

4 1 8 4 8 9



P.- 55.378

ES/LDJ/A 403

Int. Cl.²

C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193 Euston Road, Londres N.W.1.

2BP, Inglaterra

por: "UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS CARBONILICOS

TRICICLICOS SUSTITUIDOS CON TETRAZOLILO"

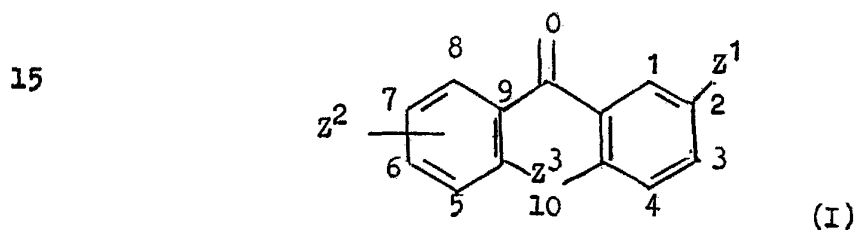
(Clase Internacional C07c)



Este invento se refiere a compuestos tricíclicos que tienen propiedades medicinales, a la síntesis de tales compuestos y a su adaptación para uso médico.

Se ha comprobado que los compuestos tricíclicos de la fórmula I definida aquí en lo que sigue son activos en mamíferos y en preparados de mamíferos in vitro como inhibidores de reacciones alérgicas asociadas con compuestos reagénicos de la clase de los que producen el asma en los seres humanos, y que ese efecto es atribuible a la supresión de la liberación de agentes mediadores anafilácticos.

En la fórmula I



20 al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo o un grupo 5-(2-R)tetrazolilo en el cual R es hidrógeno o alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el otro se selecciona de los grupos carboxi, 5-(1-R)tetrazolilo y 5-(2-R)tetrazolilo como se ha definido;

25 Z^3 representa un enlace o es oxígeno, carbonilo



o un grupo NR^1 en el cual R^1 es hidrógeno o alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

cuando Z^3 representa un enlace o es NR^1 tal como se ha definido, Z^2 se selecciona también de entre: 5 hidrógeno, nitro, ciano, halógeno -de preferencia cloro o bromo-, alcoholisulfinilo, alcoholisulfonilo, acilo, alcoholo o alcoxi, en el cual el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos 10 de carbono;

juntamente con las sales y, si uno de Z^1 ó Z^2 es carboxilo, las amidas y los ésteres de dichos compuestos.

Compuestos de la fórmula I incluyen 2- Z^1 ,7- Z^2 - 15 -fluorenonas, 2- Z^1 ,6- Z^2 -antraquinonas, 2- Z^1 ,6- Z^2 -xantonas, 2- Z^1 ,6- Z^2 -acridonas y 2- Z^1 ,7- Z^2 -N-alcoholiacridonas en cuyos compuestos uno al menos de Z^1 y Z^2 es 5-tetrazolilo y el otro se ha seleccionado de entre 5-tetrazolilo y carboxi, juntamente con las sales de dichos 20 compuestos.

Esteres de los compuestos de la fórmula I incluyen alcohol-ésteres que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y las amidas incluyen las N-alcohol- y N,N-dialcoholamidas en las cuales los grupos alcoholo tienen de 1 a 6 átomos de carbono. 25



La actividad de inhibición de los compuestos de la fórmula I se ha demostrado (a) en ensayos usando la respuesta de anafilaxis cutánea pasiva (ensayo PCA) en los cuales se mide la reacción producida en la piel como resultado de la interacción entre antígeno específico inyectado por vía intravenosa y anticuerpo reagínico fijado en las células previamente inyectado en la piel de un mamífero (véase, por ejemplo, Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol 24, 94 (1965)), (b) midiendo la cantidad de histamina liberada después de provocación con antígeno de células mastoides peritoneales de ratas activamente sensibilizadas (véase, por ejemplo, 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30, supp. 1 (1971), 2. Thorax, 27/1, 38 (1972), y (c) midiendo la histamina liberada de tejido pulmonar humano preparado en corte sensibilizado pasivamente in vitro con anticuerpo reagínico al ser provocado con el antígeno homólogo (Br. Med. J. 3, 272 (1968)). La actividad de los ácidos de la fórmula I se ha demostrado como se ha descrito en lo que antecede usando soluciones del anión carboxilato.

Por comodidad, los compuestos de la fórmula I en los cuales uno u otro de Z^1 y Z^2 es un grupo alcohol-carboxilato se designarán en lo que sigue como "ésteres" de la fórmula I. Análogamente, las referencias que se hagan a "amidas" de la fórmula I deberán considerarse como



referencias a compuestos de la fórmula I en los cuales uno u otro de Z^1 y Z^2 es una carboxamida opcionalmente sustituida, y cuando se hable de "sales" de la fórmula I deberá considerarse que se quiere significar compuestos de la fórmula I en los que uno, o los dos, de Z^1 y Z^2 es un grupo de sal de carboxilato o tetrazolilo.

Sales de la fórmula I farmacéuticamente aceptables incluyen sales amónicas, sales de los metales alcalinos tales como las sales de sodio y de potasio, sales de los metales alcalinotérreos tales como las sales de magnesio y de calcio, y sales de las bases orgánicas, por ejemplo, las amino sales tales como las sales de trietanolamina y dietilaminoetilamina, y las sales de piperazina y morfolina. Son especialmente valiosas las sales solubles en agua de la fórmula I, de las cuales son las más preferidas las que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 1 $\mu\text{g/ml}$.

La actividad antialérgica de las sales de la fórmula I radica en el anión, y la naturaleza del catión no contribuye a la actividad, aunque para fines médicos el catión deberá ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable.

Cationes farmacéuticamente aceptables en los compuestos de la fórmula I incluyen los cationes de hidrógeno, de amonio, de los metales alcalinos tales como



- 6

el sodio y el potasio, los cationes de los metales alcalinotérreos tales como el calcio y el magnesio y los cationes de bases orgánicas, por ejemplo, los cationes alcoholamónico de alcoholaminas tales como los cationes de trietanolamina y de dietilaminoetilamina, de piperazinio y de morfolinio.

Grupos de carboxamida sustituidos adecuados incluyen los grupos de carboxamida N-alcohol- y N,N-dialcohol-sustituidos, en los cuales el resto alcohol es un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

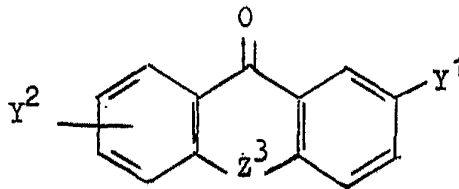
La preparación de compuestos de fórmula I se puede efectuar por cualquier método conocido en la técnica de preparados y preparar compuestos de análoga estructura química. En general, los compuestos de la fórmula I en los cuales uno de Z^1 y Z^2 es un derivado de carboxilato (por ejemplo, una amida, un éster o una sal), se preparan por tratamiento adecuado del correspondiente ácido. No obstante, en ciertas circunstancias es posible preparar tales derivados sin previo aislamiento del ácido carboxílico, ya sea mediante la elección de reactivos adecuados o ya sea formando el derivado deseado en una mezcla de reacción del ácido, sin aislar primeramente el ácido.

En lo que sigue se describen métodos para la



preparación de compuestos y sales de la fórmula I, pero se comprenderá que, en algunos casos, se pueden adoptar los métodos para la obtención de los correspondientes ésteres o amidas de la fórmula I.

5 1. Hidrolisis de un compuesto de la fórmula II



10

(II)

en donde uno de Y^1 y Y^2 es un precursor del grupo carboxilo, tal como un grupo nitrilo, un grupo triclorometilo o un grupo COL^1 en el que L^1 es un grupo eliminable, tal como un átomo o grupo nucleófilo, por ejemplo, un grupo triclorometilo, un grupo amino sustituido a elección, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; y el otro de Y^1 y Y^2 es el grupo Z^1 ó Z^2 , el que sea apropiado, tal como se han definido en la fórmula I; y Z^3 tiene el significado definido para la fórmula I. La hidrolisis se efectúa convenientemente calentando un compuesto de la fórmula II con un álcali acuoso diluido, o con un ácido mineral acuoso diluido opcionalmente con un ácido orgánico. Por ejemplo, se puede usar ácido sulfúrico diluido, ácido clorhí-

15

20

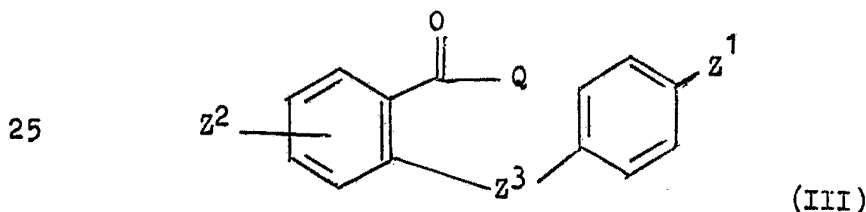
25



drico diluido con ácido acético, o solución de hidróxido
sódico acuoso diluido. La hidrólisis con un álcali acuoso
producirá, entre otras cosas, una solución en agua de
5 una sal de dicarboxilato, pero si se desea obtener la má-
xima cantidad de ácido carboxílico deberá acidificarse
luego la mezcla de reacción cuando se haya completado la
hidrólisis para que precipite el ácido. Por otra parte,
si el producto final que se desea es la sal de carboxila-
to deberá entonces añadirse, a continuación de la hidro-
10 lisis, el catión de la sal deseada para que precipite la
sal deseada por el efecto de ión común sin previo aisla-
miento del ácido correspondiente.

Por medio de reacciones de sustitución nucleófi-
la análogas a la hidrólisis, por ejemplo, por alcoholisis
15 y amonolisis, se pueden preparar compuestos de la fórmula
I, distintos al ácido carboxílico, a partir de compuestos
de la fórmula II. Así, la reacción de un compuesto de la
fórmula II con un alcohol apropiado da un éster de la fór-
mula I, y la reacción con amoníaco o con una amina apro-
piada primaria o secundaria da una amida de la fórmula
20 I.

2. Ciclización de un compuesto de fórmula III



27.10.73



en el cual Z^1 , Z^2 y Z^3 tienen el significado definido para la fórmula I y Q es un hidroxilo, alcoxi o un grupo amina opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, o un grupo RCO_2 , un grupo ROCO_2 o un grupo RSO_3 en el cual R es alcoholo o arilo. Se puede efectuar la ciclización calentando un compuesto de la fórmula III a una elevada temperatura, por ejemplo hasta unos 300°C . El calentamiento se efectúa, de preferencia, en presencia de un ácido de Lewis en condiciones anhidras o de un ácido protónico, a elección en presencia de un disolvente no polar. Acidos de Lewis preferidos incluyen el trifluoruro de boro y el tricloruro de aluminio, y los ácidos protónicos preferidos incluyen los ácidos sulfúrico, clorhídrico y polifosfórico.

15 No obstante, si Z^2 es un sustituyente de carboxilato en la posición 5 del compuesto naciente de la fórmula I, se deben elegir las condiciones de reacción y/o el grupo Q de modo que se evite la reacción del grupo Z^2 .

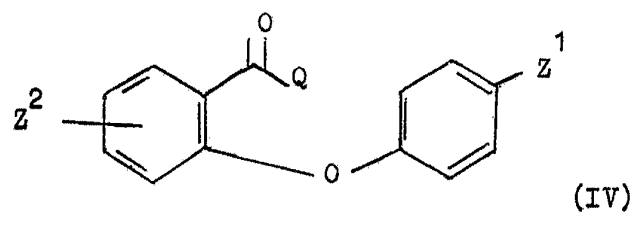
20 En el caso de compuestos de antraquinona de la fórmula I la ciclización para formar el enlace de carbonilo en el núcleo tricíclico puede ser efectuada para formar uno u otro de los dos enlaces de carbonilo del núcleo tricíclico de antraquinona.

25



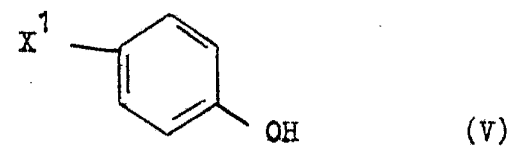
Los compuestos intermedios de la fórmula IV

5



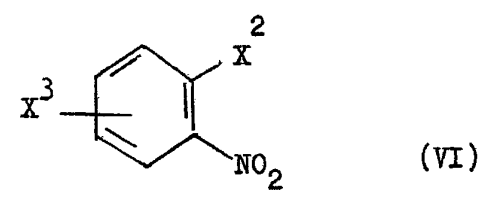
pueden prepararse por reacción de un compuesto de fenol monovalente adecuado de la fórmula V

10



en la cual X¹ es un grupo nitrilo o un grupo carbalcoxi, con un compuesto mono-nitrofenilo activado adecuado de la fórmula VI

20

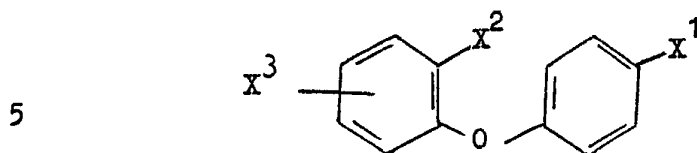


en la cual X² y X³ son, cada uno, un grupo nitrilo o un grupo carbalcoxi, para producir así un éter difenílico

25



de la fórmula (VII)



(VII)

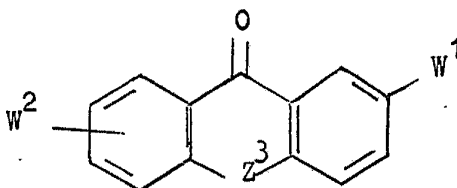
en la cual X¹, X² y X³ tienen los mismos significados
que en lo que antecede. La reacción se efectúa en un di-
solvente aprótico dipolar tal como dimetilsulfóxido, di-
metilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, sulfolano, hexa-
metilfosforamida, dimetilformamida y acetonitrilo, a una
temperatura elevada de 50 a 150°C, preferiblemente de
100 a 120°C. En el caso de compuestos de la fórmula VII
en los cuales los grupos X¹ y X³ son los mismos que los
grupos Z¹ y Z² tal como se han definido anteriormente y
en los cuales el grupo X² es el mismo que el grupo C(:O)Q
como se ha definido para la fórmula IV, no se requiere
ninguna otra reacción anterior a la ciclización. En el ca-
so de otros compuestos de la fórmula VII, por ejemplo de
aquellos en los que uno o más de los grupos X¹, X² y X³
son grupos nitrilo, los citados otros compuestos son hi-
drolizados de modo que se obtiene un compuesto de la fór-
mula IV en la cual Q es un grupo hidroxilo o un grupo ami-
no. La hidrólisis se efectúa convenientemente calentando



un compuesto de la fórmula VII con ácido mineral acuoso diluido, a elección en presencia de un ácido orgánico, o con un álcali acuoso diluido.

3. Oxidación de un compuesto de la fórmula VIII

5



(VIII)

10

en la cual uno de W^1 y W^2 es un grupo alcohol inferior o un grupo $C(:O)R$ en el cual R es un grupo alcohol inferior opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o bien es OH , y el otro de W^1 y W^2 es Z^1 ó Z^2 , según sea apropiado, como se han definido para la fórmula I; y Z^3 es como se ha definido para la fórmula I. La oxidación de los compuestos en los que W^1 y/o W^2 son grupos alcohol inferior puede efectuarse con agentes de oxidación usuales tales como una solución acuosa ácida o alcalina de permanganato potásico; trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o ácido sulfúrico; oxígeno en presencia de un catalizador usual tal como de sales de plomo, cobalto y manganeso, por ejemplo acetato de plomo; o soluciones acuosas de dicromato sódico.

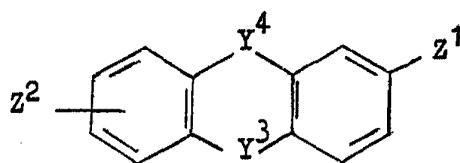
25

La oxidación de los compuestos en los que W^1 ó W^2



son grupos C(:O)R puede efectuarse con agentes de oxidación usuales tales como trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o ácido sulfúrico; soluciones acuosas de sales de los ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base; dicromato sódico o potásico con ácido acético; o ácido nítrico. Estos procedimientos de oxidación se efectúan ventajosamente con calentamiento en la fase líquida.

4. Oxidación de un compuesto de la fórmula IX



(IX)

en la cual Z^1 y Z^2 tienen los significados definidos antes en esta memoria para la fórmula I, Y^3 es un grupo Z^3 tal como se ha definido antes para la fórmula I e Y^4 es un grupo metileno; ó Y^4 e Y^3 son iguales o diferentes y cada uno se ha seleccionado de entre CH y CR en el cual R es un alcohol inferior, con tal que cuando Y^4 es CH, Y^3 puede ser también N. La oxidación de los compuestos de la fórmula IX puede efectuarse con agentes de oxidación usuales tales como ácido nítrico; soluciones



acuosas de ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base; trióxido de cromo, por ejemplo con ácido acético o con ácido sulfúrico; o soluciones acuosas de dicromato sódico.

5 La oxidación de los compuestos de la fórmula IX en los cuales Y^4 es un grupo metileno e Y^3 es un enlace, oxígeno ó NR en el cual R es alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, ó Y^4 e Y^3 son ambos CH, puede también efectuarse con agentes de oxidación usuales
10 tales como oxígeno en presencia de solución de tritón B en piridina; u oxígeno en presencia de t-butóxido de potasio en presencia de t-butanol y dimetilsulfóxido.

 Compuestos análogos a los compuestos de la fórmula IX en los cuales uno u otro de Z^1 y Z^2 está sustituido por un grupo W^1 ó W^2 , según sea apropiado, según
15 se han definido para la fórmula VIII, pueden también ser oxidados para producir sales o ácidos carboxílicos de la fórmula I. La oxidación en el caso de tales compuestos puede efectuarse con agentes de oxidación usuales
20 tales como trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o con ácido sulfúrico; o soluciones acuosas de dicromato sódico. En el caso de compuestos tales en los que ni W^1 ni W^2 es alcohol, también se puede efectuar
25 la oxidación con agentes de oxidación usuales tales como soluciones en agua de sales de los ácidos hipobromoso o



hipocloroso en presencia de una base; o ácido nítrico.

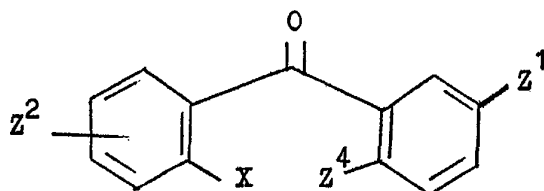
Ventajosamente, cualquiera de los procesos de oxidación aquí descritos en lo que antecede en los cuales se emplean soluciones acuosas de dicromato sódico se llevan a cabo

5 a elevada temperatura en un recipiente herméticamente cerrado. En tal caso, la oxidación de los grupos W^1 y W^2 se efectúa preferiblemente a una temperatura de 200 a 210°C. La oxidación del núcleo de xantona se efectúa en tal caso preferiblemente a una temperatura de 240° a 260°C.

10 La oxidación del núcleo tricíclico de antraceno, de 9, 10-dialcohol-antraceno o antrona se efectúa en tal caso, deseablemente, a una temperatura de 250° a 260°C.

5. Ciclización de un compuesto de la fórmula (X)

15



(X)

20 en la cual Z^1 y Z^2 tienen el significado definido antes para la fórmula I y Z^4 es un grupo hidroxilo o un grupo NHR^1 en el cual R^1 es hidrógeno o alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y X es un grupo eliminable, por ejemplo, un halógeno por ejemplo cloro; hidroxilo; p-toluensulfoniloxi; nitro; o sulfinato. Puede efectuarse la

25



ciclización calentando un compuesto de la fórmula (X), en el cual X es distinto de nitro, a elevada temperatura de hasta 120°C en presencia de un hidróxido alcalino tal como el hidróxido sódico y, opcionalmente, en presencia de un disolvente polar tal como agua o etanol acuoso. Si X es un grupo nitro se puede efectuar la ciclización ventajosamente en un disolvente aprótico dipolar tal como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona-sulfolano, hexametilfosforamida, dimetilformamida y acetonitrilo, a una temperatura elevada de 50 a 150°C, preferiblemente de 100 a 120°C.

Como alternativa, un compuesto de la fórmula (X) en el cual uno de Z^1 y Z^2 está sustituido por un grupo carboxilo precursor Y^1 tal como se ha definido antes, y X es distinto de nitro, puede ser ciclizado e hidrolizado simultáneamente. Tal reacción puede efectuarse calentando tal compuesto de la fórmula (X) a una elevada temperatura, de hasta aproximadamente 120°C, en presencia de un hidróxido alcalino tal como el hidróxido sódico y, opcionalmente, en presencia de un disolvente polar tal como agua o etanol acuoso.

Los compuestos intermedios de la fórmula (X) pueden prepararse por una reacción de Friedel Crafts entre

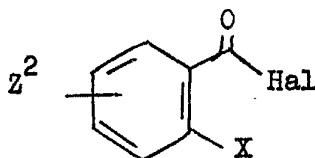
25

27.10.73



un compuesto de la fórmula XI

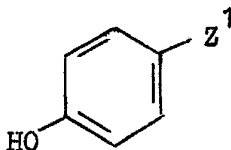
5



(XI)

en la cual Hal es un átomo de halógeno y X y Z^2 tienen
los significados dados para las fórmulas (X) y I respec-
tivamente, con un compuesto de la fórmula XII

10



(XII)

15

en la cual Z^1 tiene el mismo significado que en la fór-
mula (X). La reacción se efectúa en presencia de un áci-
do de Lewis tal como cloruro de aluminio, opcionalmente
en presencia de un disolvente polar tal como nitrobence-
no a una elevada temperatura, preferiblemente desde 50°C
hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reac-
ción.

20

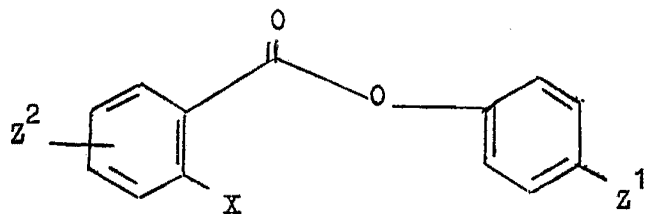
25

Como alternativa, los compuestos intermedios
de la fórmula (X) en los cuales Z^4 es un grupo hidroxilo
pueden prepararse calentando el compuesto apropiado de



fórmula XIII

5



(XIII)

10 en la cual Z^1 , Z^2 y X tienen los significados definidos para la fórmula (X), en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, opcionalmente en presencia de un disolvente no polar tal como nitrobenceno o tetra-
15 la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. En tales condiciones los compuestos de la fórmula XIII modifican su agrupación adoptando las de los correspondientes compuestos de la fórmula (X).

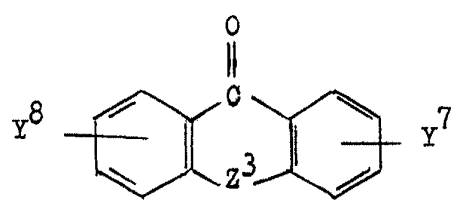
20 También pueden prepararse ésteres de N-alcohol-acridona de la fórmula I por alcoholación de los correspondientes compuestos de acridona de la fórmula I. Se puede efectuar la alcoholación por cualquier procedimiento usual para alcoholación de grupos amino secundarios, por ejemplo, por reacción con un grupo RX^5 en el cual R es
25 alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y X^5 es un



grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, en presencia de una base fuerte. Son bases adecuadas la sodamida y el hidruro sódico. Es deseable efectuar la alcohilación en presencia de un disolvente que incluya dimetilsulfóxido, xileno o amoniaco líquido.

También pueden prepararse los compuestos de la fórmula I por formación de un grupo 5-tetrazolilo como fase final. Por consiguiente, en la fórmula I en la cual Z^1 y Z^2 son ambos grupos tetrazolilo o (1-alcohol)tetrazolilo, estos compuestos pueden prepararse por reacción de ácido hidrazoico o una sal del mismo o ácido nitroso con un compuesto apropiado de la fórmula XIV

15



(XIV)

20

en la cual Y^7 es un grupo Z^1 tal como se ha definido para la fórmula I o un precursor de grupo tetrazolilo e Y^8 es un grupo Z^2 tal como se ha definido para la fórmula I o un precursor de grupo tetrazolilo, con tal que al menos uno de Y^7 e Y^8 sea un precursor de grupo tetra-

25



zolilo.

Cuando se use ácido hidrazoico o una sal del mismo, un precursor adecuado de grupo tetrazolilo es un

5 grupo $\begin{matrix} -C=N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{matrix}$ en el cual R^3 y R^4 forman juntos un enlace (nitrilo), R^3 es hidrógeno o alcoholo y R^4 es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (imidoéster), tioalcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (imidotioéster), $-NH-NH_2$ (amidrazona), o amino (amidina), o bien R^3 es

10 hidroxi y R^4 es amino (amidoxima), o bien R^3 es alcoholo y R^4 es halógeno (imidohalogenuro). En los casos de amidoximas y nitrilos solamente pueden producirse compuestos de tetrazolilo y en el caso de imidohalogenuros solamente pueden producirse compuestos de alcoholtetrazolilo.

15 La reacción se lleva preferiblemente a cabo en un medio líquido aprótico polar usando una sal de ácido hidrazoico.

Cuando se usa ácido nitroso, un grupo precursor

20 de tetrazolilo adecuado es un grupo $\begin{matrix} -C=N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{matrix}$ en el cual R^3 es hidrógeno o alcoholo y R^4 es $-NH-NH$ (amidrazona), o bien R^3 es hidrógeno y R^4 es amino (amidina). En este último caso es necesaria la reducción del producto de nitrrosación intermedio, con o sin previo aislamiento, usando por ejemplo amalgama de sodio, para obtener el correspondiente compuesto de tetrazolilo.

25



Los compuestos de tetrazolilo de la fórmula I así preparados pueden aislarse en forma del ácido libre o en forma de una sal de tetrazolilo, y uno se convierte en el otro de manera conocida y como se describe específicamente en lo que sigue en relación con los ácidos carboxílicos de la fórmula I y sus sales.

Los compuestos de 5-(1- y 2-alcohol)tetrazolilo de la fórmula I pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de tetrazolilo de la fórmula I o de sus sales por alcoholación.

Las sales de la fórmula I pueden aislarse de un medio de reacción por cualquier procedimiento usual para el aislamiento de sales de una solución de las mismas en un medio polar.

Es deseable purificar las sales de la fórmula I antes de incorporarlas en una composición farmacéutica, por cualquier método usual.

Los ésteres y las amidas de ácidos de la fórmula I pueden prepararse por cualquier método usual, incluido el de esterificación del ácido o del cloruro del ácido con un alcohol- o aril-alcohol para obtener el correspondiente alcohol- o aril-éster respectivamente, y el de reacción del ácido o del cloruro del ácido con amoníaco o con una amina para obtener la correspondiente amida o amida sustituida respectivamente. Los compuestos de



la fórmula I en los cuales Z^1 y Z^2 son diferentes y se han elegido de entre las funciones de ácido, éster, amida y sal pueden prepararse por los métodos anteriores, y por hidrolisis parcial cuando sea apropiado.

5 Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento o la profilaxis en mamíferos de estados alérgicos, tales como el asma y otros estados alérgicos de pecho, la fiebre del heno (rinitis alérgica), la conjuntivitis, la urticaria y los eczemas. Son de especial valor para el asma de hipersensibilidad Tipo I a los medios reagénicos ("asma extrínseco") y para el llamado "asma intrínseco" en el cual no se puede apreciar sensibilidad alguna a los antígenos extrínsecos.

10 La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de compuesto de la fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza y la gravedad de la condición alérgica que se haya de tratar y según cual sea el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. En general, las dosis caen dentro del margen de 2 microgramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal de un mamífero.

20 En el caso de un estado alérgico de los definidos en lo que antecede, por ejemplo, de asma alérgico, una dosis adecuada es de 20 microgramos a 0,5 miligramos, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 0,5 miligramos, de un compuesto de fórmula I por kilogramo de peso corporal del



-6

paciente sometido a tratamiento, cuando se emplea la administración por vía pulmonar como se describe en lo que sigue. En caso de que se emplee una composición para administración por vía intravenosa, un margen de dosificación

5 adecuado es el comprendido entre 0,2 y 10 miligramos (de preferencia de 1 a 5 mg) de un compuesto de fórmula I por kilogramo de peso corporal del paciente, y en el caso de que se emplee una composición para administración por vía oral un margen de dosificación adecuado es el comprendido

10 entre 1 y 50 mg de un compuesto de fórmula I por kilogramo de peso corporal del paciente, y preferiblemente de 10 a 40 mg/kg.

En caso de que se emplee una composición para administración por vía nasal y ocular, por ejemplo, en el

15 tratamiento de la rinitis alérgica, una dosis adecuada es la comprendida entre 0,5 y 25 mg de un compuesto de fórmula I por paciente.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente

20 activo y pueden también contener un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otras ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración por vía oral, rectal, oftálmica, pulmonar, nasal, dérmica, tópica o parenteral (incluidas

25 la subcutánea, la intramuscular y la intravenosa), aunque



la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad del estado que se haya de tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas, sellos medicinales o tabletas conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, en un líquido no acuoso, en una emulsión de aceite en agua o en una emulsión líquida de agua en aceite. Tales composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos farmacéuticos, pero en todos los métodos se incluye la fase de asociar el ingrediente activo con el excipiente, el cual está constituido por uno o más ingredientes auxiliares.

Es deseable que cada unidad individual contenga de 50 mg a 500 mg del ingrediente activo.

Una forma valiosa de presentación de una composición farmacéutica del presente invento para uso en el tratamiento del asma alérgica es una que sea adecuada para administración pulmonar por vía bucal. Preferiblemente



la composición es tal que se hacen llegar a los pulmones del paciente partículas de un diámetro comprendido entre 0,5 y 7 micras, y más preferiblemente entre 1 y 6 micras, que contienen ingrediente activo. Tales composiciones es-
5 tán convenientemente en forma de polvos secos para administración por medio de un dispositivo para inhalación de polvos o de recipientes de entrega de polvos autopropulsantes; preferiblemente los polvos comprenden partículas que contienen ingrediente activo, de cuyas partículas al
10 menos el 98% en peso tienen un diámetro mayor que 0,5 micras y al menos el 98% en número tienen un diámetro menor que 7 micras. Es lo más deseable que al menos el 95% en peso de las partículas tengan un diámetro mayor que 1 micra y que al menos el 90% en número de las partículas ten-
15 gan un diámetro menor que 6 micras.

Las composiciones en forma de polvos secos incluyen preferiblemente un diluyente de polvo fino sólido y se presentan convenientemente en forma de una cápsula perforable, por ejemplo de gelatina.

20 Las composiciones autopropulsantes del invento pueden ser o bien composiciones de entrega de polvos o bien composiciones de entrega del ingrediente activo en forma de gotas de una solución o suspensión. Las composiciones de entrega en polvo autopropulsante incluyen un
25 propulsor líquido que tiene un punto de ebullición infe-



rior a 18,3°C a la presión atmosférica. Generalmente, el propulsor puede constituir del 50 al 99,9% en peso/peso de la composición, mientras que el ingrediente activo puede representar del 0,1 al 20% en peso/peso, por ejemplo aproximadamente el 2% en peso/peso, de la composición.

El excipiente de tales composiciones puede incluir otras constituyentes, en particular un agente tensioactivo líquido no iónico o sólido aniónico, o bien un diluyente sólido (que tenga preferiblemente un tamaño de partículas del mismo orden que el de las partículas de ingrediente activo), o bien ambos. El agente tensioactivo puede constituir hasta el 20% en peso/peso, aunque preferiblemente representa menos del 1% en peso/peso, de la composición.

La composición autopropulsante en la cual el ingrediente activo está presente en solución comprende un ingrediente activo, propulsor y un disolvente común, y ventajosamente un estabilizador antioxidante. Los disolventes comunes pueden constituir del 5 al 40% en peso/peso de la composición, aunque preferiblemente representan menos del 20% en peso/peso de la composición.

Las composiciones del presente invento pueden también adoptar la forma de solución acuosa o alcohólica diluida, opcionalmente una solución estéril, del ingrediente activo, para uso en un nebulizador o pulverizador.

Las composiciones del presente invento adecuadas



para administración por vía parenteral comprenden convenientemente soluciones acuosas estériles del ingrediente activo, cuyas soluciones son preferiblemente isotónicas con la sangre de un paciente sometido a tratamiento.

5 Las composiciones farmacéuticas del presente invento adecuadas para uso tópico incluyen composiciones adecuadas para administración en la piel, ojos, nariz y boca. Las composiciones para uso sobre la piel incluyen lociones y cremas que comprenden emulsiones líquidas o
10 semisólidas, ya sea de aceite en agua o ya sea de agua en aceite, y pomadas, conteniendo preferiblemente del 0,2 al 5% en peso/volumen del ingrediente activo. Es deseable que las cremas y pomadas contengan un agente de conservación tal como hidroxibenzoato de metilo.

15 Composiciones para administración en los ojos incluyen gotas para los ojos que comprenden el ingrediente activo en solución acuosa o aceitosa y pomadas, que contienen preferiblemente del 0,2 al 5% en peso/volumen del ingrediente activo. Las gotas para los ojos es deseable
20 que sean fungistáticas y bacteriostáticas y, de preferencia, se preparan estériles.

Composiciones adecuadas para administración por la nariz incluyen composiciones en polvo, autopropulsantes, y en pulverización ("spray") similares a las ya descritas
25 al tratar de las composiciones adecuadas para administra-



ción pulmonar pero que tienen, cuando se dispersan, un tamaño de partículas algo mayor, del orden de 10 a 200 micras. Otras composiciones adecuadas para administración nasal incluyen un polvo grueso de un tamaño de partículas de 20 a 500 micras que se administra de la misma manera que se toma el polvo de rapé, es decir por inhalación rápida a través del paso nasal de un recipiente con polvo que se mantiene próximo a la nariz. Otra composición adecuada para administración nasal es en forma de gotas nasales que comprenden del 0,2 al 5% en peso/volumen del ingrediente activo en solución acuosa o aceitosa.

Composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas rómbicas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base aromática, usualmente de sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina; o de sacarosa y acacia.

Otros ingredientes terapéuticos adecuados para su inclusión en las composiciones antes descritas en esta memoria, especialmente en el caso de las composiciones destinadas para uso en el tratamiento del asma alérgico, incluyen broncodilatadores tales como isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetamina y sales de las mismas de adición de ácido fisiológicamente aceptables, especialmente



el sulfato de isoprenalina. Convenientemente, el broncodilatador está presente en una cantidad del 0,1 al 50% en peso/peso de ingrediente activo presente.

5 Incluidas dentro del alcance del invento, aunque sin que quede en modo alguno limitado a ellas, se encuentran las siguientes características específicas:

1. Un compuesto de la fórmula I, tal como se ha definido antes en esta memoria, en cuanto sea nuevo.
- 10 2. La síntesis de los compuestos de la fórmula I, tal como se ha definido antes, por cualquier método conocido en la técnica para preparar los mismos y otros compuestos de análoga estructura química.
- 15 3. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, tal como se ha definido antes, en asociación con un excipiente para el mismo farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, tal como se ha definido antes, en calidad de ingrediente activo, por cualquier método usual, que incluya la mezcla de los ingredientes.
- 25 5. Un método de tratamiento o profilaxis de estados alérgicos en mamíferos, que comprende la administración de una dosis terapéutica o profiláctica, respectivamente, de un compuesto de la fórmula I,



tal como se ha definido antes.

En lo que sigue se exponen ejemplos de este invento.

5 Ejemplo 1: 2,6-Di-(5-tetrazolil)antraquinona

a) Antraquinona-2,6-dicarboxamida

Se sometió a ebullición ácido antraquinona-2,6-dicarboxílico (5,0 g) con cloruro de tionilo (50 ml) y dimetilformamida (0,25 ml) durante 45 minutos. La solución
10 transparente resultante fue evaporada hasta sequedad y el cloruro ácido residual fue tratado con solución de amoniacco acuoso al 0,880. Después de dejar en reposo durante 30 minutos se filtró la amida en bruto, se lavó con agua y se secó, punto de fusión 420°C (descomposición).

15

b) 2,6-Dicianoantraquinona

Se añadió cloruro de tionilo (10,0 ml) a dimetilformamida (100 ml) a -30°C con agitación en porciones de 1 ml. Se añadió a la solución resultante antraquinona-
20 2,6-dicarboxamida (4,74 g) en una porción y se hizo subir lentamente la temperatura de la mezcla hasta -5°C poniéndola en un baño con hielo. Después de permanecer 30 minutos a esa temperatura se calentó la mezcla durante 30 minutos a 65°C. Luego se vertió la mezcla heterogénea en
25 agua con hielo y se filtraron los sólidos, se secó y se



recristalizó a partir de dimetilsulfóxido (2,60 g), punto de fusión 392°C (descomposición) en un tubo herméticamente cerrado en el que se había hecho el vacío.

5 c) 2,6-di-(5-tetrazolil)antraquinona

Se agitaron juntos 2,6-dicianoantraquinona (2,06 g), azida sódica (1,30 g), cloruro amónico (1,07 g) y dimetilformamida (100 ml) a 105-110°C durante 24 horas. Se vertió la mezcla en un exceso de ácido clorhídrico diluido y se separó por filtración el producto sólido y se lavó con agua. Se trató el sólido con solución de bicarbonato potásico al 2,5% (100 ml) y se separó por filtración cualquier material insoluble. Se acidificó el filtrado con ácido clorhídrico diluido, se calentó hasta ebullición para coagular el precipitado gelatinoso y se filtró el producto bruto, se secó y se recristalizó a partir de dimetilformamida, se descompone a unos 300°C.

Ejemplo 2: 5-(7-propoxicarbonil-2-fluorenona)tetrazol

20 a) Se preparó fluorenona-2,7-dicarboxilato de dipropilo (punto de fusión de 146,5° a 148°C) a partir de ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico por esterificación con propanol en presencia de ácido sulfúrico. Este diéster fue hidrolizado para convertirlo en el ácido 7-propoxicarbonil-
25 fluorenona-2-carboxílico (punto de fusión 250°-252°C)



usando hidróxido sódico en presencia de propanol. Este hemiéster fue tratado con cloruro de tionilo para obtener el correspondiente cloruro ácido, y este último fue convertido en la correspondiente amida (punto de fusión 278-279°C) por tratamiento con amoníaco acuoso.

5

b) Se disolvió 7-propoxycarbonilfluorenona-2-carboxamida (3,8 g) en dimetilformamida (50 ml) calentando y luego se agitó la solución y se enfrió hasta -25°C. Se fue añadiendo gota a gota cloruro de tionilo (7,55 ml) durante 10 minutos y se dejó que se calentase la mezcla hasta 0°C, se dejó a esa temperatura durante 60 horas y luego se trató con una mezcla de agua y hielo. El sólido amarillo pálido fue filtrado, lavado con agua y secado en vacío para obtener 7-propoxycarbonilfluorenona-2-carbonitrilo, punto de fusión 198-199°C.

10

15

c) Se calentó una porción (2 g) de ese nitrilo, azida sódica (450 mg) y cloruro amónico (400 mg) en dimetilformamida (20 ml) a 100°C, con agitación, durante 18 horas. Se enfrió la mezcla, se vertió en agua (200 ml) y se hizo justamente ácida con ácido clorhídrico 2N. Se filtró el precipitado gelatinoso, se lavó con agua y se volvió a disolver en solución acuosa de bicarbonato sódico; se filtró la solución y luego se acidificó con ácido clorhídrico 2N. El sólido resultante fue filtrado, disuelto en amoníaco acuoso 2N, vuelto a precipitar con ácido clorhídrico y

20

25



luego filtrado, lavado con agua y secado en vacío para obtener 5-(7-propoxicarbonil-2-fluorenona)tetrazol, punto de fusión 227^o-228^oC (descomposición).

5 Ejemplo 3 - Preparación de 2,7-di-(5-tetrazolil)fluorenona

A. Preparación de 2,7-dicianofluorenona

10 Se calentó hasta reflujo durante 5 horas una mezcla de 2,7-dibromofluorenona (14,92 g) y cianuro cuproso (9,35 g) en dimetilformamida (40 ml). Se añadió la mezcla caliente a una solución de cloruro férrico (38 g) en agua (57 ml) y ácido clorhídrico concentrado (9,5 ml). Se calentó la mezcla en un baño de vapor de agua durante 2 horas, se filtró, se trató de nuevo con 15 una solución ácida acuosa similar de cloruro férrico y luego se filtró, se lavó bien con agua y se secó en vacío para dar 2,7-dicianofluorenona en forma de un sólido amarillo, punto de fusión superior a 300^oC.

20 B. Preparación de 2,7-Di(5-tetrazolil)fluorenona

Se agitó y se calentó a 100^oC durante 10 horas una mezcla de 2,7-dicianofluorenona (4,6 g), azida sódica (2,62 g) y cloruro amónico (2,6 g) en dimetilformamida (25 ml). Se enfrió la mezcla, se trató con un exceso de 25 ácido clorhídrico 2N y se filtró el sólido, se lavó con



agua, se secó en vacío y se recristalizó a partir de una mezcla de dimetilformamida y agua. Se disolvió este producto en un exceso de hidróxido sódico en solución acuosa 0,1 N, se filtró la solución y se acidificó con ácido clorhídrico. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó en vacío para dar 2,7-di-(5-tetrazolil) fluorenona, punto de fusión superior a 300°C.

Ejemplo 4: Preparación de 2,6-di-(5-tetrazolil)xantona

2,6-dicianoxantona (nomenclatura alternativa 9-oxanxanteno-2,6-dicarbonitrilo), preparada (a) por aplicación del proceso de Sandmeyer a 2,6-diaminoxantona, o (b) por deshidratación de xantona-2,6-dicarboxamida con cloruro de tionilo en dimetilformamida a -65°C, fue calentada en dimetilformamida con azida sódica (1 parte) y cloruro amónico (1 parte) a 115°C durante 24 horas. Por adición de agua y dilución con ácido clorhídrico se obtuvo 2,6-di-(5-tetrazolil)xantona, punto de fusión >400°C, que era insoluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos pero que se disolvía fácilmente en solución de bicarbonato sódico diluida.

Ejemplo 5: Preparación de 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona

Se convirtió 2,6-diaminoacridona, por el procedimiento de diazotación de Sandmeyer, en acridona-2,6-di-



carbonitrilo, punto de fusión $>350^{\circ}\text{C}$. Se añadió a una suspensión de azida sódica (0,52 g) y cloruro amónico (0,43 g) en dimetilformamida seca (10 ml) 0,98 g del dicarbonitrilo después de 8 horas de calentamiento a 100°C .

5 Se vertió la mezcla de reacción en ácido clorhídrico diluido que contenía hielo y se recuperó el precipitado. La cristalización a partir de dimetil-formamida dió 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona, punto de fusión superior a 400°C .

10

Ejemplo 6: 10-metil-2,7-di-(5-tetrazolil)acridona

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 2, a partir de 10-metilacridona-2,7-dicarbonitrilo se obtuvo 10-metil-2,7-di(5-tetrazolil)acridona, punto de fusión $>400^{\circ}\text{C}$.

15

El dicarbonitrilo intermedio se preparó a partir de 2,7-diamino-N-metilacridona por la reacción de Sandmeyer.

20

Ejemplo 7: 5-(7-butilfluorenona-2)-tetrazol

Una mezcla de ácido 7-butilfluorenona-2-carboxílico (800 mg), cloruro de tionilo (5 ml) y dimetilformamida (2 gotas) fue calentada hasta reflujo durante dos horas y luego evaporada a presión reducida. Se enfrió el residuo a 0°C y se trató con amoniaco acuoso de 0,880; se agitó la

25



mezcla resultante, a la temperatura ambiente, durante una hora y luego a 100°C durante 15 minutos, y después se enfrió y se filtró para obtener 7-butilfluorenona-2-carboxamida, punto de fusión 185°-190°C.

5 La anterior amida (650 g) fue disuelta en dimetilformamida (11 ml) y se enfrió la solución a -20°C, se agitó y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,5 ml). Después de agitar durante otros 30 minutos a -20°C se dejó que la solución se pusiese a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió en agua con hielo 15 (50 ml). El producto amorfo resultante fue extraído por disolución en cloroformo y la solución en cloroformo fue lavada bien con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada. Se disolvió el nitrilo amorfo residual en 15 dimetilformamida (10 ml), se trató con azida sódica (200 mg) y cloruro amónico (180 mg) y se calentó a 110°C, con agitación, durante 20 horas. Se vertió la mezcla en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico y se filtró el sólido, se lavó y se secó. La recristalización a partir 20 de etanol dió 5-(7-butilfluorenona-2)-tetrazol puro, punto de fusión 233°-234°C (descomposición).

Ejemplo 8: 5-(7-bromofluorenona-2)-tetrazol

Una mezcla de ácido 7-bromofluorenona-2-carboxílico 25 lico (850 mg), cloruro de tionilo (5 ml) y dimetilformamida



(2 gotas) fue calentada a reflujo durante 4 horas y luego evaporada a presión reducida. Se enfrió el residuo a 0°C y se trató con solución de amoniaco en agua; se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 horas y a 100°C durante 30 minutos y luego se enfrió y se filtró para obtener 7-bromofluorenona-2-carboxamida, punto de fusión 270°-274°C.

Se disolvió esta amida (700 mg) en dimetilformamida caliente (11 ml) y se enfrió la solución a -20°C, se agitó y se trató (gota a gota) con cloruro de tienilo (1,5 ml); durante la adición empezó a separarse un sólido amarillo. La mezcla fue agitada durante otra hora a -20°C, luego durante 3 horas a la temperatura ambiente y luego se vertió en agua con hielo (50 ml). Se filtró el sólido amarillo, se lavó bien con agua y se secó para obtener 7-bromofluorenona-2-carbonitrilo, punto de fusión 205°-210°C. Este nitrilo (500 mg) en dimetilformamida (10 ml) fue tratado con azida sódica (200 mg) y cloruro amónico (180 mg) y se agitó la mezcla y se calentó a 110°C durante 20 horas. Luego se vertió la mezcla en agua (50 ml), se acidificó con ácido clorhídrico y se filtró el sólido amarillo, se lavó con agua y se secó para dar 5-(7-bromofluorenona-2)-tetrazol, punto de fusión 290°-295°C (descomposición).

25

27.10.73



Ejemplo 9: Preparación de la sal disódica de 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona.

Se puso 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona (0,2 g) en suspensión en agua (10 ml) y se trató con hidróxido
5 sódico acuoso N (1,2 ml). La mezcla fue evaporada a 5 ml y se añadió etanol para cristalizar la sal disódica que fue secada bajo pentóxido de fósforo. La sal no fundió a 470°C y era higroscópica.

10 Ejemplo A - Cápsulas de Polvo para Inhalación

Sal disódica de 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona
(en polvo de 0,5-7,0 micras) 4 mg
Lactosa (en polvo de 30-90 micras) 46,0 mg

Se mezclaron los polvos hasta conseguir una mezcla homó-
15 génea y se llenaron con ellos cápsulas de gelatina dura de dimensiones apropiadas, 50 mg de mezcla por cápsula.

Ejemplo B - Solución para Inyección

Sal disódica de 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona 50 mg
20 Agua para Inyecciones B.P. hasta 1,0 ml

Se disolvió la sal disódica en la mitad del agua y luego se completó el volumen y se esterilizó por filtrado. La solución resultante fue distribuida en ampollas bajo condiciones asépticas.

25

27.10.73



Ejemplo C - Aerosol para Inhalación

	2,6-di-(5-tetrazolil)acridona (polvo de 0,5 a 7,0 micras)	200 mg
	Trioleato de Sorbitán	100 mg
5	Sacarina sódica (polvos de 0,5 - 7,0 micras)	5 mg
	Mentol	2 mg
	Triclorofluorometano	4,5 g
	Diclorodifluorometano hasta	10,0 ml

10 El trioleato de sorbitán y el mentol fueron disueltos en el triclorofluorometano. La sacarina sódica y el diácido fueron dispersados en la mezcla que fue luego trasladada a un bote para aerosol adecuado y se inyectó el diclorofluorometano a través del sistema de válvula.

15 Esta composición aporta 2 mg de ácido en cada dosis de 100 microlitros.

Ejemplo D - Cápsulas de Polvo para Inhalación

20	2,7-di-(5-tetrazolil)fluorenona (polvo de 0,5 a 7,0 micras)	4 mg
	Lactosa (polvo de 30-90 micras)	46,0 mg

Se mezclaron los polvos hasta conseguir una mezcla homogénea y se llenaron con ellos cápsulas de gelatina dura de dimensiones apropiadas (50 mg de mezcla por cápsula).

25



Ejemplo E - Aerosol para Inhalación

	2,7-Di-(5-tetrazolil)fluorenona (polvo de 0,5 a 7,0 micras)	200 mg
	Trioleato de Sorbitán	100 mg
5	Sacarina Sódica (polvo de 0,5 - 7,0 micras)	5 mg
	Mentol	2 mg
	Triclorofluorometano	4,5 g
	Diclorodifluorometano	hasta 10,0 ml

10 El trioleato de sorbitán y el mentol fueron disueltos en el triclorofluorometano. La sacarina sódica y el diácido fueron dispersados en la mezcla que fue luego trasladada a un bote para aerosol adecuado y se inyectó el diclorofluorometano a través del sistema de válvula. Esta composición aporta 2 mg de ácido en cada dosis de 100 microlitos.

15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 6 de Septiembre de 1.972, bajo el Número 41430/72, 41431/72 y N° 41432/72 y 20 de Febrero de 1.973, Números 8200/73 y 8292/73, se

20 acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

27.10.73

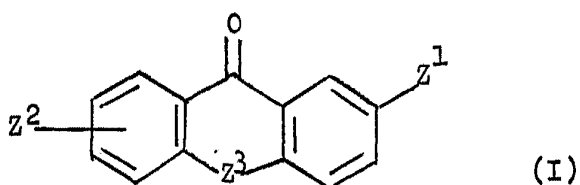
12 DIC.



REIVINDICACIONES

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

1ª.- Un método para preparar compuestos carbonílicos tricíclicos sustituidos con tetrazolilo que responden a la fórmula I



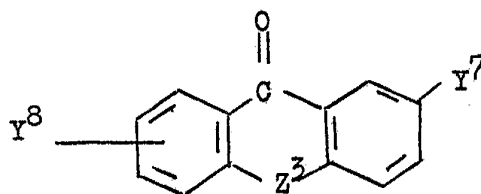
15
en la cual al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo o un grupo 5-(2-R)tetrazolilo en el cual R es hidrógeno o alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono

4-12-75

- 41 -

y el otro se selecciona de entre carboxi, 5-(1-R)tetra-
zolilo y 5-(2-R)tetrazolilo tal como se ha definido; Z^3
representa un enlace o es oxígeno, carbonilo o un grupo
 NR^1 en el cual R^1 es hidrógeno o alcoholo que tiene de 1
5 a 6 átomos de carbono; y cuando Z^3 representa un enlace
o es NR^1 tal como se ha definido, Z^2 se selecciona además
de entre hidrógeno, nitro, ciano, halógeno - preferible-
mente cloro o bromo, alcoholisulfinilo, alcoholisulfonilo,
acilo, alcoholo o alcoxi en los cuales el resto "alcoholo"
10 de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi,
alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos
de carbono; juntamente con sales y, cuando uno de Z^1 y
 Z^2 es carboxilo, amidas y ésteres de dichos compuestos
de la fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar
15 un compuesto de la fórmula

20



25

en la cual Z^3 es como se ha definido antes para la fórmula I, Y^7 es un grupo Z^1 tal como se ha definido antes

o un grupo tetrazolilo precursor e Y^8 es un grupo Z^2 tal como se ha definido antes o un precursor de grupo tetrazolilo, con tal que al menos uno de Y^7 e Y^8 sea un precursor de grupo tetrazolilo, con ácido hidrazoico o una sal del mismo o con ácido nitroso, según sea apropiado, para proporcionar un compuesto de la fórmula I, y cuando se requiera una sal, amida o éster o un derivado de alcoholtetrazolilo de dichos compuestos, se convierte a elección el producto de dicha reacción en la sal, amida o éster o compuesto (1- ó 2-alcohol)tetrazolilo de la fórmula I deseado.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en los compuestos tricíclicos de la fórmula I al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo o un grupo 5-(2-R)tetrazolilo en el cual R es hidrógeno o alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el otro se selecciona de entre carboxi, 5-(1-R)tetrazolilo y 5-(2-R)tetrazolilo tal como se han definido; Z^3 es como se ha definido en la reivindicación 1ª; y cuando Z^3 representa un enlace o es NR^1 , como se ha definido, Z^2 se selecciona también de entre hidrógeno, nitro, ciano, halógeno -de preferencia cloro o bromo, acilo, alcoholilo o alcoxi, en donde el resto "alcoholilo" de cada uno de los grupos de acilo, alcoholilo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono; juntamente con sales

ésteres y amidas de los mismos.

3ª.- Un método según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque al menos uno de Z^1 y Z^2 es 5-tetrazolilo y el otro se selecciona de entre 5-tetrazolilo y carboxi, juntamente con sales de dichos compuestos.

4ª.- Un método según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque Z^3 representa un enlace o es el grupo NR^1 en el cual R^1 es alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono y Z^2 es hidrógeno o es un sustituyente tal como se ha definido, en la posición 7.

5ª.- Un método según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque Z^3 es oxígeno, carbonilo ó -NH-, y Z^2 es hidrógeno o un sustituyente tal como se ha definido, en la posición 6.

6ª.- Un método según las reivindicaciones 4ª o 5ª, caracterizado porque al menos uno de Z^1 y Z^2 es 5-tetrazolilo y el otro se selecciona de entre 5-tetrazolilo y carboxi, juntamente con sales de dichos compuestos.

7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se selecciona de entre 2,6-di-(5-tetrazolil)antraquinona, 2,7-di-(5-tetrazolil)fluorenona, 2,6-di-(5-tetrazolil)acridona y sales de los mismos.

