

P - 40.682

37912/67 AJA

363112

Memoria descriptiva



S. CO. N. 1972
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en 12 Derby Road, Loughborough,
Leicestershire, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIPIRONAS"
(Clase Internacional C07d)

15.6.70

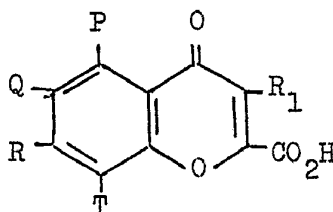


La presente invención se refiere a nuevos compuestos, su preparación y uso.

De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de las nuevas benzodipironas de la fórmula:

5

FORMULA I



10

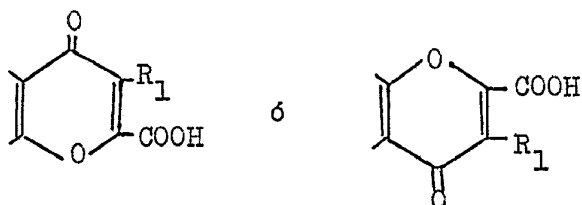
y derivados funcionales de los mismos, en los cuales un par adyacente de P, Q, R y T forman, juntos, la cadena $-CO-CR_1=C(COOH)-O-$ que puede estar unida al anillo de benceno en cualquiera de los dos sentidos; los otros dos de P, Q, R y T son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno o un sustituyente distinto del hidrógeno; y ambos R_1 pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, alcohol que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, arilo; o grupos alcoholo sustituidos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos alcoxi sustituidos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, o grupos arilo sustituidos.

15

20

Se tendrá presente que la cadena $-CO-CR_1=C(COOH)-O-$ puede estar unida al anillo de benceno en cualquiera de los dos sentidos para formar los anillos

25



30



debiendo entenderse que cualquier referencia a una cadena o anillo en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas denota la unión en ambos sentidos.

5 Los compuestos de la invención incluyen aquéllos en los que aquellos sustituyentes de P, Q, R y T que no forman el anillo de pirona pueden ser iguales o diferentes y pueden ser, por ejemplo, hidrógeno; grupos alcohol que contienen de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej. grupos metilo, etilo, butilo, pentilo, y hexilo); grupos alcohol sustituidos [p.ej. grupos alcohol que llevan grupos sustituyentes 10 halógeno; hidroxilo; alcoxi (p.ej. metoxi, etoxi, propoxi o pentoxi); acetoxi; carboxi; amino; alcoholamino (p.ej. etilamino, butilamino o pentilamino); dialcoholamino (p.ej. dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, dipentilamino); hidroxilamino; o hidrazino] derivados de los grupos alcohol anteriores; grupos alcohol insaturados (p.ej. grupos alqueno 15 o alquino tales como grupos alilo y propargilo) derivados de los grupos alcohol anteriores; grupos aralcoholo (p.ej. grupos bencilo y fenilo) en los que los grupos alcohol contienen de 1 a 10 átomos de carbono; grupos aralcoholo sustituidos (p.ej. grupos haloaralcoholo y alcoholaralcoholo); grupos arilo mono- y polibencenoides (p.ej. 20 grupos fenilo y naftilo); grupos arilo sustituidos (p.ej. grupos alcarilo, haloarilo, nitroarilo, carboxiarilo e hidroxiarilo); grupos heterocíclicos (p.ej. grupos piridilo, furilo o pirrolilo); grupos heterocíclicos sustituidos; grupos cicloalcoholo que contienen de 4 a 6 átomos de carbono (p.ej. grupos ciclopentilo o ciclohexilo); grupos cicloalcoholo sustituidos que llevan sustituyentes hidroxilo, alcoxi 25 o carboxi (p.ej. grupos hidroxicicloalcoholo o car-

30



boxicicloalcohilo); grupos nitrilo; grupos iminoéter; grupos amidina; grupos nitro, grupos nitroso; grupos carboniloxi; grupos hidroxil; grupos alcoxi que contienen de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej. grupos metoxi, etoxi o propoxi);

5 grupos alcoxi sustituidos (p.ej. grupos hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, carboxialcoxi, haloalcoxi, aminoalcoxi, alcohol aminoalcoxi, o dialcoholaminoalcoxi); grupos alcoxi insaturados (esto es, grupos alquenciloxi o alquiniloxi); grupos aralcoholoxi (p.ej. un grupo benciloxi); grupos ariloxi

10 (p.ej. grupos feniloxi o naftiloxi); grupos ariloxi sustituidos; grupos heterociloxi (p.ej. el grupo piridiloxi); grupos cicloalcoholoxi (p.ej. grupos ciclohexiloxi o ciclopentiloxi); grupos epoxialcoxi; grupos amino; grupos alcoholamino (p.ej. grupos etilamino y propilamino); grupos dialcoholamino (p.ej. grupos dimetilamino y dietilamino; grupos cicloalcoholamino; grupos arilamino (p.ej. grupos fenilamino y naftilamino); grupos diarilamino (p.ej. un grupo difenilamino); grupos haloalcoholamino; grupos alquencilamino; grupos aminoalcoholamino; grupos amino-óxido; grupos hidroxilamino; grupos azo; grupos hidrazino; grupos hidrazido;

20 grupos amino heterocíclicos; grupos imido; grupos urea; grupos tiourea; grupos guanidina; grupos tiol; grupos alcohol-tiol; grupos alcohol-tiol sustituidos; grupos aril-tiol; grupos aril-tiol sustituidos; grupos ácido sulfónico (con

25 inclusión de sales, ésteres o amidas de los mismos); y átomos de halógeno (p.ej. átomos de cloro, bromo, o yodo); grupos acilo derivados de los grupos alcohol o alcohol sustituido anteriores; y grupos aldehido o derivados funcionales de los mismos tales como grupos oxima o grupos hidrazona.

30



Uno o más de P, Q, R y T puede ser un grupo OY en el que Y es un grupo alcoholo o aralcoholo en el que uno o más de los grupos CH_2 ha sido reemplazado por oxígeno, azufre o un grupo carbonilo, los cuales grupos alcoholo o aralcoholo pueden llevar uno o más grupos sustituyentes hidroxilo o carboxilo; un anillo heterocíclico que contiene átomos de carbono y oxígeno, el cual anillo puede llevar uno o más grupos sustituyentes hidroxiloxilo o alcoholo; o un grupo alcoholo que lleva uno o más grupos sustituyentes heterocíclicos, los cuales grupos heterocíclicos pueden llevar uno o más grupos sustituyentes hidroxilo o alcoholo.

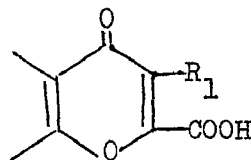
Además de los valores anteriores, en los que P+Q ó R+T forman la cadena $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$ deseada, el otro par adyacente de grupos (junto con los átomos de carbono adyacentes en el anillo de benceno), pueden formar juntos otro anillo carbocíclico (p.ej. benceno) o heterocíclico (p.ej. piridina) condensado. Así, los grupos pueden formar las cadenas, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{NR}^5(\text{CH})_2-\text{O}-$ ó $-\text{NR}^4(\text{CH})_2-\text{NR}^4-$ (donde R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno o un grupo alcoholo o alcoxi, o bien R^4 y R^5 forman, juntos, un grupo =O). Estos sustituyentes cíclicos pueden estar unidos al núcleo de cromona en cualquiera de los dos sentidos.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquéllos en los que aquellos sustituyentes de P, Q, R y T que no forman la cadena $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$ son hidrógeno o halógeno o grupos hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, nitro, alcoholo, alquenilo, alquinilo, aralcoholo, arilo,



ferior o arilo, o bien un par adyacente de P', Q', R' y T' que no forman la cadena -CO-CH=C(COOH)-O- pueden formar una cadena -OCH₂CH₂-, ó -O-CO-CH=C(CH₃)- unida al núcleo de cro mona en cualquiera de los dos sentidos.

5 Se tendrá presente que ciertos de los valores an teriores de los grupos P, Q, R, T, P', Q', R' y T' incluyen grupos que podrían verse perjudicialmente afectados por los reactivos y/o por las condiciones de reacción utilizadas pa ra introducir otros grupos o los anillos



15 deseados en la molécula. En tales casos, el grupo o punto afectado puede bloquearse o protegerse, por ejemplo median te alcoholación o bencilación; o bien bloqueando el punto reactivo con un grupo separable tal como un grupo ciano o nitro que pueda separarse al final de una etapa preparativa para permitir la introducción del grupo deseado o del átomo de hidrógeno deseado en una etapa última.

20 Ambos R₁ pueden ser iguales o diferentes y tienen los valores arriba especificados, particularmente hidróge no; alcoholo inferior, tal como un grupo metilo, etilo, pro pilo, o pentilo; un grupo alcoxi inferior derivado de tales grupos alcoholo; o un grupo arilo tal como un grupo fenilo. Usualmente se prefiere que ambos grupos R₁ sean iguales y, más aún, que ambos sean hidrógeno.

30 Los derivados funcionales del compuestos de acuer



18 00

do con la invención incluyen sales, principalmente sales so
lubles en agua, ésteres y amidas de una o más de las funcione
nes ácido carboxílico presentes, y ésteres de cualesquiera
funciones hidroxílicas presentes.

5 Las sales de los compuestos que pueden mencionar
se son sales con cationes fisiológicamente aceptables, por
ejemplo, sales amónicas, sales de metales, tales como sales
de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio, potasio y li-
tio) y sales de metales alcalino-térreos (p.ej. sales de
10 magnesio y de calcio); y sales con bases orgánicas, p.ej.
sales de aminas tales como sales de piperidina, trietanolamina
y dietilaminoetilamina.

Los ésteres que pueden mencionarse incluyen al-
cohil-ésteres simples derivados de alcoholes que contienen
15 hasta 10 átomos de carbono y ésteres derivados de dialcohol
aminoalcanoles, tales como un éster de dietilaminoetilo. Las
amidas que pueden mencionarse incluyen amidas simples deri-
vadas del amoníaco o de aminas primarias o secundarias ali-
fáticas o aromáticas, tales como mono- o di-alcohol-aminas
20 inferiores o aminine; y amidas más complejas derivadas de
alcohol-aminoácidos inferiores, tales como la glicina.

Así, se pueden preparar sales por el uso de condi-
ciones alcalinas durante la recuperación y purificación del
compuesto. Alternativamente, se puede obtener el ácido li-
25 bre y convertirse a continuación en una sal deseada por neu-
tralización con una base apropiada, p.ej., una amina orgáni-
ca, o un álcali tal como un hidróxido, carbonato o bicarbo-
nato de un metal alcalino o un metal alcalino-térreo, prefe-
riblemente una base o álcali moderadamente fuerte tal como
30 carbonato o bicarbonato sódico. Cuando el compuesto se recu

10 JUN 1970



5 pera en la forma de una sal, esta sal se puede convertir en una sal más deseable, por ejemplo por un procedimiento de metátesis. Los ésteres se pueden obtener como resultado de la utilización de materiales de partida apropiados, por ejemplo por la reacción de un oxalato de dialcoholo con un acilbenceno de la fórmula V como se describe más adelante en esta memoria; o pueden formarse por la reacción de un alcohol, sulfato de alcoholo o halo-compuesto apropiado con los grupos carboxilo libres existentes en el compuesto. Alternativamente, se pueden emplear técnicas de transesterificación para intercambiar un grupo éster por otro. Las amidas se pueden obtener fácilmente, por ejemplo, por deshidratación de la sal amónica o por reacción de un éster o haluro de acilo con un amino-compuesto apropiado tal como hidróxido amónico o una amina primaria o secundaria, o un aminoácido.

10
15
20
25
30 Se ha demostrado que los nuevos compuestos de la invención inhiben la liberación y/o la acción de productos tóxicos que se originan por la combinación de ciertos tipos de anticuerpo y el antígeno específico, p.ej. la combinación de anticuerpo reagínico con el antígeno específico. En el hombre, se ha encontrado que tanto los cambios subjetivos como los objetivos que resultan de la inhalación de antígeno específico por pacientes sensibilizados son notablemente inhibidos por la administración previa de los nuevos compuestos. Así, los nuevos compuestos tienen gran valor en el tratamiento del asma alérgico "extrínseco". Se ha encontrado también que los nuevos compuestos tienen valor en el tratamiento del denominado asma "intrínseco" (en el que no se puede demostrar sensibilidad alguna a un antígeno extrínseco).



Los nuevos compuestos pueden ser valiosos también en el tratamiento de otras condiciones en las cuales son responsables de la enfermedad reacciones de antígeno, por ejemplo, la fiebre del heno, la urticaria y las enfermedades de autoinmunización.

Los compuestos se pueden administrar en la forma de una composición farmacéutica que comprende una benzodipirona de la fórmula general I, o un derivado de la misma farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en la forma de una sal, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se proporciona también un procedimiento para la fabricación de una tal composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la invención con un vehículo o diluyente.

La naturaleza de la composición y del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable dependerán, por supuesto, del modo de administración deseado, que puede ser, por ejemplo, por vía oral; por inhalación; por vía parenteral; o por aplicación tópica.

Las composiciones pueden formularse de la manera convencional con los ingredientes de costumbre. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar en forma de soluciones o suspensiones acuosas, en forma de polvos, o en forma de tabletas, cremas, lociones o jarabes.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación especial cuando son inhalados por el usuario, principalmente en el tratamiento del asma alérgico. Para tal uso, los compuestos de la invención, preferiblemente en forma de una sal tal como la sal sódica, se disuelven o suspenden en agua y pueden aplicarse por medio de un nebulizador conven



5 cional. No obstante, la administración de medicamentos por
medio de un recipiente de distribución a presión, esto es,
un distribuidor aerosol, es una alternativa a la administra
ción con nebulizador. Para la administración por medio de
un distribuidor aerosol, el medicamento se disuelve o sus-
pende en el medio propelente líquido. Cuando el medicamento
no es soluble en el propelente, puede ser necesario añadir
un agente tensoactivo a la composición a fin de suspender
el medicamento en el medio propelente, y tales agentes ten-
soactivos pueden ser cualesquiera de los utilizados común-
mente para este propósito, tales como agentes tenso-activos
no-iónicos. Sin embargo, se prefiere utilizar los agentes
tenso-activos aniónicos de sulfosuccinato de dialcoholo o
sulfonato de alcohol-benceno. El uso de tales agentes ten-
so-activos y las ventajas que se derivan del mismo se des-
criben con mayor detalle en la Memoria Descriptiva de la Pa-
tente Británica Núm. 1.063.512.

10
15
20 Las composiciones de la invención se pueden admi-
nistrar también en forma de polvos por medio de un disposi-
tivo insuflador, tal como el descrito en la Memoria Descrip-
tiva de la Patente Francesa 1.471.722. Con objeto de mejo-
rar las propiedades del polvo, puede ser conveniente modifi-
car las características superficiales de las partículas de
polvo, por ejemplo por recubrimiento de las mismas con un
material farmacéuticamente aceptable tal como estearato só-
dico. Por otra parte, los polvos de tamaño de partícula fi-
na pueden mezclarse con un material diluyente de grano más
grueso, tal como lactosa.

25
30 Si bien la inhalación del medicamento se ha des-
crito arriba con referencia particular a la administración



oral, se tendrá en cuenta que puede ser deseable administrar el medicamento por la vía nasal. Por tanto, el término inhalación se utiliza en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas para denotar, en los casos en que el contexto lo permite, tanto la administración por vía oral como por vía nasal.

La composición de la invención se puede administrar también en forma de tabletas, jarabes, etcétera, o por inyección intradérmica o intravenosa de la manera convencional.

Además de la administración interna, los compuestos de la invención encuentran uso en composiciones para aplicación tópica, p.ej. como cremas, lociones o pastas para uso en tratamientos dermatológicos.

Además del compuesto de la invención y de los ingredientes requeridos para presentar el compuesto en una forma adecuada para el modo de administración seleccionado, se ha encontrado que pueden estar presentes otros ingredientes activos en la composición de la invención. Así, en composiciones para administración por inhalación, se ha encontrado que es beneficioso incluir un broncodilatador. Se puede utilizar cualquier broncodilatador, dentro de límites razonables. Los broncodilatadores adecuados incluyen isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetarina y derivados de los mismos, particularmente las sales de los mismos. Se prefiere el uso de sulfato de isoprenalina. La cantidad de broncodilatador utilizada puede variar dentro de amplios límites, dependiendo, entre otros factores, de la naturaleza y actividad del broncodilatador y del compuesto de la invención utilizado. Sin embargo, se prefiere el uso de una pro



porción minoritaria del broncodilatador (es decir, menor del 50% en peso). Se ha encontrado que es satisfactorio el uso de 0,1 a 10% en peso del broncodilatador, basado en el peso del compuesto de la invención.

5 Así pues, los compuestos se pueden administrar en forma de una composición que comprende un compuesto de la fórmula I o un derivado de la misma en mezcla con un bronco dilatador, estando presente este último preferiblemente en una proporción menor del 50%, especialmente de 0,1 a 10% en peso, referido al primero.

10 Como se ha indicado arriba, los compuestos de la invención se pueden utilizar para inhibir los efectos de las reacciones anticuerpo-antígeno, y son de empleo especial en el tratamiento profiláctico de las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias. En tales tratamientos, el compuesto o la composición de la invención se administran por el método seleccionado al punto de la reacción anticuerpo-antígeno en la cantidad terapéuticamente efectiva. El tratamiento puede ser tal que requiera dosis repetidas del medicamento a intervalos regulares. La cantidad y frecuencia de la administración del medicamento dependerán de muchos factores, por lo que no puede darse un nivel o régimen de dosificación concreto con carácter general. No obstante, se ha encontrado como orientación que, cuando los compuestos se administran por inhalación a un paciente que padece asma alérgico agudo, se consiguen resultados terapéuticamente útiles cuando los compuestos se administran a un nivel de dosificación comprendido entre 0,1 y 50 mg. Cuando los compuestos se administran por la vía oral, pueden darse dosis mayores.



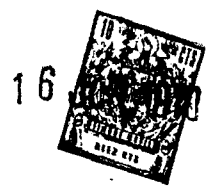
Así pues, los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para inhibir los efectos de una reacción anticuerpo-antígeno que comprende la aplicación previa al área conocida o esperada del mecanismo de la reacción anticuerpo-antígeno de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o derivado de la fórmula I.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por ciclación de un compuesto de la fórmula II,



15 donde A_1 y A_2 forman, juntos, la cadena $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{C}(\text{COOH})\text{O}-$, o representan el par de grupos $-\text{OM}$ y $-\text{COCHR}_1\text{COCOR}^{\text{II}}$ donde R^{II} es un grupo $-\text{OH}$ ó un grupo convertible en el mismo y M es un catión de un metal alcalino o un grupo alcoholato; un par adyacente de los grupos B_1 , B_2 , B_3 y B_4 son los grupos A_1 y A_2 ; los dos pares de grupos A_1 y A_2 pueden tener valores iguales o diferentes excepto que ambos pares de grupos no pueden formar cadenas $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{C}(\text{COOH})\text{O}-$; y los otros dos de los grupos B_1 , B_2 , B_3 y B_4 son hidrógeno o sustituyentes distintos del hidrógeno.

25 Los compuestos de la fórmula II se pueden ciclar fácilmente, por ejemplo por calentamiento directo, o en presencia de un disolvente reactivo tal como etanol, glicerina o dioxano, preferiblemente en presencia de un catalizador de ciclación, idealmente un catalizador de ciclación ácido tal como un ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido



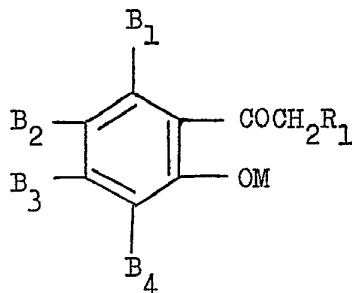
clorhídrico, ácido acético o mezclas de los mismos. Cuando se utiliza un compuesto en el que M es un grupo alcohol, se pueden efectuar simultáneamente la ciclación y la desalcoholación por el uso de ácido yodhídrico o bromhídrico como catalizador de ciclación.

La ciclación puede efectuarse a una temperatura comprendida entre la ambiente y aproximadamente 100°C, por ejemplo calentando la mezcla de reacción en un baño de vapor y, cuando la naturaleza del medio de reacción lo permite, a reflujo a la presión atmosférica.

Como se ha indicado anteriormente, el grupo R'' en el compuesto de la fórmula II es un grupo OH, o un grupo que es convertible en un grupo OH. Tal conversión puede haberse producido ya en la ciclación del compuesto o puede haber tenido lugar antes de la ciclación. Sin embargo, cuando no es éste el caso, tal conversión se puede conseguir fácilmente utilizando métodos convencionales.

Alternativamente, el grupo R'' se puede convertir en un derivado más deseable, por ejemplo un grupo alcoxi, y tal conversión ulterior queda también dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar, a su vez, por varios métodos. Por ejemplo, un acilbenzeno de la fórmula:





(donde R_1 tiene los valores arriba indicados y M es hidrógeno, un catión de un metal alcalino o un grupo alcoholo, tal como un grupo alcoholo inferior, p.ej. un grupo metilo, etilo, propilo o pentilo), puede condensarse con un compuesto de la fórmula $R_3CZ-CZR_4$ donde R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes, siendo uno de ellos un grupo reactivo con un hidrógeno en el grupo $-CO-CH_2R_1$ del acilbenceno, siendo el otro un grupo R'' , y cada uno de los grupos Z es un oxígeno-carbonilo o uno de ellos es un grupo $(Hal)_2$ en el que Hal es halógeno y el otro es un oxígeno-carbonilo. Los grupos adecuados que reaccionan con un grupo $-CO-CH_2R_1$ incluyen grupos alcoxilo, amino, alcohol-amino, amino sustituido o alcohol-amino sustituido. Se tendrá presente que estos grupos incluyen grupos que son convertibles también en grupos OH. Cuando R_3 y/o R_4 son grupos amino sustituidos, el átomo de nitrógeno puede llevar uno o dos grupos E donde E es hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, arilo sustituido o no-sustituido, alcarilo o haloarilo. En el caso en que el nitrógeno lleva solamente un grupo E, el sustituyente puede estar unido al nitrógeno a través de un átomo de azufre o de un grupo $-SO-$ ó $-SO_2-$. Ejemplos de compuestos adecuados para el uso presente incluyen los de las fórmulas generales $R^5OOC-COOR^5$ (donde cada uno de los sustituyentes R^5 es un grupo alcoholo, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo; un grupo alcarilo tal como un grupo bencilo; o un grupo alquenilo tal como un grupo alilo), y $R_5O-C(Hal)_2-COOR_5$ (donde Hal es halógeno, preferiblemente cloro o bromo). Los compuestos preferidos de la fórmula $R_4CZ-CZR_3$ incluyen, por ahora, oxalato de dietilo, etoxidicloroacetato de etilo, etil oxalil amida, etil oxalilanili



da y etil oxalil-p-tolueno-sulfonamida.

La condensación del acilbenceno V con el compues
to de la fórmula $R_3CZ-CZR_4$ puede llevarse a cabo simplemen
te mezclando los reactivos y calentándolos, si se desea, a
5 una temperatura comprendida entre 25 y 150°C, preferiblemen
te de aproximadamente 70 a 80°C. En el caso de los ésteres
de oxalato, la reacción se efectúa deseablemente en presen
cia de un agente de condensación. Los agentes adecuados in
cluyen, por ejemplo, alcóxidos metálicos, tales como etóxi
10 do de sodio, hidruro sódico, sodamida o sodio metálico. El
agente de condensación se puede formar in situ, por ejemplo
mediante el uso de etanol como medio de reacción y la adi
ción de sodio metálico. En algunos casos, la sal de metal
alcalino del compuesto de la fórmula V (es decir, cuando M
15 es metal alcalino) puede actuar como parte del agente de
condensación requerido. Cuando se utiliza un dihalo-acetato
sustituído, se prefiere llevar a cabo la reacción en presen
cia de un catalizador metálico finamente dividido, tal como
un metal del grupo del platino finamente dividido.

20 Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo
en un medio inerte disolvente o diluyente, tal como éter
dietílico, dioxano, etanol, benceno, tolueno, tetrahidrofu
rano, o mezclas de los mismos.

Los reactivos se emplean convenientemente en pro
25 porciones esencialmente estequiométricas. Si se desea, pue
de emplearse un exceso de cualquiera de ellos, por ejemplo
un exceso comprendido entre el 100 y el 300% en moles. Cuan
do se utiliza, el agente de condensación se emplea deseable
mente en un porcentaje comprendido entre el 200 y el 750%
30 en moles, basado en la cantidad del acilbenceno de la fórmu



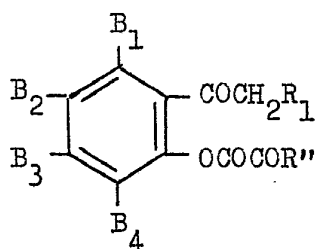
la V utilizado, preferiblemente del 200 al 500% en moles.

Se tendrá presente que la reacción de condensación se lleva a cabo deseablemente en condiciones esencialmente anhidras, es decir, prácticamente en ausencia de agua inicial o añadida.

5 La mezcla de reacción de la reacción anterior con tendrá usualmente el compuesto de la fórmula II, o un precursor del mismo, aunque en algunos casos la ciclación del producto del compuesto de la fórmula I, o una sal o derivado del mismo, puede tener lugar espontáneamente. La ciclación del compuesto de la fórmula II puede conseguirse in situ por acidificación de la mezcla de reacción. Usualmente se prefiere recuperar el compuesto de la fórmula II a partir de la mezcla de reacción y ciclarlo en presencia de un agente de ciclación, opcionalmente en presencia de una pequeña cantidad de agua, como se ha descrito arriba. El compuesto se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción cruda en la que se preparó por técnicas convencionales. Así, por ejemplo, se puede tratar la mezcla de reacción con éter para precipitar el producto intermedio, si esta precipitación no se ha logrado ya por el uso de éter como medio de reacción. El precipitado, después de cualquier lavado ulterior con éter, puede disolverse en agua y acidificarse para producir el compuesto de la fórmula II, el cual se separa usualmente y puede recuperarse, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación, o extracción con un disolvente adecuado tal como cloroformo o acetato de etilo, y evaporación del disolvente. Puede preferirse omitir la etapa de precipitación con éter y acidificar simplemente la mezcla de reacción, y recuperar el producto por extracción con disolvente.



El compuesto de la fórmula II se puede preparar también por la reacción de un acilbenceno de la fórmula V en el que M es hidrógeno o un catión de metal alcalino con un compuesto dicarbonílico de la fórmula R_3COCOR_4 en el que R_3 y R_4 tienen los valores dados arriba, excepto que uno o ambos de R_3 y R_4 son halógenos. Los compuestos dicarbonílicos adecuados para uso en este caso incluyen cloruro de oxalilo y compuestos en los que R_3 es cloro o bromo y R_4 es un grupo OH, alcoxi (p.ej. metoxi o etoxi), NH_2 , fenil-amino o p-tolueno sulfonil-amino. La reacción que utilizan estos halo-compuestos puede llevarse a cabo de una manera similar a la descrita en relación con el uso de los otros compuestos R_3CZCZR_4 , excepto que se utiliza un agente de fijación de ácido en lugar del agente de condensación y que es deseable el uso de un disolvente orgánico anhidro. Los agentes de fijación de ácido adecuados incluyen álcalis, tales como carbonato sódico o potásico; alcóxidos de metales alcalinos, p.ej. alcóxido de sodio; y aminas orgánicas tales como piridina o trietilamina. El agente de fijación de ácido está presente al menos en la cantidad teóricamente estequiométrica para fijar la totalidad del halógeno presente en el compuesto dicarbonílico. Puede desearse utilizar un exceso de agente de fijación de ácido y, si se desea, el agente de fijación de ácido puede añadirse a la mezcla de reacción en una serie de adiciones a lo largo de un período de tiempo. En algunos casos se puede utilizar el agente de fijación de ácido como medio de reacción. La mezcla de reacción procedente de este procedimiento contendrá usualmente el producto intermedio de la fórmula



5

10

15

20

25

30

o un precursor o derivado del mismo, aunque en algunos casos puede haber tenido lugar espontáneamente el reagrupamiento de este producto intermedio para producir el compuesto de la fórmula II. El reagrupamiento del producto intermedio puede conseguirse también in situ por adición de un álcali y calentamiento. Sin embargo, usualmente se prefiere recuperar el producto intermedio de la mezcla de reacción y reagruparlo, después de cualquier tipo de purificación que pueda desearse, en una etapa de reacción separada. La recuperación y purificación del producto intermedio se pueden llevar a cabo por métodos convencionales.

La reagrupación del producto intermedio puede conseguirse calentando el material recuperado crudo, o purificado en condiciones no-acídicas y preferiblemente en un medio inerte disolvente o diluyente tal como benceno, dioxano, anisol, etcétera. Las condiciones no-acídicas se pueden conseguir mediante la presencia de una base, tal como piridina o hidróxido potásico, o de un álcali tal como carbonato sódico o carbonato potásico, hidruro sódico, alcóxidos de sodio, p.ej., metóxido de sodio, o sodio metálico. Si se desea, el reagrupamiento puede llevarse a cabo por la influencia del calor, por ejemplo a una temperatura comprendida entre la ambiente y 100°C, p.ej. por calentamiento en un baño de vapor y, cuando la mezcla de reacción lo permite, a reflujo a la presión atmosférica. Preferiblemente, el rea



grupamiento se lleva a cabo en condiciones anhidras, esto es, en ausencia de cantidades apreciables de agua inicial o añadida. La cantidad de álcali presente puede ser de 100 a 1000% en moles, basada en la cantidad del producto intermedio que se reagrupa y puede, si se desea, añadirse en una sola vez o en una serie de adiciones a lo largo de un período de tiempo.

El compuesto de la fórmula II ó un derivado o precursor del mismo, puede recuperarse a partir de la mezcla de reacción en la que se ha formado por métodos convencionales junto con la conversión, si es necesario, del grupo R'' en un sustituyente más deseado.

En otro procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula II, se hace reaccionar un ácido salicílico adecuadamente sustituido o un éster del mismo con un compuesto de la fórmula $\text{CH}_3\text{CO COOR}_5$ en el que R_5 tiene los valores dados arriba. La reacción se lleva a cabo deseablemente en un medio inerte tal como etanol, anisol, benceno o dioxano y se prefiere emplear un agente de condensación tal como un alcóxido de un metal alcalino (p.ej. etóxido de sodio), sodamida, hidruro sódico o sodio metálico.

En el procedimiento arriba reseñado, se cree que el compuesto de la fórmula II es un producto intermedio necesario en la conversión del material de partida en los compuestos de la fórmula I. Sin embargo, en muchos casos se forma el producto intermedio en las condiciones requeridas para que se produzca la ciclación, por lo que existe sólo transitoriamente. Si bien, por claridad, el procedimiento se ha descrito como si el compuesto de la fórmula II hubie



se de ser aislado necesariamente con anterioridad a la ciclación, la invención abarca el procedimiento en el que el producto intermedio sufre la ciclación sin separación o aislamiento a partir de la mezcla de reacción en la que se ha
 5 preparado.

El procedimiento arriba descrito puede producir los ácidos libres de la fórmula I ó puede producir derivados del mismo. El producto de cualquiera de los procedimientos anteriores, después de cualesquiera etapas de aislamiento y purificación que puedan desearse, se puede tratar con
 10 objeto de liberar el ácido libre del mismo o de convertir una forma de derivado en otra. Los métodos utilizados para liberar el ácido, convertir un derivado en otro y aislar y purificar cualquier producto pueden ser los utilizados convencionalmente.
 15

La invención se ilustrará por los Ejemplos siguientes, en los cuales todas las partes y porcentajes se expresan en peso a no ser que se indique explícitamente otra cosa:

20 EJEMPLO 1
4,10-Dioxo-5-metoxi-2,8-dicarboxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano
 (a) 4,10-Dioxo-5-metoxi-2,8-dicarboxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado

25 A una solución agitada de etóxido de sodio en etanol, preparada a partir de 3,04 partes de sodio y 40 partes de etanol, se añadió una papilla de 3,7 partes de 2,4-diacetil-5-metoxi-resorcina y 12,05 partes de oxalato de dietilo en 20 partes de etanol y 50 partes de éter dietílico. La
 30 mezcla se agitó y calentó a reflujo durante 4 horas.



Se añadieron éter dietílico y agua, y se separó y acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad para dejar un aceite pardo.

Se disolvió este aceite en etanol hirviente y se añadieron 0,5 partes de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó la solución a reflujo durante 10 minutos y se separó luego el disolvente a presión reducida para dejar un aceite pardo.

Este aceite se mezcló íntimamente con éter para dar un sólido que, por cromatografía en capa fina demostró ser una mezcla de ácido y éster. Se calentó el sólido en solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que se hubo disuelto por completo. Se enfrió esta solución y se acidificó con ácido clorhídrico diluido para dar 0,96 partes de 4,10-dioxo-5-metoxi-2,8-dicarboxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado en forma de un sólido de color pardo claro, punto de fusión 262-3°C (descomp.).

Análisis:

Encontrado:	C, 51,7%	H, 3,02%
$C_{15}H_8O_9 \cdot H_2O$ requiere:	C, 51,5%	H, 2,86%

(b) 4,10-Dioxo-5-metoxi-2,8-dicarboxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano, sal disódica

Una solución de 0,83 partes de 4,10-dioxo-5-metoxi-2,8-dicarboxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado y 0,4 partes de bicarbonato sódico en 50 partes de agua se liofilizó para dar 0,83 partes de sal disódica de 4,10-dioxo-5-metoxi-2,8-dicarboxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano en forma de un sólido de color amarillo

16 JU



claro.

EJEMPLO 2

5 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando diferentes reactivos, indicándose en la Tabla I los productos obtenidos y las características físicas de los materiales de partida y de los productos, en los casos en que se determinaron. Las letras A y B se utilizan en la tabla para denotar, respectivamente, los materiales de partida y los productos.

15.6.70

15.6.70.

**POOR
QUALITY**

TABLA I

NOMBRE DEL COMPUESTO		Punto de fusión en °C	Análisis encontrado		
			C%	H%	Otros en %
A	4,6-Diacetilresorcinol				
B	1 2,8-Dietoxicarbonil-4,6-dioxo-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	255-6	60,34	3,85	
	2 2,8-Dicarbóxil-4,6-dioxo-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano		46,6	1,67	
A	4,6-Diacetil-5-metoxiresorcinol				
B	3 2,8-Dietoxicarbonil-4,6-dioxo-5-metoxi-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	227-8	59,0	4,20	
	4 Sal disódica de 2,8-dicarbóxi-4,6-dioxo-5-metoxi-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')				11,93 Na
A	4,6-Diacetil-2-metilresorcinol	133-4	62,8	5,77	
B	5 Hemihidrato de 2,8-dicarbóxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')	293-4	55,78	2,51	
	6 Sal disódica de 2,8-dicarbóxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:4,5-b') dipirano				



TABLA I (Cont.)

		NOMBRE DEL COMPUESTO	Punto de Fusión en °C	Análisis encontrado		Otros en %
				C%	H%	
A		4,6-Diacetil-2-etilresorcinol				
B	7	2,8-Dietoxicarbonil-4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	189-91	61,9	4,98	
	8	Hemihidrato de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo (1,2-b:4,5-3') dipirano	315	57,2	2,95	
	9	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano				
A		4,6-Diacetil-2-propilresorcinol				
B	10	2,8-Dietoxicarbonil-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	154-6	62,3	4,89	
	11	Hemihidrato de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	310-11	58,0	3,33	
	12	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano				



15.6.70.

POOR QUALITY

TABLA 7. (Cont.)

	NOMBRE DEL COMPUESTO	Punto de Fusión en °C	Análisis encontrado		Otros en %
			C%	H%	
A	4,6-Diacetil-2-nitroresorcinol				
B	13 2,8-Dietoxicarbonil-4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	215	53,9	3,14	3,36 N
	14 Dihidrato de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	225-7	44,1	2,31	3,5 N
	15 Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano				
A	4,6-Diacetil-2-hidroxiacetilresorcinol via 4,6-Diacetil-2-etoximetilresorcinol	150-1 162-4	59,5 62,2	5,3 6,42	
B	16 2,8-Dietoxicarbonil-4,6-dioxo-10-etoximetil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	171-3	60,0	4,9	
	17 Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-etoximetil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano				
A	4,6-Diacetil-2-bromoresorcinol				1



TABLA I (Cont.)

	NOMBRE DEL COMPUESTO	Punto de Fusión en °C	Análisis encontrado		
			C%	H%	Otros en %
B	18 10-Bromo-2,8-dietoxicarbonil-4,6-dioxo-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano	226-8	49,5	2,88	
	19 Sal disódica de 10-bromo-2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano				
A	2,4-Diacetilresorcinol				
B	20 2,8-Dietoxicarbonil-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	183-4	60,79	3,74	
	21 Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano		44,6	2,09	
A	2,4-Diacetil-5-etoxiresorcinol				
B	24 Hemihidrato de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-etoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	275-7	54,8	3,11	
	25 Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-etoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano				

15.6.70.

POOR QUALITY



TABLA I. (CCLT.)

	NOMBRE DEL COMPUESTO	Punto de Fusión en °C	Análisis encontrado		Otros en %
			C%	H%	
A	2,4-Diacetil-5-metilresorcinol				
B	28 Sesquihidrato de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metil-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	287	52,22	3,02	
	29 Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metil-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano				
A	5-Benciloxi-2,4-diacetilresorcinol				
B	30 5-Benciloxi-2,8-dietoxicarbonil-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	210-2	64,8	4,21	
	31 Sesquihidrato de 5-benciloxi-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	272-5	57,6	3,42	
	32 Sal disódica de 5-benciloxi-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano				
A	2,4-Diacetil-6-etilresorcinol				



TABLA Y (Cont.)

	NOMBRE DEL COMPUESTO	Punto de Fusión en °C	Análisis encontrado	
			C%	H% Otros en %
B	33 Monohidrato de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-6-etil-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	282	55,6	3,23
	34 Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-6-etil-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano			
A	6-Cloro-2,4-diacetilresorcinol	131-3	52,1	3,8
B	35 Monohidrato de 6-cloro-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	286-7	47,1	1,62
	36 Sal disódica de 6-cloro-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano			
A	5-Alliloxi-2,4-diacetilresorcinol	111-12	63,0	5,51
B	40 Hemihidrato de 5-alliloxi-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	250-3	55,8	3,02
	41 Sal disódica de 5-alliloxi-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano			



15.6.70.

POOR QUALITY

TABLA 1 (cont.)

	NOMBRE DEL COMPUESTO	Punto de Fusión en °C	Análisis encontrado		
			C%	H%	Otros en %
A	6-Allil-2,4-diacetil-5-metoxiresorcinol	84,5	63,9	6,18	
B	Monohidrato de 6-allil-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano	253-9	55,9	3,32	
	Sal disódica de 6-allil-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano				
A	6,8-Diacetil-5,7-dihidroxi-4-metilcumarin				
B	Trihidrato de 6,10-dicarboxi-4-metil-2,8,12-trioxo-2H,8H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b':5,6-b'') tripirano	263-7	49,5	2,96	
	Sal disódica de 6,10-dicarboxi-4-metil-2,8,12-trioxo-2H,8H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b':5,6-b'') tripirano				
A	5,7-Diacetil-4,6-dihidroxi-dihidrobenczo (b) furano				
B	Dihidrato de 5,9-dicarboxi-7,11-dioxo-7H,11H-dihidrobenczo (b) furano (4,5-b:6,7-b') dipirano	294-6	51,0	3,28	
	Sal disódica de 5,9-dicarboxi-7,11-dioxo-7H,11H-dihidrobenczo (b) furano (4,5-b:6,7-b') dipirano				

16





EJEMPLO 3

2,8-Dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado.

Una mezcla de 5-metoxi-2,4-diacetilresorcina (20 partes) y etoxidicloroacetato de etilo (52 partes) se calentó a 150-170°C durante 5 horas. Después de la evaporación de cualquier material volátil a presión reducida, se obtuvo una mezcla que se hidrolizó disolviéndola en ácido acético glacial que contenía 17% de ácido clorhídrico concentrado (500 partes en total) y calentando a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se obtuvo un sólido. Este sólido se separó por filtración, se lavó bien con agua y se purificó disolviéndolo en bicarbonato sódico acuoso, tratando la solución con carbón vegetal, filtrando y precipitando con ácido clorhídrico concentrado. El producto, 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado, demostró ser idéntico al producto del Ejemplo 1a.

EJEMPLO 4

2,8-Dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado

Una solución de 5-metoxi-2,4-diacetilresorcina (1 parte) y N-toluen-p-sulfoniloxamato de etilo (10 partes) en 80 partes en volumen de etanol seco y 10 partes en volumen de dioxano, se añadió a una solución de 1,3 partes de sodio en 100 partes en volumen de etanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar la mezcla, se añadió un gran exceso de éter (500 partes) y se extrajo la mezcla con agua. Se acidificó el extracto acuoso y se extrajo en cloroformo, filtrándose para



16

separar el sub-producto N,N'-bis(toluen-p-sulfonil)oxamida. La solución clorofórmica se secó y se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido pegajoso que se lavó varias veces con éter, separándose los extractos etéreos por decantación, para dejar una cantidad adicional de N,N'-bis(toluen-p-sulfonil)oxamida. Los extractos etéreos dieron, por evaporación, un aceite que se disolvió en etanol (20 partes) que contenía unas cuantas gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó a reflujo esta solución durante 15 minutos, y se separó el disolvente a vacío para dar un aceite de color pardo.

La cromatografía en capa fina demostró que este aceite era probablemente una mezcla del ácido deseado y de su éster. Por ello se hidrolizó la mezcla con bicarbonato sódico acuoso. Se continuó el calentamiento de la mezcla de hidrólisis hasta que se consiguió la disolución completa. Se trató luego la solución con carbón vegetal, se filtró y se acificó para dar 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado, demostrándose que este producto era idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 1a.

EJEMPLO 5

2,8-Dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado

Se añadió lentamente oxalilcloruro de etilo (8 partes) a una mezcla de 2,4-diacetil-5-metoxiresorcina (2,5 partes) y piridina anhidra (10 partes) enfriada en hielo. Se mantuvo la mezcla a la temperatura ambiente durante 24 horas y se calentó luego durante 30 minutos en un baño de vapor. Después de enfriar y verter sobre una mezcla de hie



lo y ácido clorhídrico, se obtuvo un aceite. Se extrajo éste con cloroformo, se lavó con agua y se secó luego la solución clorofórmica sobre sulfato sódico. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cristalizó el residuo en etanol para dar 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado, demostrándose que éste era idéntico al producto del Ejemplo 1a.

EJEMPLO 6

10 2,8-Dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado

Se calentó una mezcla de éter monometílico de flo roglucinol (2 partes) y etoxalilacetato de etilo (10 partes) en éter difenílico (30 partes), durante 4 horas a 150°C. El recipiente de reacción estaba provisto de un refrigerante de aire, de tal manera que los productos volátiles de la reacción, tales como agua y etanol, pudiesen escapar de la mezcla de reacción. Después de enfriar, se mezcló íntimamente la mezcla de reacción con un exceso de éter de petróleo (p.eb. 60-80°C) varias veces, para dejar una goma pegajosa. Se añadió a esta goma bicarbonato sódico acuoso y se calentó la mezcla en un baño de vapor hasta que se consiguió la disolución de la goma. La acidificación de la solución dió 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano monohidratado, demostrándose que este producto era idéntico al producto del Ejemplo 1a.

EJEMPLO 7

20 2,8-Dietoxicarbonil-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano

Se mezclaron juntos resacetofenona (7,6 partes) y acetileno-dicarboxilato de dimetilo (15 partes), añadién



16

dose 3 gotas de hidróxido de benciltrimetilamonio (solución acuosa al 40%). La solución resultante se calentó en un baño de vapor durante 1 hora y luego se enfrió, se trató con hidróxido sódico (45 partes de solución acuosa al 25%) y se calentó en un baño de vapor durante 3 horas. Se enfrió luego la mezcla y se acidificó con ácido sulfúrico (H₂SO₄ al 20%). Se depositó lentamente un precipitado, que se separó por filtración, se lavó con agua y se trituro para dejar un polvo de color cervato. Se cristalizó este polvo en agua para dar 3,5 partes de ácido 3-hidroxi-4-acetilfenoxifumárico semi-hidratado, punto de fusión 217°C (descomp.).

Análisis:

	Encontrado:	C, 52,8%;	H, 3,89%
C ₁₂ H ₁₀ O ₇ · $\frac{1}{2}$ H ₂ O	requiere:	C, 52,4%;	H, 4,00%

Se agitó una mezcla de este material y ácido sulfúrico concentrado (18 partes) hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se calentó luego en un baño de vapor durante 10 minutos, se enfrió y se vertió sobre hielo. Se obtuvo un precipitado verde de bello aspecto que se sedimentó por gravedad. Se separó este precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó. Se cristalizó el polvo seco en etanol para dar 0,9 partes de ácido 5-hidroxi-6-acetilcromona-2-carboxílico, punto de fusión 262°C (descomp.). La estructura del producto se confirmó por pruebas de resonancia magnética nuclear.

Análisis:

	Encontrado:	C, 58,0%;	H, 3,26%
C ₁₂ H ₈ O ₆	requiere:	C, 58,1%;	H, 3,23%

El producto anterior (0,5 partes) se mezcló con oxalato de dietilo (5 partes en volumen) en etanol seco (20 partes en



volumen) y la mezcla se añadió a una solución de sodio (0,5 partes) en etanol seco (50 partes en volumen). La solución resultante se agitó y calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió y se vertió sobre un gran volumen de éter. La mezcla se extrajo varias veces con agua y se acidificaron los extractos acuosos. Los extractos acuosos acidificados se extrajeron luego con cloroformo (tres porciones de 50 partes). Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron y evaporaron a sequedad dejando un aceite. Se disolvió este aceite en etanol seco (20 partes) y se saturó la solución con cloruro de hidrógeno haciendo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de la solución. Se dejó en reposo esta mezcla durante una noche y luego se calentó a reflujo durante una hora. Se evaporó el etanol y se añadió al residuo agua helada para dar un sólido pegajoso. Se decantó el agua y se cristalizó el sólido en etanol para dar 2,8-dietoxicarbonil-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano, demostrándose que este producto era idéntico al éster obtenido cuando se hizo reaccionar 2,4-diacetilresorcina con oxalato de dietilo utilizando el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 8

Los compuestos descritos en la Tabla II adjunta, se ensayaron para averiguar su toxicidad aguda y su efectividad para inhibir reacciones anticuerpo-antígeno.

En la mayoría de los casos se encontró que los compuestos de la invención poseían valores de toxicidad muy bajos, es decir, que exhibían valores de dosis letal al 50% de 1000 mg/kg del compuesto como mínimo (expresados en términos del ácido libre).



En los ensayos anticuerpo-antígeno, se determinó la efectividad de los compuestos de la invención para inhibir la anafilaxis cutánea pasiva en las ratas. Se ha comprobado que esta forma de ensayo proporciona indicaciones cuantitativas fiables acerca de la aptitud de los compuestos que se ensayan para inhibir las reacciones anticuerpo-antígeno en el hombre.

En este ensayo se infectaron subcutáneamente ratas Sprague-Dawley (machos o hembras) que tenían un peso corpóreo comprendido entre 100 y 150 g, a intervalos semanales, con larvas de *N. muris* en dosis crecientes desde aproximadamente 200 larvas por animal hasta 2000 larvas por animal a fin de establecer la infección en las ratas. Al cabo de 8 semanas se sangraron las ratas mediante una punción en el corazón y se recogieron 15-20 ml de sangre de cada animal. Las muestras de sangre se centrifugaron luego a 3500 r.p.m. durante 30 minutos a fin de separar las células de la sangre del plasma sanguíneo. Se recogió luego el plasma y se utilizó para preparar un suero que contenía anticuerpo de *N. muris*. Se llevó a cabo un ensayo piloto de sensibilidad para determinar la cantidad mínima de suero requerida para producir un cardenal de más de 2 cm de diámetro en la piel de animales de control en el ensayo que se describe a continuación. Se encontró que la sensibilidad óptima de las ratas en el intervalo de peso corpóreo comprendido entre 100 y 130 g se obtenía utilizando un suero diluido con 8 partes de solución salina fisiológica. Esta solución diluida se denomina suero A de anticuerpo.

El antígeno para reaccionar con el anticuerpo del suero A se preparó recogiendo larvas de *N. muris* del intestino

15 JUN 1970


tino de las ratas infectadas, centrifugando el producto ho-
mogenizado y recogiendo el líquido que sobrenadaba. Se di-
luyó este líquido con agua para dar un contenido de protef-
na de 1 microgramo/ml, y se le conoce como suero B.

5 Se sensibilizaron ratas Sprague-Dawley comprendi-
das en el intervalo de peso corpóreo de 100 a 130 g por in-
yección intradérmica de 0,1 ml del suero A en el costado de
recho. Se dejó que se desarrollase la sensibilidad durante
24 horas y las ratas se inyectaron luego por vía intraveno-
10 sa con 1 ml/100 g de peso corpóreo de una mezcla de suero
B (0,25 ml), solución colorante de Azul Evans (0,25 ml) y
la solución del compuesto objeto del ensayo (0,5 ml, con
porcentajes variables de materia activa). Los compuestos
insolubles se administraron como una inyección intraperito-
15 neal separada 5 minutos antes de la administración intrave-
nosa del suero B y del colorante Azul Evans. Para cada ni-
vel de porcentaje de materia activa en la solución objeto
del ensayo se inyectaron 5 ratas. Se utilizaron en cada en-
sayo 5 ratas como animales de control. Las dosis del com-
20 puesto a ensayar se seleccionaron a fin de dar un intervalo
de valores de inhibición.

Treinta minutos después de la inyección del suero
B se mataron las ratas y se desprendieron e invirtieron sus
pieles. La intensidad de la reacción anafiláctica se deter-
25 minó comparando el tamaño del cardenal azul característico
producido por la propagación del colorante Azul Evans desde
el punto de sensibilización, con el tamaño del cardenal en
los animales de control. El tamaño del cardenal se evaluó
entre 0 (detección nula de cardenal apreciable, esto es,
30 inhibición del 100%) y 4 (diferencia nula en el tamaño del



cardenal, esto es, inhibición nula), calculándose el porcentaje de inhibición para cada nivel de dosificación como sigue:

$$\% \text{ inhibición} = \frac{(\text{Evaluac. grupo de control} - \text{evaluac. grupo tratado}) \times 100}{\text{Evaluac. grupo de control}}$$

Los porcentajes de inhibición para los diversos niveles de dosificación se representaron gráficamente para cada compuesto. A partir de estos gráficos se puede determinar la dosis requerida para conseguir una inhibición del 50% de la reacción anafiláctica (dosis de inhibición al 50%). Estos resultados se recogen en la Tabla II.



TABLA II

	NOMBRE DEL COMPUESTO	DL₅₀ mg/kg	Valores de DL₅₀ mg/kg de la sal
1	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano	> 1.000	0,73
2	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,6-dioxo-4H,6H-benzo (1,2-b: 5,4-b') dipirano	> 1.000	0,18
3	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano	> 1.000	7,6
4	Sal disódica de 5-benciloxi-2,8-dicloroxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano	500	0,36
5	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,10-dioxo-5-metil-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano	aprox. 1.000	9,5
6	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,6-dioxo-5-metoxi-4H,6H-benzo (1,2-b: 5,4-b') dipirano	-	0,32
7	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,10-dioxo-6-etil-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano	> 200	10
8	Sal disódica de 2,8-dicloroxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b: 5,4-b') dipirano	1.000	0,25

15.6.70.

**POOR
QUALITY**

15.6.70.

POOR
QUALITY

TABLA II (Cont.)

	NOMBRE DEL COMPUESTO	DL ₅₀ mg/kg	Valores de DL ₅₀ mg/kg de la sal
9	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano		5
10	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo (1,2-b: 5,4-b') dipirano	> 250	0,1
11	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo (1,2-b: 5,4-b') dipirano		0,6
12	Sal disódica de 6,10-dicarboxi-4-metil-2,8,12-trioxo-2H,8H,12H-benzo (1,2-b: 3,4-b': 5,6-b') tripirano	> 500	4,25
13	Sal disódica de 5,9-dicarboxi-7,11-dioxo-7H,11H-dihidrobenzo (b) Furano (A,5-b: 6,7-b') dipirano		0,35
14	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-etoximetil-4H,6H-benzo (1,2-b: 5,4-b') dipirano		0,15
15	Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-etoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano		0,38
16	Sal disódica de 6-cloro-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano		> 10





EJEMPLO 9

Para confirmar los resultados obtenidos en los ensayos con animales indicados en el Ejemplo 8, se seleccionó al azar un compuesto [sal disódica de 4,10-dioxo-2,8-
5 -dicarboxi-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b: 3,4-b') dipirano], y se determinó su efectividad para atenuar el asma alérgico en el hombre. En este ensayo, la aptitud del compuesto para reducir la constricción u obstrucción de las vías respiratorias que sigue a la administración de un antígeno se determinó por medio de un espirómetro.

En la realización de los ensayos se administró a un paciente humano una dosis de antígeno en cada visita, ya que se produce una desensibilización temporal, parcial y variable, después de la administración de cada dosis de antígeno. La dosis de antígeno se administró mediante un aerosol a un régimen de 8 litros de aire por minuto utilizando un nebulizador Wright durante 120 segundos. Las visitas tuvieron lugar a intervalos de 3 días como mínimo y, siempre que fué posible, se hicieron a intervalos constantes. La
15 concentración del antígeno administrado a cada paciente se ajustó de tal manera que la reducción máxima en el volumen de exhalación forzado en un segundo (V.E.F.) observada en un intervalo de tiempo de 30 minutos contados a partir de la administración del antígeno fué del 40% aproximadamente.
20 Una vez determinada la dosis aproximada de antígeno requerida para conseguir una reducción satisfactoria en el V.E.F., se ensayó a continuación el paciente en cuanto al efecto del compuesto objeto del ensayo. Esto se hizo administrando la cantidad determinada del antígeno 1 hora después de la
25 administración de una cantidad determinada del compuesto objeto del ensayo.
30



5 La administración del compuesto se hizo por inhalación de un aerosol de una solución al 5% de la sal sódica del compuesto que se ensayaba, utilizando un nebulizador Wright. La inhalación tuvo lugar a lo largo de un período de tiempo de 20 minutos a un nivel de 0,2 ml de solución por minuto.

10 Se midió luego el V.E.F. del paciente a intervalos después de la administración del antígeno, y se calculó el grado de protección proporcionado a partir de la fórmula siguiente:

$$100 \times \frac{\text{Caída máx. de V.E.F. en visitas de control} - \text{V.E.F. máx. en visitas de control}}{\text{V.E.F. máx. en visitas de ensayo} - \text{V.E.F. máx. en visitas de control}}$$

15 La protección media del compuesto ensayado se da a continuación:

20

Intervalo después de la administración del antígeno	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas
Porcentaje de inhibición	49,5	46	30,5	20,5

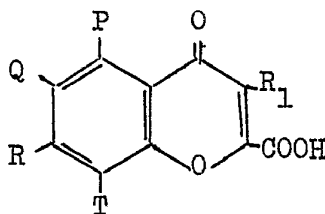


N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

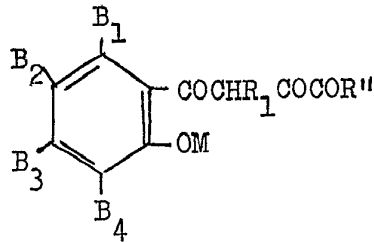
1.- Un procedimiento para preparar benzodipironas
de la fórmula I:

10



15

en la cual uno o más pares adyacentes de P, Q, R y T forman
la cadena $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$, la cual puede estar unida al
anillo de benceno en cualquiera de los dos sentidos; y el
resto de P, Q, R y T, que pueden ser iguales o diferentes,
20 son hidrógeno, o un sustituyente distinto del hidrógeno, y
son preferiblemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro,
alcoholo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, al
queno inferior, aralcoxi, alcoxi inferior, alcoholo in
ferior, o un anillo heterocíclico, ambos R_1 pueden ser igua
25 les o diferentes y son grupos alcoholo, alcoholo sustitui
do, o alcoxi que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, gru
pos arilo, o preferiblemente hidrógeno, que comprende ci
clar, preferiblemente en condiciones acídicas, un compues
to de la fórmula:



5

en la cual B₁, B₂, B₃ y B₄ tienen el mismo significado que P, Q, R y T arriba, excepto que uno o más pares adyacentes de B₁, B₂, B₃ y B₄ pueden representar el par de grupos -COCHR₁COCOR'' y -OM; M es hidrógeno, un átomo de un metal alcalino o un grupo alcoholo, y R'' es un grupo -OH ó un grupo, preferiblemente un grupo -O-alcoholo, que puede convertirse en un grupo -OH, y R₁ es como se ha definido arriba.

10

2.- Un procedimiento para preparar benzodipironas.

15

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

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

Madrid,

P.A.

01/61 JUN 96

Alberto de las Casas
Por Poder.

15.6.70

AMC/