

580

P.- 44.903

B.A. 37912/67/III

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>AGI</u>
SURCLASE <u>d</u> <u>k</u>

Memoria descriptiva



380836

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FISON'S PHARMACEUTICALS LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-CARBOXI-BENZOPIRANOS"

(Clase Internacional C07d)

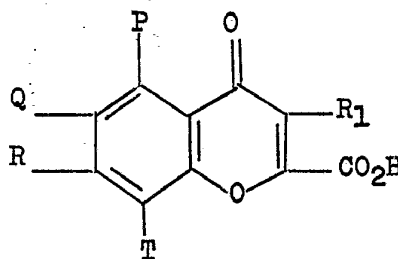


La presente invención se refiere a nuevos com-  
puestos, su preparación y su empleo.

De acuerdo con la invención se proporciona un -  
procedimiento para la producción de las nuevas benzodipi-  
ronas de la fórmula:

5

FORMULA I



10

y derivados funcionales de la misma, en la cual un par --  
adyacente de P, Q, R y T forman juntos la cadena - - - -  
-CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)-O- que puede estar unida al anillo de - - -  
benceno en cualquier sentido; los otros dos de entre P,-  
Q, R y T son iguales o diferentes y cada uno de ellos es  
hidrógeno u otro sustituyente distinto del hidrógeno; --  
y ambos grupos R<sub>1</sub> pueden ser iguales o diferentes, y son  
hidrógeno, alcoholo que contiene de 1 a 10 átomos de car-  
bono, o arilo; o bien grupos alcoholo sustituidos que --  
contengan de 1 a 10 átomos de carbono, grupos alcoxi sus-  
tituidos que contengan de 1 a 10 átomos de carbono, o - - -  
grupos arilo sustituidos.

15

20

25

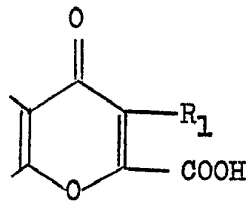
Se apreciará que la cadena -CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)-O- -  
puede unirse al anillo de benceno en uno u otro sentido -  
para formar los anillos.

30

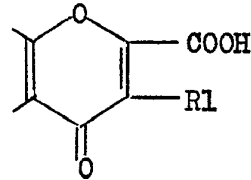
380836



5



o



10

y toda referencia a cualquier cadena o anillo que se haga en esta memoria y en las reivindicaciones tiene por objeto significar unión en ambos sentidos.

15

20

25

30

Los compuestos de la invención incluyen aquellos en los que aquellos de entre P, Q, R y T que no forman el anillo de pirona pueden ser iguales o distintos y pueden ser, por ejemplo, hidrógeno; grupos alcohol que contienen de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, grupos metilo, etilo, butilo, pentilo, y hexilo); grupos alcohol sustituidos [por ejemplo, grupos alcohol que llevan grupos sustituyentes halógeno; hidroxilo; alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o pentoxi); acetoxi; carboxi; amino; alcoholamino (por ejemplo, etilamino, butilamino o pentilamino); dialcoholamino (por ejemplo dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, dipentilamino); hidroxilamino; o hidrazino] derivados de los grupos alcohol arriba citados; grupos alcohol insaturados (por ejemplo, grupos alqueno o alquino tales como los grupos alilo y propargilo) derivados de los grupos alcohol arriba citados; grupos aralcohol (por ejemplo grupos bencilo y fenetilo) en los que los grupos alcohol contienen de 1 a 10 átomos de carbono; grupos aralcohol sustituidos (por ejemplo, grupos haloaralcohol

380836



lo y alcoholalcohol); grupos arilo mono y polibence-  
noides (por ejemplo, grupos fenilo y naftilo); grupos --  
arilo sustituidos (por ejemplo, grupos alcarilo, haloari-  
lo, nitroarilo, carboxiarilo e hidroxiarilo); grupos he-  
5 terociclicos (por ejemplo, grupos piridilo, furilo o pi-  
rrrolilo); grupos heterociclicos sustituidos; grupos ci-  
cloalcohol que contienen de 4 a 6 atomos de carbono (- -  
por ejemplo, grupos ciclopentilo o ciclohexilo); grupos  
cicloalcohol sustituidos que llevan sustituyentes hidro-  
10 xilo, alcoxilo o carboxilo (por ejemplo, grupos hidroxi--  
cicloalcohol o carboxicicloalcohol); grupos nitrilo; -  
grupos iminoeter; grupos amidino; grupos nitro; gru- -  
pos nitroso, grupos carboniloxi; grupos hidroxilo; gru-  
pos alcoxi que contienen 1 a 10 atomos de carbono (por --  
15 ejemplo, grupos metoxi, etoxi o propoxi); grupos alcoxi  
sustituidos (por ejemplo, grupos hidroxialcoxi, alcoxial-  
coxi, carboxialcoxi, haloalcoxi, aminoalcoxi, alcoholami-  
noalcoxi, o dialcoholaminoalcoxi); grupos alcoxi insatu-  
rados (esto es, grupos alqueniloxi o alquiniloxi); gru-  
20 pos aralcoholoxi (por ejemplo, un grupo benciloxi); gru-  
pos ariloxi (por ejemplo, grupos feniloxi o grupos nafti-  
loxiloxi); grupos ariloxi sustituidos; grupos heteroiloxi -  
(por ejemplo, el grupo piridiloxi); grupos cicloalcoholi-  
loxiloxi (por ejemplo, grupos ciclohexiloxi o ciclopentiloxi);  
25 grupos epoxialcoxi; grupos amino; grupos alcoholamino -  
(por ejemplo, grupos etilamino y propilamino); grupos --  
dialcoholamino (por ejemplo, grupos dimetilamino y dieti-  
lamino); grupos cicloalcoholamino; grupos arilamino - -  
(por ejemplo, grupos fenilamino y naftilamino); grupos -  
30 diarilamino (por ejemplo, un grupo difenilamino); grupos

380836



haloalcoholamino; grupos alquenilamino; grupos aminoalcoholamino; grupos amino-óxido; grupos hidroxilamino; grupos azo; grupos hidrazino; grupos hidrazido; 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 inclusión de sales, ésteres o amidas de los mismos); y átomos de halógeno (por ejemplo, átomos de cloro, bromo, o yodo); grupos acilo derivados de los grupos alcohol o alcohol sustituidos anteriores; y grupos aldehído o derivados funcionales de los mismos tales como grupos oxima o grupos hidrazona.

Uno o más de P, Q, R y T puede ser un grupo OY, donde Y es un grupo alcohol o aralcohol en el que uno o más de los grupos  $\text{CH}_2$  ha sido reemplazado por oxígeno, azufre o un grupo carbonilo, los cuales grupos alcohol o aralcohol pueden llevar uno o más grupos sustituyentes hidroxilo o carboxilo; un anillo heterocíclico que contiene átomos de carbono y de oxígeno, pudiendo llevar dicho anillo uno o más grupos sustituyentes hidroxilo o alcohol; o un grupo alcohol que lleva uno o más grupos sustituyentes heterocíclicos, los cuales grupos heterocíclicos pueden llevar uno o más grupos sustituyentes hidroxilo o alcohol.

Además de los valores anteriores, donde o bien 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

380836



formar juntos otro anillo condensado carbocíclico (por --  
ejemplo, benceno), o heterocíclico (por ejemplo, piridi--  
na). Así, pues, los grupos pueden formar las cadenas --  
--(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>--, --(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>--, --O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>--, --O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>--, --O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O--,  
5 --CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-O--, --CH=CH-O--, --CH=C(CH<sub>3</sub>)-O--, --O-CO-CH=C  
(CH<sub>3</sub>)--, --OCH<sub>2</sub>O--, --NH-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-CH<sub>2</sub>-O--, --NR<sup>5</sup>(CH<sub>2</sub>)-O- ó --  
--NR<sup>4</sup>(CH<sub>2</sub>)-NR<sup>4</sup>-- (donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser iguales o dife--  
rentes y cada uno de ellos es hidrógeno o un grupo alco--  
hilo o alcoxi, o bien R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, juntos, un grupo --  
10 =O). Estos sustituyentes en anillo pueden unirse al nú--  
cleo de cromona en cualquier sentido.

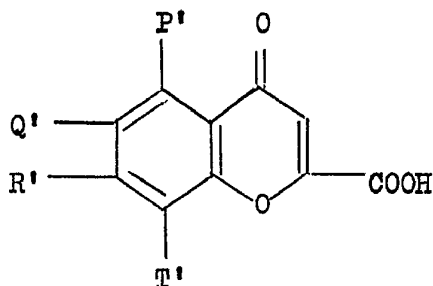
Los compuestos preferidos de la invención inclu--  
yen aquellos en los que aquellos de entre P, Q, R y T --  
que no forman la cadena --CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)-O- son hidróge--  
15 no o halógeno, grupos hidroxilo, carboxi, alcoxicarboni--  
lo, nitro, alcoholo, alquenilo, alquinilo, aralcoholo, --  
arilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, aralco--  
xi, o acilo, o los sustituyentes de anillo condensado --  
arriba especificados, pudiendo tales grupos llevar susti--  
20 tuyentes tales como halógeno, o grupos hidroxilo o alco--  
xi. Son compuestos particularmente preferidos aquellos --  
que llevan hidrógeno o halógeno (especialmente cloro o --  
bromo), grupos nitro y alcoholo, alquenilo, alcoxi o al--  
queniiloxi inferiores que contienen de 1 a 6 átomos de --  
25 carbono, los cuales pueden llevar sustituyentes hidroxi--  
lo, alcoxi inferior o arilo inferior, o bien un par adya--  
cente de aquellos de entre P, Q, R y T que no forman la --  
cadena --CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)-O- puede formar una cadena -- --  
--OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-- ó --O-CO-CH=C(CH<sub>3</sub>)--, la cual puede estar uni--  
30 da al núcleo de cromona en cualquier sentido.

380836



De acuerdo con ello, en un aspecto preferido, -  
 la invención proporciona compuestos de la fórmula:

5



102

o derivados funcionales de los mismos en los que un par -  
 adyacente de los grupos P', Q', R' y T' forma la cadena -  
 -CO-CH=C(COOH)-O- que puede estar unida al anillo de - -  
 benceno en cualquier sentido; y los otros dos de entre -  
 15 P', Q', R' y T' pueden ser iguales o diferentes y cada --  
 uno de ellos es hidrógeno, halógeno, nitro, alcoholo in--  
 ferior, alqueniilo inferior, alcoxi inferior, o alqueniilo--  
 xi inferior, o bien un grupo alcoholo inferior, alqueni--  
 lo inferior o alcoxi inferior que lleva sustituyentes hi--  
 20 droxilo, alcoxi inferior o arilo, o un par adyacente de -  
 P', Q', R', T' que no forman la cadena -CO-CH=C(COOH)-O-  
 pueden formar una cadena -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ó -O-CO-CH=C(CH<sub>3</sub>)-  
 unida al núcleo de cromona en cualquier sentido.

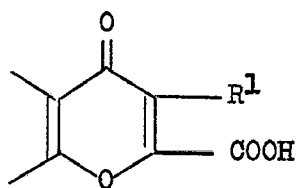
Se apreciará que ciertos de los valores ante- -  
 25 riores de los grupos, P, Q, R, T, P', Q', R' y T' inclu-  
 yen grupos que podrían verse afectados desfavorablemente  
 por los reactivos y/o por las condiciones de reacción - -  
 utilizadas para introducir otros grupos o los anillos.

30

**380836**



5



10

deseados en la molécula. En tales casos, el grupo o punto afectado puede ser vloqueado o protegido, por ejemplo por alcoholación, bencilación, o por el bloqueo del punto reactivo con un grupo separable tal como un grupo ciano -- o nitro que se puede separar al final de una etapa preparativa para permitir la introducción del grupo deseado -- o del átomo de hidrógeno deseado en una etapa última.

15

Ambos grupos  $R_1$  pueden ser iguales o distintos y tienen los valores especificados arriba, particularmente hidrógeno; alcoholo inferior, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, 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  $R_1$  sean iguales, y adicionalmente, que ambos sean hidrógeno.

20

Los derivados funcionales de los compuestos -- de acuerdo con la invención incluyen sales, principalmente sales solubles en agua, ésteres y amidas de una o más de las funciones ácido carboxílico presentes, y ésteres -- de cualesquiera funciones hidroxílicas presentes.

25

Sales de los compuestos que se pueden mencionar son sales con cationes fisiológicamente aceptables, por -- ejemplo, sales de amonio; sales de metales, tales como --

30

380836



5 sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, potasio y litio) y sales de metales alcalino-térreos - - (por ejemplo, sales de magnesio y calcio); y sales con bases orgánicas, por ejemplo, sales de aminas tales como sales de piperidina, trietanolamina y dietilaminoetilamina.

10 Los ésteres que pueden mencionarse incluyen alcohol-ésteres sencillos derivados de alcoholes que contienen hasta 10 átomos de carbono y ésteres derivados - - de dialcoholaminoalcanoles, tales como un éster de dietilaminoetilo. Las amidas que pueden mencionarse incluyen amidas simples derivadas del amoníaco o de aminas alifá-  
15 ticas o aromáticas primarias o secundarias, tales como mono- o di-alcohol-aminas inferiores o aminina; y amidas más complejas derivadas de alcohol-aminoácidos inferiores tales como la glicina.

20 Así, se pueden preparar las sales por el uso de condiciones alcalinas durante la recuperación y purificación del compuesto. Alternativamente, se puede obtener el ácido libre y convertirse a renglón seguido en una sal deseada por neutralización con una base apropiada, - - por ejemplo, una amina orgánica, o un álcali tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato, de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, preferiblemente una base o  
25 álcali moderadamente fuerte tal como carbonato o bicarbonato sódico. En los casos en que el compuesto se recupera en la forma de una sal, esta sal puede convertirse en una sal más deseable, por ejemplo por un procedimiento de metátesis. Los ésteres se pueden obtener como re-

30

380836



5 sultado de la utilización de materiales de partida apropiados, por ejemplo por la reacción de un oxalato de di-  
 alcoholo con un acilbenceno de fórmula V tal como se ha -  
 descrito anteriormente; o pueden formarse por la reac- -  
 ción de un alcohol, sulfato de alcoholo o halo-compues- -  
 to adecuado con los grupos carboxilo libres existentes --  
 en el compuesto. Alternativamente, se pueden utilizar --  
 técnicas de transesterificación para cambiar un grupo és-  
 ter por otro. Las amidas se pueden obtener fácilmente, --  
 10 por ejemplo, por deshidratación de la sal de amonio o --  
 por reacción de un éster o haluro de acilo con un amino--  
 compuesto apropiado tal como hidróxido amónico o una ami-  
 na primaria o secundaria, o un aminoácido.

15 Se ha demostrado que los nuevos compuestos de --  
 la invención inhiben la liberación y/o la acción de pro--  
 ductos tóxicos que son el resultado de la combinación - -  
 de ciertos tipos de anticuerpo y del antígeno específi- -  
 co, por ejemplo, la combinación de anticuerpos reagíni- -  
 co con el antígeno específico. En el hombre, se ha en- -  
 20 contrado que tanto los cambios subjetivos como los obje--  
 tivos que son resultado de la inhalación de un antígeno - -  
 específico por sujetos sensibilizados, se inhiben nota- -  
 blemente por la previa administración de los nuevos com-  
 puestos. Así, los nuevos compuestos son de gran valor --  
 25 en el tratamiento del asma alérgico "extrínseco". Se --  
 ha encontrado también que los nuevos compuestos son va--  
 liosos en el tratamiento del denominado asma "intrínse- -  
 co" (en el que no se puede demostrar sensibilidad algu- -  
 na a un antígeno extrínseco).

30 Los nuevos compuestos pueden resultar valiosos

**380836**



también en el tratamiento de otras condiciones en las --  
cuales son responsables de la enfermedad reacciones anti-  
genicas, por ejemplo, la fiebre del heno, la urticaria --  
y las enfermedades de auto-inmunización.

5 Los compuestos se pueden administrar en la for-  
ma de una composición farmacéutica que comprende una ben-  
zodipirona de la fórmula general I, o un derivado farma-  
céuticamente aceptable de la misma, preferiblemente en --  
la forma de una sal, en asociación con un vehículo o di-  
10 luyente farmacéuticamente aceptable. Se proporciona tam-  
bién un procedimiento para la fabricación de una tal com-  
posición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto  
de la invención con un vehículo o diluyente.

15 La naturaleza de la composición y del vehículo  
o diluyente farmacéuticamente aceptable dependerá, por --  
supuestos, del modo de administración deseado, el cual --  
puede ser, por ejemplo, oral, por inhalación, por vía pa-  
renteral, o por aplicación tópica.

20 Las composiciones pueden formularse de la mane-  
ra convencional con los ingredientes de costumbre. Por --  
ejemplo, las composiciones se pueden preparar en forma --  
de soluciones o suspensiones acuosas, en forma de pol- --  
vos, o en forma de tabletas, cremas, lociones o jarabes.

25 Los compuestos de la invención encuentran un --  
empleo especial cuando son inhalados por el usuario, --  
principalmente en el tratamiento del asma alérgico. Para  
tal uso, los compuestos de la invención, preferiblemente  
en la forma de una sal tal como la sal sódica, se disuel-  
ven o suspenden en agua y pueden aplicarse por medio de --  
30 un nebulizador convencional. Sin embargo, la administra-

380836

16 JUN 1970

ción de medicamentos por medio de un recipiente suministrador a presión, esto es, un recipiente suministrador aerosol, es una alternativa a la administración con nebulizador. Para la administración desde un recipiente aerosol, el medicamento se disuelve o suspende en el medio propelente licuado. En los casos en que 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 tensoactivos pueden ser cualesquiera de los utilizados comúnmente para este propósito, tales como agentes tensoactivos no-iónicos. Sin embargo, se prefiere utilizar los agentes tensoactivos aniónicos de sulfosuccinato de dialcoholo o de sulfonato de alcohol-benceno. El uso de tales agentes tensoactivos y las ventajas que se logran con ellos se describen con mayor detalle en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Número 1.063.512.

Las composiciones de la invención se pueden administrar también en la forma de polvos por medio de un dispositivo insuflador, tal como el descrito en la Memoria Descriptiva de la Patente Francesa Número 1.471.722. Con objeto de mejorar las propiedades del polvo, puede ser deseable modificar las características de superficie de las partículas de polvo, por ejemplo, recubriéndolas con un material farmacéuticamente aceptable tal como estearato sódico. Además, los polvos de tamaño de partícula fino pueden mezclarse con un material diluyente de grano más grueso, tal como lactosa.

Si bien se ha descrito arriba la inhalación



del medicamento con referencia particular a la adminis-  
tración oral, se apreciará que puede ser deseable admi-  
nistrar el medicamento por vía nasal. Por consiguiente,  
el término inhalación se utiliza aquí y en las reivindi-  
caciones adjuntas para denotar, en los casos en que el  
contexto lo permite, tanto la administración oral como  
la nasal.

La composición de la invención se puede admi-  
nistrar también en forma de tabletas, jarabes, etcétera,  
o bien por inyección intradérmica o intravenosa, de la ma-  
nera convencional.

Además de la administración interna, los com-  
puestos de la invención encuentran aplicación en composi-  
ciones para uso tópico, por ejemplo, tales como cremas,  
lociones o pastas para uso en tratamiento dermatológi-  
cos.

Además del compuesto de la invención y de los  
ingredientes requeridos para presentar el compuesto en  
una forma adecuada para el modo de administración selec-  
cionado, se ha encontrado que pueden estar presentes  
otros ingredientes activos en la composición de la inven-  
ción. Así, en composiciones para administración por in-  
halación, se ha encontrado que es beneficioso incluir un  
broncodilatador. Puede ser utilizado cualquier broncodi-  
latador, dentro de lo razonable. Los broncodilatadores  
adecuados incluyen isoprenalina, adrenalina, orciprenali-  
na, isoetarina y derivados de las mismas, particularmen-  
te las sales de las mismas. Se prefiere el uso de sulfa-  
to de isoprenalina. La cantidad de broncodilatador uti-  
lizada puede variar dentro de un extenso campo, dependien

380836



do, entre otras cosas, de la naturaleza y actividad del -  
broncodilatador y del compuesto de la invención que se --  
utilicen. No obstante, se prefiere el uso de una propor-  
ción minoritaria (esto es, menor del 50 % en peso) del --  
5 broncodilatador. Se ha encontrado que es satisfactorio -  
el uso de una cantidad comprendida entre 0,1 y 10 % en --  
peso del broncodilatador basada en el peso del compuesto  
de la invención.

Así pues, los compuestos se pueden administrar  
10 en forma de una composición que comprende un compuesto --  
de la fórmula I ó un derivado del mismo en mezcla con --  
un broncodilatador, estando preferiblemente presente és--  
te último en una proporción menor del 50 %, especialmen--  
te de 0,1 a 10%, en peso, referida al primero.

15 Como se ha indicado arriba, los compuestos de -  
la invención pueden utilizarse para inhibir los efectos -  
de reacciones anticuerpo-antígeno y tienen aplicación es-  
pecial en el tratamiento profiláctico de las enfermeda- -  
des alérgicas de las vías respiratorias. En tales trata-  
20 mientos, el compuesto o la composición de la invención --  
se administran por el método elegido en la zona de la --  
reacción anticuerpo-antígeno en la cantidad terapéutica--  
mente efectiva. El tratamiento puede ser tal que requie-  
ra dosis repetidas del medicamento a intervalos regula- -  
25 res. La cantidad y frecuencia del medicamento adminis- -  
trado dependerán de muchos factores, y no se puede esta--  
blecer con carácter general un nivel o régimen de dosifi-  
cación conciso. No obstante, como guía se ha encontrado  
30 que, en los casos en que los compuestos se administran --  
por inhalación a un paciente que sufre asma alérgico agu-

380836



do, se consiguen resultados terapéuticamente útiles cuando se administran los compuestos a un nivel de dosificación comprendido entre 0,1 y 50 mg. Cuando se administran los compuestos por la vía oral, pueden darse dosis mayores.

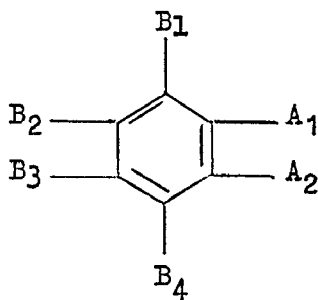
5

Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para inhibir los efectos de las reacciones anticuerpo-antígeno que comprenden de la aplicación previa en la zona conocida o esperada del mecanismo de la reacción anticuerpo-antígeno de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o derivado de la fórmula I.

10

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula

15



20

en la cual A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, juntos, forman la cadena - - - - -  
 -CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)O-, ó una cadena convertible en ella, tal  
 como una cadena -CO-CR<sub>1</sub>=C(V)O-, -CO-CR<sub>1</sub>-CH-COOH-O- ó --  
 -COCHR<sub>1</sub>-CH (D)O- (donde D es un grupo COOR<sub>2</sub> ó un grupo -  
 V convertible en el mismo y R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo --  
 alcoholo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono), o --  
 son derivados o precursores de tales cadenas; un par ad-  
 yacente de los grupos B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> y B<sub>4</sub> son los grupos A<sub>1</sub> -

25

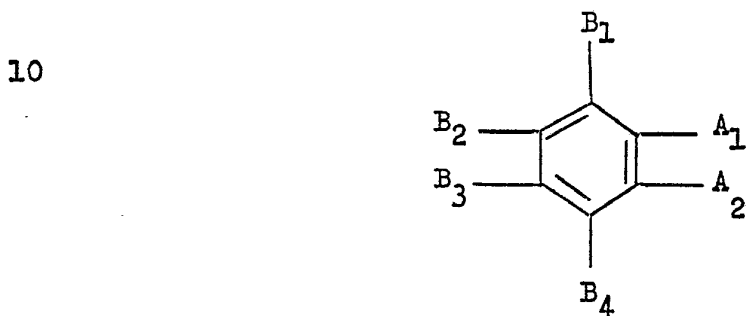
30

380836



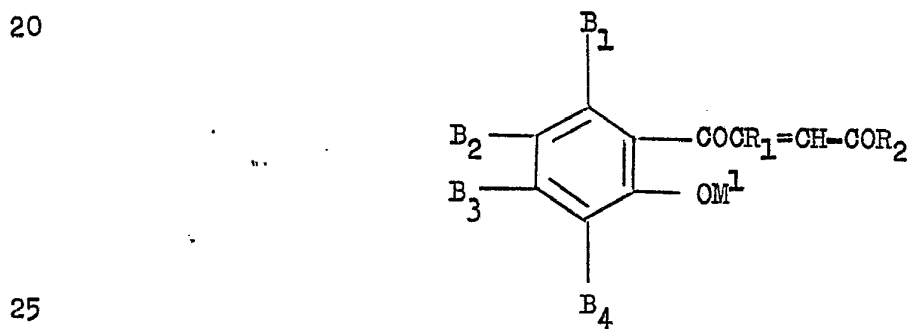
5 y A<sub>2</sub>; los dos pares de grupos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> pueden tener valores iguales o diferentes excepto que ambos pares de grupos no pueden formar cadenas -CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)O-; y los otros dos de los grupos B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> y B<sub>4</sub> son hidrógeno o sustituyentes distintos del hidrógeno.

La conversión del grupo A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> en el compuesto



15

puede conseguirse por ciclación de un compuesto de la fórmula general:

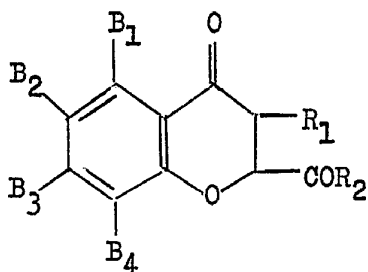


25

en la que M<sup>1</sup> es hidrógeno o un catión de metal alcalino, para formar un compuesto de la fórmula,

30

380836



10 seguida por oxidación o deshidrogenación del producto. -  
El anillo deseado se puede formar también por modifica- -  
ción de un anillo ya formado de cromona o cromanona [es -  
decir, de compuestos en los que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, juntos, forman -  
la cadena -CO-CO-CR=C(V)-O- ó -CO-CHR<sub>1</sub>-CH(D)-O-], - -  
15 por ejemplo por oxidación de sustituyentes en la posición  
2 del anillo, por deshidrogenación o por reagrupamiento -  
intramolecular.

Los compuestos de la fórmula IV pueden ciclar--  
se por tratamiento con un álcali o una base orgánica en -  
un disolvente inerte adecuado para dar el compuesto de --  
20 2-carboxicromanona. Este se puede convertir a continua--  
ción en el compuesto de 2-carboxicromona por calentamien-  
to con dióxido de selenio u otro agente de deshidrogena--  
ción adecuado tal como negro de paladio en un disolvente  
25 inerte como se detalla más adelante. La oxidación y ci--  
clación simultáneas para obtener el compuesto deseado --  
de 2-carboxicromona pueden conseguirse por la introduc- -  
ción de un oxidante adecuado en la etapa de ciclación - -  
(por ejemplo, dióxido de selenio en un disolvente inerte  
30 utilizando hidróxido de benciltrimetilamonio como base --

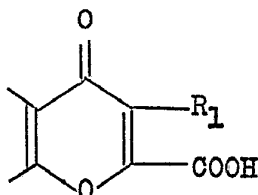
380836



productora de la ciclación).

Cuando se utilizan condiciones no-oxidantes para la etapa de ciclación, el producto será el compuesto -- análogo de cromanona, a partir del cual se puede preparar el compuesto cíclico,

5

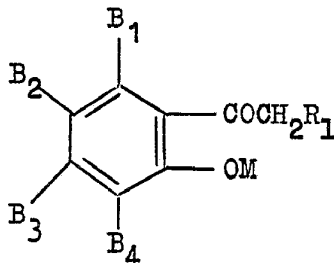


10

deseado como se detalla más adelante.

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar por reacción de un acilbenceno de la fórmula V,

15



20

donde M es hidrógeno o un catión de metal alcalino con -- ácido glicoxálico o un éster del mismo en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido sódico acuoso) o de un ácido mineral. Puede añadirse un disolvente miscible en agua, -- por ejemplo, alcohol, para facilitar la reacción.

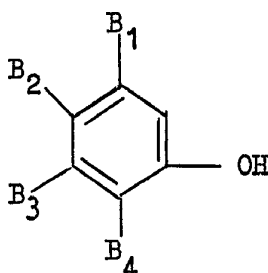
25

30

380836



Alternativamente, un fenol de la fórmula VI,



10 se calienta a una temperatura de, por ejemplo, 25 a 150°  
C con anhídrido maleico en un medio disolvente o diluyen-  
te, tal como nitrobencono o disulfuro de carbono, en pre-  
sencia de un ácido de Lewis tal como un exceso de tricloro-  
15 ruro de aluminio. El complejo que se produce por este --  
procedimiento puede descomponerse luego con un ácido mi-  
neral diluído, tal como ácido clorhídrico, y eliminarse --  
el disolvente, por ejemplo mediante destilación. El re-  
20 siduo, que contiene el compuesto de la fórmula IV en la --  
que R<sub>2</sub> es H, se puede recuperar utilizando técnicas con-  
vencionales y purificarse después, por ejemplo, por re-  
cristalización. No obstante, como se indica abajo, la --  
reacción puede transcurrir de tal manera que se produzca  
directamente una 2-carboxicromanona sin aislamiento de un  
25 producto intermedio.

30 En el procedimiento resumido arriba, se cree --  
que el compuesto de la fórmula IV es un producto interme-  
dio necesario en la conversión del material de partida --  
en el compuesto de la fórmula I. Sin embargo, en muchos  
casos, el producto intermedio se forma en las condiciones

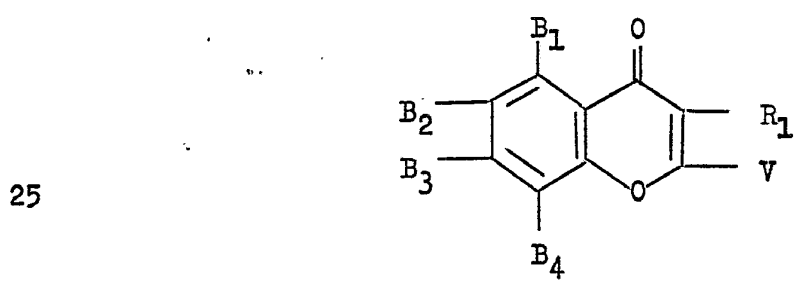
380836

requeridas para que pueda tener lugar la ciclación, y --  
por tanto existe únicamente de modo transitorio. Si --  
bien, por razones de claridad, el procedimiento se ha des-  
crito como si el compuesto de la fórmula IV hubiese de --  
5 ser aislado necesariamente con anterioridad a la cicla-  
ción, la invención abarca el procedimiento en el que di-  
cho producto intermedio sufre la ciclación sin separación  
o aislamiento a partir de la mezcla de reacción en la que  
se ha preparado.

10 Como se ha indicado arriba, el anillo deseado



20 puede formarse también a partir de un anillo de cromona -  
ya presente, esto es, de un compuesto de la fórmula



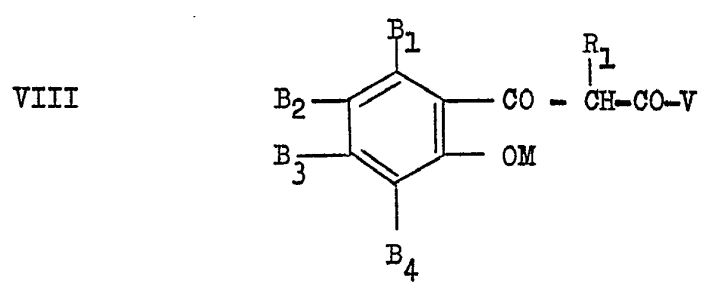
30 donde V es un grupo que es convertible en un grupo -COOR<sub>2</sub>.  
Ejemplos de grupos V adecuados incluyen grupos nitrilo --

**380836**

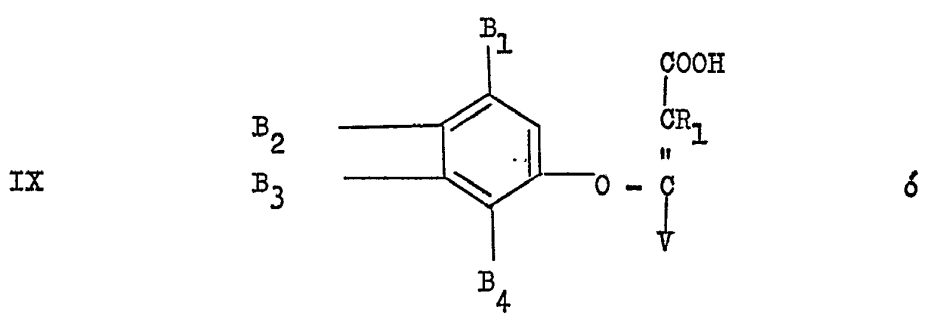
5 y éster que pueden hidrolizarse a un grupo ácido carboxí-  
 lico; grupos alcoholo o alcoholo sustituido tales como -  
 metilo, hidroximetilo, halometilo (por ejemplo, clorome-  
 5 tilo, diclorometilo, triclorometilo), grupos acilo tales  
 como los grupos formilo o acetilo, y grupos alqueno y -  
 aril-alqueno, tales como grupos vinilo, w-triclorome-  
 tilvinilo y estirilo, todos los cuales son grupos oxida-  
 bles o hidrolizables a un grupo ácido carboxílico. La --  
 conversión del grupo V en un grupo COOH ó derivado del --  
 10 mismo puede conseguirse utilizando cualquiera de los méto-  
 dos conocidos.

Los compuestos de la fórmula VII se pueden pre-  
 parar por una diversidad de métodos, por ejemplo por ci-  
 clación de un compuesto de las fórmulas

15



20



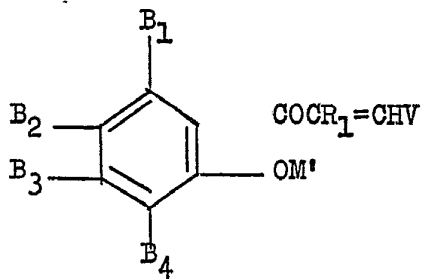
25

30

380836

5

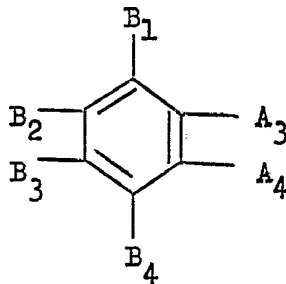
X



10

Así pues, se da un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I por conversión de un compuesto de la fórmula

15



20

25

30

(donde A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> son los pares de grupos -CO-CHR<sub>1</sub>-COD y -OM, H y -O-C(D)=CR<sub>1</sub>COOH; ó -CO-CR<sub>1</sub>=CHD y OM<sup>1</sup>, respectivamente, donde D es un grupo -COOR<sub>2</sub> ó un grupo V convertible en el mismo, M es H, un catión de metal alcalino o un grupo alcohilo, M<sup>1</sup> es H ó un catión de metal alcalino y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los valores arriba indicados; un par adyacente de los sustituyentes B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> y B<sub>4</sub> es la cadena -CO-CR<sub>1</sub>=C(COOH)-O- ó puede ser el par de grupos -A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>, y los otros dos de los grupos B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> ó B<sub>4</sub> son hidrógeno o sustituyentes distintos del hidrógeno), -

380836



durante el cual tiene lugar la ciclación de los grupos  $A_3$   
y  $A_4$ .

Así pues, los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar por ciclación de un compuesto de la fórmula VIII en condiciones ácidas, de una manera similar a la descrita para la ciclación de los compuestos de la fórmula II en la solicitud de patente de los mismos inventos Número 363.112, asimismo pendiente.

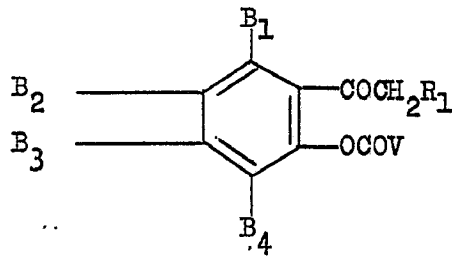
Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepararse, a su vez, por condensación de un acilbenceno de la fórmula V con un compuesto de la fórmula  $VCOR_3$ , en el que V tiene los valores dados arriba y  $R_3$  es un grupo reactivo con un átomo de hidrógeno del grupo  $-COCH_2R_1$  del acilbenceno. Compuestos  $VCOR_3$  adecuados incluyen ésteres de ácidos acético, acrílico y cinámico sustituidos o no-sustituidos y análogos, así como amidas o amidas sustituidas. La condensación puede llevarse a cabo por el método resumido para la producción de los compuestos de fórmula II en la solicitud de patente de los mismos inventores Número 363.112, asimismo pendiente.

Los compuestos VIII se pueden preparar también a partir del acilbenceno V y de los compuestos  $VCOR_3$  en los que  $R_3$  es halógeno, mediante la reagrupación, si es preciso, de un compuesto de la fórmula:

380836



5



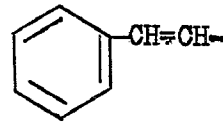
10

Ejemplos particulares de la preparación de compuestos VIII incluyen la preparación de aquellos compuestos en los que V es un grupo metilo o vinilo por reacción de un acetato o acrilato de alcohol, esto es, los compuestos VCOR<sub>3</sub> en los que V es un grupo metilo o vinilo y R<sub>3</sub> es un grupo alcoxi, con un acilbenceno V.

10

El compuesto 2-estirilo, es decir, el compuesto de la fórmula VIII; en el que V es

15



25

se puede preparar a partir del acilbenceno V por reacción con cinamato sódico y anhídrido cinámico o por reacción con un haluro de cinamoílo, por ejemplo, cloruro de cinamoílo, en presencia de un agente de fijación de ácido para producir el éster cinámico del acilbenceno, seguido por reagrupación con una base, por ejemplo, carbonato potásico, en presencia de un disolvente inerte tal como -

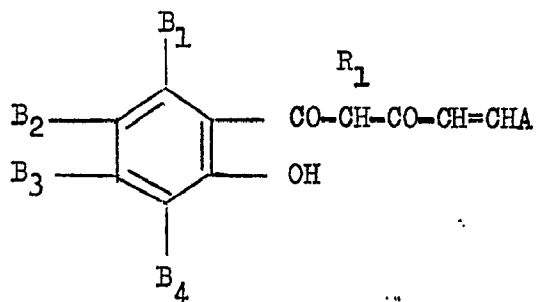
30

380836



tolueno o benceno, para dar una 1,3-dicetona de la fórmula:

5



10

en la que Ar denota un anillo de benceno.

15

Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar por la reacción de un fenol de fórmula VI con un ácido o éster acetileno-monocarboxílico sustituido. Los ácidos acetileno-monocarboxílicos, o los ésteres de los mismos, para la presente aplicación, tienen la fórmula general  $VC\equiv C-COOR_2$ , en la que V y  $R_2$  tienen los valores dados arriba. Se prefiere que  $R_2$  sea un grupo alcohilo inferior, tal como un grupo metilo o etilo. Es también posible utilizar precursores de ácidos o ésteres acetileno-monocarboxílicos, por ejemplo los análogos mono-halo-etilénicos y dihalo-etánicos de los mismos.

20

25

Los compuestos de la fórmula IX se pueden ciclar por tratamiento con un agente de ciclación, por ejemplo, un ácido polifosfórico u otro ácido de Lewis.

30

Los compuestos de la fórmula X pueden prepararse y ciclarse de una manera similar a la utilizada para preparar y ciclar los compuestos de la fórmula IV. Así,

380836



se puede hacer reaccionar un acilbenceno de la fórmula  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$  con un aldehido de la fórmula  $\text{OHC}_6\text{H}_5$ , por ejemplo aldehido cinámico, en condiciones prácticamente iguales a las empleadas para preparar el compuesto de la fórmula IV a partir del ácido glioxálico. Sin embargo, puede ser preferible emplear acilbencenos de fórmula V, donde M es un grupo alcohilo, y desalcoholar el producto de la reacción para obtener el compuesto de la fórmula X.

Además de producir los compuestos de la fórmula VII por los métodos arriba indicados, se pueden idear fácilmente varios otros métodos que no pasan necesariamente a través de los compuestos intermedios VIII, IX ó X. Así, se puede preparar el compuesto de 2-formilo por la reacción de un acilbenceno de la fórmula V con un ácido acético sustituido o un éster del mismo sustituido de la fórmula  $(\text{R}_2\text{O})_2\text{CH-COOR}_2$ , por ejemplo dietoxiacetato de etilo. En este caso, se produce un compuesto acetálico como producto intermedio, el cual se puede hidrolizar con un ácido mineral diluido, por ejemplo, para dar el grupo  $-\text{CHO}$  deseado. Otras rutas que pueden especificarse incluyen: la condensación de un diceteno con una enamina apropiada; la reagrupación de una cumarina en presencia de ácido clorhídrico alcohólico; y la condensación de un alcohol-acil-acetato con un fenol o resorcinol apropiado opcionalmente en presencia de un agente deshidratante, tal como pentóxido de fósforo.

Además de la conversión directa de un compuesto de fórmula VII en el compuesto deseado de fórmula I, el grupo V en los compuestos de la fórmula VII se puede convertir de una manera conocida de una forma de sustituyen-

**380836**



te en otro sustituyente más preferido.

5 Así, el compuesto de la fórmula VII en el que -  
V es un grupo metilo sirve también como intermedio en la  
preparación de varios otros derivados oxidables. Por - -  
ejemplo, el grupo metilo se puede convertir en el com- -  
puesto de 2-halometilo correspondiente, por ejemplo, por  
reacción con cloruro de hidrógeno y dióxido de manganeso  
en ácido acético hirviendo para producir el compuesto - -  
de 2-clorometilo; o por reacción con bromo en ácido acé-  
tico para producir el compuesto de 2-bromometilo. El - -  
10 compuesto de 2-halometilo puede oxidarse al ácido 2-car-  
boxílico correspondiente utilizando, por ejemplo, trióxi-  
do de cromo como agente oxidante en presencia de ácido --  
acético.

15 El compuesto de 2-metilo puede hacerse reaccio-  
nar también con p-nitrosodimetilanilina e hidrolizarse --  
el producto de reacción con ácido mineral diluido para --  
dar el compuesto de 2-formilo correspondiente, que pue- -  
de oxidarse al ácido 2-carboxílico correspondiente utili-  
zando, por ejemplo, trióxido de cromo como reactivo.  
20

La condensación del compuesto de 2-metilo con -  
un benzaldehído en presencia de un catalizador de conden-  
sación da el compuesto de 2-estirilo, que se puede oxi- -  
dar al ácido 2-carboxílico correspondiente utilizando, --  
por ejemplo, permanganato potásico. El compuesto de 2- -  
25 formilo puede servir también como punto de partida para -  
la preparación del compuesto de 2-ciano. Así, el compues-  
to de 2-formilo se puede hacer reaccionar con hidroxila--  
mina para producir el compuesto de 2-oximino, el cual - -  
30 se puede hidrolizar, después de la deshidratación para --



dar el compuesto de 2-ciano, al ácido 2-carboxílico o amida del mismo, en condiciones ácidas.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar también por conversión de una cadena  $-CO-CHR_1-CH(D)-O-$  en la cadena  $-CO-CR_1=C(COOH)O-$  deseada. Esta conversión puede verificarse pasando por un compuesto de la fórmula VII cuando el grupo D es un grupo V, ó puede llegarse de manera directa al compuesto de fórmula I ó a un derivado del mismo. Así, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse también a partir de los compuestos de cromanona correspondientes por deshidrogenación seguida, o precedida, de oxidación o hidrólisis de cualquier sustituyente en la posición 2 si esto es necesario. La deshidrogenación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el uso de dióxido de selenio, negro de paladio o cloranilo. Alternativamente, la deshidrogenación puede llevarse a cabo por bromación seguida por deshidrobromación. Así, puede bromarse la cromanona utilizando N-bromosuccinimida en un disolvente inerte o por tratamiento con perbromuro de piridinio en un disolvente inerte tal como cloroformo en presencia de un catalizador de radical libre tal como peróxido de benzoilo, para producir el 3-bromo-derivado, que puede someterse a continuación a la deshidrobromación. Las cromanonas pueden obtenerse, a su vez, por la acción de un ácido  $\beta$ -cloro-propiónico  $\beta$ -sustituído o derivado del mismo sobre resorcina en presencia de un reactivo alcalino, seguida por la conversión de la función ácido en el cloruro de ácido y el tratamiento con cloruro de aluminio en presencia de un disolvente adecua-

30  
10-6-70

380836

- 28 -

300036



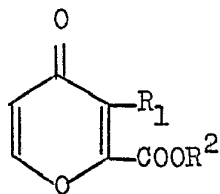
do (por ejemplo, nitrobencono); o por la acción de un --  
fenol sobre un nitrilo acrílico  $\beta$ -sustituído, con la --  
subsiguiente hidrólisis y ciclación del producto. Como --  
se ha indicado arriba, la ciclación de los productos in--  
5 termedios IV y X puede conducir a la producción de un ---  
compuesto correspondiente de cromanona, el cual puede --  
convertirse luego como se ha reseñado arriba en el com--  
puesto de cromona deseado.

Además de los métodos arriba reseñados para --  
10 preparar los compuestos de fórmula I a través de los pro-  
ductos intermedios IV y VII a X, pueden idearse otros --  
métodos que no producen necesariamente ninguno de estos --  
productos intermedios. Así, se puede condensar una halu-  
ro de acetilo, anhídrido acético o ácido acético con un --  
15 éster de oxalato del tipo  $R_{10}OOC-COOR_{11}$  en el que  $R_{10}$  --  
es un grupo arilo y  $R_{11}$  es un grupo alcoholilo o arilo, --  
llevándose a cabo la condensación en presencia de un áci-  
do de Lewis. El éster de oxalato puede obtenerse, a su --  
vez, por esterificación de un fenol de fórmula VI con --  
20 el haluro de oxalilo apropiado. Alternativamente, los --  
compuestos de la fórmula I se pueden obtener calentando --  
un fenol de la fórmula VI con un alcóxililacetato de alco-  
hilo tal como etoxililacetato de etilo, opcionalmente en  
presencia de un agente deshidratante tal como peróxido --  
25 de fósforo. En otro procedimiento, una 2-carboxipirona --  
de la fórmula:

380836

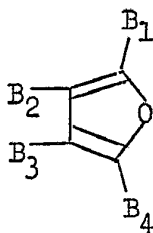


5



se hace reaccionar con un furano de la fórmula

10

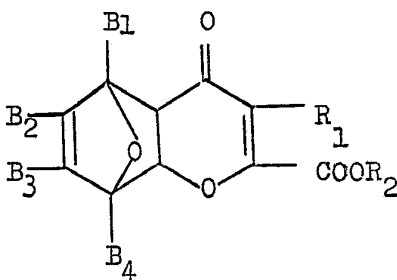


(a)

15

para producir el compuesto intermedio

20



(b)

25

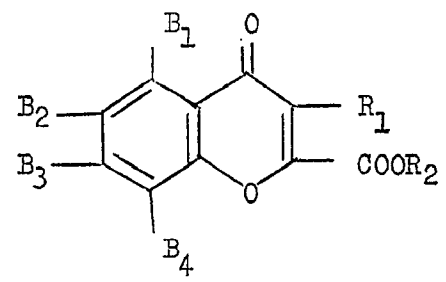
el cual se puede convertir, por ejemplo por deshidratación, en el compuesto

30

**380836**

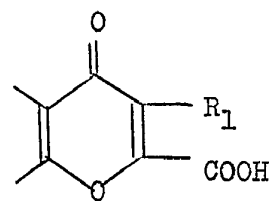


5



10

Como se ha indicado anteriormente, los anillos



15

deseados se pueden introducir en etapas separadas o en --  
 la misma etapa. Cuando han de introducirse juntos, los --  
 dos pares de grupos  $A_1$  y  $A_2$  tendrán los mismos valores, --  
 apropiados al método utilizado para introducir los ani --  
 llos. Así, cuando la condensación con un acilbenceno --  
 constituye una de las etapas requeridas, un grupo de cada --  
 par será un grupo  $-COCH_2R_1$  y el otro será un grupo OM.

Los procedimientos reseñados arriba pueden pro --  
 ducir los ácidos libres de la fórmula I ó pueden producir --  
 derivados de los mismos. El producto de cualquiera de --  
 los procedimientos anteriores, después de cualesquiera --  
 etapas de aislamiento y purificación que puedan desearse,  
 se puede tratar con objeto de liberar el ácido libre del --  
 mismo o de convertir una forma de derivado en otra. Los

30

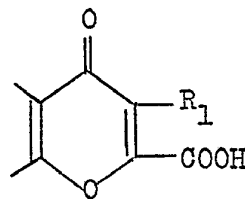
380836



métodos utilizados para poner en libertad el ácido, convertir un derivado en otro y aislar y purificar cualquier producto, pueden ser los utilizados convencionalmente.

5 Por otra parte, está comprendido también dentro del objeto de esta invención el introducir los sustituyentes P, Q, R, T, P', Q', R', y T' después que ha terminado lugar la formación de uno o ambos de los anillos.

10

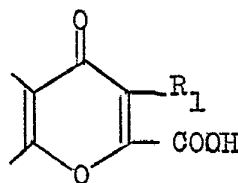


15

Tal introducción puede conseguirse por cualquiera de los métodos conocidos. Como se ha indicado anteriormente, está comprendido también dentro del objeto de esta invención el bloqueo o protección de los puntos o grupos que podrían verse afectados perjudicialmente durante la introducción del anillo o anillos

20

25



30

tales grupos protectores o bloqueantes incluyen, por ejemplo, grupos amino, amino sustituido, por ejemplo, amino -

**380836**



5 acilado, carboxilo, SO<sub>3</sub>H, butilo terciario, ciano o ni-  
tro. Estos grupos se pueden separar después de la intro-  
ducción del anillo o anillos para dejar posiciones no-sus-  
tituídas que, si se desea, pueden sustituirse después de  
ello.

Se ilustrará la invención por los siguientes --  
Ejemplos, en los cuales todas las partes y porcentajes --  
se expresan en peso a no ser que se indique otra cosa.

10 EJEMPLO 1

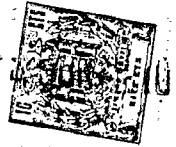
4,10-Dioxo-2,8-dicarboxi-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:  
3,4-b') dipirano

15 (a) 4,10-Dioxo-2,8-dicarboxi-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2  
-b: 3,4-b') dipirano monohidratado.

20 Una solución de 0,55 partes de 4,10-dioxo-2,8-  
dicarboxi-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano --  
monohidratado (preparada como en el Ejemplo 1) en una --  
mezcla de 7 partes de bromuro de hidrógeno-ácido acético  
(45 % peso/volumen) y 7 partes de ácido acético glacial,-  
se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Durante este --  
tiempo, se separó un sólido de la mezcla de reacción. --  
25 Se vertió la mezcla en 200 partes de agua, y se separó --  
por filtración el precipitado.

30 Se disolvió el precepitado en solución acuosa -  
de bicarbonato y se trató la solución con carbón vegetal,  
filtrándose. La acidificación de la solución de bicarbo-

380836



5 nato con ácido clorhídrico diluído dió 0,3 partes de 4,10-dioxo-2,8-dicarboxi-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano monohidratado en forma de un sólido de color rojo clavel, de punto de fusión 300-2°C (con descomposición).

Análisis:

Encontrado: C, 49,8%; H, 2,14%  
 10  $C_{14}H_6O_9 \cdot H_2O$  requiere: C, 50,01%; H, 2,4 %

(b) Sal disódica del 4,10-dioxo-2,8-dicarboxi-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano.

15 Una solución de 0,238 partes de 4,10-dioxo-2,8-dicarboxi-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano monohidratado y 0,113 partes de bicarbonato sódico en 30 partes de agua se liofilizó para dar 0,23 partes de sal -  
 20 disódica de 4,10-dioxo-2,8-dicarboxi-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano, en forma de un sólido de color ante.

25 EJEMPLO 2

2,8-Dicarboxi-4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano.

30 Se añadió cloruro de aluminio pulverizado (15 -

**380836**



partes), con agitación, a una solución de 2-nitroresorcina (3,5 partes) y anhídrido maleico (5,5 partes) en dicloruro de etileno (200 partes). Después de permanecer a la temperatura ambiente durante 20 horas, se calentó la mezcla a 80° C durante 1 hora, se enfrió y se filtró para dar un residuo amarillo. Se añadió este residuo, con agitación, a una mezcla de hielo triturado (20 partes), ácido clorhídrico concentrado (10 partes) y cloroformo (100 partes). Se dejó que se separase la mezcla en dos capas. Pasados 30 minutos, se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con porciones adicionales de cloroformo, y los extractos clorofórmicos se combinaron con la capa orgánica. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó el cloroformo a vacío para dar un aceite de color pardo rojizo que se tomó en alcohol amílico (50 partes), añadiéndose dióxido de selenio (3 partes). Se calentó a reflujo la mezcla durante 18 horas. Los materiales inorgánicos se separaron después por centrifugación y decantación. La capa orgánica se destiló luego con vapor de agua para separar el disolvente y se purificó por disolución en bicarbonato sódico, tratamiento con carbón vegetal, filtración y precipitación con ácido clorhídrico concentrado para dar 2,6-dicarboxi-4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano, que era idéntico al compuesto obtenido cuando se hizo reaccionar 2,4-diacetil-6-nitroresorcina con oxalato de dietilo utilizando el método del Ejemplo 1.

390

EJEMPLO 3

**380836**



2,8-Dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')  
dipirano.

5 (a) 3,7-Diacetil-2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-  
benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano.

10 Una mezcla de 4,6-diacetilo-2-metilresorcina - -  
(10,4 partes), acetato sódico (15 partes) y anhídrido - -  
acético (90 partes) se calentó a reflujo durante 4 horas.  
Se enfrió la mezcla y se vertió luego sobre hielo. Se --  
15 produjo la precipitación de un aceite pardo, y se decantó  
del mismo la capa acuosa. Se lavó el aceite con agua. -  
Se añadió al aceite ácido clorhídrico (150 partes, HCl --  
al 15%), y se calentó la mezcla a ebullición. Por enfria  
15 miento, se obtuvo un sólido cristalino pardo que se sepa  
ró por filtración, se suspendió en etanol hirviente duran  
te 15 minutos y, después de enfriar, se separó por filtra  
ción para dar 3,7-diacetil2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-  
4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano. Punto de fusión, --  
20 280-52C.

Análisis:

Encontrado: C, 67,5%; H, 4,56%  
25  $C_{19}H_{16}O_6$  requiere: C, 67,0%; H, 4,71%

(b) 2,8-Dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:  
5,4-b') dipirano

30

**380836**



Una mezcla de 3,7-diacetil-2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano (0,9 partes como se ha preparado arriba), carbonato sódico (2,0 partes) y agua (40 partes) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución resultante se acidificó, y el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se cristalizó en etanol para dar 2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano (0,5 partes) en forma de un sólido amarillo.

(c) 2,8-Dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano semihidratado.

Se añadió dióxido de selenio finamente dividido (1,2 partes) a una mezcla de 2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano (1,0 partes, como se ha preparado arriba) y dioxano (20 partes). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se separó por filtración el precipitado de selenio y se separó el disolvente del filtrado por evaporación a vacío. El residuo sólido se extrajo con bicarbonato sódico acuoso. Se acidificó el extracto con ácido clorhídrico diluido, y se separó por filtración el precipitado sólido para dar 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano semihidratado. El producto tenía un punto de fusión de 292-4° C, y se demostró que era idéntico al producto obtenido por la reacción de 2,4-diacetil-6-metilresorcina con oxalato de dietilo utilizando el procedimiento del Ejemplo 1.

380836



EJEMPLO 4

2,8-Dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')  
dipirano.

5

(a) 2,8-Dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:  
5,4-b') dipirano

Una mezcla de sodio pulverizado (2,3 partes), -  
 10 4,6-diacetil-2-metilresorcina (2,08 partes) y acetato - -  
 de etilo (70 partes), se agitó y calentó bajo reflujo - -  
 suave durante 4 horas. La solución resultante se enfrió -  
 y se diluyó con éter dietílico (100 partes). Se precipi-  
 15 tó un sólido, se separó por filtración, y se extrajo con  
 agua. Se acidificó el extracto acuoso con ácido clorhídrico diluido y se precipitó un aceite. Se extrajo el -  
 20 aceite de etilo. La solución orgánica se seco sobre sulfato sódico, se filtró, y se separó el disolvente para - -  
 dar un aceite. Este aceite se calentó a reflujo durante  
 15 minutos con etanol (20 partes) y ácido clorhídrico - -  
 concentrado (0,5 partes). El sólido que cristalizó de - -  
 la mezcla de reacción por enfriamiento, se separó por - -  
 filtración para dar 2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-  
 benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano, que era idéntico al obte-  
 25 nido en la etapa (b) del Ejemplo 3.

(b) Por el método de la etapa (c) del Ejemplo  
 3, se oxidó 2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo - -  
 (1,2-b:5,4-b') dipirano con dióxido de selenio para dar -  
 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-  
 30 b') dipirano semihidratado.

380836



EJEMPLO 5

2,8-Dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano.

5

(a) 2,8-Diestiril-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano.

10

Se añadió una papilla de 2,8-dimetil-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano (2,6 partes, preparadas como en los Ejemplos 3 ó 4) y benzaldehido (2,12 partes) en etanol (20 partes) a una solución agitada de etóxido sódico en etanol, que se había preparado por disolución de sodio (0,46 partes) en etanol (20 partes). Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 4 horas, dejándose luego en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas. El líquido sobrenadante se decantó del aceite pardo que había precipitado. Se lavó el aceite por mezcla íntima con éter, sin purificación ulterior, para dar 2,8-diestirilo-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano.

15

20

(b) 2,8-Dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano.

25

El 2,8-diestiril-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b') dipirano crudo obtenido por el procedimiento anterior, se disolvió en piridina (50 partes), y se añadió solución acuosa de permanganato potásico (105 -

30

380836



partes de solución al 5 %). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante varias horas. De vez en cuando se comprobó la presencia de un exceso de permanganato, y se añadieron cantidades adicionales de solución al 5% a medida que fué preciso. Cuando cesó la oxidación, se acidificó la solución con ácido clorhídrico diluído y se decoloró con dióxido de azufre. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se extrajo en solución acuosa de bicarbonato sódico. Al acidificar la solución, se formó un precipitado que se separó por filtración y se secó para dar 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b') dipirano semihidratado, demostrándose que dicho compuesto era idéntico a los productos de dipirano de los Ejemplos 3 y 4.

5

10

15

EJEMPLO 6

6-Bromo-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano.

20

(a) 2,8-Dietoxicarbonil-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano.

25

Una solución de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano monohidratado (1,76 partes, preparado como en el Ejemplo 1) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 partes) en etanol (150 partes) se calentó a reflujo durante 4 horas. El sólido obteni-

30

380836



do al enfriar se separó por filtración para dar 1,85 partes de 2,8-dietoxicarbonil-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano (1,35 partes) en forma de un sólido pardo, de punto de fusión 171° C.

5

Análisis:

Encontrado: C, 57,0%; H, 3,81%

$C_{18}H_{14}O_9$  requiere: C, 57,7%; H, 3,77%

10

(b) 6-Bromo-2,8-dietoxicarbonil-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano

15

A una solución de 2,8-dietoxicarbonil-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano (0,5 partes, como se ha preparado arriba), en ácido acético glacial (10 partes) se añadió una solución de bromo (0,1 partes) en ácido acético glacial (5,0 partes). Se calentó la solución a 100° C durante 6 horas y se evaporó después el ácido acético. El producto aceitoso se mezcló íntimamente con etanol frío, y el sólido resultante se separó por filtración para dar 6-bromo-2,8-dietoxicarbonil-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano (0,4 partes) en forma de un sólido de color pardo claro, punto de fusión 199-202° C.

20

25

(c) 6-Bromo-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-n') dipirano trihidratado.

30

380836



Una solución de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hi-  
droxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano (0,4 partes, -  
como se ha preparado arriba) en etanol acuoso (25 partes)  
se hidrolizó con bicarbonato sódico. La acidificación --  
5 de la solución de bicarbonato con ácido clorhídrico di-  
luído dió 6-bromo-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,-  
10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano trihidratado (0,1 par-  
tes), punto de fusión 312° C (descomp.).

10 Análisis:

Encontrado: C, 37,0%; H, 1,82%

$C_{14}H_5O_9Br \cdot 3H_2O$  requiere: C, 37,25%; H, 2,44%

15

(d) Sal disódica de 6-bromo-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-  
hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano.

20

Una solución de 6-bromo-2,8-dicarboxi-4,10-dio-  
xo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano trihi-  
dratado y bicarbonato sódico (0,035 partes) en agua (10 -  
partes se liofilizó para dar sal disódica de 6-bromo-2,8-  
dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:-3,4-  
b') dipirano (0,08 partes).

25

EJEMPLO 7

30

Se ensayaron los compuestos descritos en la Ta-



bla II adjunta, para averiguar su toxicidad aguda y su --  
 efectividad para inhibir las reacciones anticuerpo-antí--  
 geno.

5 En la mayoría de los casos, se encontró que --  
 los compuestos de la invención poseían valores de toxici--  
 dad muy bajos, es decir que exhibían valores de dosis le--  
 tal al 50 % de 1000 mg/kg como mínimo del compuesto (ex--  
 presado en términos del ácido libre).

10 En los ensayos anticuerpo-antígeno, se compro--  
 bó la efectividad de los compuestos de la invención en --  
 la inhibición de la anafilaxis cutánea pasiva de las ra--  
 tas. Se ha demostrado que este tipo de ensayo proporcio--  
 na indicaciones cualitativas fiables acerca de la apti--  
 tud de los compuestos que se ensayan para inhibir las --  
 10 reacciones anticuerpo-antígeno en el hombre.

En este método de ensayo, ratas de la variedad  
 Sprague-Dawley (machos o hembras) que tenían un peso cor--  
 poral comprendido entre 100 y 150 gramos se infectaron --  
 subcutáneamente a intervalos semanales con larvas de N. --  
 15 muris en dosis crecientes desde aproximadamente 200 lar--  
 vas por animal a 2000 larvas por animal, a fin de esta--  
 blecer la infección en las ratas. Transcurridas 8 sema--  
 nas, se sangraron las ratas mediante una punción en el --  
 corazón, y se recogieron 15-20 ml de sangre de cada ani--  
 25 mal. Las muestras de sangre se centrifugaron a 3500 --  
 r.p.m. durante 30 minutos para separar las células de --  
 la sangre del plasma sanguíneo. Se recogió la sangre y --  
 se utilizó para preparar un suero que contenía el anti--  
 cuerpo de N. muris. Se llevó a cabo un ensayo piloto --  
 30 de sensibilidad para determinar la cantidad mínima de sue

380836



16

ro requerida para producir un cardenal en la piel de los animales de control, en el ensayo descrito a continuación de diámetro mayor de 2 cm. Se encontró que la sensibilidad óptima de las ratas en el intervalo de peso corporal comprendido entre 100 y 130 g se obtenía utilizando un suero diluído con 8 partes de solución salina fisiológica. Esta solución diluída recibe el nombre de suero A de anticuerpo.

El antígeno reaccionante con el anticuerpo del suero A se preparó separando larvas de *N. muris* del intestino de las ratas infectadas, centrifugando el producto homogenizado y recogiendo el líquido que sobrenadaba. Se diluyó este líquido con agua para dar un contenido de proteína de 1 microgramo/ml, y se conoce como suero B.

Se sensibilizaron ratas de la variedad Sprague-Dawley comprendidas en el intervalo de pesos corporales de 100 a 130 g, por inyección intradérmica de 0,1 ml de suero A en el costado derecho. Se dejó que se desarrollara la reacción de sensibilidad durante 24 horas, y las ratas se inyectaron después por vía intravenosa con 1 ml/100 g de peso corporal de una mezcla de suero B (0,25 ml), solución colorante Azul de Evans (0,25 ml) y la solución del compuesto que se ensayaba (0,5 ml, variando los porcentajes de materia activa). Los compuestos insolubles se administraron como una inyección intraperitoneal separada 5 minutos antes de la administración intravenosa del suero B y del colorante Azul de Evans. Para cada nivel de porcentaje de materia activa en la solución objeto del ensayo se inyectaron 5 ratas. En cada

380836

16 JUN 1970

ensayo se utilizaron como controles 5 ratas. Las dosis -  
del compuesto objeto del ensayo se seleccionaron de tal -  
manera que proporcionasen un intervalo de valores de in-  
hibición.

5 Treinta minutos después de la inyección del - -  
suero B se mataron las ratas y se separaron las pieles, -  
invirtiéndolas. La intensidad de la reacción anafilácti-  
ca se determinó comparando el tamaño del cardenal azul --  
característico producido por la propagación del coloran-  
10 te Azul de Evans desde el punto de sensibilización, con -  
el tamaño del cardenal en los animales de control. El --  
tamaño del cardenal se evaluó entre 0 (ausencia de carde-  
nal apreciable, es decir inhibición del 100 %) y 4 (dife-  
15 rencia nula en el tamaño del cardenal, es decir inhibi- -  
ción nula), y el porcentaje de inhibición para cada nivel  
de dosificación se calculó como:

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

20 Se representaron gráficamente para cada compues  
to los porcentajes de inhibición para los diversos nive--  
les de dosificación. A partir de estos gráficos se pue--  
de determinar la dosis requerida para alcanzar un 50 % --  
25 de inhibición de la reacción anafiláctica (dosis de inhi-  
bición al 50%). Estos resultados se tabulan en la Tabla  
II.

30

380836

T A B L A II

Nombre de los Compuestos

Dosis letal al Dosis de Inhibición al 50%; mg/kg

lores en mg/kg de la sal

Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')	1000	0,73
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')	1000	0,18
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')	1000	7,6
dipirano		
Sal disódica de 5-benciloxi-2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')	500	0,36
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-metil-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')	cerca de 1000	9,5
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-5-metoxi-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')	-	0,32
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-6-etil-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')	200	10
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')	1000	0,25
dipirano		
Sal disódica de 2,8-dicarboxi-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')		
dipirano		



T A B L A II (Continuación)

Nombre de los Compuestos	Dosis letal al 50%; mg/kg	Dosis de inhibición al 50%; valores en mg/kg de la sal
Sal disódica de 2,8-dicarbóxi-4,6-dióxo-10-etil-4H,6H-benzo (1,2-b:5,4-b')	> 250	0,1
Sal disódica de 2,8-dicarbóxi-4,6-dióxo-10-nitro-4H-6H-beno (1,2-b:5,4-b')		1,6
Sal disódica de 6,10-dicarbóxi-4-metil-2,8,12-trióxo-2H,8H,12H-beno (1,2-b:3,4-b':5,6'') tripirano trihidratada	> 500	4,25
Sal disódica de 5,9-dicarbóxi-7,11-dióxo-7H,11H-dihidrobenzo(b)furano (A,5-b:6,7-b') dipirano		0,35
Sal disódica de 2,8-dicarbóxi-4,6-dióxo-10-etoximetil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b') dipirano		0,15
Sal disódica de 2,8-dicarbóxi-4,10-dióxo-5-etoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,5-b')		0,38
Sal disódica de 6-cloro-2,8-dicarbóxi-4,10-dióxo-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b')		> 10

380836

10





EJEMPLO 8

5

10

15

20

25

30

Para confirmar los resultados obtenidos por los ensayos con animales indicados en el Ejemplo 7, se seleccionó al azar un compuesto [sal disódica de 4,10-dioxo-2,8-dicarboxi-5-metoxi-4H,10H-benzo (1,2-b:3,4-b') dipirano] y se determinó su efectividad en la atenuación del asma alérgico en el hombre. En este ensayo, la aptitud del compuesto para reducir la constricción u obstrucción de las vías respiratorias a continuación de la administración de un antígeno se evaluó 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 cada dosis de antígeno. La dosis de antígeno se administró en forma de aerosol a un régimen de 8 litros de aire por minuto utilizando un nebulizador Wright durante 120 segundos. Las visitas se hicieron a intervalos de 3 días como mínimo y, en todos los casos posibles, se efectuaron a intervalos constantes. La 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 dentro de los 30 minutos de la administración del antígeno fué del 40% aproximadamente. Una vez determinada la dosis aproximada de antígeno requerida para alcanzar una reducción satisfactoria en el V.E.F., se ensayó el paciente en cuanto al efecto del com

380836



puesto objeto del ensayo. Esto se hizo administrando la cantidad determinada de antígeno 1 hora después de una cantidad medida del compuesto objeto del ensayo.

5 La administración del compuesto se efectuó por inhalación de un aerosol de una solución al 5 % de la sal sódica del compuesto objeto del ensayo, utilizando un nebulizador de Wright. La inhalación tuvo lugar a lo largo de un período de 20 minutos, a un régimen de 0,2 ml de solución por minuto.

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

15 
$$100 \times \frac{\text{Caída máx. de V.E.F. en visitas de control}}{\text{V.E.F. máx. en visitas de control}}$$

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
---	---------	---------	---------	---------

25

Porcentaje de inhibición	49,5	46	30,5	20,5
--------------------------	------	----	------	------

30

**380836**

-9 00



Ejemplo 9 Acido 4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-dicarboxilico

Una mezcla de 4,10-dioxo-5-metoxi-4H,  
5 10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-dicarboxamida  
(200mg.),1,4-dioxano (2 ml.) y ácido sulfúrico acuoso  
al 40% en v/v (2 ml.) fué agitada a 100°C duran-  
te 40 horas. La mezcla de reacción resultante se fil-  
tró, el residuo se lavó con agua y luego se secó,  
10 proporcionando ácido 4,10-dioxo-5-metoxi-4H-10H-  
-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico (112  
mg.) en forma de un sólido gris, idéntico al material  
auténtico.

15

Ejemplo 10 Acido 4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxilico

4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo(1,2-b:  
20 5,4-b')dipiran-2,8-dicarbonitrilo (200 mg.) se añ-  
dieron a ácido bromhídrico (5 ml.), y la mezcla re-  
sultante se agitó a reflujo, durante 20 horas. La  
mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con  
agua y se secó proporcionando ácido 4,6-dioxo-10-  
25 -etil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarbo-

22.9.72

380836



5  
xílico (166 mg) en forma de un sólido rosa pálido,  
idéntico al material auténtico.

5

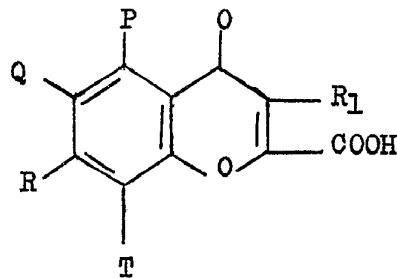
REIVINDICACIONES

10

Los puntos de invención, propia y nueva,  
que se presentan para que sean objeto de esta solici-  
tud de Patente de Invención, en España, por VEINTE  
años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la producción de  
un compuesto de la fórmula I:

15



20

en la cual uno o más pares adyacentes de P, Q, R y  
T forman la cadena  $-CO-CR_1=C(COOH)-O-$ , la cual puede  
estar unida al anillo de benceno en cualquier senti-  
do, y el resto de P, Q, R y T, que pueden ser iguales  
o diferentes, son hidrógeno o un sustituyente distin-  
to del hidrógeno y son preferiblemente hidrógeno, ha

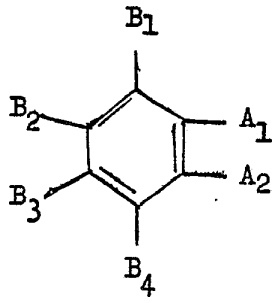
25

22.9.72

- 51 - 380836

lógono, hidroxilo, nitro, alcoholo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoholo inferior, alquenoiloxi inferior, aralcoxi, o un anillo heterocíclico, ambos sustituyentes  $R_1$  pueden ser iguales o diferentes y son grupos alcoholo, alcoholo sustituido o alcoxi que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo, o preferiblemente hidrógeno, que comprende tratar un compuesto de la fórmula XX,

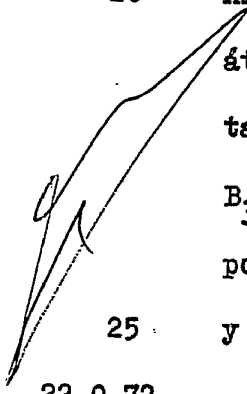
10



15 en la cual  $A_1$  y  $A_2$ , juntos, forman la cadena  $-CO-CR_1=C(COOH)-O-$  ó una cadena convertible en ella tal como una cadena  $-CO-CR_1=C(V)O-$ , una cadena  $-CO-CR_1-CH(COOH)-O-$  ó una cadena  $-CO-CR_1-CH(D)O-$  (donde D es un grupo  $-COOR_2$  o un grupo V convertible en el mismo, y  $R_2$  es

20 hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono) o son derivados o precursores de tales cadenas; 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;

25 y los otros dos de los grupos  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$  y  $B_4$  son hi-



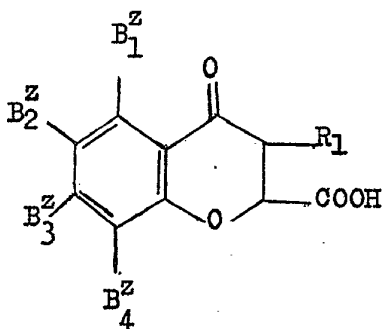
22.9.72

380836

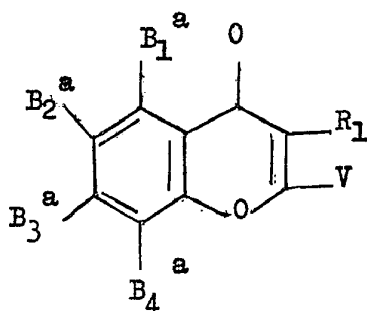


drógeno o sustituyentes distintos del hidrógeno,  
 a fin de convertir el compuesto de fórmula XX -  
 en un compuesto de fórmula I, preferiblemente por  
 deshidrogenación de un compuesto de la fórmula

5

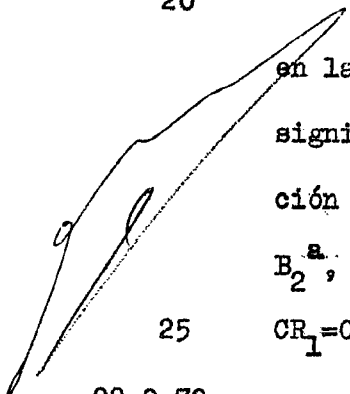


10 en la cual  $B_1^Z$ ,  $B_2^Z$ ,  $B_3^Z$  y  $B_4^Z$  tienen los mismos -  
 significados que P, Q, R y T arriba, excepto que,  
 uno o más pares adyacentes de  $B_1^Z$ ,  $B_2^Z$ ,  $B_3^Z$  y  $B_4^Z$   
 pueden representar la cadena  $-CO-CHR_1-CH(COOH)-O-$ ,  
 o por oxidación o hidrólisis de un compuesto de la  
 15 fórmula:



20

en la cual  $B_1^a$ ,  $B_2^a$ ,  $B_3^a$  y  $B_4^a$  tienen los mismos  
 significados que P, Q, R y T arriba, con la excep-  
 ción de que, uno o más pares adyacentes de  $B_1^a$ , -  
 $B_2^a$ ,  $B_3^a$  y  $B_4^a$  pueden representar la cadena  $-CO-$   
 25  $CR_1=CV-O-$ , y V representa un grupo hidrolizable u



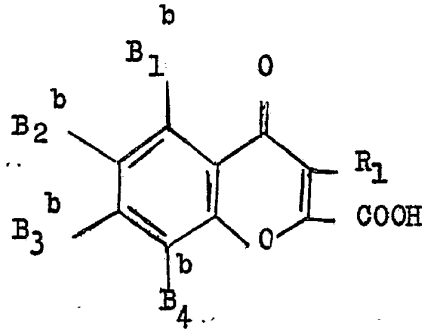
22.9.72

9 OCT.



oxidable a un grupo  $-COOH$ , o produciendo un compues  
to de la fórmula Ia:

5



10

en la cual  $B_1^b$ ,  $B_2^b$ ,  $B_3^b$  y  $B_4^b$  tienen los mismos sig  
nificados que P, Q, R y T arriba, excepto que, sola  
mente un par de  $B_1^b$ ,  $B_2^b$ ,  $B_3^b$  y  $B_4^b$  pueden formar -  
una cadena  $-CO-CH_1=C(COOH)-O-$ , y uno de los susti-  
tuyentes restantes  $B_1^b$  a  $B_4^b$  representa un grupo  
 $-OH$ , que comprende desalcoholar un compuesto corres-  
pondiente en el que uno de los sustituyentes  $B_1^b$  a -  
15  $B_4^b$  representa un grupo alcoxi, y opcionalmente  
convertir el compuesto de fórmula I así producido  
en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo -  
por reacción del compuesto de fórmula I ó de un de  
rivado apropiado del mismo con una base apropiada.

20

2.- Un procedimiento para la producción  
de 2-carboxi-benzopiranos.

Tal y como se ha descrito en la Memo-  
ria que antecede y para los fines que se han espe-  
cificado.

22.9.72

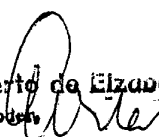
380836

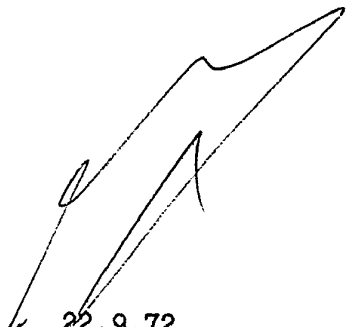
-9 00



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

Madrid, -9 OCT. 1972  
P.A.

Alberto de Elzaburu  
For Forth 

  
22.9.72  
JGA.

380836