

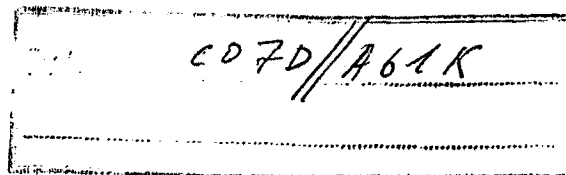
15 DIC 1973



418492

P.- 55.405

Case A 407



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

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

2BP, Inglaterra.

por: "METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA
QUE COMPRENDE UN COMPUESTO SULFOXI TRICICLICO SUS
TITUIDO"

9.12.75

- 1 -

BAD ORIGINAL



La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos que tienen propiedades medicinales, a la síntesis de los compuestos y a su adaptación para uso medicinal.

5 Se ha hallado que los compuestos tricíclicos de fórmula I, según se define más adelante, son activos en mamíferos y en preparaciones de mamífero in vitro, como inhibidores de reacciones alérgicas asociadas con anticuerpos reagénicos de la clase responsable del asma en el hombre, y que este efecto es atribuible a la supresión del desarrollo de mediadores anafilácticos.

10 En la fórmula I, Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4, y es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo, donde los grupos alcohol tienen 1 a 6 átomos de carbono, y cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido, Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en posición 5, 6, 7 u 8, elegido de entre los valores del grupo Z^1 según se ha definido antes, o

15 es alcoholisulfonilo, alcoholisulfinilo, tioalcohol, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcohol o alcoxi, donde el resto "alcohol" de cada uno de los grupos acilo, alcohol, alcoholisulfinilo, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; y

20

25



Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno;

junto con las sales de dichos compuestos, y, cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 sea un grupo carboxilo, los ésteres y las amidas de dichos compuestos.

La actividad de inhibición de los compuestos de fórmula I ha sido demostrada (a) en ensayos usando la respuesta de anafilaxis cutánea pasiva (ensayo PCA), donde se mide la reacción de la piel producida como resultado de una interacción entre antígeno específico inyectado intravenosamente y anticuerpo reagínico fijado por la célula, previamente inyectado en la piel de un mamífero (véase, por ejemplo, Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 24, 94 (1965)), (b) por medida de la cantidad de histamina desprendida tras estímulo por antígeno de mastocélulas peritoneales de ratas activamente sensibilizadas (véase, por ejemplo, 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30, supl. 1 (1971), 2. Thorax, 27/1, 38 (1972)), y (c) por medida de la histamina liberada de tejido de pulmón humano cortado, sensibilizado pasivamente in vitro con anticuerpo reagínico, cuando es estimulado con el antígeno homólogo (Br. Med. J. 3, 272 (1968)). La actividad de los ácidos de fórmula I ha sido demostrada como se ha descrito antes, usando soluciones del anión.

Para mayor conveniencia, los compuestos de fórmula



5 mula I en los que cualquiera de Z^1 y Z^2 es, o ambos son, un grupo carboxilato de alcohol se denominan en los sucesivo "ésteres" de fórmula I. Análogamente, las referencias a "amidas" de fórmula I serán consideradas como referencias a compuestos de fórmula I en los que uno de Z^1 y Z^2 , o ambos, es una carboxamida opcionalmente sustituida, y las referencias a "sales" de fórmula I significarán sales de fórmula I en las que uno de Z^1 y Z^2 , o ambos, es una sal del ácido.

10 Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I incluyen sales amónicas, sales de metal alcalino tales como sales sódicas y potásicas, sales alcalinotérricas tales como sales de magnesio y calcio, y sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de amina derivadas de mono-, di- o tri-alcoholo inferior o alcanolaminas inferiores, tales como trietanolamina y dietilaminoetilamina, y sales con aminas heterocíclicas tales como piperidina, piridina, piperazina y morfolina. Son especialmente valiosas para administración intravenosa y pulmonar las sales solubles en agua, más preferiblemente aquellas que tienen una solubilidad en agua de al menos 1 mg/ml.

20 Para los fines de administración medicinal, el grupo sal carboxilato puede ser una sal de cualquier catión farmacéuticamente aceptable, dado que la actividad farmacológica de las sales está asociada con el anión.

25



Amidas adecuadas incluyen las amidas derivadas de aminas alifáticas primarias o secundarias tales como N-alcohil- y N,N-dialcohil-aminas; por ejemplo dietilamina. Esteres adecuados incluyen ésteres derivados de alcoholes alcohólicos. Los restos alcohólicos de los ésteres alcohólicos y N-alcohil- y N,N-dialcohil-carboxamidas tienen preferiblemente, cada uno, 1 a 6 átomos de carbono, más deseablemente 1 a 4 átomos de carbono.

Cada uno de los restos alcoholo de los ésteres y amidas está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo, básico o ácido. Sustituyentes básicos adecuados incluyen los grupos amino opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alcoholo y grupos amino heterocíclicos tales como piperidino o morfolino. Los ésteres y amidas que tienen sustituyentes básicos, así como las propias amidas, pueden estar en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Sustituyentes ácidos adecuados incluyen los grupos 5-tetrazolilo y carboxilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I en los que Z^3 es sulfóxido existen en cualquiera de dos formas isómeras: cis y trans (véase Chickos y otros, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 4815), y pueden presentar actividad óptica. Se ha hallado que los isómeros cis poseen una actividad de inhibición



superior, en comparación con los isómeros trans, como se demuestra en uno o más de los ensayos descritos más adelante.

Se incluyen dentro del ámbito de los compuestos de fórmula I los compuestos tricíclicos de fórmula II en los que Z^1 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo ó 5-(2-R)tetrazolilo, donde R es un grupo alcoholilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un catión, un grupo CO_2R , donde R tiene el mismo significado que antes, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido; Z^2 es hidrógeno o un sustituyente elegido del grupo de Z^1 , según se ha definido antes, nitro, halo, alcoholilo, alcoxi, acilo, tialcoholilo, amino, acilamino, ciano, alcoholilsulfinilo y alcoholilsulfonilo, donde el resto "alcoholilo" de los sustituyentes alcoholilo, alcoxi, acilo, tialcoholilo, acilamino, alcoholilsulfinilo y alcoholilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, y Z^3 representa un enlace o se elige de entre -O-, -S-, $-CH_2-$, $-S(:O)-$ y $-C(:O)-$.

Nuevos compuestos de la presente invención incluyen compuestos tricíclicos de fórmula III en la que Z^1 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo ó 5-(2-R)tetrazolilo, donde R es un grupo alcoholilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un catión, un grupo CO_2R , donde R tiene el mismo significado que antes, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido;



Z^3 representa un enlace, o se elige de entre -O-, -S-,
-CH₂-, -S(:O)- y -C(:O)-; y

Z^2 es hidrógeno cuando:

a) Z^3 es -C(:O)-, un enlace ó -CH₂-, y Z^1 es según se ha
5 definido antes;

b) Z^3 es -S(:O)- ó -S- ó es -O-, y Z^1 es carboxilo en la
posición 3 o 3 o 2, respectivamente; o

c) Z^3 es como se ha definido antes por primera vez, y Z^1
es un grupo CO₂R como se ha definido antes por prime
10 ra vez, 5-(1-R)tetrazolilo o 5-(2-R)tetrazolilo como
se han definido antes por primera vez, con tal de que
cuando Z^3 sea -S(:O)- Z^1 no sea carboxilato de etilo; o
 Z^2 es carboxilo cuando Z^3 no es -S-; o

Z^2 es un sustituyente elegido de entre nitro, halo, al
15 cohilo, alcoxi, acilo, amino, acilamino, ticalcohilo,
ciano, alcoholisulfínilo y alcoholisulfonilo, donde el
resto "alcohilo" de los sustituyentes alcoholilo, alco
xi, acilo, ticalcohilo, acilamino, alcoholisulfínilo y
alcoholisulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono.

20 Compuestos de fórmula I que muestran una activi
dad antialérgica muy grande incluyen el 10-óxido de 3-car
boxitioxantona y el ácido dicarboxílico de 10-óxido de 2,8-
-fenoxatína, y las sales de estos compuestos, especialmen
te las sales de metal alcalino, incluyendo las sales sódi
25 cas y potásicas.



- Nuevos compuestos de la presente invención incluyen compuestos tricíclicos de fórmula (IV), donde Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4, y es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo o 5-(2-alcohol)tetrazolilo, donde los grupos alcohol tienen 1 a 6 átomos de carbono y están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido;
- Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno; y
- Z^2 es hidrógeno cuando:
- (a) Z^3 es carbonilo, un enlace o metileno, y Z^1 es según se ha definido antes;
 - (b) Z^3 es sulfóxido o azufre, o es oxígeno, y Z^1 es carboxilo en la posición 3 ó 3 ó 2, respectivamente; o
 - (c) Z^3 es como se ha definido antes por primera vez y Z^1 es un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo o 5-(2-alcohol)tetrazolilo, donde los grupos alcohol tienen 1 a 6 átomos de carbono y están opcionalmente sustituidos, cada uno, con un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido, con tal de que cuando Z^3 es sulfóxido Z^1 no sea carboxilato de etilo; o
- Z^2 es carboxilo cuando Z^3 no es azufre; o
- Z^2 es un sustituyente en posición 5, 6, 7 u 8, y se



elige de entre alcohilsulfonilo, alcohilsulfinilo, acilamino, tioalcohilo, amino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcohilo o alcoxi, donde el resto "alcohilo" de cada uno de los grupos acilo, alcohilo, alcoxi, tioalcohilo, acilamino, alcohilsulfinilo y alcohilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; junto con sales de dichos compuestos y, cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo carboxilo, sus ésteres o amidas, salvo por el 5,10-dióxido de 7-nitro-1-carboxitiano.

Nuevos compuestos preferidos de la presente invención incluyen los compuestos tricíclicos de fórmula V en los que Z^1 es un sustituyente en posición 3, y es carboxilo, un grupo sal carboxilato, 5-tetrazolilo o un grupo sal de 5-tetrazolilo;

Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en posición 6 ó 7, elegido de entre los valores del grupo Z^1 según se han definido antes, o es alcohilsulfonilo, alcohilsulfinilo, tioalcohilo, amino, acilamino, ciano, nitro, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcohilo o alcoxi, donde el resto "alcohilo" de cada uno de los grupos acilo, alcohilo, alcoxi, tioalcohilo, acilamino, alcohilsulfinilo y alcohilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; y

Z^3 es carbonilo, oxígeno o sulfóxido.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados



por técnicas químicas conocidas. En general, los métodos incluyen (a) oxidación de precursores de sulfuro usando agentes de oxidación específicos; (b) ciclización, donde el anillo central se completa por cierre de anillo, y (c) conversión de grupos sustituyentes adecuados a los grupos sustituyentes Z^1 y Z^2 requeridos, por una variedad de técnicas.

Debido a la relativa inestabilidad del grupo sulfónico a las técnicas de reducción, oxidación a hidrólisis requeridas para los métodos (b) y (c) antes relacionados, la técnica preferida es la oxidación de un precursor de sulfuro. En general, oxidantes específicos adecuados incluyen yodosobenceno, diacetato de yodosobenceno, metaperiodato sódico, peróxido de hidrógeno en soluciones en etanol o ácido acético, peroxiácidos orgánicos tales como ácido m-cloroperoxibenzoico, ácido nítrico y tetróxido de dinitrógeno. También se puede efectuar la oxidación por tratamiento con cloro o bromo en un disolvente orgánico adecuado tal como tetracloruro de carbono, o con un agente orgánico de cloración o bromación, por ejemplo N-cloro- ó N-bromosuccinimida, seguido por hidrólisis con agua.

Se apreciará que en el caso de las diferentes estructuras de anillo heterocíclico pueden preferirse particularmente diferentes oxidantes. Por ejemplo, se halló que las tioxantonas (fórmula I, Z^3 = carbonilo) eran oxida



das preferiblemente por el diacetato de yodosobenceno, los tioxantenos (fórmula I, $Z^3 = \text{metileno}$) por el ácido m-cloroperoxibenzoico, y las fenoxatiínas (fórmula I, $Z^3 = \text{oxígeno}$) por el peróxido de hidrógeno o ácido nítrico.

5 Métodos de ciclización pueden incluir la formación del sulfóxido a partir de un ácido sulfínico acíclico de fórmula VI, o la formación del puente de Z^3 por una variedad de métodos.

Métodos adecuados para ciclizar compuestos de ácido sulfínico de fórmula VI, donde Z^3 es oxígeno, azufre o metileno, incluyen el calentamiento con un ácido protónico deshidratante tal como ácido sulfúrico o ácido polifosfórico, a una temperatura preferiblemente de 25 a 150°C. Se apreciará que la estabilidad del grupo sulfóxido en el precursor o producto puede determinar el límite superior de temperatura, y que si Z^2 es un sustituyente muy desactivante puede quedar impedida la ciclización con conversión del grupo sulfóxido.

10

15

La formación del puente Z^3 se puede efectuar en ciertos casos por ciclización de un compuesto de fórmula VII, donde Z^1 y Z^2 tienen el significado definido en la fórmula I, con tal de que Z^2 no sea un sustituyente desactivante. Así se pueden formar las tioxantonas de fórmula I (en la que Z^3 es un grupo carbonilo) a partir de compuestos de fórmula VII en la que X^2 es un grupo ácido carboxí

20

25



lico o un derivado tal como ciano, carboxilato de alcohol, carbamoilo opcionalmente sustituido o haluro de acilo. Análogamente, los tioxantenos de fórmula I (en la que Z^3 es un grupo metileno) se pueden formar a partir de compuestos de fórmula VII en la que X^2 es un grupo $-CH_2Q'$, siendo Q' un grupo eliminable adecuado, tal como hidroxilo, alcohol o aril sulfonilo, o halo. En cada caso, se puede efectuar la ciclización tratando el precursor de fórmula VII con un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio o trifluoruro de boro, o un ácido protónico tal como ácido sulfúrico o ácido polifosfórico, opcionalmente en presencia de un disolvente no polar, a temperaturas preferiblemente de 25 a 150°C. Se apreciará que las condiciones de reacción dependerán de la estabilidad del precursor de sulfóxido y del producto bajo esas condiciones.

La formación del puente de Z^3 , si Z^3 es azufre, para dar óxidos de tiantreno se puede efectuar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII, en la que Z^1 y Z^2 se definen en la fórmula I y R^5 y R^6 son iguales o diferentes, y son grupos eliminables tales como halo o nitro, con un sulfuro inorgánico tal como sulfuro sódico.

La formación del puente de Z^3 , cuando Z^3 es azufre u oxígeno (para dar óxidos de tiantreno o fenoxatiina) se puede efectuar por ciclización de un compuesto de fórmula IX en la que uno de R^2 y R^3 es un grupo eliminable tal



como halo o nitro, y el otro es un anión tiolato, o un precursor que produzca anión tiolato en un medio básico, por ejemplo tiol o tioantato, o es un grupo hidroxilo o un precursor del mismo, respectivamente. Tales ciclizaciones pueden ser realizadas ventajosamente en un disolvente polar aprótico tal como dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona o sulfolán, a temperaturas de hasta 150°C. También se pueden usar otros disolventes, tales como agua o etanol.

La modificación del puente de Z^3 puede ser producida por oxidación o reducción en ciertos casos. Por ejemplo, los tioantenos (en los que Z^3 es metileno) pueden ser oxidados a tioantonas (en las que Z^3 es carbonilo) disolviendo el precursor de metileno en un disolvente básico tal como piridina, que contenga un catalizador básico fuerte tal como tritón B, y pasando aire por la solución. Análogamente los tiantrenos y 5-óxidos de tiantreno (donde Z^3 es azufre) pueden ser oxidados a 5,10-dióxidos de tiantreno (donde Z^3 es sulfóxido) mediante un agente oxidante adecuado tal como peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. En relación con esto puede observarse que ciertos oxidantes producen específicamente uno u otro de los isómeros geométricos. Por ejemplo, la oxidación usando cloro tiene como resultado la formación de 5,10-dióxidos de cis-tiantreno, mientras que la oxidación usando peróxidos tiene como resultado la formación de 5,10-dióxidos de trans-tiantreno. Tam



bién se puede observar que los 5,10-dióxidos de cis-tiantreno de fórmula I pueden ser preparados a partir de los correspondientes isómeros trans, por isomerización térmica a una temperatura del orden de 280°C.

5 Alternativamente, los 5,10-dióxidos de tiantreno no pueden ser reducidos a 5-óxidos de tiantreno calentando con ácidos fuertes tales como ácido sulfúrico o clorhídrico, o con cloruro de tionilo.

10 En la fórmula I, cuando uno de Z^1 y Z^2 , o ambos, son grupos tetrazolilo o (1-alcohol)tetrazolilo, estos compuestos pueden ser preparados por reacción de ácido hidrazoico, o una sal del mismo, o ácido nitroso, con un compuesto apropiado de fórmula X, en la que Y^7 es un grupo Z^1 , según se ha definido en la fórmula I, o un precursor de grupo tetrazolilo, e Y^8 es un grupo Z^2 , según se ha definido en la fórmula (I), o un precursor de grupo tetrazolilo, con tal de que al menos uno de Y^7 e Y^8 sea un precursor de grupo tetrazolilo.

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

25
$$\begin{array}{c} -C = N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{array}$$
 grupo $R^4 \quad R^3$, donde R^3 y R^4 forman juntos un enlace (nitri-
lo), R^3 es hidrógeno o alcoholo, y R^4 es alcoxi que tiene
1 a 6 átomos de carbono (imidoéster), tioalcoholo que tie-
ne 1 a 6 átomos de carbono (imidotioéster), $-NH-NH_2$ (ami



5 drazona), o amino (amidina), o R³ es hidroxilo y R⁴ es amino (aminoxima), o R³ es alcoholilo y R⁴ es halógeno (imidohaluro). En el caso de las aminoximas y los nitrilos solo se pueden producir compuestos de tetrazolilo, y en el caso de los imidohaluros solo se pueden producir compuestos de alcoholitetrazolilo. La reacción se efectúa preferiblemente en un medio líquido polar apropiado, usando una sal de ácido hidrazoico.

Cuando se usa ácido nitroso, un grupo adecuado

10 precursor de tetrazolilo es un grupo $\begin{matrix} -C = N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{matrix}$, donde R³ es hidrógeno o alcoholilo y R⁴ es -NH-NH₂ (amidrazona).

15 Los compuestos de tetrazolilo de fórmula I así preparados pueden ser aislados como ácido libre o como sal de tetrazolilo, y uno puede ser convertido en otro de manera conocida, y como se describe específicamente más adelante en relación con los ácidos carboxílicos de fórmula I y sus sales.

20 Los compuestos de 5-(1- y 2-alcohol)tetrazolilo de fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de tetrazolilo correspondientes de fórmula I, o sus sales, por alcoholilación.

25 Los ácidos carboxílicos de fórmula I en la que uno de Z¹ y Z², o ambos, son carboxilo, se pueden preparar por una variedad de métodos, que comprenden como esta-



5 pa final la formación del grupo carboxilo. Estos compues
tos pueden ser aislados como el ácido libre, o sales del
mismo, o ser convertidos en amidas o ésteres de fórmula
I, dependiendo de la naturaleza de los productos desea-
dos. Así, pueden ser preparados por hidrólisis de un com
10 puesto de fórmula XI, en la que al menos uno de Y^1 e Y^2
es un precursor de grupo carboxilo, tal como un grupo ni
trilo, grupo triclorometilo o un grupo COL^1 , donde L^1 es
un grupo eliminable tal como un átomo o grupo nucleófilo,
por ejemplo un grupo triclorometilo, un grupo amino op-
cionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo
alcoxi, cuando el otro es Z^1 o Z^2 según se han definido
15 en la fórmula I, según sea apropiado, o es Y^1 según se
ha definido antes; y Z^3 tiene el significado definido en
la fórmula I. La hidrólisis se puede efectuar calentando
un compuesto de fórmula XI con agua, una base o un ácido
mineral acuoso diluido, opcionalmente con un ácido orgá-
nico, con tal de que las condiciones se elijan para mini
20 mizar la modificación del (de los) puente(s) de sulfóxi
do. Por ejemplo, se puede usar ácido sulfúrico diluido
o ácido clorhídrico diluido con ácido acético, o una ba-
se tal como un hidróxido o alcóxido acuoso de metal alca
lino.

25 Mediante reacciones de sustitución nucleófilas
análogas a la hidrólisis, por ejemplo alcoholisis y amo



nolisis, se pueden preparar ésteres y amidas de fórmula I directamente a partir de compuestos de fórmula XI. Así, la reacción de un compuesto de fórmula XI con un alcohol apropiado produce un éster de fórmula I, y la reacción con amoniaco o una amina primaria o secundaria apropiada produce una amida de fórmula I.

Los ácidos carboxílicos de fórmula I y sus sales pueden ser preparados también por oxidación de un compuesto de fórmula XII, donde Y^5 es un grupo acilo o un grupo Z^1 según se ha definido en la fórmula I, Z^3 es según se ha definido en la fórmula I, e Y^6 es un grupo acilo o un grupo Z^2 según se ha definido en la fórmula I, con tal de que al menos uno de Y^5 e Y^6 sea un grupo acilo.

La oxidación de compuestos en los que Z^1 y/o Z^2 es acilo puede ser efectuada con agentes oxidantes usuales tales como ácido nítrico, o soluciones acuosas de sales de ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base. Estos métodos de oxidación se efectúan ventajosamente con calentamiento en la fase líquida. Las condiciones de reacción se eligen para minimizar la oxidación del azufre del núcleo tricíclico.

Si se desea, la formación por oxidación de grupos carboxilo Z^1 y/o Z^2 , del enlace sulfóxido formador de puente y del enlace sulfóxido o carbonilo Z^3 pueden



5 ser efectuadas simultáneamente o en secuencia. Así, los
compuestos de fórmula I pueden ser preparados por oxida-
ción con un agente oxidante apropiado, de un compuesto
de fórmula XIII en la que Y^5 e Y^6 son según se han defi-
nido antes en la fórmula XII, Y^3 representa un enlace, o
es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno, e
 Y^4 es azufre o sulfóxido, con tal de que al menos uno de
 Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 no sea igual que Z^3 , sulfóxido, Z^1 y Z^2 ,
respectivamente, según se definen en la fórmula I, pero
10 que sea un átomo o un grupo oxidable, según se define en
esa fórmula.

15 Los compuestos de fórmula I en la que Z^2 es
distinto de hidrógeno, alcoholo, acilo, carboxilo o un
derivado del mismo, o tetrazolilo o un derivado del mis-
mo, pueden ser preparados también por formación del grupo
 Z^2 como etapa final. Tales compuestos se preparan intro-
duciendo un grupo alcoholisulfonilo, grupo alcoholisulfinilo,
grupo amino, grupo acilamino, grupo nitro, grupo ciano,
átomo de halógeno o grupo alcoxilo en un compuesto apro-
piado de fórmula XIV en la que Z^1 y Z^3 son según se han
definido en la fórmula I y Q es hidrógeno, un grupo eli-
minable o un precursor, por métodos conocidos.

20 Así, cuando Z^2 es amino, los compuestos pueden
ser preparados por reducción de los correspondientes com-
puestos nitro, los cuales pueden ser preparados por nitra-
25



ción. Los compuestos amino pueden ser convertidos en com-
puestos acilamino por acilación, y en los correspondien-
tes compuestos de diazonio de fórmula XV, en la que Z^1 y
 Z^3 se definen en la fórmula I, y W es un anión, por ejem-
5 plo cloruro, bromuro o hidrogenosulfato, por reacción con
ácido nitroso. Estos compuestos de diazonio pueden ser
convertidos por métodos conocidos en los compuestos alco-
xilo (por reacción con agua y alcoholación de los compues-
tos hidroxil resultantes); en los compuestos halo (por reac-
10 ción de Sandmeyer usando bromuro o cloruro cuproso; por
reacción de Gattermann usando un catalizador de cobre, pa-
ra producir un compuesto bromo o cloro en el que W es el
ión cloruro o bromuro; por reacción de Balz-Schiemann,
usando la sal de diazonio de fluoroborato, para producir los
15 compuestos fluoro; o usando un yoduro de metal alcalino pa-
ra producir los compuestos yodo); en los compuestos nitri-
lo (por reacciones de Sandmeyer o Gattermann modificadas
usando cianuro cuproso o cianuro potásico y polvo de co-
bre); en tioles y compuestos alcohiltio (por síntesis de
20 Leuckart por formación de diazoxantatos o diazotioxantatos
a partir de los compuestos diazo- y alcohol-xantatos o
-tioxantatos de metal alcalino, respectivamente, que se
descomponen en medios cuprosos débilmente ácidos a los
compuestos alcohiltio y a tioles por hidrólisis). Si se
25 desea, los tioles pueden ser alcoholados a los compuestos



alcohilitio de fórmula I, y estos pueden a su vez ser oxidados a compuestos de alcohilsulfinilo de fórmula I.

Desde luego, se entenderá que la formación por oxidación de las cadenas laterales Z^1 y/o Z^2 , grupos Z^3 de puente de carbonilo y sulfóxido, y enlace de puente de sulfóxido pueden ser efectuadas simultáneamente como reacción en un solo recipiente, o en secuencia, usando agentes oxidantes apropiados.

También se entenderá que en el funcionamiento de los anteriores métodos de síntesis, cuando los grupos Z^1 y Z^2 se forman antes de la formación completa del compuesto deseado, en algunos casos Z^1 y/o Z^2 han de ser protegidos contra la interreacción en la etapa o etapas finales de la síntesis. En otros casos es aconsejable formar los grupos Z^1 y/o Z^2 como etapa final de la síntesis, si el (los) grupos (s) pudiesen reaccionar en la (s) etapa (s) final (es) de la síntesis.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los tetrazoles o ácidos carboxílicos de fórmula I se preparan por cualquier método usual, por ejemplo neutralizando el correspondiente ácido carboxílico o tetrazol con una base de Brönsted apropiada, o por doble descomposición de una sal de un ácido o tetrazol de fórmula I, para producir la sal deseada de un catión apropiado farmacéuticamente aceptable. El ácido carboxílico o tetrazol



puede ser el ácido o tetrazol aislado, o puede estar presente en solución en la mezcla de reacción resultante de la preparación del compuesto, por ejemplo por un método tal como el antes descrito. Entre las bases de Brönsted
5 adecuadas se incluyen las bases orgánicas tales como etanolamina, y bases que contienen amonio y cationes de metal alcalino y metal alcalinotérreo.

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

Deseablemente, las sales de fórmula I son purificadas antes de la incorporación en una composición farmacéutica, por cualquier método usual.

15 Los ésteres y las amidas de ácidos de fórmula I pueden ser preparados por cualquier método usual, incluyendo la esterificación del ácido o cloruro de ácido con un alcohol alcohílico o arílico, para producir el correspondiente éster de alcohol o arilo respectivamente, y reacción
20 del ácido o cloruro de ácido con amoníaco o una amina, para producir la amida o amida sustituida correspondiente, respectivamente. Los compuestos de fórmula I en la que Z^1 y Z^2 son diferentes y se eligen de entre funciones ácido, éster amida y sal, pueden ser preparados por los métodos
25 anteriores, y por hidrólisis parcial, cuando sea apropiado.



piado.

Los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o profilaxis de estados alérgicos en mamíferos, tales como asma y otros estados alérgicos del pecho, fiebre del heno (rinitis alérgica), conjuntivitis, urticaria y eczema. En particular tienen valor en el asma de hipersensibilidad Tipo I de mediación reagínica ("asma extrínseca") y en la llamada "asma intrínseca", en la que no se puede mostrar sensibilidad a antígeno extrínseco.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de compuestos de fórmula I varará, desde luego, con la naturaleza o la importancia del estado alérgico a tratar, y con el compuesto concreto de fórmula I y su vía de administración. En general, el intervalo de dosis está comprendido entre 2 μ g y 100 mg por kg de peso del cuerpo de un mamífero.

En el caso de un estado alérgico según se ha definido antes, por ejemplo asma alérgica, una dosis adecuada es de 20 μ g a 0,5 mg, por ejemplo aproximadamente 0,1 a 0,5 mg, de compuesto de fórmula I por kg de peso del cuerpo del paciente sometido a tratamiento, cuando se emplea la administración pulmonar descrita más adelante. En el caso de que se emplee una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosis adecuado es de 0,2 a 10 mg (preferiblemente 1 a 5 mg) de un compuesto de fórmula I.



mula I por kg de peso del cuerpo del paciente, y en el caso de que se emplee una composición oral el intervalo de dosis adecuado es de 1 a 50 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso del cuerpo del paciente, preferiblemente de 10 a 40 mg/kg.

En el caso de que se emplee una composición para administración nasal u ocular, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica, una dosis adecuada es de 0,5 a 25 mg de un compuesto de fórmula I por paciente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo, y también pueden contener un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, oftálmica, pulmonar, nasal, dérmica, tópica o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y de la importancia del estado a tratar, y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria, y preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades individuales, tales como cápsulas, se



llos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como solución o suspensión en un líquido acuoso, líquido no acuoso, emulsión de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. Tales composiciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos comprenden la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes accesorios.

Deseablemente, cada unidad individual contiene de 50 mg a 500 mg del ingrediente activo.

Una forma valiosa de una composición farmacéutica de la presente invención, para uso en el tratamiento del asma alérgico, es una adecuada para administración pulmonar por la cavidad bucal. Preferiblemente, la composición es tal que se suministran a los pulmones de un paciente unas partículas que tienen un diámetro de 0,5 a 7μ , más preferiblemente de 1 a 6μ , que contienen ingrediente activo. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para administración desde un dispositivo de inhalación de polvo o recipientes suministradores de polvo con autoimpulsión; preferiblemente, los polvos comprenden partículas que contienen ingrediente activo, de las cuales partículas al menos el 98% en peso tiene un diámetro mayor que $0,5\mu$, y al menos el 95% en número tiene



un diámetro menor que 7μ . Más deseablemente, al menos el 95% en peso de las partículas tiene un diámetro mayor que 1μ y al menos el 90% en número de las partículas tiene un diámetro menor que 6μ .

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

10 Las composiciones autopropulsantes de la invención pueden ser composiciones para suministro de polvo o composiciones que suministran el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución o suspensión. Las composiciones suministradoras de polvo autopropulsante comprenden un propulsor líquido que tiene un punto de ebullición menor que 18°C a presión atmosférica. En general, el propulsor puede constituir de 50 a 99,9% en peso/peso de la composición, mientras que el ingrediente activo puede constituir de 0,1 a 20% en peso/peso, por ejemplo aproximadamente el 2% en peso/peso, de la composición. El excipiente de tales composiciones puede comprender otros constituyentes, en particular un tensactivo no iónico líquido o aniónico sólido, o un diluyente sólido (que tenga preferiblemente un tamaño de partícula del mismo orden que el de las partículas de ingrediente activo) o ambos. El tensactivo puede
25 constituir hasta 20% en peso/peso, aunque preferiblemente

15 DIC



constituye menos de 1% en peso/peso, de la composición.

5 Las composiciones autoimpulsantes en las que el ingrediente activo está presente en solución comprenden un ingrediente activo, propulsor y codisolvente, y ventajosamente un estabilizador antioxidante. Los codi-
solventes pueden constituir 5 a 40% en peso/peso de la composición, aunque preferiblemente menos de 20% en pe-
so/peso de la composición.

10 Las composiciones de la presente invención pueden estar también en forma de solución alcohólica acuosa o diluída, opcionalmente una solución estéril, del ingrediente activo, para usar en un nebulizador o atomizador.

15 Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente soluciones estériles acuosas del ingrediente activo, las cuales soluciones son preferiblemente isotóni-
cas con la sangre del paciente en tratamiento.

20 Composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso tópico incluyen composiciones adecuadas para administración a la piel, ojos, nariz y boca. Composiciones para uso sobre la piel incluyen locio-
nes y cremas que comprenden emulsiones líquidas o semisoli-
das, ya sean de aceite en agua o de agua en aceite, y un-
25 güentos, conteniendo preferiblemente de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo. Deseablemente, las cremas y



los ungüentos deben contener un agente conservador, tal como hidroxibenzoato de metilo.

5 Composiciones para administración al ojo incluyen las gotas para ojos, que comprenden el ingrediente activo en solución acuosa o aceitosa, y ungüentos, preferiblemente que contengan de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo. Las gotas para ojos son deseablemente fungistáticas y bacteriostáticas, y preferiblemente se preparan estériles.

10 Composiciones adecuadas para administración a la nariz incluyen composiciones de polvo, autoimpulsadas y de pulverización, similares a las ya descritas bajo composiciones adecuadas para administración pulmonar, pero que cuando están dispersadas tienen un tamaño de partícula algo
15 más grande, del orden de 10 a 200 micras. Otras composiciones adecuadas para administración nasal incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula de 20 a 500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, por rápida inhalación a través del paso nasal, desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz.
20 Otra composición adecuada para administración nasal son las gotas nasales, que comprenden de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo, en solución acuosa o aceitosa.

25 Composiciones adecuadas para administración tópi



ca a la boca incluyen las tabletas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base con sabor, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; y las pastillas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina; o sacarosa y acacia.

Otros ingredientes terapéuticos adecuados para inclusión en las composiciones antes descritas, especialmente en el caso de aquellas composiciones destinadas al uso en el tratamiento del asma alérgica, incluyen broncodilatadores tales como isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetanina y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, especialmente sulfato de isoprenalina. Convenientemente, el broncodilatador está presente en cantidad de 0,1 a 50% en peso/peso del peso del ingrediente activo presente.

Las siguientes características específicas están incluidas en el ámbito de la presente invención, pero sin limitarse en forma alguna a ellas:

1. Un compuesto de fórmula I según se ha definido antes, cuando sea nuevo
2. La síntesis de compuestos de fórmula I según se ha definido antes, por cualquier método conocido en la técnica para preparar los mismos y compuestos de estructura química



ca análoga.

- 5
3. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I según se ha definido antes, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 10
4. La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I según se ha definido antes, como ingrediente activo, por cualquier método usual, incluyendo mezcla de los ingredientes.
- 15
5. El método para tratamiento o profilaxis de estados alérgicos en mamíferos, que comprende la administración de una dosis terapéutica o profiláctica, respectivamente, de un compuesto de fórmula I según se ha definido antes.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran los métodos para preparar compuestos según la presente invención, así como compuestos y composiciones de la presente invención. En los ejemplos y preparaciones todas las

20

temperaturas están en grados centígrados. Cuando no se dan puntos de fusión para compuestos de fórmula I, los compuestos se descomponen a temperaturas por debajo de sus puntos de fusión, y/o sus puntos de fusión son a temperaturas mayores que las fácilmente determinables por

25

técnicas usuales. En estas preparaciones y ejemplos, la



numeración usada de posiciones de sustituyentes en el núcleo tricíclico no es necesariamente la misma que la usada en la fórmula I, pero es la numeración normalizada respecto al núcleo tricíclico concreto de que se trate, según se da en el "Índice de anillos", 2ª edición, publicado por la American Chemical Society, 1960. Esta numeración normalizada se aplica también respecto a los compuestos individuales citados que se han expuesto antes.

5

Preparación de referencia 1 - Preparación de 5,10-dióxido de cis- y trans-2-carboxitiantreno

10

A. Preparación de ácido tiantreno-2-carboxílico

Se añadió anhídrido acético (22,4 g) en dicloroetano (75 ml) a una suspensión de cloruro de aluminio (58,4 g) en dicloroetano (100 ml), a 0°C. Luego se añadió esto a una solución de tiantreno (43,2 g) en dicloroetano (600 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fué agitada durante 1 hora a 0°C, y luego se la dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo y ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica fué separada y la parte acuosa fué sometida a extracción con dicloroetano. Los extractos reunidos fueron lavados, secados y evaporados, dando un producto aceitoso marrón de 2-acetiltiantreno crudo. Este fué calentado a 90°C durante 2,5 horas con solución de hipoclorito sódico (que contenía 14% de cloro disponible) (270 ml), solución de hidróxido sódico normal (600 ml) y 1,4 dioxano (600 ml).

15

20

25



Tras reposar durante 16 horas se filtraron de la mezcla de reacción unas agujas finas. Estas fueron lavadas y secadas dando tiantreno, p.f. 155°C. Los líquidos de reacción fueron vertidos sobre hielo y ácido clorhídrico concentrado.

5 El sólido precipitado fué separado por filtración, lavado con agua y disuelto en solución de hidróxido sódico 0,5 normal. La mezcla fué filtrada de algún material insoluble, y los filtrados alcalinos fueron acidificados de nuevo con ácido clorhídrico concentrado. El sólido precipitado fué
10 lavado con agua y secado bajo vacío, produciendo ácido tiantreno-2-carboxílico, p.f. aprox. 220°C. La recristalización en ácido acético glacial y acetonitrilo elevó el punto de fusión hasta 227-8°C.

Hallado: %C, 59,60; %H, 3,19; %N, nada

15 $C_{13}H_8O_2S_2$ requiere: %C, 60,01; %H, 3,10; %N, nada

B. Preparación de 5,10-dióxido de cis- y trans-2-carboxitiantreno

Se suspendió ácido tiantreno-2-carboxílico (26,0 g)
20 en ácido acético glacial (300 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (45,3 g) a temperatura ambiente. Se dejó reposar la reacción durante 68 horas. El sólido precipitado fué separado por filtración, lavado, secado y recristalizado con ácido acético glacial, dando una mezcla de productos
25 que funde entre 240 y 290°C. Esta fué calentada con solu-



ción de hidróxido potásico 0,1 normal (550 ml), filtrándola en caliente de algún material insoluble. Los filtrados alcalinos calientes fueron acidificados con ácido clorhídrico normal (14 ml) caliente, y filtrados en caliente.

5 Los líquidos restantes fueron calentados casi hasta ebullición, y acidificados con ácido clorhídrico normal (39 ml) caliente. El sólido precipitado fué filtrado, lavado y secado, produciendo 5,10-dióxido de trans-2-carboxitiantreno (monohidrato), p.f. 245-8°C. La recristalización en ácido acético glacial elevó el punto de fusión hasta 248-9°C.

Hallado: %C, 50,56; %H, 3,12; %N, nada

$C_{13}H_{10}O_5S_2$ requiere: %C, 60,33; %H, 3,25; %N, nada

10 El 5,10-dióxido de trans-2-carboxitiantreno (monohidrato) (2,0 g) fué calentado hasta 280°C durante 30 minutos. El sólido resultante fué secado, produciendo 5,10-dióxido de cis-2-carboxitiantreno, p.f. 300-1°C. La recristalización en dimetilformamida elevó el punto de fusión hasta 301-2°C.

Hallado: %C, 53,44; %H, 2,76; %N, nada

$C_{13}H_8O_4S_2$ requiere: %C, 53,62; %H, 2,81; %N, nada

20 Ejemplo 1 - Preparación de 10-dióxido de 2,8-dicarboxifenoxatiína

A. Preparación de 2,8-diacetilfenoxatiína

25 Se añadió en porciones cloruro de aluminio (102,5 g) a una solución agitada de fenoxatiína (51,5 g) y cloruro de



acetoilo (66 g) en disulfuro de carbono (425 ml) durante un periodo de 3 horas. La mezcla fué vertida sobre hielo y ácido clorhídrico, y el sólido precipitado fué separado por filtración, lavado con agua y secado. La trituración con acetona caliente eliminó el producto monoacetilado, y el producto residual fué separado por filtración y recristalizado en dioxano, p.f. 179°C.

B. Preparación de 10-óxido de 2,8-dicarboxifenoxatiína

Se agitó 2,8-diacetilfenoxatiína (9,94 g) en ácido acético (105 ml) mientras se añadía en gotas ácido nítrico (17,5 ml) al 35% en peso/volumen. La mezcla fué hervida a reflujo durante 2 horas, enfriada y vertida sobre hielo. El producto precipitado fué separado por filtración y secado, dando producto crudo que fué recristalizado en sulfóxido de dimetilo acuoso y luego dimetilformamida, dando producto purificado, p.f. por encima de 460°C.
Hallado: C, 55,01%; H, 2,80%; S, 10,30%. $C_{14}H_8O_6S$ requiere:
C, 55,27%; H, 2,65%; S, 10,53%.

Ejemplo 2 - Preparación de 10-óxido de 2-carboxifenoxatiína

A. Preparación de 2-acetilfenoxatiína

Se disolvieron fenoxatiína (22,9 g) y cloruro de acetilo (8,8 ml) en disulfuro de carbono (120 ml), y se agitaron mecánicamente mientras se añadía en pequeñas porciones cloruro de aluminio (15,5 g). La mezcla roja fué agitada durante 2 hr a temperatura ambiente, y luego fué



5 hervida a reflujo en un baño de agua durante otras 2 1/4 horas. La mezcla fué enfriada y vertida en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, y el producto precipitado fué separado por filtración, lavado con agua y recristalizado una vez en etanol y dos veces en éter de petróleo (p. eb. 80-100°C), p.f. 112°C.

B. Preparación de ácido fenoxatín-2-carboxílico

10 Una mezcla de 2-acetilfenoxatiína (4,80 g), solución de hipoclorito sódico (95 ml; 5,7% de cloro disponible), solución de hidróxido sódico al 4% en peso/volumen (100 ml) y dioxano (100 ml) fué agitada mecánicamente sobre el baño de vapor de agua durante 5 hr. La solución fué vertida sobre hielo y exceso de ácido clorhídrico,
15 con agitación. El precipitado blanco fué separado por filtración y disuelto en solución de hidróxido sódico al 4% en peso/volumen (40 ml) y filtrado. La sal sódica del ácido requerido cristalizó del filtrado por enfriamiento, y fué separada por filtración, disuelta en agua hirviendo
20 y el ácido fué precipitado por adición de exceso de ácido clorhídrico. Fué separado por filtración y recristalizado en ácido acético, p.f. 253°C.

C. Preparación de 10-óxido de 2-carboxifenoxatiína

25 Se disolvió ácido fenoxatín-2-carboxílico (0,61g)



en etanol absoluto (40 ml) a reflujo, y se añadió solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso/volumen (1,50 ml). Se mantuvo el reflujo durante 2 horas, se añadió más solución de peróxido de hidrógeno al 30% en peso/volumen (1,00 ml), y se continuó el reflujo durante 17 horas. La solución fue evaporada hasta pequeño volumen, y el producto se separó por cristalización. El sólido fue filtrado, lavado y secado, dando 10-óxido de 2-carboxifenoxatina, p.f. 223°C. La recristalización en etanol absoluto elevó el punto de fusión a 237°C.

$C_{13}H_8O_4S$ requiere: %C, 59,99; %H, 3,09; %S, 12,31
Hallado: %C, 59,88; %H, 3,06; %S, 12,34

Ejemplo 3 - Preparación de 10-óxido de 3-carboxitioxantona

Se trataron ácido tioxantona-3-carboxílico (0,51 g) y diacetato de yodosobenceno (0,64 g) a reflujo en ácido acético glacial (20 ml) durante 1,5 horas. Se añadió más diacetato de yodosobenceno (0,32 g) y se continuó el reflujo durante otras 4,5 horas. La solución de reacción depositó por enfriamiento cristales que fueron filtrados, lavados y secados, dando 10-óxido de 3-carboxitioxantona, p.f. 295-6°C. La recristalización en ácido acético glacial no elevó el punto de fusión.

$C_{14}H_8O_4S$ requiere: %C, 61,76; %H, 2,96
Hallado: %C, 61,87; %H, 3,06



Ejemplo 4 - Preparación de 10-óxido de 2-(5-tetrazolil)fenoxatiína

A. Preparación de 2-cianofenoxatiína

5 Se trató ácido fenoxatiín-2-carboxílico (10,95 g)
a reflujo durante 2 horas con cloruro de tionilo (100 ml).
La solución resultante fué evaporada, dando el correspon-
diente cloruro de ácido en forma de un aceite. Este fué
añadido a hidróxido amónico de 0,880, con agitación y en-
friamiento con hielo, produciendo 2-amidofenoxatiína cru-
10 da. Esta fué añadida luego a una solución de cloruro de
tionilo (15 ml) y dimetilformamida (105 ml) a -20°C, y se
agitó a esta temperatura durante otras 2 horas. La solución
de reacción fué vertida sobre agua, siendo filtrado y seca-
do el sólido, dando 2-cianofenoxatiína cruda. Esta fué pu-
15 rificada por cromatografía en columna usando alúmina neutra,
dando 2-cianofenoxatiína, p.f. 107-112°C. La recristaliza-
ción en etanol elevó el punto de fusión a 118-120°C.

B. Preparación de 2-(5-tetrazolil)fenoxatiína

20 Se calentaron durante 9 horas a 130°C 2-cianofeno-
xatiína (2,25 g), azida sódica (0,68 g), cloruro amónico
(0,59 g) y dimetilformamida (30 ml). La solución fué verti-
da sobre hielo y solución de hidróxido sódico 2 normal, y
fué sometida a extracción con cloroformo. La fase acuosa
25 fué acidificada con ácido clorhídrico concentrado. El sólido



do fué filtrado, lavado y secado, dando 2-(5-tetrazolil)-
-fenoxatiína, p.f. 210-2°C. La recristalización en ácido
acético glacial elevó el punto de fusión a 220-1°C.

C. Preparación de 10-óxido de 2-(5-tetrazolil)fenoxatiína

5 Se agitaron 2-(5-tetrazolil)fenoxatiína (0,70 g)
y ácido m-cloroperoxibenzoico (0,45 g) durante 2 horas a
temperatura ambiente en acetona (20 ml) y agua (5 ml). La
mezcla de reacción fué diluída con agua, y el sólido fué
filtrado, secado y lavado con éter, y secado de nuevo, dan
10 do 10-óxido de 2-(5-tetrazolil)fenoxatiína, p.f. 267-8°C.
La recristalización en ácido acético glacial elevó el pun
to de fusión a 280-1°C.

$C_{13}H_8N_4O_2S$ requiere: %C, 54,93; %H, 2,84; %N, 19,71

Hallado: %C, 54,09; %H, 2,75; %N, 19,64

15 Ejemplo 5 - Preparación de 5-óxido de 3-(5-tetrazolil)tian-
treno

Se trató 5,10-dióxido de trans-2-carboxitiantreno
(de la Preparación de referencia)(2,5 g) a reflujo durante
1 hora con cloruro de tionilo (50 ml). La solución resultan
20 te fué evaporada a sequedad, dando el cloruro de ácido en
forma de un aceite amarillo. Este fué añadido a solución de
hidróxido amónico de 0,880 (100 ml) con enfriamiento con
hielo y agitación. La amida cruda fué separada por filtra-
ción, lavada con agua, secada a 90°C y añadida luego a una
25 mezcla agitada de cloruro de tionilo (5 ml) y dimetilforma



1-9

mida (35 ml), a -20°C . La mezcla de reacción fué agitada durante 1 hora a -10°C , y fué vertida en agua de hielo, y el precipitado sólido fué filtrado, lavado y secado bajo vacío a 80°C , produciendo el nitrilo crudo, p.f. $104-8^{\circ}\text{C}$. Luego se hizo reaccionar a este con azida sódica (0,45 g), cloruro amónico (0,38 g) y dimetilformamida (20 ml) durante 7 horas a 130°C . La solución de reacción fué vertida sobre solución de hidróxido sódico 2 normal y sometida a extracción con cloroformo. La fase acuosa fué acidificada con ácido clorhídrico concentrado, y el sólido precipitado fué separado por filtración, lavado y secado bajo vacío a 80°C , produciendo 5-óxido de 3-(5-tetrazolil)tiantreno, p.f. $200-4^{\circ}\text{C}$. La recristalización en ácido acético glacial elevó el punto de fusión a $208-211^{\circ}\text{C}$.

15 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}_2$ requiere: %C, 52,00; %H, 2,69; %N, 18,66
Hallado por microanálisis; %C, 51,77; %H, 2,49; %N, 18,44

NOTA: La posición del enlace sulfóxido en relación al sustituyente tetrazolilo ha sido adjudicada tentativamente en base a estudios de resonancia magnética nuclear, que favorecerían la estructura dada antes en preferencia a la estructura 10-óxido de 3-(5-tetrazolil)tiantreno.

Ejemplo 6 - Preparación de 10-óxido de 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxanteno

A. Preparación de ácido p-clorofeniltiotereftálico

25

Se hirvieron juntos a reflujo durante 16 hr p-clo



rofeniltiotereftalonitrilo (8,0 g), hidróxido sódico (4,55 g) y agua (150 ml). Por filtración se eliminó un residuo insoluble de diamida p-clorofeniltiotereftálica, p.f. 308-310°C. La acidificación del filtrado con ácido clorhídrico produjo
5 ácido p-clorofeniltiotereftálico, p.f. 346-347°C. Una muestra recristalizada en ácido acético fundió a 353-354°C.

B. Preparación de ácido 7-clorotioxantona-3-carboxílico

Se calentó ácido p-clorofeniltiotereftálico (9,10 g)
10 con ácido sulfúrico (125 ml) a 110°C durante 2 horas. La mezcla fué vertida en agua y el producto amarillo fué separado por filtración, lavado con agua y secado, produciendo ácido 7-clorotioxantona-3-carboxílico. Una muestra recristalizada en dimetilformamida fundió con sublimación a 365°C.

15 Hallado; C, 58,14%; H, 2,56%. $C_{14}H_7ClO_3S$ requiere:
C, 57,84%; H, 2,43%.

C. Preparación de ácido 7-clorotioxanteno-3-carboxílico

Se hirvieron juntos a reflujo durante 65 hr ácido
20 7-clorotioxantona-3-carboxílico (6,0 g), fósforo rojo (6,0 g), ácido yodhídrico al 60% (20 ml) y ácido acético (90 ml). La mezcla de reacción enfriada fué diluída con agua y el material sólido fué separado por filtración y recristalizado en ácido acético, separando por filtración un residuo insoluble,
25 produciendo ácido 7-clorotioxanteno-3-carboxílico



(1,95 g), p.f. 294-295°C.

D. Preparación de 2-cloro-6-cianotioxanteno

Se hirvieron juntos a reflujo durante 3 hr ácido
5 7-clorotioxanteno-3-carboxílico (1,90 g), cloruro de metile
no (50 ml), cloruro de tionilo (2,0 ml) y dimetilformamida
(1 gota). La evaporación de la solución resultante produjo
el cloruro de ácido crudo, que fué disuelto de nuevo en
cloruro de metileno (50 ml) y vertido en amoniaco de 0,880
10 (30 ml) helado. La evaporación del disolvente orgánico y
filtración dieron la amida sólida, que fué separada por
filtración y secada. La amida fué suspendida en dimetilfor
mamida (20 ml) y la mezcla fué enfriada hasta -40°C. Se
añadió cloruro de tionilo (2,0 ml) y la mezcla fué almace
15 nada a 0°C durante 1 hr. Tras dilución con agua se separó
por filtración 2-cloro-6-cianotioxantona y se recristali
zó en ácido acético, p.f. 165-166°C.

E. Preparación de 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxanteno

20 Se calentó a 130°C durante 7 hr una mezcla de 2-
-cloro-6-cianotioxanteno (1,38 g), azida sódica (0,71 g),
cloruro amónico (0,59 g) y dimetilformamida (20 ml). La
mezcla fué enfriada, vertida en ácido clorhídrico diluído
frío, y el producto precipitado fué separado por filtra
25 ción. La recristalización en ácido acético produjo 7-clo



ro-3-(5-tetrazolil)tioxanteno, que fué secado a 154°C/20 mm Hg, p.f. 257°C con descomposición.

Hallado: C, 55,95%; H, 2,98%; N, 18,99%. $C_{14}H_9ClN_4S$
requiere: C, 55,90%; H, 3,02%; N, 18,63%

6

F. Preparación de 10-óxido de 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxanteno

Se suspendió 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxanteno (100 g) en una mezcla de acetona (40 ml) y agua (10 ml), y se añadió en porciones ácido m-cloroperóxibenzóico al 85% (0,61 g). Tras 1,5 hr de agitación a 25°C la mezcla fué diluída con agua, y se la dejó reposar durante la noche. El producto sólido fué separado por filtración y secado, y luego hervido a reflujo con éter (50 ml), filtrado, lavado con éter y secado, produciendo 10-óxido de 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxanteno, que no tenía punto de fusión definido.

Hallado: C, 52,89%; H, 2,84%; N, 17,50%. $C_{14}H_9ClN_4OS$
requiere: C, 53,09%; H, 2,86%; N, 17,68%

20 Ejemplo 7 - Preparación de sal sódica de 10-óxido de 2,8-dicarboxifenoxatiína

Sal sódica de 10-óxido de 2,8-dicarboxifenoxatiína

Se disolvió 2,8-dicarboxifenoxatiína (0,304 g) (del Ejemplo 1) en hidróxido sódico 0,1 normal (20,0 ml) a 25°C. Se separó por filtración un pequeño residuo sólido



	Trioleato de sorbitán	100 mg
	Sacarina sódica (polvo de 0,5 - 7,0 μ m)	5 mg
	Mentol	2 mg
	Triclorofluorometano	4,5 g
5	Diclorodifluorometano hasta	10,0 ml

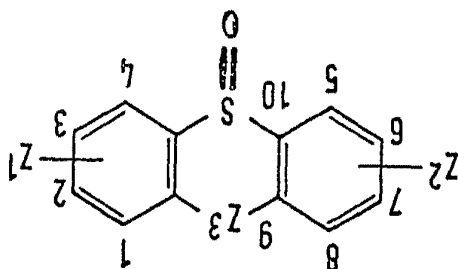
El trioleato de sorbitán y el mentol fueron disueltos en el triclorofluorometano. La sacarina sódica y el ácido carboxílico fueron dispersados en la mezcla, que luego fué transferida a un envase de aerosol adecuado, y el di
10 clorofluorometano fué inyectado por el sistema de válvulas. Esta composición proporciona 2 mg de ácido en cada dosis de 100 μ l.

15

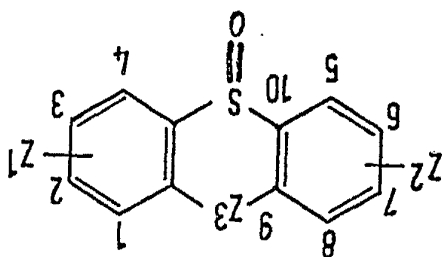
20

25

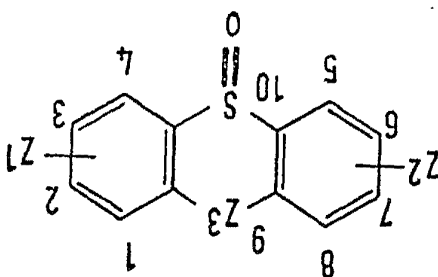
(III)

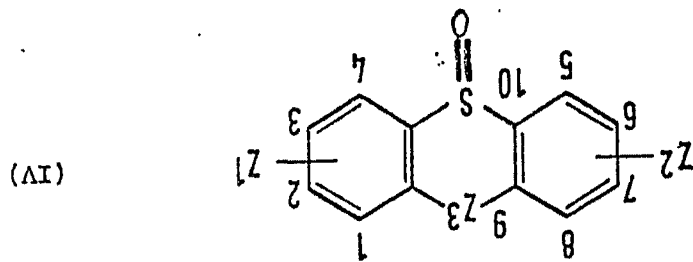
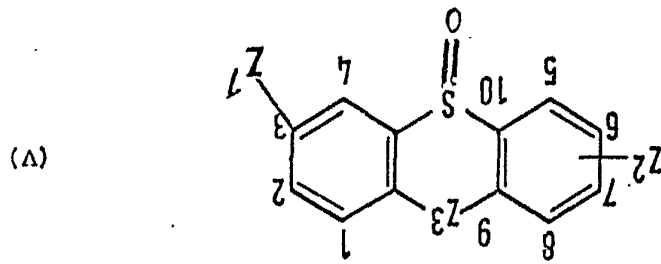
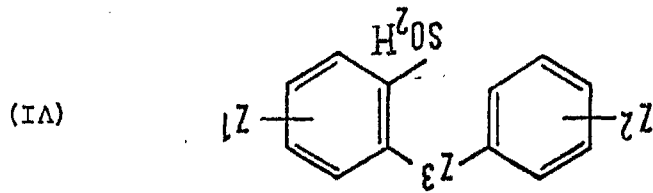


(II)



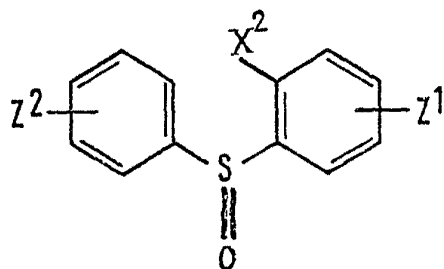
(I)



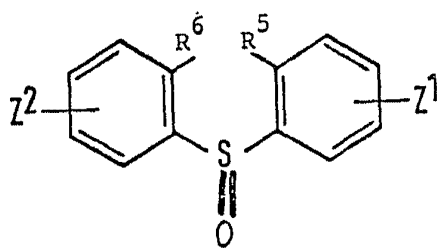




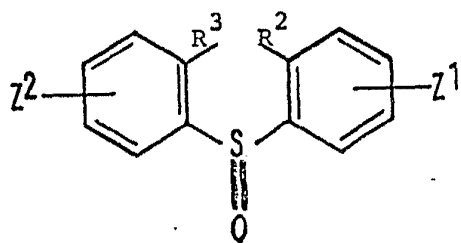
- 9 -



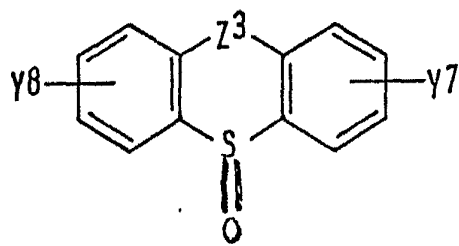
(VII)



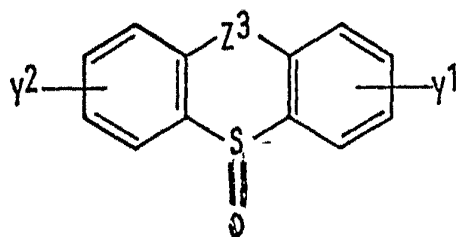
(VIII)



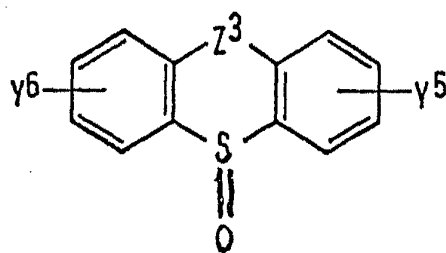
(IX)



(x)

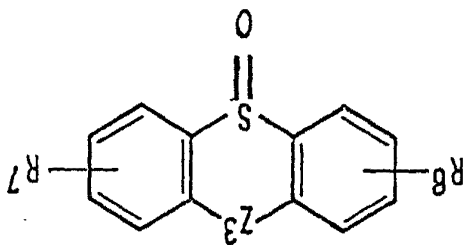


(XI)

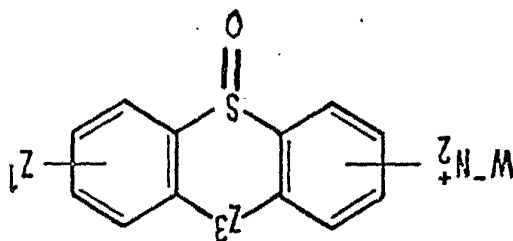


(XII)

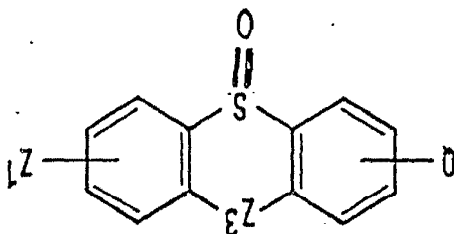
(XVI)



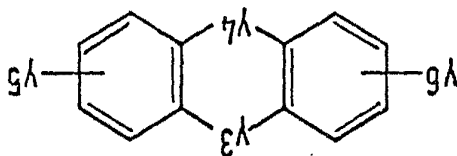
(XV)



(XIV)



(XIII)



150
10
1973
MEXICO

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 6 de Septiembre de 1972, bajo el N° 41434/72 y 17 de Agosto de 1973, con el N° 38951/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

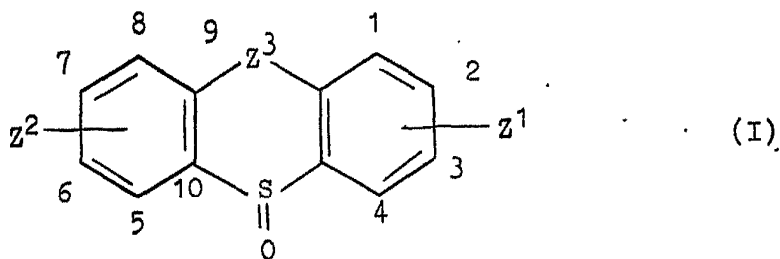
10

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

15

1ª.- Método para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto sulfoxi tricíclico sustituido, adecuada para uso en el tratamiento de estados alérgicos de mamíferos, respondiendo dicho compuesto tricíclico a la fórmula I:

20



25

donde Z¹ es un sustituyente en posición 1, 2, 3 ó 4, y

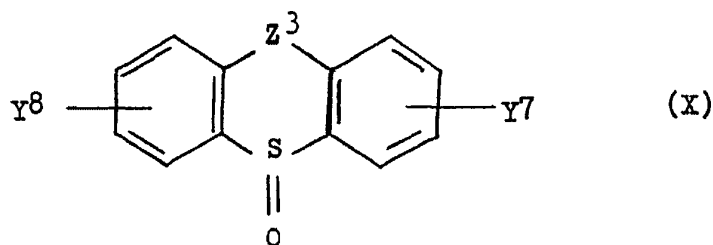
9.12.75

- 49 -



es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo ó
5-(2-alcohol)tetrazolilo, en que los grupos alcohol tie
nen 1 a 6 átomos de carbono, y cada uno de ellos está op
cionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo
5 básico o ácido; Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en po
sición 5, 6, 7 u 8, elegido de entre los valores del gru
po Z^1 , según se ha definido antes, o es alcoholisulfonilo,
alcoholisulfonilo, tioalcohol, amino, acilamino, nitro,
ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo,
10 alcohol o alcoxi, donde el resto "alcohol" de cada uno
de los grupos acilo, alcohol, alcoxi, tioalcohol, aci
lamino, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6
átomos de carbono; y Z^3 representa un enlace, o es carbo
nilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno; una sal del
15 mismo, o bien, cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 comprende
un grupo carboxilo, un éster o una amida del mismo, ca
racterizado porque: a) cuando uno de Z^1 y Z^2 , o ambos,
es un grupo tetrazolilo o grupo (1-alcohol)tetrazolilo,
se hace reaccionar un compuesto de fórmula X:

20

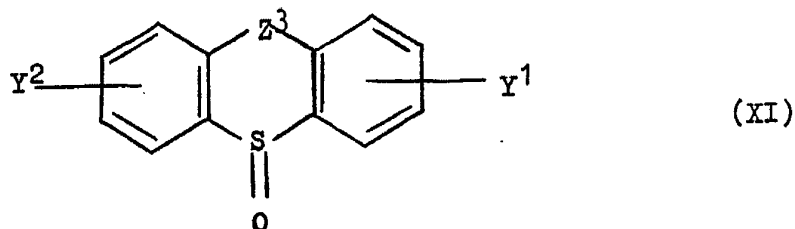


25



donde Z^3 es según se ha definido antes en la fórmula I,
 Y^7 es un grupo Z^1 según se ha definido antes o un pre-
cursor de grupo tetrazolilo, e Y^8 es un grupo Z^2 según
se ha definido antes o un precursor de grupo tetrazolilo,
5 con tal de 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; b) cuan-
do uno de Z^1 y Z^2 , o ambos, sea carboxilo, se hidróliza
un compuesto de fórmula XI:

10



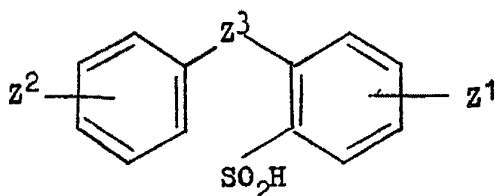
15

donde Z^3 tiene el mismo significado que antes en la fór-
mula I; Y^1 es un precursor de grupo carboxilo o un gru-
po Z^1 según se ha definido antes; e Y^2 es un precursor
de grupo carboxilo o un grupo Z^2 según se ha definido an-
tes, con tal de que al menos uno de Y^1 e Y^2 sea un pre-
cursor de grupo carboxilo; con agua o un álcali acuoso
o ácido mineral acuoso apropiado, opcionalmente en pre-
sencia de un ácido orgánico; c) se oxida con un agente
20 oxidante apropiado un compuesto de fórmula XIII:

25

2.11.73.

- 51 -

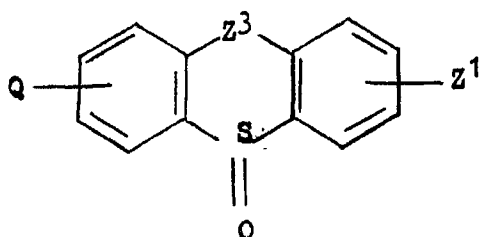


(VI)

5

donde Z^1 y Z^2 tienen el mismo significado que antes en la fórmula I, con tal de que Z^2 no sea un sustituyente muy desactivante; f) cuando Z^2 es un grupo alcohilsulfonilo, un grupo alcohilsulfinilo, un grupo ticalcoholo, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi según se ha definido antes, se introduce dicho grupo alcohol sulfonilo, grupo alcohilsulfinilo, grupo ticalcoholo, grupo amino, grupo acilamino, grupo nitro, grupo ciano, átomo de halógeno o grupo alcoxi en un compuesto apropiado de fórmula XIV:

15



(XIV)

20

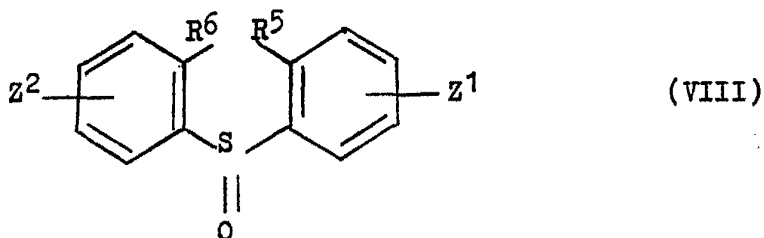
donde Z^1 y Z^3 tienen el mismo significado que antes en la fórmula I, y Q es hidrógeno, un grupo eliminable, o un precursor, por métodos conocidos; g) cuando Z^3 es azu

25



fre se reducen con un agente reductor apropiado los correspondientes compuestos de fórmula I, en la que Z^3 es sulfóxido; h) cuando Z^3 es azufre se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIII:

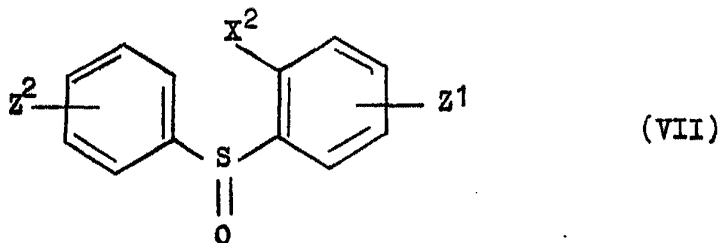
5



10

donde Z^1 y Z^2 tienen el mismo significado que antes en la fórmula I, y R^5 y R^6 son iguales o diferentes, y cada uno es un grupo eliminable, con un sulfuro inorgánico; i) cuando Z^3 es carbonilo o metileno se cicliza un compuesto de fórmula VII:

15



20

donde Z^1 y Z^2 tienen el mismo significado que antes en la fórmula I, y X^2 es un grupo carboxilo o un derivado del mismo, o un grupo CH_2Q^1 , donde Q^1 es un grupo eliminable, respectivamente, en presencia de un ácido de Lewis

25

2.11.73.

- 54 -



o protónico; o j) cuando Z^3 es sulfóxido se prepara el 5,10-dióxido de cis-tiantreno, de fórmula I, por isomerización térmica del correspondiente compuesto trans, para proporcionar un compuesto tricíclico de fórmula I o una sal del mismo, y cuando se requiere una sal, amida o éster o alcohol tetrazolilo de fórmula I farmacéuticamente aceptables se convierte opcionalmente el producto de cualquiera de las reacciones anteriores en la correspondiente sal, amida o éster o compuesto de (1- ó 2-alcohol)tetrazolilo farmacéuticamente aceptables, según se han definido; y luego se mezcla un compuesto de fórmula I tricíclico así producido con un excipiente del mismo, farmacéuticamente aceptable, para proporcionar dicha composición farmacéutica.

5

10

15

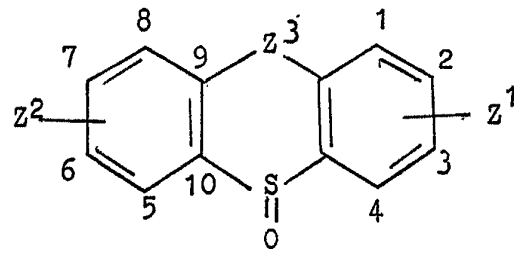
2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se elige de entre ácido dicarboxílico de 10-óxido de 3,7-fenoxatina, 10-óxido de 3-carboxitioxantona, y sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables.

20

3ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico es un compuesto de fórmula II:

2.11.73.

- 55 -



(II)

5

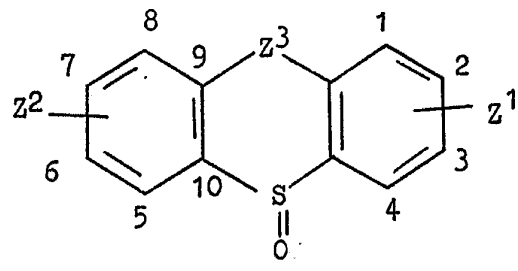
donde Z^1 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo ó 5-(2-R)tetrazolilo, donde R es un grupo alcoholo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un catión, un grupo CO_2R donde R tiene el mismo significado que antes, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido; Z^2 es hidrógeno o un sustituyente elegido de un grupo Z^1 según se ha definido antes, nitro, halo, alcoholo, alcoxi, acilo, alcohol sulfínico y alcohol sulfónico, donde el resto "alcoholo" de los sustituyentes alcoholo, alcoxi, acilo, tioalcoholo, acilamino, alcohol sulfínico y alcohol sulfónico tiene 1 a 6 átomos de carbono, y Z^3 representa un enlace o se elige de entre -O-, -S-, $-CH_2-$, $-S(:O)-$ y $-C(:O)-$.

10

15

4a.- Método para preparar un compuesto tricíclico de fórmula IV por un procedimiento de síntesis según la reivindicación 1a:

20



(IV)

25

9.12.75



donde Z^1 es un sustituyente en posición 1, 2, 3 ó 4, y es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo o 5-(2-alcohol)tetrazolilo, donde los grupos alcohol tienen 1 a 6 átomos de carbono y cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; Z^3 representa un enlace, o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno; y Z^2 es hidrógeno cuando: a) Z^3 es carbonilo, un enlace o metileno, y Z^1 es según se ha definido antes; b) Z^3 es sulfóxido o azufre, o es oxígeno, y Z^1 es carboxilo en posición 3 ó 3 ó 2, respectivamente; o c) Z^3 es según se ha definido antes por primera vez, y Z^1 es un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene 1 a 6 átomos de carbono, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo o 5-(2-alcohol)tetrazolilo, donde los grupos alcohol tienen 1 a 6 átomos de carbono y cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido, con tal de que cuando Z^3 sea sulfóxido Z^1 no sea carboxilato de etilo; o Z^2 es carboxilo cuando Z^3 no es azufre; o Z^2 es un sustituyente en posición 5, 6, 7 u 8, y se elige de entre alcohol sulfonilo, alcohol sulfínico, tialcohol, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcohol o alcoxi, donde el resto "alcohol" de cada uno de los grupos acilo, alcohol, alcoxi, tialcohol, acilamino, alcohol sulfínico y

2.11.73.

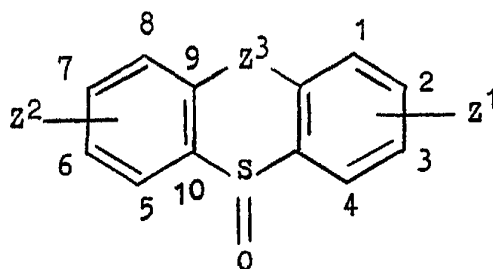
- 57 -



alcohilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; sus sales;
o bien, cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 comprende un gru-
po carboxilo, sus ésteres o amidas, salvo por lo que res-
pecta al 5,10-dióxido de 7-nitro-1-carboxitiantreno, pa-
5 ra proporcionar un compuesto tricíclico de fórmula IV,
o una sal del mismo, y cuando se requiere una sal amida
o éster o alcohol tetrazolilo de fórmula IV, farmacéuti-
camente aceptables, se convierte el producto de cualquie-
ra de las reacciones anteriores en la correspondiente sal,
10 amida o éster o compuesto de (1- o 2-alcohol)tetrazolilo
farmacéuticamente aceptables, según se han definido.

5ª.- Método según la reivindicación 4ª, carac-
terizado porque el compuesto tricíclico es de fórmula
III:

15



(III)

20

donde Z^1 es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo o 5-(2-R)tetrazo-
lilo, donde R es un grupo alcohilo que tiene 1 a 6 áto-
mos de carbono, o un catión, un grupo CO_2R donde R tiene
el mismo significado que antes, o un grupo carboxamido
25 opcionalmente sustituido; Z^3 representa un enlace, o se

2.11.73.

- 58 -



13

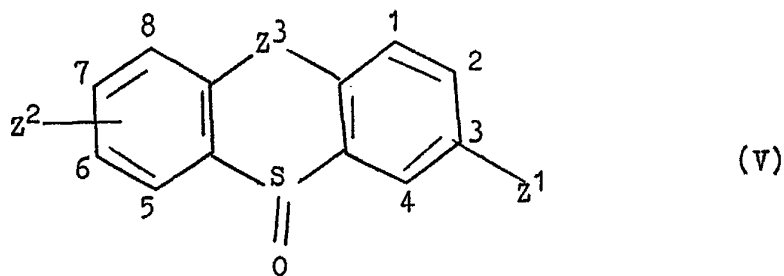
elige de entre -O-, -S-, -CH₂-, -S(:O)- y -(C:O); y Z² es hidrógeno cuando; a) Z³ es -C(:O)-, un enlace o -CH₂-, y Z¹ es como se ha definido antes; b) Z³ es -S(:O)- o -S-, o es -O-, y Z¹ es carboxilo en posición 3 ó 3 ó 2, respectivamente; o c) Z³ es según se ha definido antes por primera vez, y Z¹ es un grupo CO₂R según se ha definido antes por primera vez, 5-(1-R)tetrazolilo o 5-(2-R)tetrazolilo según se han definido antes por primera vez, con tal de que cuando Z³ es -S(:O)- Z¹ no sea carboxilato de etilo; o Z² es carboxilo cuando Z³ no es -S-; o Z² es un sustituyente elegido de entre nitro, halo, alcoholo, alcoxi, acilo, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo, donde el resto "alcoholo" de los sustituyentes alcoholo, alcoxi, acilo, tioalcoholo, acilamino, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono.

6ª.- Método según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se elige de entre 10-óxido de 3-carboxitioxantona y sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables; y ácido dicarboxílico de 10-óxido de 2,8-fenoxatiína, y sus sales con cationes farmacéuticamente aceptables.

7ª.- Método según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico es un compuesto de la fórmula V:

9.12.75

-59 -



5

10

15

20

25

donde Z^1 se elige de entre un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato farmacéuticamente aceptable, un grupo carboxilato de alcoholo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoholo, un grupo 5-tetrazolilo y un grupo sal de 5-tetrazolilo; y Z^2 es un hidrógeno o un sustituyente en posición 6 ó 7, elegido de entre los valores del grupo Z^1 según ha sido definido antes, o es alcoholisulfonilo, alcoholisulfinilo, nitro, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo o alcoxi, donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; y Z^3 es carbonilo, oxígeno o sulfóxido.

8a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1a a 7a, caracterizado porque la reacción para proporcionar el compuesto tricíclico se efectúa en fase líquida, con calentamiento.

9a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1a a 7a, caracterizado porque cuando se efectúa la reacción con ácido hidrazoico o una sal del

9.12.75

15 D 1975

mismo, el precursor del grupo tetrazolilo es un grupo

$$\begin{array}{c} -C = N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{array}$$
 donde R^3 y R^4 forman juntos un nitrilo, R^3 es hidrógeno o alcoholilo y R^4 es alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tioalcoholilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, $-NH-NH_2$ o amino, o R^3 es hidroxilo y R^4 es amino.

10 10a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1a y 2a a 7a, caracterizado porque cuando se efectúa la reacción con ácido nitroso el precursor del grupo tetrazolilo es un grupo $\begin{array}{c} -C = N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{array}$, donde R^3 es hidrógeno o alcoholilo y R^4 es $-NH-NH_2$ o R^3 es hidrógeno y R^4 es amino.

15 11a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ab y 2a a 7a, caracterizado porque el precursor de grupo carboxilo se elige de entre un grupo nitrilo, grupo triclorometilo y un grupo COL^1 , donde L^1 es un grupo eliminable.

20 12a.- Método según la reivindicación 11a, caracterizado porque el grupo eliminable es un grupo nucleófilo.

25 13a.- Método según la reivindicación 12a, caracterizado porque el grupo nucleófilo se elige de entre un grupo triclorometilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi.

15 DIC 1975

14^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^ac y 2^a a 7^a, caracterizado porque cuando Y³ es metileno o al menos uno de Y⁵ e Y⁶ es un grupo acilo, el agente oxidante es ácido nítrico.

5
10
15
20
25

15^a.- Método según la reivindicación 14^a, caracterizado porque cuando al menos uno de Y⁵ e Y⁶ es un grupo acilo, el agente oxidante se elige de entre ácido nítrico y ácidos hipocloroso o hipobromoso, en presencia de una base.

16^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^ac y 2^a a 7^a, caracterizado porque cuando Y⁴ es azufre y/o Y³ es azufre el agente oxidante se elige de entre peróxido de hidrógeno en etanol o en presencia de un ácido, preferiblemente acético; diacetato de yodosobenceno; un peroxiácido orgánico; ácido nítrico; metaperiodato de yodosobenceno sodio; tetróxido de dinitrógeno; cloro o bromo, o un agente orgánico de cloración o bromación, seguido por hidrólisis con agua.

17^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^ad y 2^a a 7^a, caracterizado porque se cicliza en presencia de una base.

18^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^ad, 2^aa 7^a y 17^a, caracterizado porque se efectúa la ciclización en un disolvente polar aprótico.

9.12.75

- 62 -



19ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 17ª y 18ª, caracterizado porque el grupo eliminable se elige de entre un grupo nitro y un átomo de halógeno.

5

20ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªe y 2ªa 7ª, caracterizado porque se cicliza en presencia de un ácido protónico deshidratante.

21ª.- Método según la reivindicación 19ª, caracterizado porque el ácido protónico es ácido sulfúrico.

10

22ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªf, 3ªa 5ª y 7ª, caracterizado porque cuando Q es hidrógeno se introduce un grupo nitro por nitración.

15

23ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªf, 3ªa 5ª y 7ª, caracterizado porque cuando Q es un grupo eliminable es un grupo diazonio.

24ª.- Método según la reivindicación 22ª, caracterizado porque se introduce un átomo de halógeno por reacción con un haluro cuproso, o reacción en presencia de cobre y un ión haluro.

20

25ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªg, 3ª a 5ª y 7ª, caracterizado porque el agente reductor se elige de entre un ácido fuerte y cloruro de tionilo.

25

9.12.75

- 63 -



26a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªh y 3ª a 5ª, caracterizado porque el grupo eliminable se elige de entre un grupo nitro, un grupo sulfinilo, arilsulfonilo, y un átomo de halógeno.

5

27a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªi y 2ª a 7ª, caracterizado porque el derivado carboxi se elige de entre un grupo ciano, un grupo carbamilo opcionalmente sustituido y un grupo haluro de acilo.

10

28a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªi, 2ª a 8ª y 27ª, caracterizado porque el ácido protónico es ácido sulfúrico o ácido polifosfónico.

15

29a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªi, 2ª a 8ª y 27ª, caracterizado porque el ácido de Lewis es trifluoruro de boro o tricloruro de aluminio.

20

30a.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se elige de entre 10-óxido de 3-carboxitioxantona; ácido dicarboxílico de 10-óxido de 2,8-fenoxatiína; y sales de dichos compuestos con cationes farmacéuticamente aceptables.

25

31a.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la composición farmacéutica está adaptada para administración oral o rectal.

15 DIC 1974

5 32ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico está en forma de polvo micronizado para administración pulmonar, opcionalmente dispersado en un diluyente fluido farmacéuticamente aceptable.

33ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición de aerosol autoimpulsante, en un recipiente herméticamente cerrado provisto de válvulas.

10 34ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a y 2ª a 17ª, caracterizado porque cuando se lleva a cabo la reacción con ácido hidrazoico o una sal del mismo, el precursor del grupo tetrazolilo es un grupo $-C = N$ en donde R^3 es alcoholo y R^4 es halógeno.

15 $\begin{array}{c} | \\ R^4 \\ | \\ R^3 \end{array}$


20 35ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªc y 2ª a 7ª, caracterizado porque cuando Y^4 es azufre y/o Y^3 es azufre, el agente oxidante es oxígeno en presencia de una base fuerte como catalizador.

36ª.- Método según la reivindicación 19ª, caracterizado porque el ácido protónico es ácido polifosfórico.

25 37ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ªi y 2ª a 7ª, caracterizado porque el deri-

9.12.75

- 65 -





vado carboxi es un grupo aldehido.

38ª.- Método para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto sulfoxi tricíclico sustituido.

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

Esta Memoria consta de sesenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

15 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elizalde

Por Poder.

9.12.75

- 66 -

IAG/