

28



Nº 337.127

337 127

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOT LABORATORIES

RESIDENCIA: 14th Street & Sheridan Road, NORTH

CHICAGO, Illinois 60064 - EE.UU.

ENUNCIADO: " UN METODO PARA LA PREPARACION DE
PIRAZOLO [3,4-b] [1,4] - BENZOXA
ZEPINAS Y PIRAZOLO- [3,4-b] [1,4] -
BENZOTIAZEPINAS "

Prioridad: Patente s. estadounidenses 529201 del 23-2-66
600,035 " 8-12-66

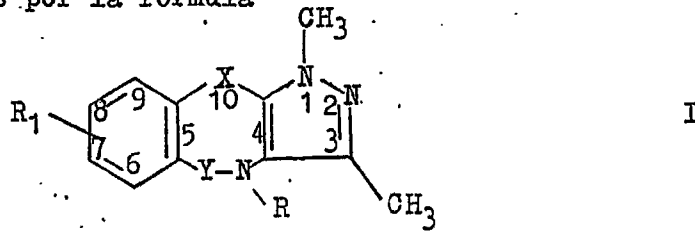
R/G.



337 127

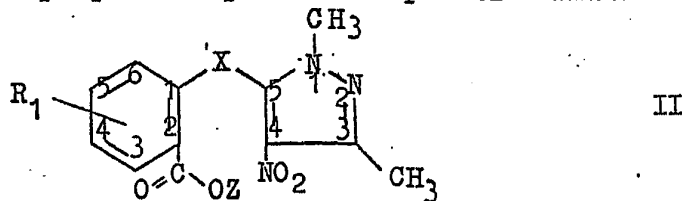
1 Este invento se refiere a una nueva serie de productos
 químicos y más particularmente a una serie de 4,5-dihidro-1,3-
 dimetil-1H-pirazolo- [3,4-b] [1,4] -benzoxazepinas sustituidas
 y pirazolo- [3,4-b] [1,4] -benzotiazepinas y a productos interme
 5 dios útiles para la preparación de estos compuestos.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser re-
 presentados por la fórmula



10 donde X representa oxígeno, azufre o sulfonilo; Y representa
 carbonilo o metileno; R representa hidrógeno, alquilo inferior
 saturado y no saturado de cadena recta o ramificada, formilo
 y formilo sustituido, carbamoilo y carbamoilo sustituido, ben
 15 cilo, benzilo, dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)alca-
 nol, acetilo y acetilo sustituido, tiocarbamoilo y tiocarpa-
 moilo sustituido, β-(2-N-alquil(inferior)piperidino)-alquilo
 (inferior), dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior) y carbo-
 20 alcoxi(inferior)alquilo(inferior); y R₁ representa hidrógeno,
 halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Los términos
 "alquilo (inferior)" y "alcoxi (inferior)" en el sentido utili-
 zado aquí se refieren a cadenas carbonadas de 1 a 7 átomos de
 carbono.

25 Estos compuestos se preparan por reducción de un compues
 to intermedio apropiado representado por la fórmula



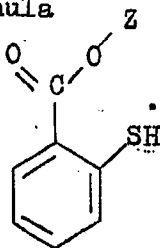
30

337 127

21 FEB



1 donde X y R₁ son los definidos anteriormente y Z representa
alquilo inferior. En general, cuando X es oxígeno, los com-
puestos intermedios se preparan haciendo reaccionar un salici-
lato adecuadamente sustituido con 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitro-
5 pirazol en un disolvente inerte a las temperaturas de reflujo.
Entre el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo del salicilato
y el átomo de carbono de la posición 5 del anillo de pirazol
se forma una unión éter con eliminación de ácido clorhídrico.
Análogamente, el producto intermedio en el que X es azufre se
10 prepara haciendo reaccionar un 2-mercaptobenzoato apropiada-
mente sustituido de fórmula



III

15

donde Z es el definido anteriormente, con 5-cloro-1,3-dimetil-
4-nitropirazol. Entre el átomo de azufre del grupo mercapto
del anillo de benzoato y el átomo de carbono de la posición 5
20 del anillo de pirazol se forma una unión tioéter con elimina-
ción de ácido clorhídrico. El producto intermedio en el que
X es sulfonilo se prepara a partir del correspondiente inter-
mediario pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzotiazepina, calentando és-
ta en presencia de un agente oxidante fuerte, tal como peróxi-
do de hidrógeno.
25

Para convertir los productos intermedios de Fórmula II
en los compuestos de Fórmula I, aquéllos se someten a hidroge-
nación con aplicación de calor, inicialmente para reducir el
grupo nitro del anillo de pirazol a grupo amino. Si se conti-
30 núa calentando en un disolvente inerte se produce un cierre

337 127



1 del anillo entre el grupo amina y el grupo carboxilalquilo
inferior sobre el anillo fenílico formando una unión N-C. Es-
te proceso da lugar a un compuesto de Fórmula I donde Y es
carbonilo y R es hidrógeno. Para formar los diversos deriva-
5 dos de esta serie, puede seguirse uno cualquiera de dos esque-
mas de reacción generales. Si se desea, puede reducirse en
primer lugar el grupo carbonilo a grupo metileno y a continua-
ción se realizan las sustituciones subsiguientes para el radi-
cal R en la posición 4. Otra alternativa es realizar primero
10 las sustituciones en la posición 4, seguido de la subsiguien-
te reducción del 5-carbonilo a metileno.

La naturaleza de los nuevos compuestos y procedimientos
se comprenderá mejor remitiéndose a los siguientes ejemplos,
que se dan para ilustrar, pero no para limitar, la invención.

15

EJEMPLO 1

5-(2-Carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol

20

Sobre 600 ml de dioxano se añaden 7,2 g (0,3 moles) de
hidruro sódico dispersados en 7,2 g de aceite mineral y des-
pués se añaden gota a gota, con agitación, 45,6 g (0,3 moles)
de salicilato de metilo en 50 ml de dioxano. Una vez completa
da la adición, la mezcla se agita durante 3 horas a 80°C. A
continuación se añaden gota a gota 52,5 g (0,3 moles) de 5-clo-
ro-1,3-dimetil-4-nitropirazol en 150 ml de dioxano y la mezcla
se agita durante 3 horas una vez completada la adición. A con-
25 tinuación se filtra la mezcla y se separa el disolvente del
filtrado a vacío. El aceite residual solidifica y el producto
crudo se cristaliza en metanol para dar 62 g (71 %) de 5-(2-
carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, p.f. 92-93°C.

30



337 127

EJEMPLO 2

5-(2-Carbetoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que se añade a la reacción salicilato de etilo en lugar de salicilato de metilo. Por cristalización en metanol se obtiene 5-(2-carbetoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol con un punto de fusión de 73,5-75°C.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pueden prepararse otros varios derivados de estos compuestos intermedios donde R₁ (ver Fórmula II) es halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Para formar estos derivados se emplea el correspondiente salicilato de metilo sustituido en lugar del salicilato de metilo sin sustituir. En la Tabla I que se incluye a continuación se da la Fórmula II donde X, Z y R₁ son los definidos en dicha tabla y la constante física de identificación, es decir, los puntos de fusión del producto.

TABLA I

Ej.	X	Z	R ₁	P.f. °C
3	-O-	-CH ₃	-4-cloro	107-108
4	-O-	-CH ₃	-4-bromo	124-125
5	-O-	-CH ₃	-6-metil	135-137
6	-O-	-C ₂ H ₅	-5-etoxi	111-112
7	-O-	-CH ₃	-4-yodo	136-137

EJEMPLO 8

o-Carboxifenoxi-1,3-dimetil-4-nitropirazol

Una mezcla de 15 g (0,041 moles) de 1,3-dimetil-4-nitro-5-(2-carbometoxifenoxi)-pirazol y 300ml de ácido clorhídrico:



337127

21

1 al.10.% se agita y se calienta en baño de vapor durante 6 horas.
Se enfría la mezcla y se vierte sobre 600 ml de agua con lo
que se forma un precipitado sólido. Se filtra el sólido y la
torta del filtro se lava bien con agua. A continuación se
5 cristaliza el producto crudo en una solución de etanol en
agua dando 7 g de o-carboxifenoxi-1,3-dimetil-4-nitropirazol
con un punto de fusión de 184-186°C.

En los Ejemplos 1-8 se ilustran los procedimientos de
preparación de compuestos de Fórmula II donde X es oxígeno.
10 Los compuestos de Fórmula II donde X es azufre se preparan
de forma similar con la excepción de que en lugar del salici
lato de metilo se emplea 2-mercaptobenzoato de metilo o un
derivado sustituido del mismo.

EJEMPLO 9

15 5-(2-Carbometoxifenilmercapto)-1,3-dimetil-4-nitropirazol

Se disuelven 42 g (0,5 moles) de bicarbonato sódico en
300 ml de agua y sobre esta solución se añade una solución de
84 g (0,5 moles) de 2-mercaptobenzoato de metilo en 200 ml de
metanol, con agitación. La mezcla se agita a la temperatura
20 de reflujo durante 2 horas y después se enfría a la tempera
tura ambiente. Sobre esta solución se añade una solución de
87,5 g (0,5 moles) de 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol en
250 ml de metanol, gota a gota, y la mezcla de reacción se
calienta a reflujo durante toda la noche. La solución resul
25 tante se concentra a vacío hasta la mitad de su volumen. Al
enfriar se forma un precipitado que después se filtra, se la
va y se seca. El producto crudo se cristaliza en una solución
de metanol en agua dando 92 g de 5-(2-carbometoxifenilmercap
to)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, con un punto de fusión de
30 113-114°C.



337 127

1 - De forma análoga pueden prepararse otros compuestos in-
termedios tioéter empleando un 2-mercaptobenzoato de metilo
apropiadamente sustituido. De aquí que puedan prepararse com-
puestos como 5-(2-carbetoxifenilmercapto)-1,3-dimetil-4-ni-
5 tropirazol; 5-(2-carbometoxi-4-cloro-fenilmercapto)-1,3-di-
metil-4-nitropirazol; 5-(2-carbometoxi-6-metil-fenilmercap-
to)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, entre otros.

Los diversos compuestos intermedios descritos más arri-
ba son útiles porque estos compuestos son necesarios para la
10 preparación de otros compuestos que presentan propiedades an-
ti-inflamatorias y anti-piréticas. En general, el producto
intermedio se somete a una reacción de hidrogenación bajo pre-
sión y aplicación de calor y en presencia de un catalizador
de hidrogenación, como por ejemplo, platino, paladio y níquel
15 Raney, entre otros. La reacción de hidrogenación produce un
cierre de anillo entre el grupo nitro reducido del anillo de
pirazol y el grupo ácido carboxílico del anillo fenílico, for-
mando una unión N-C entre ambos. El producto que resulta es
un compuesto de Fórmula I, donde Y es carbonilo y R es hidró-
20 geno. Naturalmente, R₁ está determinado por el derivado par-
ticular de salicilato de metilo o 2-mercaptobenzoato de meti-
lo utilizado en la preparación del compuesto intermedio. El
grupo carbonilo puede reducirse a metileno y diversos grupos
pueden sustituir libremente a R en la posición 4 y a R₁ en
25 cualquier posición alrededor del anillo fenílico.

EJEMPLO 10

4,5-Dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzoxazepin-
5-ona

30 En un autoclave, 29,1 g (0,1 moles) de 5-(2-carbometoxi-
fenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol suspendidos en 250 ml



337 127

1 de 2-etoxietanol se hidrogenan con hidrógeno gaseoso en pre-
sencia de 6 g de níquel Raney como catalizador, a una presión
de hidrógeno de 40 psi. (2,81 kg/cm²). Una vez completada la
5 hidrogenación, el catalizador se separa por filtración y el
filtrado se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en
500 ml de xileno conteniendo 1 g de ácido p-toluensulfónico
y se calienta a reflujo durante 6 horas. A continuación se se-
para el disolvente a vacío y el residuo sólido se lava varias
veces con solución diluida de ácido clorhídrico y después con
10 agua. El residuo sólido se cristaliza en solución de etanol
en agua dando 14 g (59 %) del producto, 4,5-dihidro-1,3-dime-
til-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona, con un pun-
to de fusión de 225-226°C.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, pueden pre-
pararse de forma análoga otros varios derivados sometiendo a
hidrogenación el producto intermedio adecuadamente sustitui-
do. La Tabla II ilustra el producto intermedio utilizado y
el producto resultante del proceso de hidrogenación, junto
con los puntos de fusión del producto. Las notaciones para
20 los radicales R₁, Z y X de los productos intermedios se re-
fieren a los compuestos de Fórmula II anteriores y las nota-
ciones para R₁ y X se refieren a los compuestos de Fórmula I
anteriores donde Y es carbonilo.

25

30



337 127

TABLA II

Ej.	Intermediario			Producto		
	R ₁	Z	X	R ₁	X	P.f. °C
11	-4-bromo	-CH ₃	-O-	-7-bromo	-O-	270-271
12	-4-cloro	-CH ₃	-O-	-7-cloro	-O-	265
13	-6-metil	-CH ₃	-O-	-9-metil	-O-	223-224
14	-5-etoxi	-C ₂ H ₅	-O-	-8-etoxi	-O-	207-208
15	H	-CH ₃	-S-	H	-S-	253-254

Estos compuestos pueden hacerse reaccionar a continuación para sustituir el hidrógeno de la posición 4 por diversos grupos. Generalmente la sustitución se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con la sal o ácido del grupo R sustituyente en un disolvente inerte, entendiéndose por tal un disolvente que no participa en la reacción y que no reacciona con ninguno de los componentes de la mezcla de reacción. A continuación el derivado sustituido resultante se separa de la mezcla de reacción por filtración y se cristaliza en un disolvente apropiado. Esta reacción es la misma para los compuestos de Fórmula I donde X es azufre como donde es oxígeno e Y es carbonilo. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar esta reacción.

EJEMPLO 16

4,5-Dihidro-1,3-dimetil-4-propargil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-

benzoxazepin-5-ona

Se prepara una suspensión de 1,92 g (0,04 moles) de una dispersión de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral en 100 ml de dioxano y se añaden gota a gota, con agitación, 9,16 g (0,04 moles) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzoxazepin-5-ona disueltos en 300 ml de dioxano.


337127



1 no. La mezcla se agita a 80°C durante 2 horas y después se
 enfría a la temperatura ambiente. Sobre esta solución se añaden
 4,8 g (0,04 moles) de bromuro de propargilo en 25 ml de
 5 dioxano, gota a gota y con agitación hasta que la adición es
 completa y después se agita a la temperatura ambiente duran-
 te 5 horas. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra
 a vacío. El aceite residual se tritura con pentano para dar
 un sólido. El sólido se disuelve en una solución de etanol
 en agua y se cristaliza en la misma el producto para dar
 10 7,2 g (67 %) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-propargil-1H-pirazo-
 zolo- [3,4-b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona con un punto de fusión
 de 127-128°C.

15 Para preparar otros compuestos de Fórmula I sustituidos
 en la posición 4 puede seguirse el procedimiento del
 Ejemplo 16. La reacción de sustitución es básicamente la
 misma para todos los compuestos de Fórmula I si X es oxí-
 geno o azufre e Y es carbonilo. En cada caso se utiliza una
 cantidad equivalente de R-sal o R-ácido y de hidruro sódico.
 En la Tabla III se indica el reactivo utilizado para propor-
 20 cionar el grupo R, el producto resultante y el punto de fu-
 sión de cada uno de los productos. Las notaciones para X y R
 hacen de nuevo referencia a la Fórmula I anterior.

TABLA III

		Producto		
Ej.	Reactivo	X	R	P.f. °C
25 17	bromuro de alilo	-O-	-CH ₂ CH=CH ₂	59-60
18	3-cloropropildimetilamina	-O-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	98-100
19	bromuro de bencilo	-O-	-CH ₂ - 	139-140
30 20	1-bromo-2-butino	=O-	-CH ₂ C≡C-CH ₃	92-93



337 127

TABLA III (continuación)

1

Producto

Ej.	Reactivo	X	R	P.f. °C
5	21 cloroacetamida	-O-	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	256-258
	22 cloroacetato de etilo	-O-	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	156
	23 cloruro de 2-[2-(1-metilpipe ridinil)]-etilo	-O-	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_3$	aceite viscoso
	24 3-cloropropanol	-O-	$-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	143-145
10	25 ácido bromoacético	-O-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	264-265
	26 bromuro de metilo	-O-	$-\text{CH}_3$	135-136
	27 yoduro de metilo	-S-	$-\text{CH}_3$	135-136
	28 bromuro de propargilo	-S-	$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	126-127
	29 cloruro de β-dietilaminoetilo	-S-	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	sal HCl
15			.HCl	205-206
	30 cloruro de bencilo	-S-	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	153-154
	31 cloruro de alilo	-S-	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	126-127

20 El grupo carbonilo en la posición 5 puede reducirse a grupo metileno haciendo reaccionar el compuesto con un agente reductor fuerte. La reducción puede llevarse a cabo antes o después de haber hecho las sustituciones del radical R en la posición 4. Los siguientes ejemplos ilustran el proceso de reducción de compuestos sustituidos y no sustituidos en la posición 4.

25

EJEMPLO 32

4,5-Dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzoxazepina

30

Una mezcla de 10 g (0,25 moles) de hidruro de litio y aluminio en 800 ml de tetrahidrofurano se coloca en un matraz de fondo redondo de tres bocas, provisto de extractor Soxhlet



337 127

1 -y agitador y se introducen en el extractor Soxhlet 38 g
 (0,166 moles) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b]
 [1,4]-benzoxazepin-5-ona. La mezcla de reacción se calienta
 a reflujo durante 16 horas y después se enfría en un baño de
 5 hielo. El hidruro se descompone por adición cuidadosa de 9,4
 ml de agua seguidos de 9,4 ml de solución al 15 % de hidróxi-
 do sódico y de 28,2 ml de agua. Después de agitar la reacción
 durante varias horas, se separan las sales por filtración. El
 filtrado se concentra hasta formar un aceite y se destila pa-
 10 ra dar 28 g de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b]
 [1,4]-benzoxazepina, con un punto de fusión de 162-165°C.

EJEMPLO 33

4,5-Dihidro-1,3-dimetil-4-propargil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-
benzoxazepina

15 Una solución de 13,5 g (0,05 moles) de 4,5-dihidro-1,3-
 dimetil-4-propargil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepin-5-
 ona en 100 ml de tetrahidrofurano seco se añade lentamente
 sobre una mezcla agitada de 2,75 g (0,075 moles) de hidruro
 de litio y aluminio en 200 ml de tetrahidrofurano seco. La
 20 mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas y después se en-
 fría en un baño de hielo. El exceso de hidruro se descompone
 con 2,7 ml de agua seguidos de 2,7 ml de solución al 15 % de
 hidróxido sódico y de 8,1 ml de agua. Después de agitar du-
 rante 3 horas, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado
 25 se concentra dando 6,8 g de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-propar-
 gil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina en forma de acei-
 te viscoso y denso.

Las reacciones de reducción descritas en los Ejemplos
 32 y 33 pueden repetirse para cualquiera de los compuestos de
 30 Fórmula I donde Y es carbonilo independientemente de si la



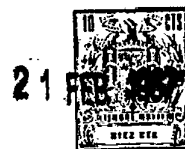
337 127

1 -posición 4 está sustituida o no sustituida o de si X es oxí-
geno o azufre. Si la reducción se realiza en un compuesto de
Fórmula I en el que no está sustituida la posición 4 con un
radical R, el compuesto reducido resultante puede someterse
5 después a una reacción de sustitución para introducir diver-
sos grupos R en la posición 4. Los siguientes ejemplos des-
criben la reacción utilizada para llevar a cabo la sustitución
en posición 4 de los compuestos reducidos de Fórmula I.

EJEMPLO 34

10 4,5-Dihidro-1,3,4-trimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxa-
zepina

Una solución de 21,5 g (0,10 moles) de 4,5-dihidro-1,3-
dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina en 50 ml de
dioxano seco se añade sobre una mezcla agitada de 4,8 g (0,10
15 moles) de hidruro sódico en una dispersión en aceite mineral
al 50 %. La mezcla de reacción se calienta a 70°C en un baño
de aceite durante 2 horas y después se enfría a 20°C con un
baño de hielo. Se añade lentamente una solución de 14,2 g
(0,10 moles) de yoduro de metilo y se calienta la mezcla de
20 reacción a 40°C durante 3 horas. A continuación se concentra
la mezcla de reacción hasta casi sequedad en vacío. Sobre la
mezcla resultante se añaden 150 ml de ácido clorhídrico al
5 % y la mezcla acuosa se extrae con éter. La porción acuo-
sa se enfría y alcaliniza con una solución al 10 % de hidró-
25 xido sódico, formándose una capa oleosa que se extrae en 400
ml de éter. Después de filtrar la solución etérea para sepa-
rar el agente desecador, se concentra el éter hasta dar un
aceite que cristaliza. Recristalizando una vez en una mezcla
de hidrocarburos C₃ a C₇ se obtienen 15,6 g de 4,5-dihidro-
30 1,3,4-trimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina que fun



337 127

1 -de a 70-71°C.

EJEMPLO 35

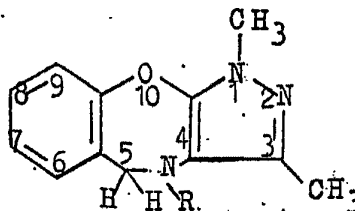
4,5-Dihidro-1,3-dimetil-4-fenilcarbamoil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina

5 Una solución de 4,4 g (0,037 moles) de isocianato de fenilo en 50 ml de éter se añade lentamente sobre una solución de 8 g (0,037 moles) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina en 250 ml de éter. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante

10 12 horas formándose un sólido. Se separa el sólido por filtración y se recristaliza en acetato de etilo para dar 8,1 g de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-fenilcarbamoil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina con un punto de fusión de 207°C.

15 Siguiendo el procedimiento, del Ejemplo 35 pueden realizarse otras diversas sustituciones de grupos R en la posición 4 en compuestos de Fórmula I en los que Y es metileno. La Tabla IV ilustra el material de partida utilizado para proporcionar el grupo R sustituyente, el radical R en posición 4 del producto y el punto de fusión de este último. Esta tabla se refiere a un compuesto de la Fórmula I anterior que

20 posee la fórmula



IV

25

30



337 127

TABLA IV

Ej.	Material de partida	Grupo R	P.f. °C
36	isotiocianato de fenilo	$\text{-C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{S} \end{array} \text{-} \text{C}_6\text{H}_5$	181-182
37	isocianato de etilo	$\text{-C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{O} \end{array} \text{-C}_2\text{H}_5$	156-157
38	isotiocianato de metilo	$\text{-C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{S} \end{array} \text{-CH}_3$	229

EJEMPLO 39

4-p-Clorobenzoil-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b]
[1,4]-benzoxazepina

En 300 ml de éter se disuelven 6,45 g (0,03 moles) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina y 2,4 g (0,03 moles) de piridina. Sobre la solución enfriada con hielo se añade lentamente una solución de 5,25 g (0,03 moles) de cloruro de p-clorobenzoil en 50 ml de éter. La mezcla de reacción se agita durante 8 horas y después se filtra. El filtrado etéreo se lava sucesivamente con agua, solución de ácido clorhídrico al 5 %, agua, solución de carbonato sódico al 5 % y agua. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra hasta dar un sólido. Recristalizando una vez en etanol se obtienen 8,3 g de 4-p-clorobenzoil-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina con un punto de fusión de 178-179°C.

Para realizar otras sustituciones con otros grupos R diversos en la posición 4 de los compuestos de Fórmula I en los que Y es metileno, se sigue el procedimiento del Ejemplo 39.

337 127

21



TABLA V

Ej.	Material de partida	Grupo R en la posición 4	P.f. °C
40	cloroformiato de etilo	$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-OC}_2\text{H}_5$	106-107
41	cloruro de benzóilo	$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-C}_6\text{H}_5$	150
42	cloruro de ciclopropilcarbonilo	$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-C}_3\text{H}_5$	113
43	bromuro de acetilo	$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-CH}_3$	129-130
44	cloruro de cloroacetilo	$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{Cl}$	121-122

EJEMPLO 45

4,5-Dihidro-1,3-dimetil-4-formil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 75 ml de formiato de etilo y 6,45 g (0,03 moles) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b] [1,4]-benzoxazepina. La solución se concentra después hasta dar un aceite que cristaliza al enfriar. Recristalizando una vez en acetato de etilo se obtienen 4,8 g de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-formil-1H-pirazolo [3,4-b] [1,4]-benzoxazepina con un punto de fusión de 108-109°C.

EJEMPLO 46

4-Cloroformil-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina

Se gasifica fosgeno en 800 ml de acetato de etilo y se enfría en un baño de hielo. Se añade una solución de 47 g (0,22 moles) de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina, formándose rápidamente un sólido blanco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 7 horas con introducción de gas fosgeno en la citada mezcla. Se filtra en caliente la mezcla de reacción y el filtrado se lava

337 127

21



1 con 200 ml de agua. La solución en acetato de etilo se seca
 sobre sulfato magnésico, separando por filtración el agente
 desecador. El filtrado se concentra hasta dar un aceite que
 5 cristaliza al dejarlo en reposo. Recristalizando una vez en
 acetato de etilo se obtienen 21 g de 4-cloroformil-4,5-dihí-
 dro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina con
 un punto de fusión de 127-129°C.

EJEMPLO 47

10 4,5-Dihidro-1,3-dimetil-4-(2-propinilcarbamoil)-1H-pirazolo
[3,4-b] [1,4]-benzoxazepina

Una solución de 2,2 g (0,04 moles) de propargilamina di-
 sueltos en 25 ml de acetato de etilo se añade lentamente so-
 bre una solución de 4,56 g (0,02 moles) de 4,5-dihidro-1,3-
 15 dimetil-4-cloroformil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepi-
 na. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas y des-
 pués se concentra a sequedad, lavando el residuo con agua.
 Recristalizando una vez en metanol se obtienen 3,2 g de 4,5-
 dihidro-1,3-dimetil-4-(2-propinilcarbamoil)-1H-pirazolo-[3,4-
 b] [1,4]-benzoxazepina con un punto de fusión de 170-171°C.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47 pueden prepa-
 rarse otros derivados sustituidos de urea y carbamoilazida
 utilizando la R-sal apropiada. Por ejemplo, si se utiliza
 cloruro de azidoformilo, el compuesto resultante es 4,5-dihí-
 25 dro-1,3-dimetil-4-azidoformil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzo-
 xazepina con un punto de fusión de 76-78°C. Si la R-sal es
 cloruro de carbamoilo, el compuesto resultante es 4,5-dihí-
 dro-1,3-dimetil-4-carbamoil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzo-
 xazepina con un punto de fusión de 253-255°C.

30



337 127

EJEMPLO 48

4,5-Dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzotiazepina

Una mezcla de 2,85 g (0,075 moles) de hidruro de litio y aluminio y 400 ml de tetrahidrofurano seco se coloca en un matraz de fondo redondo de tres bocas, provisto de extractor Soxhlet y agitador. Se coloca en el Soxhlet la lactama, 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzotiazepin-5-ona, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo y el hidruro se descompone por adición sucesiva de 2,7 ml de agua, 2,7 ml de solución al 15 % de hidróxido sódico y 8,1 ml de agua. Se agita la mezcla durante 2 horas más, se filtra y el filtrado se concentra para dar un aceite viscoso amarillo. El aceite crudo se convierte en la sal de hidrocioruro por el procedimiento habitual. Recristalizando una vez en etanol se obtienen 7,2 g de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzotiazepina con un punto de fusión de 212-215°C.

En el Ejemplo 48 se describe el procedimiento para reducir los compuestos de Fórmula I en los que X es azufre e Y es carbonilo al correspondiente compuesto en el que Y es metileno. Como se ha indicado anteriormente, los procedimientos descritos en los anteriores ejemplos pueden ser utilizados para reducir los compuestos de Fórmula I sustituidos con un grupo R en la posición 4 y no sustituidos, tanto si X es oxígeno como si es azufre. Análogamente, los métodos para introducir los diversos grupos R en la posición 4 de los compuestos reducidos 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzotiazepina son semejantes a los métodos descritos

337 127



1 para los correspondientes compuestos de benzoxazepina.

EJEMPLO 49

10,10-Dióxido de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b]
[1,4]-benzotiazepin-5-ona

5 Durante 1 hora se calienta en baño de vapor una solu-
ción de 75 ml de ácido acético glacial, 18 ml de peróxido de
hidrógeno al 30 % y 7,35 g (0,03 moles) de 4,5-dihidro-1,3-
dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona y se de-
ja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. La
10 mezcla de reacción se vierte sobre 400 ml de agua, formándo-
se con éllo un sólido que se separa por filtración. Crista-
lizando una vez en solución de etanol en agua se obtienen
5,5 g de 10,10-dióxido de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazo-
lo-[3,4-b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona con un punto de fusión
15 de 269°C.

Los nuevos compuestos de Fórmula II son útiles porque
son compuestos intermedios necesarios para la preparación de
los compuestos de Fórmula I. Los nuevos compuestos de Fórmula
I presentan actividad farmacológica porque son particularmen-
20 te útiles como agentes anti-inflamatorios y anti-piréticos.
Quando se realizan los Ensayos del Edema de la Pata Inducido
por la Carragenina en Ratas y los Ensayos de Anti-piresis
Inducida por la Levadura, estos compuestos presentan inhibi-
ción del edema y efectos antipiréticos marcados. La siguien-
25 te Tabla ilustra la actividad farmacológica de algunos de los
compuestos de Fórmula I, donde R₁, X, Y, y R son los defini-
dos con anterioridad.

30



337 127

TABLA

1
5
10
15
20
30

Definición de los radicales	Ensayo del edema de la pata inducido por la carragenina en ratas		Ensayo de antipiresis inducida por la levadura en ratas	
	<u>Dosis oral</u>	<u>% de inhibición</u>	<u>Dosis oral</u>	<u>% de reducción</u>
R ₁ y R = H	25	9	25	0
X = -O-	50	23	50	43
Y = -C=O	100	45	100	33
	DE ₂₅ = 55 mg/kg [±]		DE ₅₀ = 50 mg/kg [±]	
R ₁ = H	2,5	13	40	28
R = -CH ₂ C≡CH	10	23	50	73
X = -O-	25	31	80	76
Y = -C=O	DE ₂₅ = 14. mg/kg [±]		DE ₅₀ = 46 mg/kg [±]	
R ₁ y R = H	10	neg.	5	5
X = -O-	25	17	10	27
Y = -CH ₂	50	52	25	70
	DE ₂₅ = 31 mg/kg [±]		40	71
R ₁ = 9-CH ₃	25	7		
R = -CH ₂ C≡CH	50	5		
X = -O-	100	34		
Y = -C=O	DE ₂₅ = 84 mg/kg [±]			
R ₁ = 7-Cl	25	10		
R = -CH ₂ CH ₂ N ⁺ CH ₃	50	19		
X = -O-	100	17		
Y = -C=O	DE ₂₅ = 160 mg/kg [±]			



337 127

TABLA (continuación)

1

Definición de los radicales	Ensayo del edema de la pata inducido por la carragenina en ratas		Ensayo de antipiresis inducida por la levadura en ratas	
	Dosis oral	% de inhibición	Dosis oral	% de reducción
R ₁ = H	25	16		
R = -CH ₂ CH=CH ₂	50	19		
X = -S-	100	31		
Y = -C ⁰	DE ₂₅ = 64 mg/kg [#]			

5

10

*DE₂₅ indica la dosis eficaz a la cual el 25 % de los animales muestran efectos curativos.

*DE₅₀ indica la dosis eficaz a la cual el 50 % de los animales muestran efectos curativos.

15

La dosis letal de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzoxazepin-5-ona es de 1025 mg/kg de peso del organismo animal, representando esta cifra la dosis a la que el 50 % de los animales mueren. La dosis de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-propargil-1H-pirazolo-[3,4-b][1,4]-benzoxazepin-5-ona a la que mueren el 50 % de los animales es de 570 mg/kg de peso del organismo animal. La relación entre la dosis eficaz y la dosis letal indica que estos dos compuestos tienen un margen de seguridad en la dosis administrada. Los otros compuestos de esta serie dan resultados farmacológicos similares.

20

25

Aunque esta nueva serie de compuestos puede ser preparada y administrada en forma de base libre, algunos de los compuestos de esta invención pueden prepararse en forma de sales de adición con ácidos, no tóxicas, de los mismos. Por ejemplo, los compuestos donde Y es metileno y R es cualquier grupo que contenga un resto distinto de un grupo carbonilo en

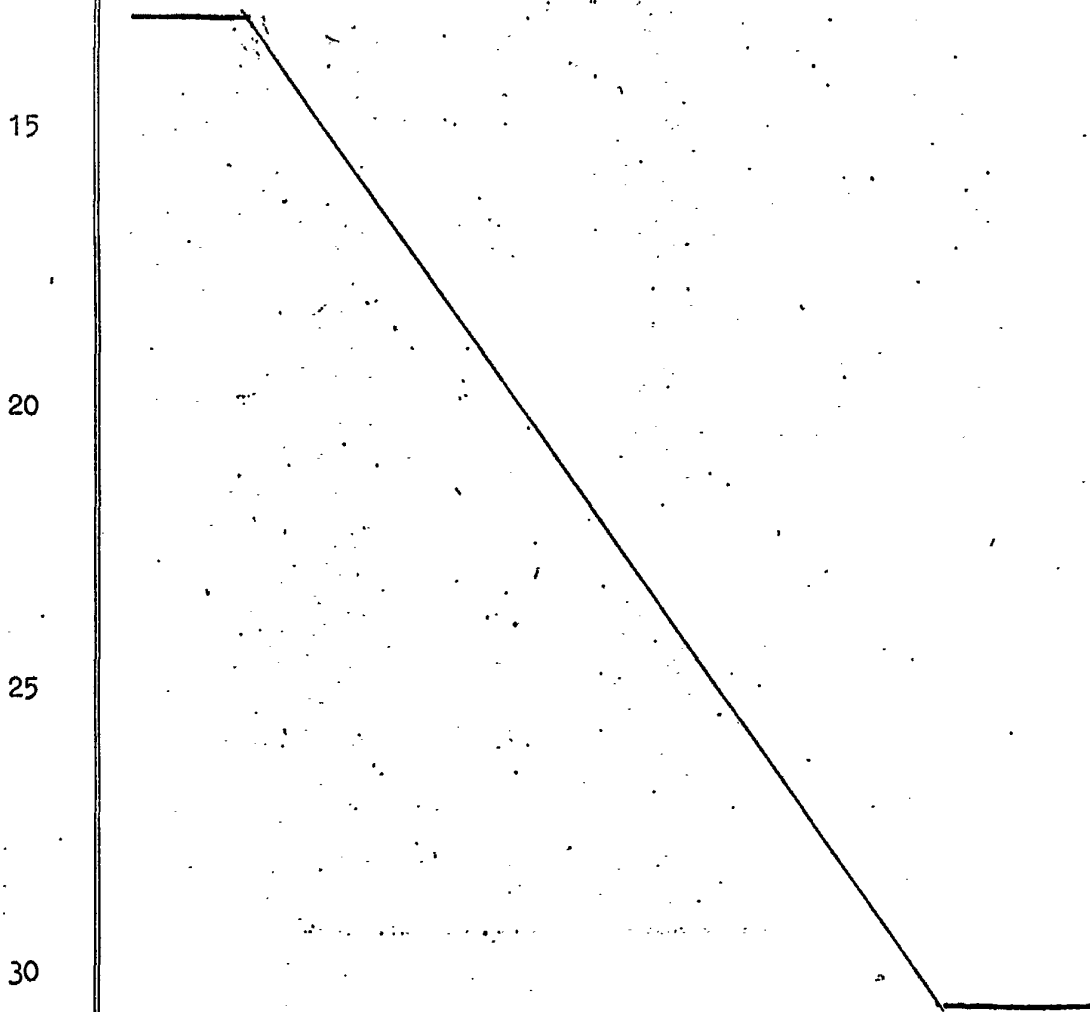
30

337 127



1 el carbono en posición α , forman fácilmente sales de adición
con ácidos, tales como hidrocioruro, sulfato, fumarato, oxala-
to y fosfato. Estas sales no tóxicas de adición con ácidos
son, naturalmente, farmacológicamente aceptables por el ani-
5 mal huésped y pueden ser administrados en esta forma. Las sa-
les tóxicas de estos compuestos también son útiles porque pue-
den ser utilizadas como productos intermedios en la prepara-
ción de las sales no tóxicas de estos compuestos o de la base
libre.

10 En resumen la patente de invención que se solicita, re-
caerá sobre las siguientes:



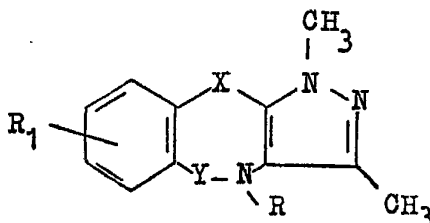


1

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzoxazepinas y pirazolo-[3,4-b] [1,4]-benzotiazepinas representadas por la fórmula:

5



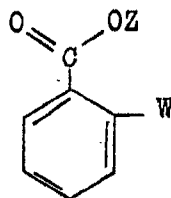
10

donde X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre y sulfonilo; Y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por carbonilo y metileno; R₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxilo inferior; y R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior lineal, ramificado y cíclico, saturado y no saturado, formilo y formilo sustituido, carbamoilo y carbamoilo sustituido, bencilo, benzilo, dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior),alcanol, acetilo y acetilo sustituido, tiocarbamoilo y tiocarbamoilo sustituido, β-(2-N-alquil(inferior)piperidino)alquilo(inferior) y carboalcoxi(inferior)alquilo(inferior), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol con un compuesto de fórmula:

15

20

25



30

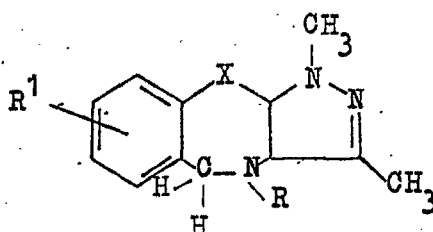
donde Z es alquilo inferior y W es un miembro seleccionado

337 127 28 D



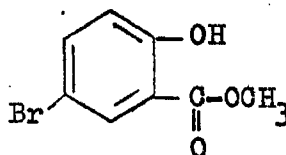
i entre el grupo formado por hidróxilo y mercapto, en un disolvente inerte, reducir el producto de esta reacción calentando y recuperar el producto final de la mezcla resultante.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el producto recuperado se reduce interiormente con un agente reductor para formar compuestos de fórmula:



15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol y salicilato de metilo para formar 5-(2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor para formar el compuesto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol y



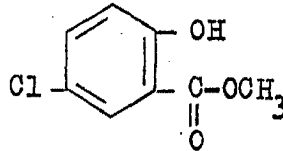
30 para formar 5-(4-bromo-2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor para formar el compuesto 7-bromo-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el

337 127 28 DI



1 que las sustancias reaccionantes son 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol y



para formar 5-(4-cloro-2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor para formar el compuesto 7-cloro-4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol y



para formar 5-(6-metil-2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor para formar el compuesto 4,5-dihidro-1,3,9-trimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol y 2-mercaptobenzoato de metilo para formar 5-(2-carbometoxifenilmercapto)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor para formar 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona.

25 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el

30

337 127 28



1 que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-
1,3-dimetil-4-nitropirazol y salicilato de metilo para for-
mar 5-(2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que
después se reduce bajo la acción del calor para formar 4,5-
5 dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-
5-ona y en el que se hace reaccionar este compuesto con bro-
muro de propargilo en un disolvente inerte para dar el pro-
ducto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-propargil-1H-pirazolo-[3,4b]
[1,4]-benzoxazepin-5-ona.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el
que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-
1,3-dimetil-4-nitropirazol y salicilato de metilo para for-
mar 5-(2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que
después se reduce bajo la acción del calor para formar 4,5-
15 dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-5-
ona y en el que se hace reaccionar este compuesto con 3-clo-
ropropildimetilamina en un disolvente inerte para dar el pro-
ducto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-dimetilamino-propil-1H-pira-
zolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepin-5-ona.

20 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el
que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-
1,3-dimetil-4-nitropirazol y 2-mercaptobenzoato de metilo
para formar 5-(2-carbometoxifenilmercapto)-1,3-dimetil-4-ni-
tropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor
25 para formar 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]
-benzotiazepin-5-ona y en el que se hace reaccionar este
compuesto con yoduro de metilo en un disolvente inerte para
dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-metil-1H-pirazolo-
[3,4b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona.

30 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el



1 que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-
1,3-dimetil-4-nitropirazol y 2-mercaptobenzoato de metilo
para formar 5-(2-carbometoxifenilmercapto)-1,3-dimetil-4-
nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del ca-
5 ?/ lor para formar 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b]
[1,4]-benzotiazepin-5-ona y en el que se hace reaccionar
este compuesto con bromuro de propargilo en un disolvente
inerte para dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-pro-
pargil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona.

10 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, en
el que el compuesto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-
[3,4b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona se hace reaccionar con peró-
xido de hidrógeno calentando en un disolvente inerte para
dar el producto 10,10-dióxido de 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-
15 pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona.

20 13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en
el que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-
1,3-dimetil-4-nitropirazol y salicilato de metilo para for-
mar 5-(2-carbometoxifenoxi)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que
después se hace reaccionar bajo la acción del calor para
formar 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-ben-
zoxazepin-5-ona y en el que se hace reaccionar este compues-
to con un agente reductor para dar el producto 4,5-dihidro-
25 1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina.

30 14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en
el que el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,
4b] [1,4]-benzoxazepina se hace reaccionar con bromuro de
propargilo en un disolvente inerte para dar el producto 4,5-
dihidro-1,3-dimetil-4-propargil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-ben-
zoxazepina.



337 127

1

15. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina se hace reaccionar con bromuro de metilo en un disolvente inerte para dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-metil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina.

5

16. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina se hace reaccionar con isocianato de etilo en un disolvente inerte para dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-etilcarbamoil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina.

10

15

17. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina se hace reaccionar con isocianato de metilo para dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-metilcarbamoil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina.

20

18. Un procedimiento según la Reivindicación 13, en el que el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina se hace reaccionar con cloruro de benzoilo en un disolvente inerte para dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-4-benzoil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzoxazepina.

25

19. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las sustancias reaccionantes específicas son 5-cloro-1,3-dimetil-4-nitropirazol y 2-mercaptobenzoato de metilo para formar 5-(2-carbometoxifenilmercapto)-1,3-dimetil-4-nitropirazol, que después se reduce bajo la acción del calor para formar 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4b] [1,4]-benzotiazepin-5-ona y en el que se hace reaccionar

30

337-127

28 D



1 este compuesto con un agente reductor en un disolvente inerte para dar el producto 4,5-dihidro-1,3-dimetil-1H-pirazolo- [3,4b] [1,4]-benzotiazepina.

5 20. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE PIRAZOLO [3,4-b] [1,4]-BENZOXAZEPINAS Y PIRAZOLO- [3,4-b] [1,4]- BENZOTIAZEPI-NAS"

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 febrero 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30