



(19) ES	(11) NÚMERO <b>45 1869</b>	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION 25-9-76		

P.- 63.127  
Case 5/642 V  
Div. V

**PATENTE DE INVENCION**

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D;A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 442.074
--------------------------	---	--

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

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

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

(73) TITULAR (ES)

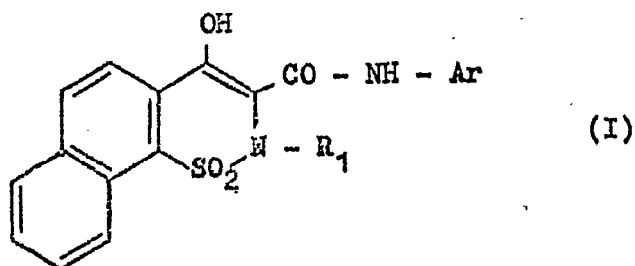
(74) REPRESENTANTE  
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG/

P.- 63.127

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

5



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

En la fórmula general I antedicha

15  $R_1$  significa un grupo metilo o un grupo etilo; y Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 2-pirazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 2-tiazolil-4-metil-2-tiazolilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-metil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4,5,6, 7-tetrahidro-2-benzotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o 5-metil-3-isoxazolilo.

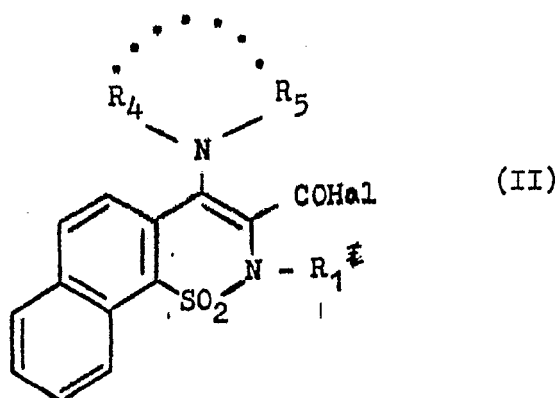
25 Los 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxidos de la fórmula general I se caracterizan por sobresalientes propiedades antiflogísticas y/o ejercen un efecto inhibitor extraordinariamente intenso sobre

30

1 la adherencia y la aglomeración de plaquetas sanguíneas.

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

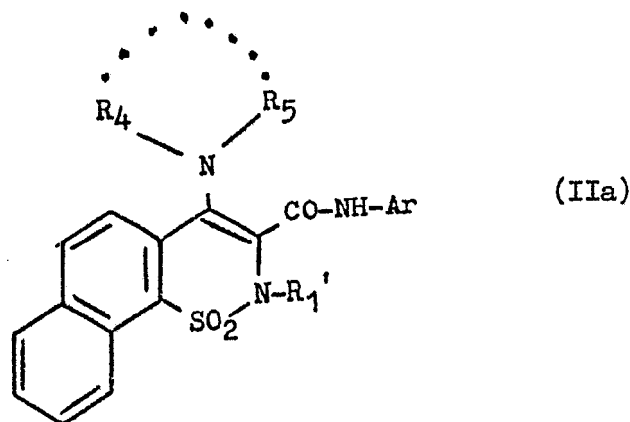
5 Compuestos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar cloruros de enaminoácido de la fórmula general II



15 en la que  $R_1$  significa un grupo metilo o etilo, Hal significa un átomo de halógeno y  $R_4$  así como  $R_5$  significan radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono o conjuntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos significan un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino o N-metilpiperazino, con una amina aromática de la fórmula general III



en la que Ar es como se ha definido al comienzo, y a continuación transformando la enamino-carboxamida de la fórmula general IIa



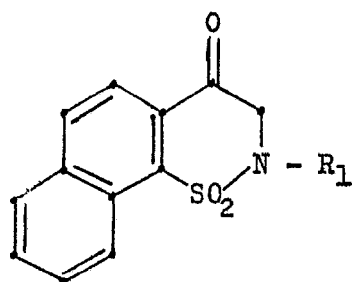
1 por hidrólisis ácida, en el producto final deseado. La  
reacción de los cloruros de enaminoácido de la fórmula ge-  
neral II con las aminas de la fórmula general III se efec-  
túa en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo  
5 en hidrocarburos aromáticos o éteres, a temperaturas entre  
-40°C y +80°C y se puede efectuar en presencia de una base  
orgánica terciaria, tal como por ejemplo de trietilamina.

Para la subsiguiente hidrólisis se calienta una  
enamino-carboxamida de la fórmula general IIIa con solucio-  
10 nes acuosas o acuosoalcohólicas de ácidos fuertes o de fuer-  
za media, por ejemplo de hidrácidos halogenados, ácido fos-  
fórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido para-  
-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, o con solucio-  
nes de ácidos fuertes o de fuerza media, prefiriéndose hi-  
15 drácidos halogenados, en ácido acético glacial o en mez-  
clas de ácido acético glacial y agua.

Los compuestos de la fórmula general I pueden  
ser transformados en caso deseado, según métodos en sí co-  
nocidos, en sus sales fisiológicamente compatibles con ba-  
20 ses orgánicas o inorgánicas. En calidad de bases entran en  
consideración, por ejemplo, alcoholatos de metales alcali-  
nos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de meta-  
les alcalinotérreos, hidróxidos de trialcohilamonio, alco-  
hilaminas.

25 Los compuestos de partida de la fórmula general  
II pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar  
un 2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido de la  
fórmula general IV

1



(IV)

5

con una amina alifática secundaria de la fórmula general V,



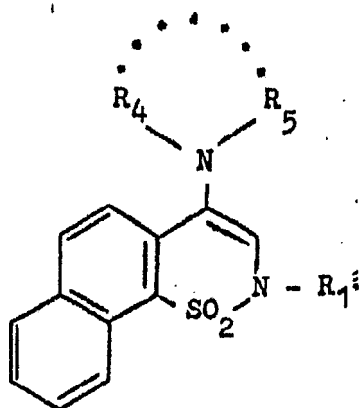
(V)

10

en la que  $R_4$  y  $R_5$  son como arriba se han definido, en un disolvente inerte orgánico, tal como por ejemplo benceno o tolueno, y preferiblemente en presencia de un catalizador ácido y el compuesto formado de este modo de la fórmula ge-

15

neral VI



(VI)

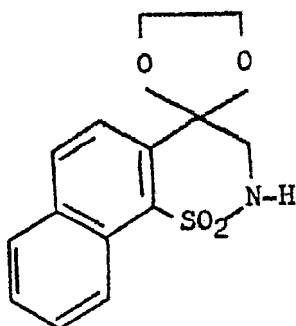
20

en la que  $R_4$  y  $R_5$  son como arriba se han definido y  $R_1'$  significa el grupo metilo o el grupo etilo, es tratado a continuación con fosgeno en presencia de una base orgánica terciaria, tal como por ejemplo trietilamina, en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, a temperaturas entre  $-50$  y  $+50^\circ\text{C}$ . El cloruro de enaminoácido de la fórmula general II formado en este caso es utilizado posteriormente, de modo preferible directamente sin aisla-

30

1 miento.

Los compuestos de partida de la fórmula general IV se obtienen a partir de sales de metales alcalinos del 3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido (H. P. Kaufmann y H. Zobel, Chem. Ber. 55 (B), 1499 [1922]) por  
 5 reacción con una halógenoacetona, tal como por ejemplo cloroacetona, en dimetilsulfóxido y a una temperatura de 120 a 150°C para formar 2-acetonil-3-oxo-nafto[2,1-d]isotiazolin-1,1-dióxido, que a continuación es sometido a una  
 10 reacción de transposición catalizada con bases en presencia de 2 a 3 equivalentes de alcoholato de metal alcalino. Después de la acidificación se aísla 3-acetil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido. Si este producto es tratado con etilenglicol en presencia de ácidos y en  
 15 condiciones anhidras resulta, con simultánea separación del grupo acetilo, el cetal de la fórmula VII



(VII)

20

Se pone en ebullición a reflujo por ejemplo 3-acetil-4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido en benceno  
 25 como disolvente y en presencia de ácido para-toluenosulfónico en calidad de catalizador durante 5 días. El cetal de la fórmula VII es sometido luego a alcoholación con yoduro de metilo, en el caso en que deban obtenerse los compuestos de  
 30 la fórmula general IV, en la que  $R_1$  significa un grupo me-

1 tilo, y con yoduro de etilo, en el caso de que deban obte-  
nerse los compuestos de la fórmula general IV, en la que  
R<sub>1</sub> significa un grupo etilo, en un disolvente alcohólico o  
acuoso-alcohólico utilizando un equivalente de hidróxido  
5 de metal alcalino, y luego se transforma mediante ácido  
clorhídrico acuoso-alcohólico en 2H-nafto[2,1-e]-1,2-tia-  
zin-4-(3H)-on-1,1-dióxido de la fórmula general IV.

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

15 Por ejemplo, la sustancia  
4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tia-  
zin-3-carboxamido-1,1-dióxido = A  
fue investigada en comparación con Indometacina (ácido 5-  
-metoxi-2-metil-1-(4-cloro-benzoil)-3-indol acético) = B  
20 en cuanto a su efecto antiexsudativo agudo frente al edema  
con caolín y frente al edema con carragenina de la pata pos-  
terior de ratas así como en cuanto a su toxicidad aguda des-  
pués de administración por vía oral.

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

25 La provocación del edema se efectuó, correspon-  
dientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch.  
4, 607 (1954)), mediante inyección por vía subplantar de  
0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al  
0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó  
30 a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y

1 CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol, 12, 89 (1958)). Ra-  
tas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las  
sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación  
del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la  
5 provocación del edema se compararon los valores de hincha-  
zón promediados de los animales tratados con sustancia de  
ensayo con los de los animales testigo tratados de modo  
aparente. Mediante extrapolación gráfica, a partir de los  
valores de inhibición porcentuales logrados con las dife-  
10 rentes dosis, se determinó la dosis que condujo a una debi-  
litación de 35% de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

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

Para la provocación del edema sirvió, de modo co-  
rrespondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc.  
15 exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía sub-  
plantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en  
solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron  
administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del ede-  
20 ma se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas tras  
haber provocado el edema. Los detalles restantes correspon-  
dieron a los explicados para el caso del edema con caolín.

c) Toxicidad aguda.

La DL<sub>50</sub> fue determinada tras administración por  
25 vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales)  
con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron adminis-  
tradas en forma de trituración en tilosa.

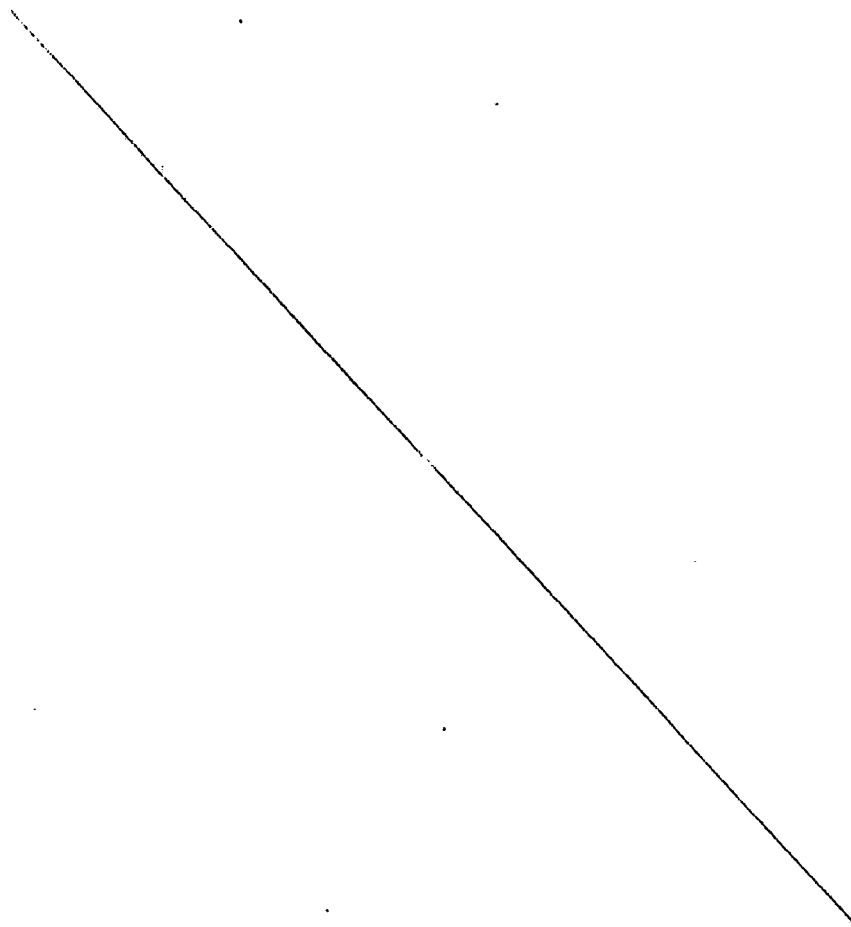
El cálculo de la DL<sub>50</sub> se efectuó siempre que fue  
posible de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del  
30 porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14

1 días después de las diferentes dosis.

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

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

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



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



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

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

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

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

a) Ensayo de Morris.

30 El principio del ensayo de Morris está descrito en "Stoffwechsel- und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, I. Int. Symposium en Viena, 17 a 22 de junio

1 de 1968, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart":

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

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

25 b) Ensayo de Born, aglomeración con colágeno

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

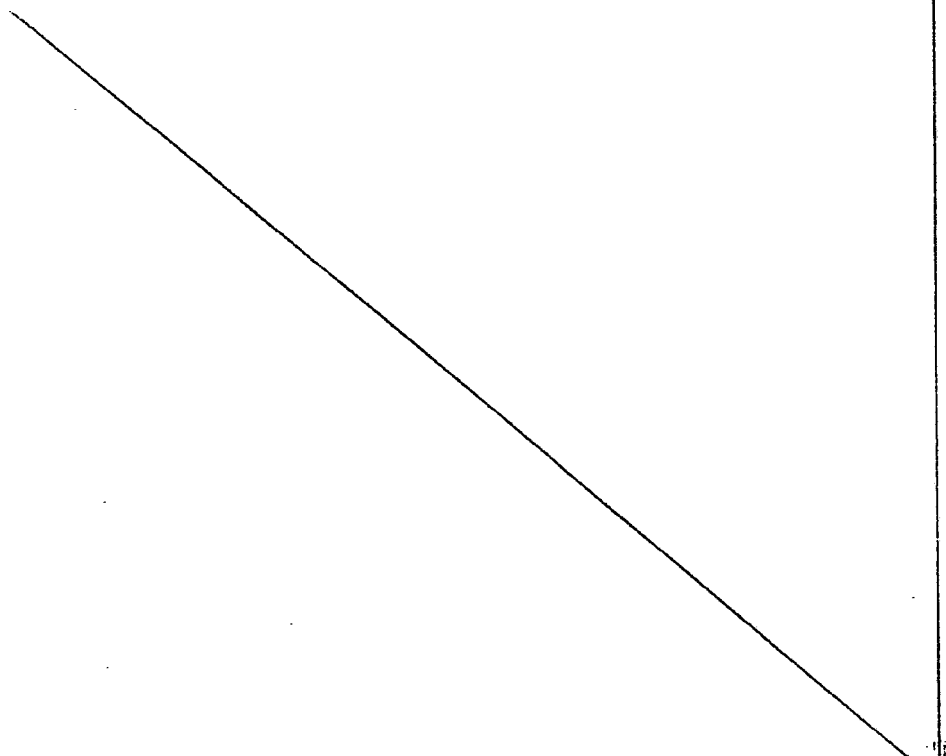
30 La disminución de la densidad óptica de suspensio-

1 nes de plaquetas tras haber añadido colágeno es medida fo-  
tométricamente y registrada. A partir del ángulo de incli-  
nación de la curva de densidades se obtiene una conclusión  
acerca de la velocidad de aglomeración. El punto de la cur-  
5 va, con el cual se presenta la máxima permeabilidad para la  
luz, sirve para el cálculo de la densidad óptica. La canti-  
dad de colágeno es escogida de modo tal que resulta una cur-  
va testigo que discurre irreversiblemente.

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

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

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



Sustancia	Concentración [moles/litro]	Ensayo de Morris	Ensayo de Born	Toxicidad aguda de la rata DL <sub>50</sub> peroral	
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
A	10 <sup>-4</sup>	43%	96%	207,0	162,2 - 265,0
	10 <sup>-5</sup>		95%		
	10 <sup>-6</sup>		92%		
	10 <sup>-7</sup>		65%		
E (Sustancia comparativa)	10 <sup>-4</sup>	3%	92%	136,0	104,6 - 176,8
	10 <sup>-5</sup>		91%		
	10 <sup>-6</sup>		33%		

1 Tal como se deduce de la tabla, la sustancia A  
actúa inhibiendo significativamente de modo más intenso en  
comparación con la sustancia E sobre la aglomeración de los  
trombocitos. La sustancia A produce una debilitación de 50%  
5 de la aglomeración ya con una concentración que es menor en  
más de una potencia de 10 que en el caso de la sustancia E.

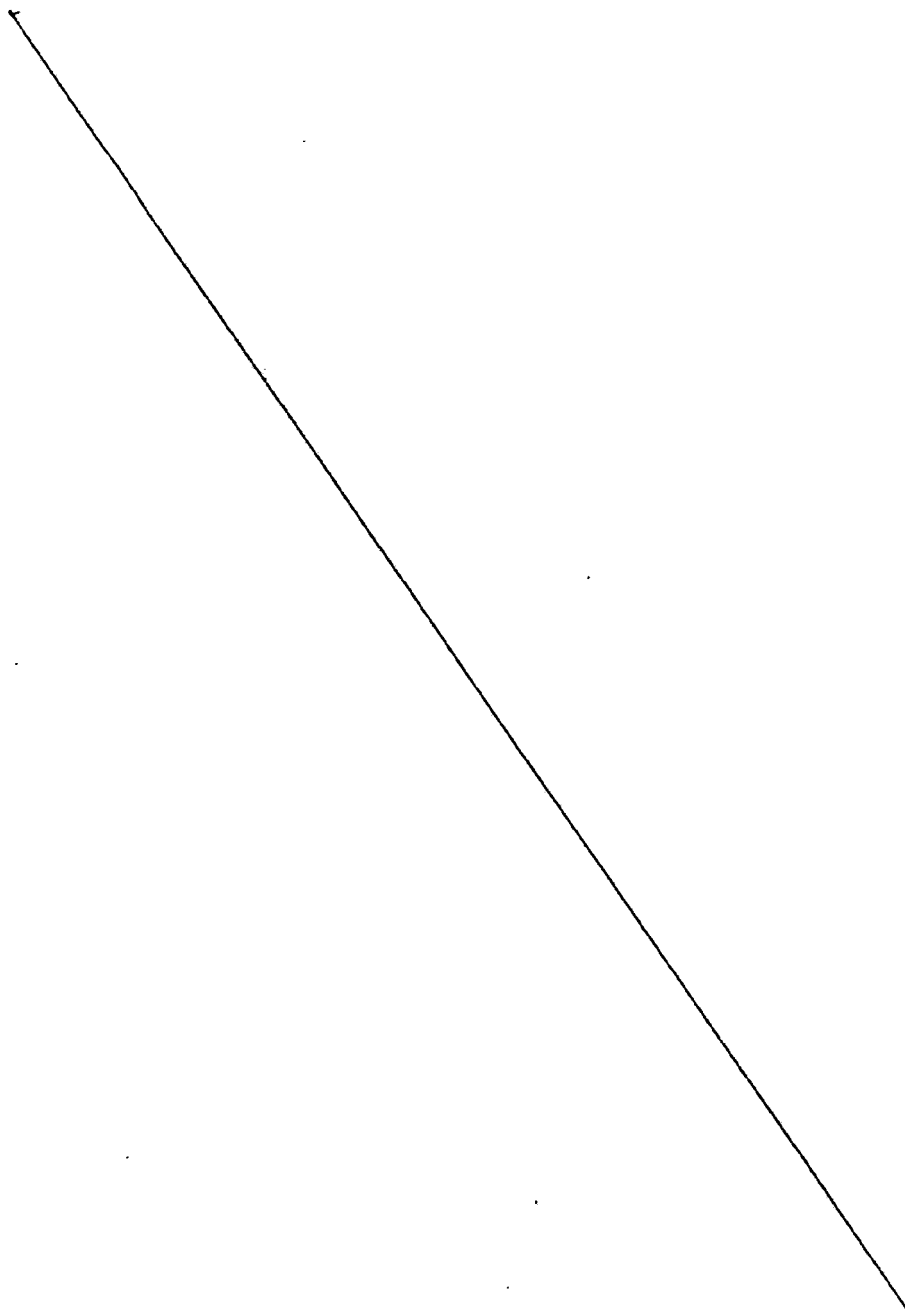
La inhibición sobre la adherencia debida a la sus-  
tancia E de solamente 3% en el ensayo de Morris significa  
que la sustancia E es prácticamente inactiva a diferencia  
10 de la sustancia A. A esto se agrega el hecho de que la sus-  
tancia A es menos tóxica que la sustancia E.

Además de ello se investigaron, por ejemplo, las  
sustancias

15 N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-  
-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = F  
4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-  
-3-carboxamido-1,1-dióxido = G  
4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido, sal sódica = H  
20 N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = I  
4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = J  
4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-  
25 -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = K  
N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2-hidroxi-4-metil-2H-nafto[2,1-  
-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = L  
y  
N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
30 [2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido = M

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

5 La tabla siguiente contiene los resultados deter-  
minados de acuerdo con este ensayo.



Sustancia	Concentración [moles/litro]	Ensayo de Born
F	$10^{-4}$	96 %
	$10^{-5}$	81 %
	$10^{-6}$	35 %
G	$10^{-4}$	97 %
	$10^{-5}$	78 %
	$10^{-6}$	65 %
H	$10^{-4}$	95 %
	$10^{-5}$	91 %
	$10^{-6}$	82 %
I	$10^{-5}$	91 %
	$10^{-6}$	91 %
	$10^{-7}$	22 %
J	$10^{-4}$	92 %
	$10^{-5}$	89 %
	$10^{-6}$	88 %
	$10^{-7}$	4 %
K	$10^{-4}$	89 %
	$10^{-5}$	97 %
	$10^{-6}$	66 %
L	$10^{-4}$	91 %
	$10^{-5}$	95 %
	$10^{-6}$	88 %
	$10^{-7}$	15 %
M	$10^{-4}$	94 %
	$10^{-5}$	91 %
	$10^{-6}$	79 %
	$10^{-7}$	24 %
N (Sustancia comparativa)	$3 \cdot 10^{-5}$	45 %
	$10^{-5}$	13 %

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

Los siguientes ejemplos deben explicar el inven-  
to con mayor detalle:

10                   Ejemplo 1

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

---

15                   A una solución de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-  
-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-  
-1,1-dióxido en tetrahidrofurano, que se obtiene por reac-  
ción de 0,63 g (2 milimoles) de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-  
-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido con 0,25 g (2,5  
milimoles) de fosgeno y 0,25 g (2,5 milimoles) de trietil-  
20                   amina en 16 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añade gota a  
gota a -40°C una solución de 0,51 g (44 milimoles) de 3-clo  
roanilina en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se calienta  
la mezcla de reacción a la temperatura ambiente en el espa-  
cio de 6 horas y a continuación se agita durante 24 horas a  
25                   esta temperatura. Después de ello se mezcla con hielo/agua  
y se extrae dos veces con cloruro de metileno. La fase or-  
gánica es luego lavada dos veces con agua, secada sobre sul-  
fato de sodio y concentrada en vacío. Se mezcla el residuo  
con éter de petróleo y de este modo se obtiene el N-(3-cloro  
30                   fenil)-2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tia

1 zin-3-carboxamido-1,1-dióxido cristalino bruto (punto de fu  
sión: 163 a 167°C, con descomposición), que inmediatamente  
es disuelto en 6 ml de ácido acético glacial y mezclado con  
2 ml de un ácido clorhídrico 2 N. Se calienta durante 30 mi  
5 nutos a 100°C y a esto, después del enfriamiento, se agre-  
gan 50 ml de hielo/agua. Se separa por filtración del pro-  
ducto, se seca y se recristaliza en cloruro de etileno/éter  
de petróleo: 410 mg (49% de la teoría) de N-(3-clorofenil)-  
-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxami  
10 do-1,1-dióxido; punto de fusión: 247-248°C (con descomposi-  
ción).

La síntesis del compuesto de partida se efectúa  
del siguiente modo:

15 a) 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-  
-1,1-dióxido

6,6 g (0,025 moles) de 2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido, 3,6 g (0,050 moles) de pi-  
rrolidina y 0,1 g de ácido para-toluenosulfónico son disuel-  
tos en 150 ml de benceno y puestos en ebullición a reflujo  
20 durante 72 horas utilizando un aparato separador de agua.  
La solución de reacción enfriada es lavada a neutralidad con  
agua, secada y concentrada. De este modo se separan por cris-  
talización 5,8 g (74% de la teoría) de 2-metil-4-(1-pirroli-  
dinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido; punto de  
25 fusión: 176-178°C.

b) 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-  
-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido.

A una solución enfriada a -40°C de 0,25 g (2,5 mi-  
lmoles) de fosgeno (se utilizaron 1,3 ml de una solución al  
30 20% en tolueno) en 4 ml de tetrahidrofurano anhidro se vertió

1 una solución también enfriada a  $-40^{\circ}\text{C}$  de 0,63 g (2 milimo-  
les) de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-  
-tiazin-1,1-dióxido y 0,25 g (2,5 milimoles) de trietilami-  
na en 12 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se deja que la mez-  
5 cla de reacción alcance la temperatura ambiente en el espa-  
cio de una hora y a continuación se deja reposar a la tempe-  
ratura ambiente durante 2 horas más. El cloruro de enamino-  
ácido obtenido de este modo, en forma de una solución en  
tetrahidrofurano, es utilizado directamente para las poste-  
10 riores reacciones.

#### Ejemplo 2

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de  
15 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-  
-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y anilina. Punto  
de fusión:  $273-274^{\circ}\text{C}$  (con descomposición).

Además de ello se prepararon, análogamente al  
Ejemplo 1:

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

a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y  
3-bromoanilina. Punto de fusión:  $268-269^{\circ}\text{C}$  (con descomposi-  
25 ción).

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

a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-  
30 -fluoroanilina. Punto de fusión:  $240-243^{\circ}\text{C}$  (con descomposi-

- 1 ción) en xileno.
- c) N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-
- 5 -1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-fluoroanilina. Punto de fusión: 278-279°C (con descomposición) en xileno.
- d) N-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 10 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-fluoroanilina. Punto de fusión: 284-285°C (con descomposición) en xileno.
- e) 4-hidroxi-2-metil-N-(3-tolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 15 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y metatoluidina. Punto de fusión: 240-242°C (con descomposición) en xileno.
- 20 f) 4-hidroxi-N-(2-metoxifenil)-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-
- 25 -metoxianilina. Punto de fusión: 198-200°C en cloruro de etileno/éter de petróleo.
- g) 4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-
- 30 -metoxianilina. Punto de fusión: 242-244°C (con descomposi-

- 1 ción) en xileno.
- h) 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 5 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-piridina. Punto de fusión: 237-238°C (con descomposición).
- i) 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 10 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-metil-piridina. Punto de fusión: 221°C (con descomposición).
- j) 4-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 15 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-6-metil-piridina. Punto de fusión: 221-223°C (con descomposición).
- 20 k) 4-hidroxi-N-(3-hidroxi-2-piridil)-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 25 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-3-hidroxi-piridina. Punto de fusión: 255°C (con descomposición).
- l) 4-hidroxi-2-metil-N-(3-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 30 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-aminopiridina. Punto de fusión: 254°C (con descomposición)

- 1 en etanol/éster etílico de ácido acético.
- m) 4-hidroxi-2-metil-N-(4-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 5 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-aminopiridina. Punto de fusión: 257°C (con descomposición) en etanol.
- n) N-(6-cloro-3-piridazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 10 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-amino-6-cloro-piridazina. Punto de fusión: 235-237°C (con descomposición).
- o) 4-hidroxi-2-metil-N-pirazinil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 15 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y aminopirazina. Punto de fusión: 245°C (con descomposición).
- p) N-(6-cloro-2-pirazinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 20 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-6-cloro-pirazina. Punto de fusión: 209-210°C (en etanol).
- 25 q) N-(6-cloro-4-pirimidinil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 30 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 4-amino-6-cloro-pirimidina. Punto de fusión: 263°C (con descomposición) en xileno.

1 Ejemplo 3

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

5 A una solución de 6,4 milimoles de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido, que se obtiene por reacción de 2,0 g (6,4 milimoles) de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido con 4 ml de una solución al 20% de fosgeno en tolueno (7,7 milimoles) en presencia de 0,78 g (7,7 milimoles) de trietilamina en 80 ml de tetrahidrofurano, se añade gota a gota a -40°C una solución de 0,9 g (9 milimoles) de 2-aminotiazol y 0,78 g (7,7 milimoles) de trietilamina en 8 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es llevada en primer término a la temperatura ambiente en el espacio de 2 horas y después de ello es agitada durante 36 horas a la temperatura ambiente. Seguidamente se mezcla con hielo/agua y se extrae varias veces por agitación con cloruro de etileno. La fase orgánica es concentrada por evaporación, el residuo es puesto en ebullición a reflujo durante 2 horas con ácido clorhídrico 2 N. Después del enfriamiento se extrae con cloruro de etileno, la fase orgánica se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloroformometanol (proporción en volumen 10:1) en calidad de agente de elución. A partir de los eluatos se obtienen 0,9 g (35% de la teoría) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido de punto de fusión: 248-249°C (con descomposición).

Análogamente se prepararon:

30 a) 4-hidroxi-2-metil-N-(4-metil-2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-

- 1 -1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y  
2-amino-4-metil-tiazol. Punto de fusión: 177°C.
- 5 b) N-(4-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y  
2-amino-4-etil-tiazol. Punto de fusión: 194-195°C.
- 10 c) 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazol)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y  
2-amino-5-metil-tiazol. Punto de fusión: 249-250°C (con des  
composición) en xileno.
- 15 d) N-(5-etil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-  
amino-5-etil-tiazol. Punto de fusión: 230°C (con descompo  
sición) en xileno.
- 20 e) N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-  
-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-  
amino-4,5-dimetil-tiazol. Punto de fusión: 264-265°C (con  
descomposición) en cloruro de etileno.
- 25 f) N-(4-etil-5-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto  
[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-
- 30

- 1 -1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-4-etil-5-metil-tiazol. Punto de fusión: 233-234°C (con descomposición) en xileno.
- 5 g) N-(5-etil-4-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5-etil-4-metil-tiazol. Punto de fusión: 253-255°C (con descomposición) en etanol.
- 10 h) N-(2-benzotiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-benzotiazol. Punto de fusión: 262°C (con descomposición) en xileno.
- 15 i) 4-hidroxi-2-metil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolil)-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y
- 20 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol. Punto de fusión: 255-257°C (con descomposición) en cloruro de etileno.
- 25 j) N-(5,6-dihidro-7H-tiopirano [4,3-d]tiazol-2-il)-4-hidroxi-2-metil-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5,6-dihidro-7H-tiopirano [4,3-d]tiazol. Punto de fusión: 255°C (con descomposición) en xileno.
- 30 k) 4-hidroxi-2-metil-N-(3-metil-5-isotiazolil)-2H-nafto [2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido

- 1 a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 5-amino-3-metil-isotiazol. Punto de fusión: 268°C (con descomposición) en cloruro de etileno.
- 5 l) 4-hidroxi-2-metil-N-(1,3,4-tiadiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-1,3,4-tiadiazol. Punto de fusión: 217-219°C (con descomposición) en cloruro de etileno/éster etílico de ácido acético.
- 10 m) 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol. Punto de fusión: 252-255°C (con descomposición) en etanol.
- 15 n) 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido  
a partir de 2-metil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y 3-amino-5-metil-isoxazol. Punto de fusión: 253°C.
- 20 Ejemplo 4  
2-etil-4-hidroxi-N-fenil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-etil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido y anilina con un rendimiento de 46% de la teoría. Punto de fusión: 245-247°C
- 30 en cloruro de etileno/éter de petróleo.

1 El compuesto de partida se prepara pasando por las siguientes etapas intermedias:

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

5 2 g (7,3 milimoles) de 2-etil-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-4(3H)-on-1,1-dióxido, 1,04 g (14,6 milimoles) de pirrolidina y 200 mg de ácido para-toluenosulfónico son calentados a reflujo en 100 ml de benceno durante 24 horas en el aparato separador de agua. Después de ello se agregan  
10 1,04 g más (14,6 milimoles) de pirrolidina y 200 mg más de ácido para-toluenosulfónico y la mezcla de reacción se calienta nuevamente durante 24 horas de igual manera. Después del enfriamiento la mezcla de reacción es concentrada y extraída varias veces con éter. Los extractos en éter reunidos son lavados dos veces con agua, secados y concentrados.  
15 La recristalización en metanol proporciona 1,2 g (50% de la teoría) de la enamina deseada; punto de fusión: 115-117°C.  
b) 2-etil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-cloruro de ácido carboxílico-1,1-dióxido

20 Preparado análogamente al Ejemplo 1b a partir de 2-etil-4-(1-pirrolidinil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-1,1-dióxido y fosgeno en forma de una solución en tetrahidrofuran.

#### Ejemplo 5

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

30 A una suspensión de 1,94 g (5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido en 30 ml de metanol se añade una solución de 0,2 g (5 milimoles) de hidróxido de sodio en

1 20 ml de metanol y se deja reposar durante 24 horas a la  
temperatura ambiente. La mezcla de reacción es concentrada  
por evaporación y mezclada con éter. Los cristales se sepa  
ran por filtración y se secan en vacío: 1,9 g (93% de la  
5 teoría) de punto de fusión: 230°C (con descomposición).

#### Ejemplo 6

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

1,9 g (4,8 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(4-  
10 -metil-2-piridil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxami  
do-1,1-dióxido son mezclados con una solución de 0,192 g  
(4,8 milimoles) de hidróxido de sodio en 75 ml de metanol.  
La mezcla de reacción es agitada a 30°C durante 3 horas, es  
concentrada y mezclada con éter. Se separan los cristales  
15 por filtración y se secan en vacío: 2,0 g (99,7% de la teo-  
ría). Punto de fusión: descomposición a 218-220°C.

#### Ejemplo 7

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

20 0,5 g (1,5 milimoles) de 4-hidroxi-2-metil-N-(2-  
-tiazolil)-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-  
-dióxido son suspendidos en 10 ml de metanol y mezclados  
con 0,15 g (1,5 milimoles) de ciclohexilamina. La solución  
resultante es concentrada ampliamente en vacío y el residuo  
25 es triturado con acetona. Los cristales obtenidos son fil-  
trados con succión y lavados con un poco de acetona y con  
éter: 0,55 g (76% de la teoría) de cristales; punto de fu-  
sión: 205-207°C.

30 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue-  
den ser incorporados para la administración farmacéutica,

1 eventualmente en combinación con otras sustancias activas  
 de la fórmula general I, en las formas de preparados far-  
 macéuticos usuales. La dosis individual es de 10 a 250 mg,  
 preferiblemente de 25 a 100 mg, y la dosis diaria es de 25  
 5 a 500 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

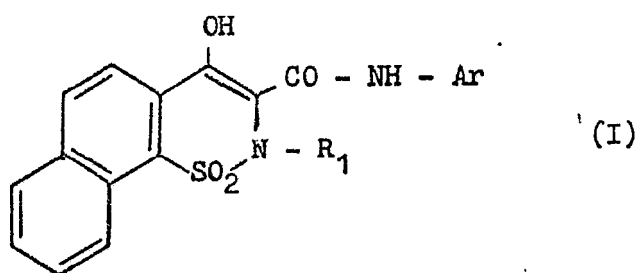
### REIVINDICACIONES

10

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

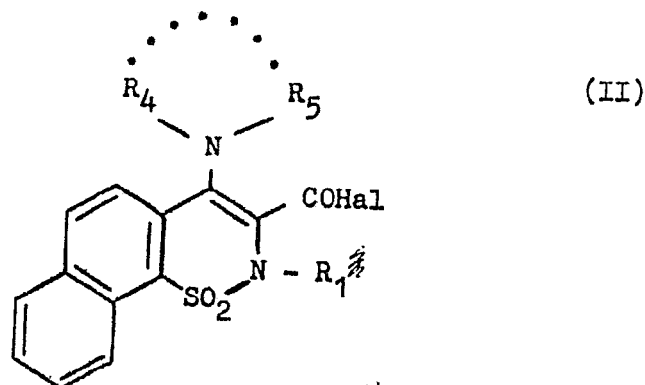
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
 4-hidroxi-2H-nafto[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-  
 -dióxidos de la fórmula general I

20



25 en la que R<sub>1</sub> representa el grupo metilo o el grupo etilo;  
 Ar significa un grupo fenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo,  
 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo,  
 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-piridilo, 4-metil-2-piri-  
 dilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo,  
 30 4-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 2-pirazinilo, 6-cloro-

1 -2-pirazinilo, 6-cloro-4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-me-  
 5 til-2-tiazolilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo,  
 5-etil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-2-tiazolilo, 4-etil-5-me-  
 10 til-2-tiazolilo, 5-etil-4-metil-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo,  
 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo, 5,6-dihidro-7H-  
 -tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilo, 3-metil-5-isotiazolilo,  
 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o 5-me-  
 15 til-3-isoxazolilo, y de sus sales fisiológicamente compa-  
 20 tibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado por  
 que se hacen reaccionar cloruros de enaminoácido de la fór-  
 mula general II

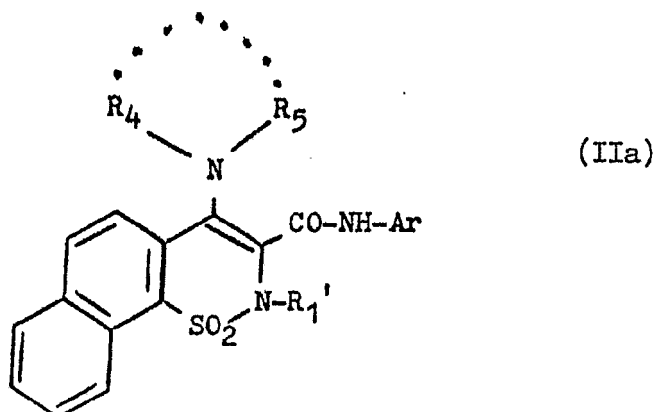


15 en la que R<sub>1</sub> significa el grupo metilo o el grupo etilo,  
 Hal significa un átomo de halógeno y R<sub>4</sub> así como R<sub>5</sub> signifi-  
 20 can radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono o conjun-  
 tamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos signi-  
 25 fican un grupo piperidino, pirrolidino, morfolino o N-metil-  
 piperazino, con aminas aromáticas de la fórmula general III,



30 en la que Ar es como se ha definido al comienzo, en disol-  
 ventos orgánicos inertes a temperaturas entre -40 y +80°C,

1 para formar enamino-carboxamidas de la fórmula general IIa



10

y a continuación se hidrolizan éstos últimos mediante ácidos para formar compuestos de la fórmula general I y, caso de que se desee, los compuestos de la fórmula general I así obtenidos se transforman a continuación en sus sales mediante bases orgánicas o inorgánicas.

15

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

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, Ar significa un grupo 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo,

25

30

1 6-cloro-3-piridazinilo, 6-cloro-2-pirazinilo, 6-cloro-4-  
-pirimidinilo, 4-etil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 5-  
-etil-2-tiazolilo, 4-etil-5-metil-2-tiazolilo, 5-etil-4-  
-metil-2-tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiazolilo,  
5 5,6-dihidro-7H-tiopirano[4,3-b]-tiazol-2-ilo, 3-metil-5-  
-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo ó 5-metil-1,3,4-tiadia-  
zol-2-ilo; pero R<sub>1</sub> representa también el grupo etilo, pu-  
diendo significar Ar en este caso, aparte de los significa-  
dos antes citados, adicionalmente un grupo fenilo, 2-piridi-  
10 lo, pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dime-  
til-2-tiazolilo, 2-benzotiazolilo o 5-metil-3-isoxazolilo;  
y sus sales fisiológicamente compatibles con bases inorgá-  
nicas u orgánicas.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque la reacción para formar enaminocarboxami-  
das de la fórmula general IIIa se efectúa en hidrocarburos  
aromáticos o éteres en presencia de bases orgánicas terciar-  
ias.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque la hidrólisis de las enaminocarboxamidas  
se efectúa mediante soluciones acuosas o acuoso-alcohólicas  
de ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes.

25 6ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
4-hidroxi-2H-nafto-[2,1-e]-1,2-tiazin-3-carboxamido-1,1-  
-dióxidos.

1

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

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25. SET. 1976

P.A.

Alberto de El...  
Por Poder

MCC.