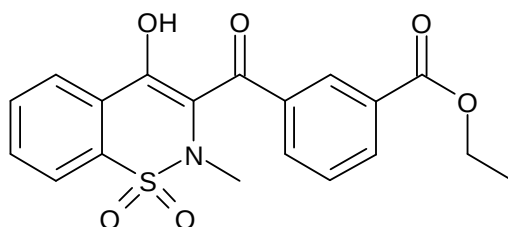
Ejemplo 184**3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida****Ejemplo 184** - 3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida.

El compuesto **175** (150 mg, 0,42 mmol) se disuelve en 3 ml de THF en presencia de PiBOP (239 mg, 0,46 mmol), de amoníaco (152 µl, 1,25 mmol) y de DIEA (80 µl, 0,46 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluye el medio de reacción con 20 ml de DCM y se lava con HCl (1 N en agua). Se extrae la fase acuosa cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a fin de obtener el compuesto **184** en forma de un sólido de color amarillo (71 mg, 46%).

HPLC: T. R. = 5,06 min, 97,4% (columna XBridge).

¹H RMN, dmso-d₆, δ (ppm): 2,63 (s, 3H); 7,57 (s, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,99 (d, 3H); 8,14-8,23 (m, 4H); 8,46 (s, 1H); 15,36 (amplio s, inter. 1H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 359 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 185**Éster etílico de ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzoico****Ejemplo 185** - Éster etílico de ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzoico.

El compuesto **175** (150 mg, 0,42 mmol) se disuelve en 6 ml de etanol en presencia de pTsOH (8 mg, 0,04 mmol), y se somete a reflujo con agitación durante 18 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (12 ml/min, DCM), a fin de obtener el compuesto **185** en forma de un sólido de color amarillo (138 mg, 84%).

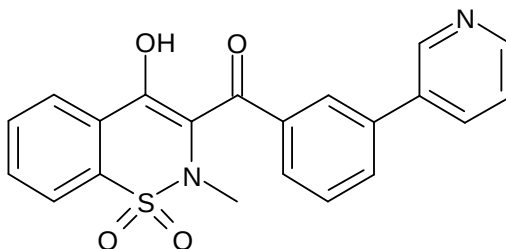
HPLC: T. R. = 6,28 min, 95,8% (columna XBridge).

^1H RMN, $\text{dmsO}-d_6$, δ (ppm): 1,36 (t, 3H); 2,64 (s, 3H); 4,37 (q, 2H); 7,79 (t, 1H); 8,00 (d, 3H); 8,20-8,30 (m, 3H); 8,65 (s, 1H), 15,23 (amplio s, inter. 1H).

Espectro de masa (ESI+): m/z 405 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 186

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-piridin-3-il-fenil)-metanona



Ejemplo 186 - (4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-piridin-3-il-fenil)-metanona.

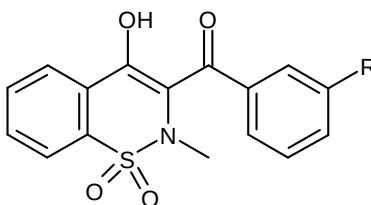
El compuesto **142** (200 mg, 0,5 mmol) se disuelve en una atmósfera inerte en 1,5 ml de 1,4-dioxano en presencia de ácido piridin-3-ilbórico (104 mg, 0,76 mmol), de ortofosfato tripotásico (1,27 mol/l, 679 μl , 0,86 mmol), de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (23 mg, 0,025 mmol) y de triciclo-hexilfosfina (21 mg, 0,076 mmol). El medio de reacción se calienta hasta 100°C durante 18 horas y luego se lleva nuevamente hasta temperatura ambiente, se diluye con DCM y se lava con una solución saturada de NH_4Cl . Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purifica en una columna de 12 g de sílice (16 ml/min, gradiente de 0% a 5% de metanol en 7 min), a fin de obtener el compuesto **186** (128 mg, 62%).

HPLC: T. R. = 5,07 min, 97,5% (columna XBridge).

^1H RMN, $\text{dmsO}-d_6$, δ (ppm): 2,67 (s, 3H); 7,77-7,82 (m, 3H); 7,98-8,01 (m, 3H); 8,11-8,15 (m, 2H); 8,22 (dd, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,71 (d, 2H); 15,20 (amplio s, 1H, inter.).

Espectro de masa (ESI+): m/z 393 (MH^+ , 100%).

Ejemplos 187 a 195



Los compuestos **187** a **195** se sintetizaron a partir del compuesto **144** y a partir de diversos ácidos bóricos, de acuerdo con el mismo método que aquel descrito para la preparación del compuesto **186**.

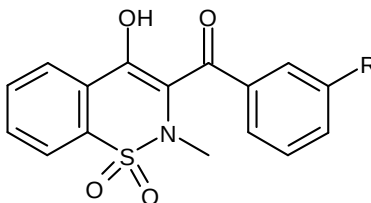
Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC**	Rend.	M-H ⁺ (MH ⁺)
187		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-piridin-4-il-fenil)-metanona	5,02' 97,5%	62%	393
188		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona	5,04' 93%	49%	407
189		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona	5,09' 97,9%	53%	407

Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC**	Rend.	M-H ⁺ (MH ⁺)
190		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona	5,05' 98,1%	60%	407
191		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona	5,02' 100%	70%	407
192		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(4-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona	5,07' 100%	21%	423
193		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(6-fluor-piridin-3-il)-fenil]-metanona	6,28' 97,3%	37%	411
194		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona	6,41' 96,9%	63%	423
195		(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona	6,35' 97,5%	27%	423

* ¹H RMN, dmsO-d₆, Ej. **187**: 2,67 (s, 3H); 7,77-7,82 (m, 3H); 7,98-8,01 (m, 3H); 8,11-8,15 (m, 2H); 8,22 (dd, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,71 (d, 2H); 15,20 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **188**: 2,54 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 7,41 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,98-8,07 (m, 6H); 8,19-8,23 (m, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 15,28 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **189**: 2,40 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 7,76 (t, 1H); 7,98-8,09 (m, 6H); 8,19-8,24 (m, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 15,25 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **190**: 2,35 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 7,42 (d, 1H); 7,76 (d, 2H); 7,97-8,07 (m, 5H); 8,19-8,23 (m, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 15,35 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **191**: (CDCl₃) 2,58 (s, 3H); 2,74 (s, 3H); 7,24 (dd, 1H); 7,51-7,64 (m, 3H); 7,78-7,84 (m, 2H); 7,91-7,96 (m, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,19-8,23 (m, 2H); 8,56 (dd, 1H); 15,75 (s, 1H, interc.). Ej. **192**: 2,70 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,24 (d, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,96-8,00 (m, 4H); 8,17-8,21 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,51 (d, 1H); 15,48 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **193**: 2,67 (s, 3H); 7,37 (dd, 1H); 7,77 (t, 1H); 8,00 (amplio s, 3H); 8,04-8,11 (m, 2H); 8,19-8,23 (m, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,32-8,39 (td, 1H); 8,32 (s, 1H); 15,24 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **194**: 2,70 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 7,16 (dd, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,82-7,89 (m, 2H); 7,98-8,03 (m, 4H); 8,17-8,24 (m, 2H); 8,37 (s, 1H); 15,53 (amplio s, 1H, interc.). Ej. **195**: 2,67 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 6,98 (d, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,99-8,05 (m, 5H); 8,09 (dd, 1H); 8,21 (amplio s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 15,30 (amplio s, 1H, interc.).

** Columna XBridge.

Ejemplos 196 y 197



- 5 Los compuestos **196** y **197** se sintetizaron a partir de sacarina y a partir de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona y 2-bromo-1-(3-fluorfenil)etanona, respectivamente, de acuerdo con el mismo método que aquel descrito para la preparación del compuesto **1**.

Ej.*	R	Denominación de los compuestos	HPLC**	Rend. ¹	M-H ⁺
196	Cl	(3-Cloro-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,43' 98,7%	37%	348/350
197	F	(3-Fluor-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona	6,14' 96,5%	19%	332

¹ Rendimiento total para las 3 etapas.

* ¹H RMN, dmso-d₆, Ej. **196**: 2,66 (s, 3H); 7,67 (t, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,99 (s, 5H); 8,15 (amplio s, 1H); 15,07 (amplio s, 1H, inter.). Ej. **197**: 2,65 (s, 3H); 7,58 (t, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,99 (amplio s, 3H); 8,20 (amplio s, 1H); 15,15 (amplio s, 1H, inter.).

** Columna XBridge.

Los derivados de la presente invención son inhibidores selectivos de 11 β -HSD1 en relación con 11 β -HSD2, como queda demostrado con los resultados de los modelos que se describen a continuación.

5 *1) Actividad enzimática humana de 11 β -HSD1 de microsomas hepáticos luego del tratamiento con compuestos inhibidores (% inhibición).*

El ensayo enzimático se basa en la conversión de cortisona en cortisol por 11 β -HSD1. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 1 μ g de microsoma hepático humano (Xenotech) a receptáculos (placas de 96
10 receptáculos de medio volumen, volumen de reacción de 50 μ l) que contienen 160 nM de cortisona en un regulador Tris, 20 mM (pH 7,4) con EDTA, 5 mM, 200 μ M de NADPH, y el compuesto inhibidor o el vehículo (DMSO al 1%). Se produce una curva de calibración de concentraciones de cortisol conocidas, en forma simultánea, en las mismas condiciones experimentales. Las placas se incuban durante 2 horas a 37°C (fase enzimática). Mediante el agregado de 25 μ l de conjugado de cortisol-d2 y de 25 μ l de anticuerpo anticortisol marcado con Eu³⁺ criptato, por receptáculo,
15 puede detenerse la reacción enzimática, y luego de la incubación durante 2 horas a temperatura ambiente, puede cuantificarse el cortisol formado (fase de detección) por HTRF® (CIS bio international, referencia 62CO2PEC). Se llevan a cabo las mediciones de fluorescencia con un lector Fusion™ α (Perkin Elmer). Para cada receptáculo, se mide la fluorescencia a 620 nm y a 665 nm. Se calculan una relación ($\lambda_{665\text{ nm}}/\lambda_{620\text{ nm}}$) y una señal FRET específica, con las cuales puede determinarse un porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto inhibidor
20 evaluada.

Referencias (pósteres):

25 "IC₅₀ determination of Carbenoxolone and Glycyrrhetic acid on 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity by HTRF®": C. Tokuda *et al.*, *Screentech*, March 2004, San Diego (USA).

"New Cortisol assay for 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity using a new HTRF® acceptor, d2": M. Amoravain *et al.*, *SBS*, 12th Annual Conference, September 2006, Seattle (USA).

30 *2) Actividad enzimática humana de 11 β -HSD1 de microsomas hepáticos luego del tratamiento con compuestos inhibidores (% inhibición o EC₅₀).*

El ensayo enzimático se basa en la conversión de [³H] cortisona en [³H] cortisol por 11 β -HSD1. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 1 μ g (estandarización de esta cantidad a fin de obtener 80% del máximo
35 de la conversión de sustrato en las condiciones experimentales) de microsomas hepáticos humanos (Xenotech) a receptáculos (Optiplate™ placas de 96 receptáculos, volumen de reacción de 50 μ l) que contenían 20 nM de [1,2-³H] cortisona (actividad específica de 40-50 Ci/mmol, Amersham-GE Healthcare) en un regulador de HEPES, 50 mM, a (pH 7,4), con KCl, 100 mM; NaCl, 5 mM; MgCl₂, 2 mM; NADPH, 1 mM, y el compuesto inhibidor o el vehículo (DMSO al 1%). Las placas selladas se centrifugan a baja velocidad, para la mezcla de los componentes, y luego se incuban
40 durante 2 horas a 37°C (fase enzimática). La reacción enzimática se detiene mediante la adición de 70 μ l/receptáculo de complejo [10 mg/ml de cuentas SPA de itrio silicato asociadas con la proteína A (GE Healthcare) y preincubadas con un anticuerpo monoclonal anticortisol (East Coast Biologics, ME)] que contiene 10 μ M de ácido 18 β -glicerrhítico. Las placas se sellan y luego se incuban con baja agitación orbital durante 2 horas a temperatura ambiente (fase de detección). Después de la centrifugación, se realizan las mediciones con un contador de centelleo
45 (TopCount NXT (Perkin Elmer). Se calcula un porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto evaluada, en relación con la actividad enzimática estándar (portador de DMSO al 1%), con el cual puede determinarse entonces el potencial de cada compuesto (EC₅₀ obtenido por el programa informático SigmaPlot v.11, una ecuación logística con 4 parámetros).

50 Referencias:

"Development and application of a scintillation proximity assay (SPA) for identification of selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1": S. Mundt *et al.*, *ASSAY and Drug Development Technologies*, volume 3, number 4, 367-375, 2005.

55 "High-throughput screening of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in scintillation proximity assay format": K. Solly *et al.*, *ASSAY and Drug Development Technologies*, volume 3, number 4, 377-384, 2005.

60 *3) Actividad enzimática humana de 11 β -HSD2 de microsomas renales luego del tratamiento con los compuestos inhibidores (% inhibición).*

El ensayo enzimático se basa en la conversión de [³H] cortisol en [³H] cortisona por 11 β -HSD2. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 0,75 μ g (estandarización de esta cantidad a fin de obtener 80% del máximo de conversión del sustrato en las condiciones experimentales) de microsomas renales humanos (Xenotech) a receptáculos (placas de 96 receptáculos Optiplate™, un volumen de reacción de 50 μ l) que contienen 8 nM [1,2,6,7-³H] cortisol (actividad específica de 70-75 Ci/mmol, Amersham-GE Healthcare) en un regulador de HEPES, 50 mM (pH 7,4) con KCl, 100 mM; NaCl, 5 mM; MgCl₂, 2 mM; NAD⁺, 1 mM; y el compuesto inhibidor o el vehículo (DMSO al 1%). Las placas selladas se centrifugan a baja velocidad a fin de mezclar los componentes, y luego se incuban durante 2 horas a 37°C (fase enzimática). La reacción enzimática se detiene mediante el agregado de 70 μ l/receptáculo de complejo [10 mg/ml de cuentas SPA de itrio silicato asociadas con proteína A (GE Healthcare) y preincubadas con un anticuerpo monoclonal anticortisol (East Coast Biologicals, ME)] que contiene 10 μ M de ácido 18 β -glicerrhínico. Las placas se sellan y luego se incuban con baja agitación orbital durante 2 horas a temperatura ambiente (fase de detección). Después de la centrifugación, se realizan las mediciones con un contador de centelleo TopCount NXT (Perkin Elmer). Se calcula un porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto evaluada en relación con la actividad enzimática estándar (portador de DMSO al 1%).

Referencias:

"Development and application of a scintillation proximity assay (SPA) for identification of selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1": S. Mundt *et al.*, *ASSAY and Drug Development Technologies*, volume 3, number 4, 367-375, 2005.

"High-throughput screening of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in scintillation proximity assay format": K. Solly *et al.*, *ASSAY and Drug Development Technologies*, volume 3, number 4, 377-384, 2005.

Resultados:

Los ejemplos que siguen, seleccionados de compuestos de la presente invención, ilustran la capacidad muy inesperada de estos compuestos para la inhibición selectiva de 11 β -HSD1, en relación con 11 β -HSD2:

Ejemplos	11 β -HSD1/HTRF		11 β -HSD1/SPA		11 β -HSD2/SPA
	% inhib. (10 ⁻⁶ M)	% inhib. (10 ⁻⁶ M)	EC ₅₀ (nM)	% inhib. (10 ⁻⁵ M)	
1	99	97	16	42	
3	99	93	64	33	
9	98	88	60	5	
17	100	99	11	61	
18	100	91	69	25	
46	100	91	72	63	
54	100	97	27	71	
123	100	93	43	31	
142	100	87	21	-	
192	100	98	17	-	

El objeto de la presente invención comprende los compuestos de la fórmula general (I), o uno de sus estereoisómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como un fármaco.

El objeto de la presente invención además comprende composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula general (I), o uno de sus estereoisómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, asociado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, como fármacos. Estas composiciones, por ejemplo, pueden adoptar la forma de composiciones sólidas, líquidas, emulsiones, lociones o cremas.

Estas composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula general (I) o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para la inhibición de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1).

Estas composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula general (I) o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse tanto para el tratamiento curativo como preventivo de la diabetes tipo 2.

Estas composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula general (I) o uno de sus estereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse tanto para el tratamiento curativo como preventivo de trastornos relacionados con la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1); o de la obesidad; o dislipidemia; hipertensión arterial; aterosclerosis y patologías clínicas que son consecuencia de las anteriores, tales como accidente cerebrovascular coronario, accidente cerebrovascular, arteritis de los miembros inferiores, hiperglucemia; intolerancia a la glucosa; o insulinoresistencia; hipertrigliceridemia;

hipercolesterolemia; restenosis, pancreatitis; retinopatía, nefropatía, neuropatía; o ciertos tipos de cáncer o glaucoma.

5 Estas composiciones pueden administrarse junto con un agente antidiabético, por ejemplo, biguanidas (tales como metformina), diversas formas de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliclazida, glibenclamida, glimepirida), meglitinidas (por ejemplo, nateglinida, repaglinida, mitiglinida), moduladores de PPAR (sigla en inglés de "receptor activado por proliferador de peroxisoma") (por ejemplo, pioglitazona), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol, voglibosa), análogos de GLP-1 (GLP: sigla en inglés de "péptido de tipo glucagón") (por ejemplo, exenatida, liraglutida), inhibidores de DPP-4 (sigla en inglés de "dipeptidil peptidasa") (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina), análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida).

Estas composiciones además pueden administrarse junto con un agente contra la obesidad, tal como orlistat o sibutramina.

15 Como composiciones sólidas para la administración oral, pueden usarse comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, comprimidos) o gránulos. En estas composiciones, el ingrediente activo de acuerdo con la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo una corriente de argón. Estas composiciones además pueden comprender agentes diferentes de los diluyentes, por ejemplo, uno o más lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, o un agente colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

20 Como composiciones líquidas para la administración oral, pueden usarse soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires, todos farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender agentes diferentes de los diluyentes, por ejemplo, agentes humectantes, edulcorantes, espesadores, agentes saborizantes o estabilizadores.

25 Las composiciones estériles para la administración parenteral, preferentemente, pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como solvente o vehículo, pueden usarse agua, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, en particular, aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, etil oleato u otros solventes orgánicos adecuados. Estas composiciones además pueden contener coadyuvantes, en particular, agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizadores. La esterilización puede lograrse de varias formas, por ejemplo, mediante la filtración aséptica, mediante la incorporación, en la composición, de agentes esterilizantes, mediante la irradiación o mediante el calentamiento. Además, pueden prepararse como composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento de uso, en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

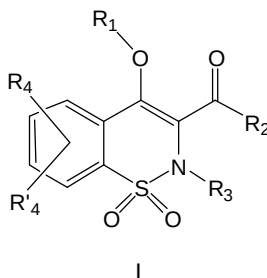
Las composiciones para administración rectal son supositorios o cápsulas rectales que contienen, además del ingrediente activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

40 Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

45 Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; en general, comprenden entre 0,001 g y 1 g (preferentemente, entre 0,005 g y 0,75 g) por día, preferentemente, por vía oral, para un adulto, con dosis unitarias que varían de 0,1 mg a 500 mg de ingrediente activo. En general, el médico determinará la dosificación adecuada de acuerdo con la edad, el peso y otros factores específicos para el sujeto tratado.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que presentan la fórmula general (I):



en la que:

R₁ representa: Hidrógeno; alquilo C₁-C₆; COR₅; SO₂R₅; CO(CH₂)_mR₆; CO(CH₂)_mOR₆; (CH₂)_mR₆; (CH₂)_mCONR₇R₈; (CH₂)_nNR₇R₈; (CH₂)_nOR₆; CHR₇OR₉; (CH₂)_mR₁₀

m representa: 1 a 6

n representa: 2 a 6

R₂ representa:

- un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre un halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe, COMe, CMe(OH)CF₃, CH(OH)CF₃, COOR₇, CONR₇R₁₁;
- un naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, bifenilo, fenilo piridina o un heterociclo diferente de indol, en el caso en el que R₁, R₄ y R'₄ representan un hidrógeno, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre un halógeno o alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, OMe, SMe;
- un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con OH, CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂;

con la condición de que:

- el grupo R₂ siempre está unido al carbonilo a través de un átomo de carbono;
- cuando R₂ es un fenilo, el sustituyente COOR₇ nunca se encuentra en la posición 4 en relación con el carbonilo;

R₃ representa: metilo o etilo;

R₄ y R'₄, idénticos o diferentes, representan: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₆; CN; CF₃; OCF₃; SMe; OMe; NR₇R₈; SO₂Me;

R₅ representa: alquilo C₁-C₆; fenilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un naftilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno o alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con un CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂; heteroarilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe;

R₆ representa: hidrógeno; alquilo C₁-C₆; fenilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un naftilo o heterociclo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno o alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂;

R₇ representa: hidrógeno, alquilo C₁-C₆;

R₈ representa: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un naftilo o heterociclo, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, SMe; un cicloalquilo, o bien no sustituido o sustituido con CONH₂, SO₂Me, SO₂NH₂;

R₇ y R₈ tomados juntos pueden formar un ciclo de 4 a 6 miembros con el átomo de nitrógeno al que están unidos, que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, S u O, y que puede estar o bien no

sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo o arilo;

R₉ representa: COOMe, COOEt;

5 R₁₀ representa: halógeno, COOH, COOR₇;

R₁₁ representa: hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, cicloalquilo, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo;

además de sus estereoisómeros, sales y solvatos aceptables para uso terapéutico.

- 10 2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que R₁ es un hidrógeno.
3. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que OR₁ representa un éster o un éter.
- 15 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que R₂ representa un naftilo o un 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, o un bifenilo o una fenilo piridina, o bien no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de un halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, OH, CF₃, OCF₃, OMe, SMe; o un fenilo sustituido con uno o más halógenos, CN, CF₃ o alquilo C₁-C₆.

20 5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que R₄ y R'₄ representan un hidrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

- 25 (4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(adamantan-1-il) metanona
(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-metilfenil) metanona
30 (4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-clorofenil) metanona
(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-cianofenil) metanona
35 Bifenil-4-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il) metanona
(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(2,4-diclorofenil) metanona
(4-Hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(adamantan-1-il) metanona
40 (4-Hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
(4-Hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-metilfenil) metanona
45 (4-Hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(4-clorofenil) metanona
Bifenil-4-il-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)metanona
(5-Cloro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
50 (5-Cloro-4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
(6-Fluoro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
55 (6-Fluoro-4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
(7-Fluoro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
(7-Fluoro-4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
60 Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico
Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico
65 Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido *ter*-butilcarboxílico

	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metilbenzoico
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico
5	Éster 16-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido <i>ter</i> -butilcarboxílico
	Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico
10	Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico
	Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metilbenzoico
15	Éster 6-fluoro-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido <i>ter</i> -butilcarboxílico
	Éster 6-fluoro-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico
20	Éster 6-fluoro-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico
	Éster 6-fluoro-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metilbenzoico
	Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico
25	Éster 6-fluoro-2-etil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico
	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-1-ilcarboxílico
30	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-2-ilcarboxílico
	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-1-ilcarboxílico
	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido naftalen-2-ilcarboxílico
35	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico
	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-clorobenzoico
40	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-2-iloxi)acético
	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-2-iloxi)acético
45	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-1-iloxi)acético
	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftaleno-1-iloxi)acético
	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-clorofenoxi)acético
50	Éster 2-metil-3-(4-cianobenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-clorofenoxi)acético
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido acético
55	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 2,4-diclorobenzoico
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-fluorobenzoico
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclopentanoico
60	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 2-furanoico
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido tiofen-2-carboxílico
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 3-clorobenzoico
65	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 2-clorobenzoico

	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-ilcarbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido fenoxiacético
5	(4-Metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona
	(4-Etoxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
	(4-Propiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
10	(4-Butiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
	(4-(2-Cloroetoxi)-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil) metanona
15	(4-[2-(Naftalen-2-iloxi)etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il) (p-tolil)metanona
	(4-(2-Fenoxi-etoxi)-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il)metanona
	Metilo 2-(2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi) acetato
20	Ácido 2-(2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)acético
	2-(2-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)- <i>N</i> -(naftalen-1-il)acetamida
25	2-(2-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)- <i>N</i> -(adamantan-1-il)acetamida
	2-(2-Metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)- <i>N</i> -(adamantan-2-il)acetamida
	Metilo 2-(1,1-dioxo-2-metil-3-(4-metilbenzoil)-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi) acetato
30	Ácido (1,1-dioxo-2-metil-3-(4-metilbenzoil)-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi)acético
	2-[2-Metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-piperidin-1-il-etanona
35	2-[2-Metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona
	1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-etanona
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-cloro-fenoxi)-acético
40	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftalen-1-iloxi)-acético
	Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (naftalen-2-iloxi)-acético
45	(4-[2-(naftalen-1-iloxi)etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona
	(4-[2-(4-clorofeniloxi)etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona
	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido acético
50	Éster 2-metil-3-(4-metilbenzoil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido propanoico
	(4-metiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona
55	(4-etiloxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(p-tolil)metanona
	[4-(2-Bromo-etoxi)-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il]-naftalen-2-il-metanona
	{4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il}-naftalen-2-il-metanona
60	Etilo éster 1-[2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-etilico de ácido carbónico
	[2-Metil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il]-naftalen-2-il-metanona
65	Éster 5-cloro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benzoico
	Éster 5-cloro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido

ciclohexanocarboxílico

Éster 5-cloro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico

5 Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benzoico

Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico

10 Éster 6-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico

Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-benzoico

15 Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido ciclohexanocarboxílico

Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido benzoico

20 Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido acético

Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido fenoxi-acético

25 Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido (4-cloro-fenoxi)-acético

(5-Cloro-4-etoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

(5-Cloro-4-propoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

30 (6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

(6-Fluoro-4-etoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

35 (6-Fluoro-4-propoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

(7-Fluoro-4-etoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

40 (7-Fluoro-4-propoxi-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona

Éster metílico de ácido[7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-acético

45 Éster metílico de ácido[7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-acético

2-[7-Fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-piperidin-1-il-etanona

2-[7-Fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

50 1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-[7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-iloxi]-etanona

Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido bencenosulfónico

55 Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido bencenosulfónico

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-bencenosulfónico

60 Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metil-bencenosulfónico

Éster 2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-ciano-bencenosulfónico

65 Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-cloro-bencenosulfónico

	Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-metil-bencenosulfónico
5	Éster 7-fluoro-2-metil-3-(naftaleno-2-carbonil)-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-4-ílico de ácido 4-ciano-bencenosulfónico
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-7-piperidin-1-il-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
10	(7-Dimetilamino-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-7-pirrolidin-1-il-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
	[4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il]-naftalen-2-il-metanona
15	(7- <i>ter</i> -butil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(naftalen-2-il) metanona
	(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(3,4-diclorofenil) metanona
20	(4-Hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(3,4-diclorofenil) metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(benzofuran-2-il) metanona
	(4-Hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)(benzofuran-2-il) metanona
25	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona
30	(7-Fluoro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona
	(7-Fluoro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona
35	(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
40	Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
45	(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-(4-hidroxi-2-etil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	Benzo[b]tiofen-5-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
50	Benzofuran-5-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(1-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)-metanona
	Benzo[b]tiofen-2-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
55	(4- <i>ter</i> -Butil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(3-Bromo-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
60	3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzonitrilo
	(3,4-Dimetil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-trifluorometil-fenil)-metanona
65	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona

	Adamantan-2-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	Croman-6-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
5	(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(7-Bromo-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
10	(7-Cloro-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
	(4-Hidroxi-2,7-dimetil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
	Bifenil-3-il-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
15	(2'-Fluoro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(3'-Fluoro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
20	(4'-Fluoro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(2'-Cloro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(3'-Cloro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
25	(4'-Cloro-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(2'-Metil-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
30	(3'-Metil-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(4'-Metil-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(2'-Metoxi-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
35	(3'-Metoxi-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
	(4'-Metoxi-bifenil-3-il)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona
40	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-metanona
	3'-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-bifenil-3-carbonitrilo
45	3'-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-bifenil-4-carbonitrilo
	(4-Hidroxi-7-metanosulfonil-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-naftalen-2-il-metanona
50	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(1-fenil-ciclopropil)-metanona
	1-[3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-fenil]-etanona
55	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-metanona
	(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-metanona
	Ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzoico
60	3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)- <i>N</i> -metil-benzamida
	3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)- <i>N,N</i> -dimetil-benzamida
65	<i>N</i> -Etil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida
	3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)- <i>N,N</i> -dietil-benzamida

N-Ciclopropil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida

N-Ciclopropilmetil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida

3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-*N*-fenil-benzamida

N-Bencil-3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida

3-(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzamida

Éster etílico de ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina-3-carbonil)-benzoico

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-piridin-3-il-fenil)-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-(3-piridin-4-il-fenil)-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(5-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(4-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(6-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-metanona

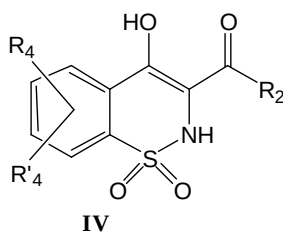
(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona

(3-Cloro-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona

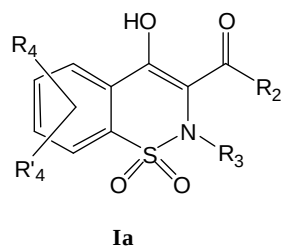
(3-Fluoro-fenil)-(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-1,2-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-3-il)-metanona

7. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ia), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (IV)



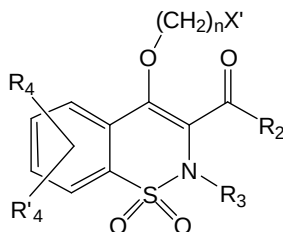
en la que R₂, R₄ y R'₄ se definen según la reivindicación 1, con un producto intermedio de la fórmula general R₃-Y, en la que R₃ se define según la reivindicación 1, e Y representa un grupo saliente.

8. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ib), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R₁ es diferente de un átomo de hidrógeno, caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (Ia)



en la que R_2 , R_3 , R_4 y R'_4 se definen según la reivindicación 1, con un producto intermedio de la fórmula general R_1-Z en la que R_1 se define como anteriormente, y Z representa un grupo saliente.

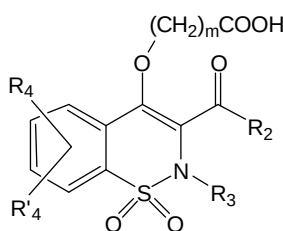
- 5 9. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ic), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R_1 representa $(CH_2)_nNR_7R_8$ o $(CH_2)_nOR_6$, caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (V)



V

10 en la que R_2 , R_3 , R_4 , R'_4 , n se definen según la reivindicación 1, y X' representa un grupo saliente, con un producto intermedio de la fórmula general R_7R_8NH o R_6OH , en la que R_7 , R_8 y R_6 se definen según la reivindicación 1.

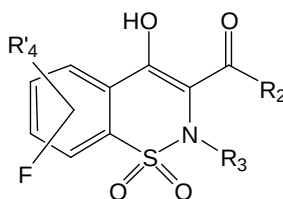
- 15 10. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Id), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R_1 representa $(CH_2)_nCONR_7R_8$, caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (VII)



VII

20 en la que R_2 , R_3 , R_4 , R'_4 y m se definen según la reivindicación 1, con un producto intermedio de la fórmula general R_7R_8NH en la que R_7 y R_8 se definen según la reivindicación 1.

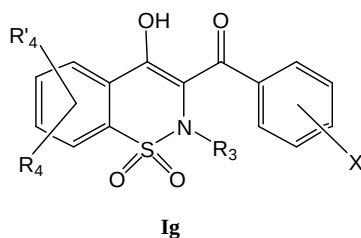
- 25 11. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (If), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R_4 representa NR_7R_8 , caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (Ie)



Ie

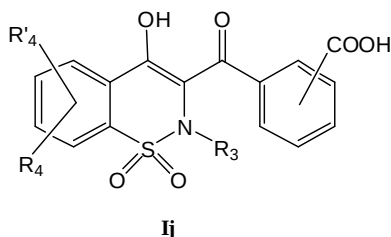
30 en la que R_2 , R_3 , y R'_4 se definen según la reivindicación 1, con un producto intermedio de la fórmula general R_7R_8NH en la que R_7 y R_8 se definen según la reivindicación 1.

- 35 12. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ih), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R_2 representa un bifenilo o fenilo piridina, o bien no sustituido o sustituido, caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (Ig)



en la que R_3 , R_4 , R'_4 se definen según la reivindicación 1, y X representa un grupo saliente, con un ácido bórico.

- 5 13. Método para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ik), que corresponde a la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R_2 representa un fenilo sustituido con una amida en la posición orto o meta, caracterizado por que se condensa un producto intermedio de la fórmula general (Ij)



10 en la que R_3 , R_4 , R'_4 se definen según la reivindicación 1, con una amina de la fórmula general $R_7R_{11}NH$ en la que R_7 y R_{11} se definen según la reivindicación 1.

14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como fármacos.

15. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, como fármacos.

20 16. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15, tanto para el tratamiento curativo como preventivo de la diabetes tipo 2.

25 17. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15, tanto para el tratamiento curativo como preventivo de trastornos relacionados con la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1); o de la obesidad; o dislipidemia; o hipertensión arterial; o aterosclerosis y patologías clínicas que son resultado de las mismas, tales como accidente cerebrovascular coronario, accidente cerebrovascular, o arteritis de los miembros inferiores; o hiperglucemia; o intolerancia a la glucosa; o insulinoresistencia; o hipertrigliceridemia; o hipercolesterolemia; o restenosis; o pancreatitis; o retinopatías; o nefropatías; o neuropatías; o ciertos tipos de cáncer o glaucomas.

30 18. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y administradas junto con un agente antidiabético, tal como biguanidas, diversas formas de insulina, sulfonilureas, meglitinidas, moduladores de PPAR, inhibidores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1, inhibidores de DPP-4 y análogos de amilina.

35 19. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y administradas junto con un agente contra la obesidad tal como orlistat o sibutramina.