

P.- 56.133

55997/72 AJA/JA



F.C.-3-10-75

20 JUNIO 1974

42 1 132

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en ESPAÑA

Por VEINTE años

A nombre de FISON'S LIMITED

entidad británica

07D//1961K
------------

establecida en Fison House, 9 Grosvenor Street,  
Londres, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
NUEVOS DERIVADOS DE BENZODIPIRANO Y  
NAFTODIPIRANO"

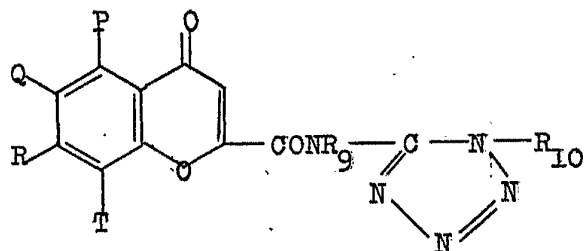
(Clase Internacional C07d)

15-1-74

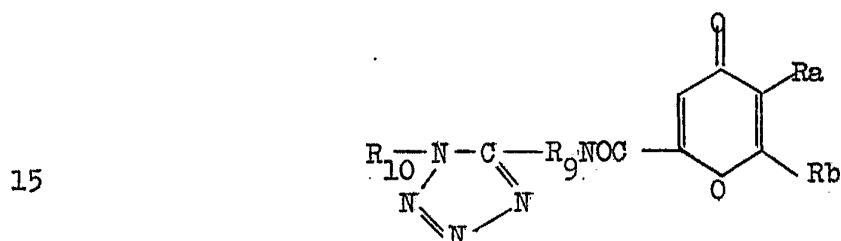
- 1 -



421132



10 donde uno o más pares adyacentes de P, Q,  
R y T representan una cadena de fórmula XX o un grupo  
de fórmula X:

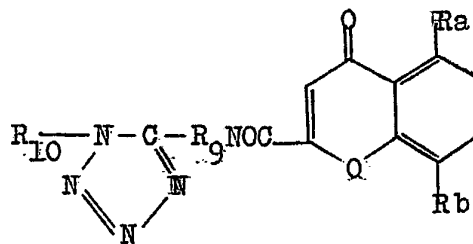


20 donde Ba y Bb representan el par de grupos:  
un enlace carbonilo y -CRa = CRb;  
o un

par adyacente de P, Q, R y T representa  
un grupo de fórmula XI:

25

421132



10 Ra y Rb y aquellos de P, Q, R y T que no forman una cadena de fórmula XX ni un grupo de fórmula X u XI pueden ser iguales o diferentes, y representan cada uno hidrógeno; alcoholo; alcoxi; alqueni-  
15 lo; alqueni-  
loxi; alcoholo o alcoxi sustituidos con un grupo hidroxilo, alcoxi, arilo o halo; amino; mono- o di-  
alcohilamino inferior; aminoalcoxi; aminoalcoxi sustituido con un grupo alcoholo inferior; nitro; hidroxilo; haló-  
geno; acilo; o ariloxi, y

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son según se han definido antes.

20 Según la presente invención se proporciona también un procedimiento para producir un compuesto I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

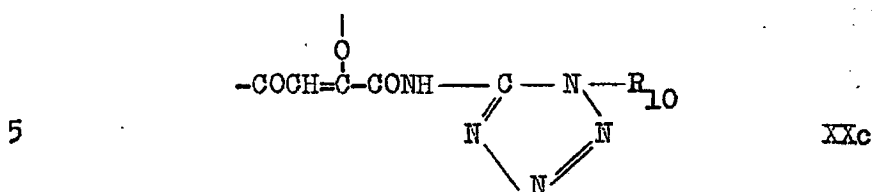
25 (a) producir un compuesto (que se denominará un compuesto Ia) en el que dos cadenas de fórmula



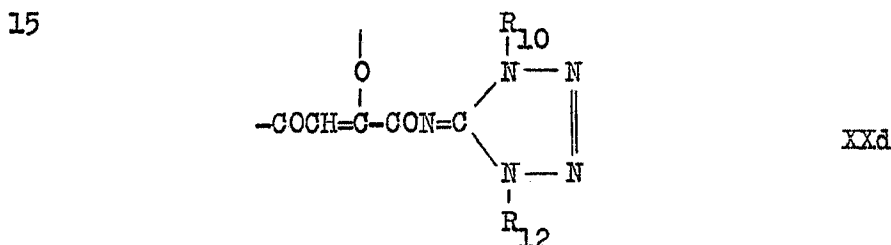
421132



nará un compuesto Ib) en el que dos cadenas de fórmula XXc:



donde R<sub>10</sub> es según se ha definido antes  
 están unidas a dos pares de posiciones  
 10 orto de un núcleo de benceno o naftaleno mediante  
 (i) eliminación de un grupo R<sub>12</sub> de un compuesto  
 (que se denominará un compuesto VI) en el que  
 dos cadenas de fórmula XXd:



20 donde R<sub>10</sub> es según se ha definido antes, y  
 R<sub>12</sub> representa un grupo que puede estar  
 reemplazado por hidrógeno  
 25 están unidas a dos pares de posiciones orto

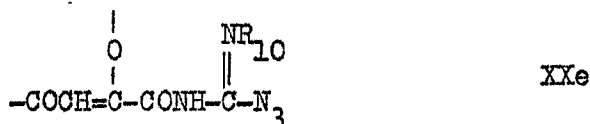
421132



de un núcleo de benceno o naftaleno, o

(ii) ciclización de un compuesto (que se denominará un compuesto VIII) en el que dos cadenas de fórmula XXe:

5

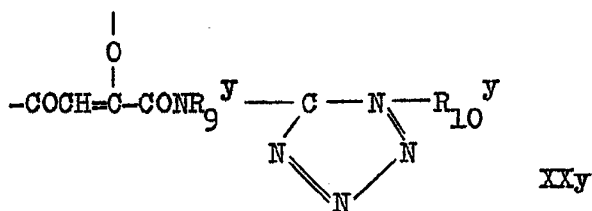


10

donde  $R_{10}$  es según se ha definido antes, están unidas a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naftaleno,

(c) producir un compuesto (que se denominará un compuesto Ic) en el que dos cadenas de fórmula XXy:

15



20

donde  $R_9^y$  y  $R_{10}^y$  tienen los mismos significados que los anteriores  $R_9$  y  $R_{10}$ , salvo en que  $R_9^y$  ha de ser hidrógeno cuando  $R_{10}^y$  es hidrógeno,

25

haciendo reaccionar un compuesto (que se denominará un compuesto III) en el que dos cadenas -  
-COCH = C(COOH)-O- están unidas a dos pares de posicio-



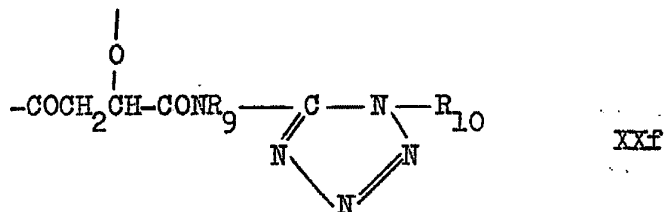
421132

26



están unidos a dos pares de posiciones  
orto de un núcleo de benceno o naftaleno,

(e) deshidrogenación selectiva de un com-  
puesto (que se denominará un compuesto XIII) en el que  
5 dos cadenas de fórmula XXf:



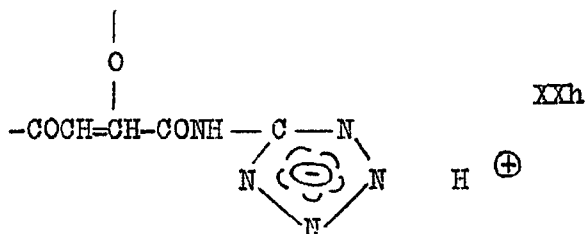
10

donde  $R_9$  y  $R_{10}$  son según se han definido  
antes,

están unidas a dos pares de posiciones  
15 orto de un núcleo de benceno o naftaleno,

y si se desea o es necesario convertir el  
compuesto I en un derivado farmacéuticamente aceptable  
del mismo, o viceversa, o

(f) producir un compuesto (que se denomina-  
20 rá un compuesto If) en el que dos cadenas de fórmula  
XXh:



25

421132

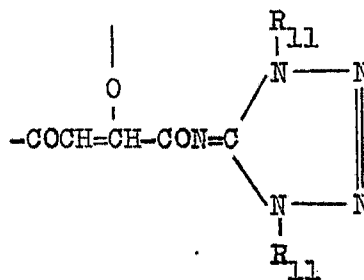
25



están unidas a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naftaleno,

eliminando ambos grupos  $R_{11}$  de un compuesto (que se denominará un compuesto XVII) en el que dos cadenas de fórmula XXI:

5



10

donde  $R_{11}$  es según se ha definido antes, están a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naftaleno.

15

Según una característica preferida de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula Ix, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

20

(a) producir un compuesto de fórmula Ix en el que ambos grupos  $R_{10}$  sean hidrógeno, eliminando un grupo  $R_{11}$  de un compuesto correspondiente que tenga un grupo  $R_{11}$  en la posición 1 de cada grupo carboxamido-tetrazol,

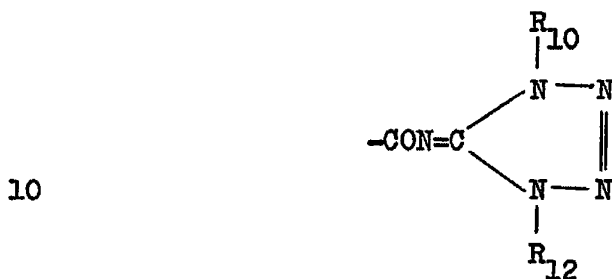
25



421132

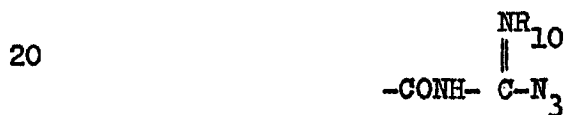
b) producir un compuesto de fórmula Ix en el que cada grupo  $R_9$  sea hidrógeno, mediante:

5 i) eliminación de un grupo  $R_{12}$  de un compuesto correspondiente en el que los dos grupos carboxamido tetrazol estén reemplazados por grupos de fórmula:



15 donde  $R_{10}$  y  $R_{12}$  son según se han definido antes,

ii) ciclización de un compuesto correspondiente en el que los dos grupos carboxamido tetrazol estén reemplazados por grupos de fórmula:



donde  $R_{10}$  es según se ha definido antes,

25 c) producir un compuesto de fórmula Ix en el que  $R_9$  y  $R_{10}$  son según se han definido antes, salvo en que  $R_9$  ha de ser hidrógeno cuando  $R_{10}$  es hidrógeno,

421132

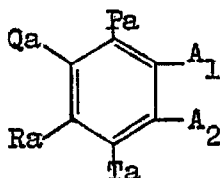


haciendo reaccionar un compuesto correspondiente, en el que los grupos carboxamido tetrazol estén reemplazados por grupos -COOH (o un haluro de ácido, éster o anhídrido mixto del mismo),

5

con un compuesto de fórmula IV,

d) ciclar un compuesto de fórmula XII:

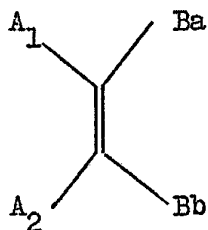


XII

10

donde uno o más pares adyacentes de Pa, Qa, Ra y Ta pueden representar el par de grupos A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, o pueden representar un grupo de fórmula Xa:

15



Xa

20

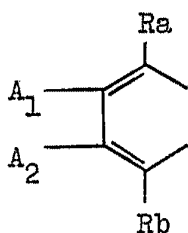
donde Ba y Bb son según se han definido antes,

o un par adyacente de Pa, Qa, Ra y Ta forma un grupo de fórmula XIa,

25



1421132



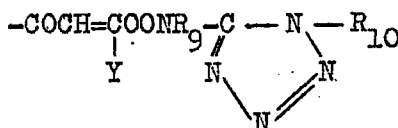
XIa

5

Ra, Rb y aquellos de Pa, Qa, Ra y Ta que no representan grupos  $A_1$  o  $A_2$  o un grupo de fórmula Xa y XIa tienen los mismos significados que los de los anteriores P, Q, R y T que no forman una cadena de fórmula XX o un grupo de fórmula X u XI, y

10

$A_1$  y  $A_2$  representan los grupos -OH y



15

donde  $R_9$ ,  $R_{10}$  e Y son según se han definido antes,

20

o e) deshidrogenar selectivamente el correspondiente tetrahidrodipirano,

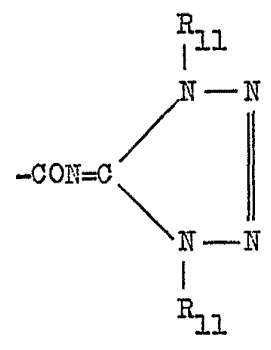
o f) eliminar ambos grupos  $R_{11}$  de un compuesto de fórmula Ix en el que los dos grupos carboxamido tetrazol están reemplazados por grupos de fórmula:

25

421132



5



10

donde  $R_{11}$  es según se ha definido antes, y si se desea o es necesario convertir el compuesto de fórmula Ix en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o viceversa.

15

En el procedimiento (a) y procedimiento (b) el grupo  $R_{11}$  puede ser, por ejemplo, un aralcoholo, por ejemplo un grupo bencilo, o p-metoxibencilo, trifenilmetilo o difenilmetilo; un aroalcoholo, por ejemplo un grupo fenacilo; un acilo, por ejemplo el grupo acetilo; un grupo amino; o un grupo  $-(CH_2)_2G$ , donde G es un grupo captador de electrones, por ejemplo un nitrilo, un éster carboxílico, por ejemplo de un alcohol inferior, o un grupo acilo, por ejemplo un grupo acetilo.

20

25

Cuando  $R_{11}$  representa un grupo aralcoholo el grupo puede ser eliminado usando un haluro de hidrógeno, por ejemplo HBr, en ácido acético, o por hidrogeno-



421132

nación catalítica usando, por ejemplo, un catalizador de paladio en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo ácido acético, o usando sodio en amoníaco líquido.

5                    Cuando  $R_{11}$  representa un grupo acilo, el grupo puede ser eliminado bajo condiciones básicas, por ejemplo con hidróxido sódico.

                  Cuando  $R_{11}$  representa un grupo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{G}$ , el grupo puede ser eliminado bajo condiciones básicas, por ejemplo con hidróxido sódico.

10                    Cuando  $R_{11}$  representa un grupo amino, el grupo puede ser eliminado por desaminación reductora, por ejemplo con ácido hipofosforoso, cloruro estannoso o sodio en amoníaco líquido.

15                    El procedimiento (b) (i) se puede efectuar bajo las mismas condiciones antes especificadas para el procedimiento (a).

$R_{12}$  puede ser un grupo  $R_{11}$  según se ha descrito antes, pero no debe ser el mismo que  $R_{10}$ , desde luego.

20                    El procedimiento (b) (ii) se puede efectuar bajo condiciones básicas, por ejemplo tratando el compuesto VIII con una base suave tal como bicarbonato sódico. Alternativamente, la ciclización se puede efectuar a una temperatura elevada, por ejemplo de 50 a 150°C,

25



421132

preferiblemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo dimetilformamida.

En el procedimiento (c) el anhídrido es  
5 preferiblemente un anhídrido mixto de un tipo tal que se escinda preferencialmente, dando el benzodipirán- o naftodipirán-carboxamidotetrazol deseado, como producto principal, cuando se le haga reaccionar con un compuesto de fórmula IV. Son ejemplos de ácidos adecuados  
10 de los que se puede derivar el anhídrido mixto los ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido benceno sulfónico, ácidos carboxílicos con impedimento estérico, por ejemplo ácido piválico, isovalérico, dietilacético o trifetilacético, y ácidos alcoxi fórmicos, por ejemplo un  
15 ácido alcoxi inferior-fórmico tal como ácido etoxi o isobutoxi fórmico. Cuando se usa un haluro de ácido puede ser convenientemente un cloruro de ácido. La reacción se efectúa preferiblemente bajo condiciones anhidras, en un disolvente que no reaccione con el compuesto de  
20 fórmula IV ni con el anhídrido mixto o haluro de ácido, por ejemplo piridina o dimetilformamida. Sin embargo, cuando la reacción se efectúa en un disolvente no básico, por ejemplo dimetilformamida, también debe haber preferiblemente presente una proporción adecuada de un  
25 aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina. La reacción

421132



se efectúa preferiblemente a una temperatura de aproximadamente  $-15$  a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Cuando se usa un éster se prefiere usar un éster alcoxílico inferior, y efectuar la reacción en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo ácido acético glacial, a una temperatura de aproximadamente  $100$  a  $200^{\circ}\text{C}$ . Cuando se usa un compuesto III por sí mismo, la reacción se puede efectuar calentando el compuesto III y el compuesto de fórmula IV en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo dimetilacetamida, a una temperatura de  $100$  a  $200^{\circ}\text{C}$ . Alternativamente, se puede efectuar la reacción en presencia de un agente de condensación, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol o dicitclohexil carbodiimida, en un disolvente apropiado, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente  $10$  a  $40^{\circ}\text{C}$ .

En el procedimiento (d) se puede efectuar la ciclización calentando o bajo condiciones básicas o neutras. Sin embargo, se prefiere efectuar la ciclización en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo etanol o dimetilacetamida. La reacción se puede efectuar a una temperatura de  $20$  a  $150^{\circ}\text{C}$ .

En el procedimiento (e) la deshidrogenación

1421132

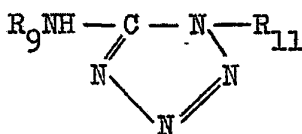


se puede efectuar usando un agente oxidante suave, por ejemplo dióxido de selenio o cloranil. Alternativamente, se puede efectuar la deshidrogenación indirectamente por halogenación seguida por deshidrohalogenación, por ejemplo por tratamiento con N-bromosuccinimida o per-  
5 bromuro de bromuro de piridinio, produciendo el deriva- do 3-bromo que es subsiguientemente deshidrobromado. La reacción se puede efectuar en un disolvente que sea i- nerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo un  
10 hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, xileno o ácido acético glacial. La reacción se puede efectuar a una temperatura de aproximadamente 20 a 150°C.

Los compuestos I se pueden recuperar de la mezcla de reacción usando técnicas usuales.

15 Los compuestos II se pueden preparar por reacción de un compuesto III, o un haluro de ácido, éster o anhídrido mixto del mismo, con un compuesto de fórmula V:

20



V

25

donde  $R_9$  y  $R_{11}$  son según se han definido



421132



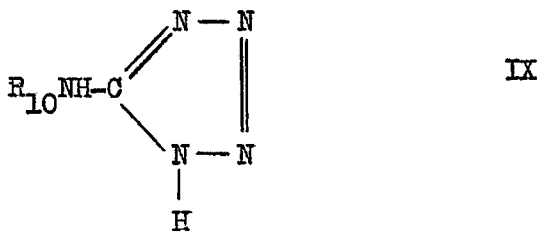
5 puestas  $R_{10}Hal$ , por ejemplo yoduro de metilo, con agitación, a temperatura ambiente. Alternativamente, cuando  $R_{10}$  es metilo, se puede hacer reaccionar el compuesto VII con diazometano en un disolvente tal como dimetilformamida.

Los compuestos XVII se pueden preparar de manera análoga al procedimiento antes descrito para preparar los compuestos VI.

10 Los compuestos VII se pueden preparar a partir de compuestos III, por procedimientos análogos al anterior procedimiento (c).

Los compuestos VIII se pueden preparar haciendo reaccionar un haluro de ácido de un compuesto III con un compuesto de fórmula IX:

15



20

donde  $R_{10}$  es según se ha definido antes. La reacción se puede efectuar en un disolvente adecuado que sea inerte bajo las condiciones de reacción, y en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo trie-

25

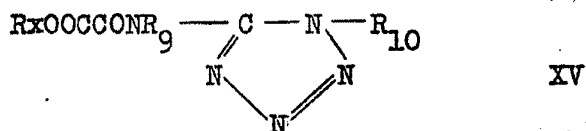
421132



tilamina en dimetilacetamida. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un disolvente básico, por ejemplo piridina.

5 Los compuestos XII en los que Y es -OH se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto (que se denominará un compuesto XIV) en el que dos pares de grupos -OH y -COCH<sub>3</sub> están unidos a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naf- taleno, con un compuesto de fórmula XV:

10



15

donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son según se han definido antes, y

20 Rx es un grupo alcoholo C1 a 6. La reacción se puede efectuar bajo condiciones usuales para una condensación de Claisen.

25 Los compuestos XII en los que Y es un grupo -OH se pueden preparar también por acción de álcali suave sobre un compuesto I. Los compuestos XII en los que Y es un grupo -NL<sub>1</sub>L<sub>2</sub> se pueden preparar por acción de una amina HNL<sub>1</sub>L<sub>2</sub> sobre un compuesto I.

421132



Los compuestos XIII se pueden preparar por hidrogenación selectiva de un compuesto I, o por un método análogo al anterior procedimiento (c), usando un compuesto (que se denominará un compuesto XVI) en el que dos cadenas  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{COOH})-\text{O}-$  están unidas a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naftaleno, o un haluro de ácido, un éster o un anhídrido mixto del mismo.

Los compuestos XIV y XVI y los compuestos de fórmula XV son conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos, usando técnicas conocidas por sí mismas.

Algunos de los grupos P, Q, R, T, Ra o Rb pueden ser afectados por las condiciones de reacción antes descritas. Por tanto, si es necesario o deseable la reacción se puede efectuar usando derivados protegidos de los reactivos.

Desde luego, los procedimientos antes descritos pueden ser usados para preparar compuestos de fórmula Ix. Los procedimientos antes descritos pueden producir el compuesto I o un derivado del mismo. También está dentro del ámbito de la invención el tratar cualquier derivado así producido, para liberar el compuesto I libre, o convertir un derivado en otro. Los derivados adecuados incluyen sales, sobre todo las

421132



sales solubles en agua. Las sales que se pueden men-  
cionar incluyen las sales con álcalis inorgánicos,  
tales como las sales de metal alcalino y metal alcali-  
notérreo, por ejemplo las sales de potasio, litio  
5 y calcio, y sobre todo la sal sódica. Otras sales in-  
cluyen las sales con bases orgánicas, por ejemplo ba-  
ses que contienen átomos de tanto nitrógeno como oxí-  
geno. Se pueden mencionar específicamente las sales con  
alcanolaminas, por ejemplo tri- y di-etanolamina; hi-  
droxialcoholaminas, por ejemplo tri-(hidroximetil)  
10 metilamina; anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros  
que contienen nitrógeno, por ejemplo morfolina; y  
azúcares sustituidos con N-alcoholamino, por ejemplo  
N-metilglucamina.

15 Según la presente invención se proporciona  
también un procedimiento para producir una sal farma-  
céuticamente aceptable de un compuesto I que compren-  
de tratar un compuesto I ó una sal del mismo con un  
compuesto que contenga un catión farmacéuticamente  
20 aceptable disponible, por ejemplo una base, o con una  
sal apropiada, usando un procedimiento metatético.

Los compuestos I y sus derivados farma-  
céuticamente aceptables son útiles debido a que poseen  
actividad farmacológica en animales; en particular,  
25 son útiles debido a que inhiben el desprendimiento

1421132

26



5 y/o la acción de mediadores farmacológicos que resultan de la combinación in vivo de ciertos tipos de anticuerpo y antígeno específico, por ejemplo la combinación de anticuerpo reagínico con antígeno específico (véase el Ejemplo A más adelante).

10 En el hombre, los cambios tanto subjetivos como objetivos que resultan de la inhalación de antígeno específico por sujetos sensibilizados son inhibidos por administración previa de los nuevos compuestos. Así, los nuevos compuestos están indicados para uso en el tratamiento del asma, por ejemplo asma alérgica. Los nuevos compuestos están también indicados para uso en el tratamiento del llamado asma "intrínseco" (en el que no se puede poner en evidencia sensibilidad a antígeno extrínseco). Los nuevos compuestos están también indicados para uso en el tratamiento de otros estados en los que unas reacciones de antígeno-anticuerpo son responsables de la enfermedad, por ejemplo fiebre del heno; ciertos estados del ojo, por ejemplo tracoma; urticaria; y alergia gastrointestinal, especialmente en niños, por ejemplo alergia a la leche.

25 Para los usos antes mencionados la dosis administrada variará naturalmente con el compuesto empleado, la forma de administración y el tratamiento



421132

deseado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos a dosis de 0,1 a 50 mg por Kg de peso del cuerpo del animal, en el ensayo expuesto en el

5 Ejemplo A. Para el hombre la dosis diaria total está comprendida entre aproximadamente 1 mg y 3.500 mg, que pueden ser administrados en dosis divididas de 1 a 6 veces al día, o en forma de desprendimiento mantenido. Así, las formas de dosificación adecuadas

10 para administración (por inhalación o por el esófago) comprenden de aproximadamente 0,17 mg a 600 mg del compuesto mezclados con un diluyente o vehículo sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable.

Según la presente invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende (preferiblemente una pequeña proporción de)

15 un compuesto I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Son

20 ejemplos de coadyuvantes, diluyentes o vehículos adecuados: para tabletas y grajeas, lactosa, almidón, talco o ácido esteárico; para cápsulas, ácido tartárico o lactosa; para supositorios y ungüentos, aceites o ceras naturales o endurecidos; para composiciones

25 de inhalación, lactosa gruesa. Para uso en compo-



421132

siciones de inhalación (y otras), los compuestos I ó su derivado farmacéuticamente aceptable tienen preferiblemente un tamaño de partícula fino, de 0,01 a 10 micras, y si se desea se pueden usar en combinación con un broncodilatador, por ejemplo isoprenalina. El compuesto de fino tamaño de partícula se puede preparar, por ejemplo, por trituración o molienda. Las composiciones pueden contener también agentes adecuados de conservación, estabilización y humectación, solubilizadores, agentes edulcorantes y colorantes, y saporíferos. Si se desea, las composiciones pueden ser formuladas en forma de desprendimiento sostenido. Las composiciones para inhalación pueden comprender también una solución, por ejemplo una solución acuosa, del compuesto I ó del derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; o pueden comprender una mezcla del compuesto con un gas licuable, bajo presión, poniéndose la mezcla en un recipiente que tenga una válvula adaptada para suministrar una dosis medida.

20 Ra, Rb y aquellos de P, Q, R y T que no forman una cadena de fórmula XX ni un grupo de fórmula X u XI contienen preferiblemente, cada uno, 10 ó menos átomos de carbono, y son preferiblemente hidrógeno; alcohol inferior; alcoxi inferior; alqueni-  
 25 inferior; alqueni-oxi inferior; alcohol inferior o

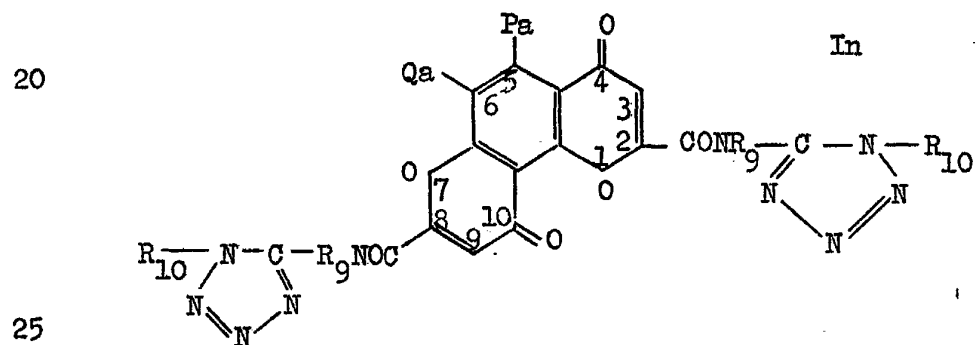
421132



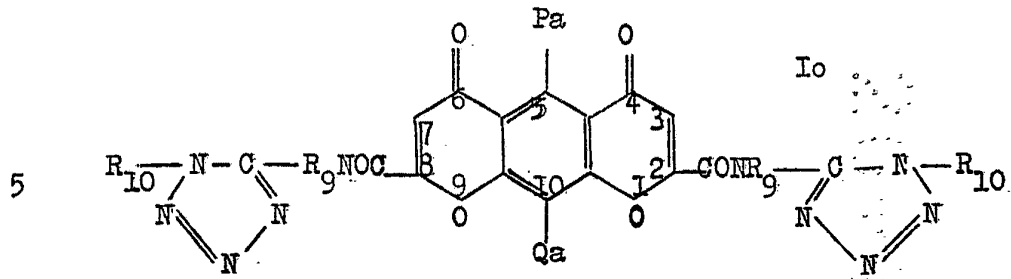
alcoxi inferior sustituidos con hidroxilo, fenilo, alcoxi inferior o cloro; amino; mono- o di-alcohilamino inferior; aminoalcoxi inferior; nitro; hidroxilo; cloro; bromo, o acilo inferior.

5 Se prefieren los compuestos en los que cada par de grupos  $R_9$  y  $R_{10}$  son iguales. También se prefiere que  $R_9$  y  $R_{10}$  sean diferentes y sean hidrógeno; alcoholo inferior, por ejemplo metilo; o fenilalcoholo inferior, por ejemplo bencilo. Otros valores  
10 de  $R_9$  y  $R_{10}$  que se pueden mencionar incluyen alilo, acetilo y etoxicarbonilo. Se prefiere que uno de cada par de  $R_9$  y  $R_{10}$  sea hidrógeno.

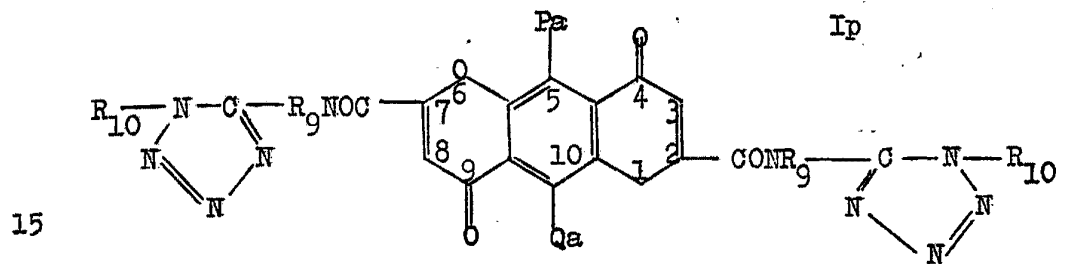
Cómo grupo específico de compuestos de  
fórmula IX se proporcionan aquellos compuestos en los  
15 que ningún par adyacente de P, Q, R y T representa un grupo de fórmula X. Más específicamente, se proporcionan compuestos de fórmulas In, Io e Ip:



421132



10



20

en las cuales fórmulas  $R_9$  y  $R_{10}$  son según se han definido antes, y

25 Pa y Qa tienen los mismos significados que los anteriores P, Q, R y T, salvo en que Pa y Qa no forman juntos un grupo de fórmula X ni una cadena

421132

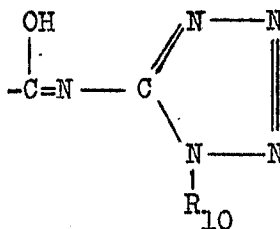
26



de fórmula XX.

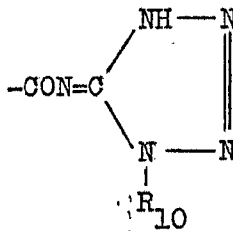
Los grupos carboxamido-tetrazol de los compuestos Ib pueden existir también en las siguientes formas tautómeras:

5

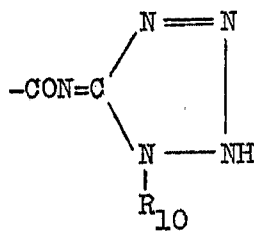


10

15



20

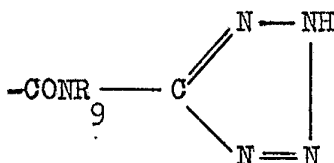


25

421132



y en los compuestos Ia en la siguiente forma tautó-  
mera:



En esta memoria descriptiva y en las rei-  
vindicações se usa el término "inferior" para indi-  
car que el grupo contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10 La invención está ilustrada, pero en for-  
ma alguna limitada, por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

15 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-  
2,8-di-N-metil-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

(a) 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']di-  
piran-2,8-di-N-metil-N-(1-benciltetrazol-5-il)car-  
boxamida

20 A una suspensión agitada de cloruro de 5-metoxi-  
4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-  
dicarbonilo (1,0 g) en piridina seca (20 ml) se  
añadió 5-metilamino-1-benciltetrazol (1,2 g) en  
pequeñas porciones. La mezcla fué agitada durante  
25 2 horas a temperatura ambiente, evaporada a seque-

421132



5

dad bajo vacío, y el residuo sólido fué lavado bien con agua. El sólido fué cristalizado con etanol, dando 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo-1,2-b:3,4-b'dipiran-2,8-di-N-metil-N-(I-benzociltetrazol-5-il)carboxamida, en forma de agujas de color amarillo claro (0,5 g), pf 150°C.

Características espectrales

El espectro de rmm en deuterocloroformo fué consistente con la estructura asignada.

10

(b) 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo1,2-b:3,4-b'dipiran-2,8-di-N-metil-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

15

(i) A una solución del producto dibencílico de la etapa (a) (0,2 g) en ácido acético glacial (30 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (5 gotas) se añadió catalizador de 5% Pd/C (0,1 g). La mezcla fué hidrogenada a 60°C con una presión de partida de 3,2 kg/cm<sup>2</sup> durante 24 horas. El catalizador fué separado por filtración, y el disolvente fué evaporado bajo vacío. El residuo fué lavado bien con éter y secado, dando el amidotetrazol desbencilado requerido (0,1 g).

20

25

(ii) Una solución del producto dibencílico de la

421132



5 etapa (a) (0,2 g) en bromuro de hidrógeno/  
ácido acético 2N (5 ml) fué agitada a tem-  
peratura ambiente durante 16 horas. La reac-  
ción fué enfriada rápidamente con agua (30  
ml), y el sólido fué filtrado y secado, dan-  
do el amidotetrazol desbencilado requerido  
(0,1 g).

EJEMPLO 2

10 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-  
2,8-di-(N-(1-metiltetrazol-5-il)carboxamida

(a) 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipi-  
ran-2,8-di-(N-(1-metiltetrazol-5-il)carboxamida

15 Se disolvieron mutuamente cloruro de 5-metoxi-4,10-  
dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-dicar-  
bonilo (111,4 g) y 5-amino-1-metiltetrazol (7,2 g)  
en piridina seca, y la mezcla fué agitada durante  
la noche a 21°C. El sólido producido fué separado  
20 por filtración, lavado con piridina y secado con  
aspiración. Este material fué triturado con agua  
acidificada, separado por filtración y lavado con  
agua, acetona y éter. El sólido fué secado bajo va-  
cío (13,0 g), pf 253-258°C. La cristalización con  
25 sulfóxido de dimetilo-agua proporcionó 5-metoxi-



421132

5 4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-(N-(1-metiltretazol-5-il))carboxamida pura, que fué tratada a reflujo en acetona (150 ml) durante 3 horas, separada por filtración y finalmente secada a 100°C y 0,01 mm de presión durante 24 horas (8,6 g), pf 267-268,5°C con descomp. Análisis: Hallado: C, 45,8; H, 3,2; N, 28,1% C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub> requiere: C, 46,1; H, 2,9; N, 28,3%

Confirmación espectral

10 El espectro de rmm en sulfóxido de hexadeutero-dimetilo presentó una resonancia de singulete de seis protones a 5,98 τ para los dos grupos metilo, un singulete de tres protones a 5,91 τ para el grupo 5-metoxi, y tres resonancias de singulete de un protón a 3,05, 2,97 y 2,80 τ para los protones 3, 9 y 6.

(b) Sal disódica de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-(N-(1-metiltetrazol-5-il))carboxamida

20 Se calentaron en agua (350ml) a 100°C hasta que se obtuvo disolución completa 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-(N-(1-metiltetrazol-5-il))carboxamida (7,0 g) y bicarbonato sódico (2,381 g). La solución caliente resultante fué filtrada, y el filtrado fué evaporado a

25



421132

5

sequedad bajo vacío. El residuo sólido fué tritu-  
rado con etanol, separado por filtración y lava-  
do con etanol y éter. El producto deseado, sal di-  
sódica de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo/1,2-  
b:3,4-b'7dipiran-2,8-di-(N-(1-metiltetrazol-5-il))  
carboxamida, fué obtenido como sólido amarillo cla-  
ro tras secar bajo vacío a 95°C durante 24 horas  
(6,0 g).

10

Análisis: Hallado: C, 39,7; H, 3,1; N, 24,5%  
 $C_{19}H_{12}N_{10}O_7Na_2$  con contenido de agua del 6,6%  
requiere: C, 39,6; H, 2,8; N, 24,3%.

#### Confirmación espectral

15

El espectro de rnm en óxido de deuterio mostro  
tres resonancias de singlete a 6,38, 6,25 y 6,18  $\tau$   
para los dos grupos N-metilo y el grupo 5-metoxi;  
y también tres singletes de un protón a 3,21, 3,15  
y 3,02  $\tau$  para los protones en 3, 9 y 6.

20

#### EJEMPLO 3

5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo/1,2-b:3,4-b'7di-  
piran-2,8-di-N-(1-metil-tetrazol-5-il)7carboxamida

25

(a) Se añadió 5-metilaminotetrazol (0,6 g) a una  
suspensión de cloruro de 5-metoxi-4,10-dioxo-  
4H,10H-benzo/1,2-b:3,4-b'7dipiran-2,8-dicarbo-

421132



5                   nilo (1,0 g) en dimetilacetamida seca (20 ml).  
Esta mezcla fué agitada a temperatura ambiente  
mientras se añadía trietilamina (0,8 ml) gota  
a gota, tras lo cual se continuó la agitación  
durante 18 horas. La mezcla fué vertida en a-  
gua (200 ml), y el sólido precipitado (0,7 g)  
fué filtrado, lavado bien con etanol caliente  
y secado. El espectro infrarrojo de este sólido  
mostró una fuerte banda a  $2160\text{ cm}^{-1}$ , lo que  
indica que se había formado la forma de anillo  
abierto (la imino-azida) del amidotetrazol re-  
querido.

10  
15                   (b) El sólido de la parte (a) (0,6 g) fué disuelto  
en bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml),  
y la solución fué calentada a  $100^{\circ}\text{C}$  durante una  
hora. El sólido precipitado fué separado por  
filtración, lavado bien con agua y secado, dan-  
do 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-  
b']dipiran-2,8-di-N-(1-metiltetrazol-5il)car-  
boxamida (0,5 g) en forma de sólido blancuzco,  
p.f.  $266-8^{\circ}\text{C}$ .

20  
Confirmación espectral

25                   El espectro infrarrojo se podía superponer so-  
bre el de una muestra auténtica de este compuesto  
(vease ejemplo 1). Los espectros de resonancia mag-

421132



nética nuclear de las dos muestras, en sulfóxido de hexadeuterodimetilo, fueron también idénticos.

EJEMPLO 4

5 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(1-benziltetrazol-5-il)carboxamida

Se disolvieron mutuamente cloruro de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-dicarbonilo (10 g) y 5-amino-1-benciltetrazol (11,7 g) en N,N-dimetilacetamida (200 ml). Se añadió trietilamina (12,2 ml), y la mezcla fué agitada a 21°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se separó por filtración el cloruro de trietilamonio. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, bajo vacío, dando un aceite rojo. Este último fué triturado con ácido clorhídrico diluido, proporcionando un sólido blanco. Este fué separado por filtración, lavado con ácido clorhídrico diluido, con agua, y finalmente secado bajo vacío. El sólido fué calentado con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, fué separado por filtración, lavado con agua, acetona y éter, y secado bajo vacío, dando 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(1-benciltetrazol-5-il)carboxamida (10 g) en forma de polvo color crema, pf 250°C (se descompone sin fundir).



421132

Análisis

Hallado: C, 56,0; H, 3,5; N, 21%

$C_{13}H_{22}N_{10}O_7$  requiere: C, 57,5; H, 3,5; N, 21,5

Confirmación espectral

5 El espectro de rmm en sulfóxido de hexa-  
deuterodimetilo reveló un singulete de tres protones  
a 5,95  $\tau$  para el grupo 5-metoxilo; dos singuletes de  
dos protones a 4,36 y 4,27  $\tau$  para los grupos metileno  
bencílicos; tres singuletes de un protón a 3,05, 3,00  
10 y 2,80  $\tau$  para los protones en 3, 9 y 6, y un singule-  
te de diez protones a 2,63  $\tau$  para los protones aromá-  
ticos de los grupos bencílicos. El espectro infrarro-  
jo presentó bandas intensas a 3250 tensión de NH)  $cm^{-1}$ ,  
1655 (4-oxo)  $cm^{-1}$  y 1590 tensión de C-C aromático)  
15  $cm^{-1}$ .

EJEMPLO 5

5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo/1,2-b:3,4-b'/dipiran-  
2,8-di-N-(tetrazol-5-il)/carboxamida

20 (a) Cloruro de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo/1,2-b:  
3,4-b'/dipiran-2,8-dicarbonilo

25 Se calentaron a reflujo ácido 5-metoxi-4,10-dioxo-  
4H,10H-benzo/1,2-b:3,4-b'/dipiran-2,8-dicarboxíli-  
co (28,0 g) y cloruro de tionilo (22,4 g) en di-

421132



cloroetano (800 ml) que contenía dimetilformamida (16 gotas) durante 16 horas. La mezcla fué enfriada y filtrada, dando agujas blancas del dicloruro de ácido, 25,0 g, p.f. 242-3°C. (d).

5 Análisis: Hallado: C, 48,9; H, 1,65%

$C_{15}H_6Cl_2O_7$  requiere:

Confirmación espectral

10 Por espectrometría de masas se mostró que el peso molecular era 368. El espectro i.r. presentó bandas de carbonilo a  $1760\text{ cm}^{-1}$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$ , debidas respectivamente a los grupos cloruro de ácido y 4-oxo. El espectro de r.m.n. en deutero-  
15 cloroformo mostró tres singuletes a 2,8  $\tau$  ( $H_3$  y  $H_9$ ), 3,1  $\tau$  ( $H_6$ ) y 5,93  $\tau$  ( $OCH_3$ ).

Se obtuvo confirmación adicional de la estructura del cloruro de ácido por preparación y caracterización de las bis anilida.

(b) 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

20 Se añadió trietilamina (40 ml) a una mezcla agitada de cloruro de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-dicarbonilo (24,0 g) y 5-aminotetrazol anhidro (30,0 g) en dimetilacetamida (200 ml). Tuvo lugar una disolución inmedia-  
25

421132



5 ta, y la mezcla fué calentada a 100°C durante una hora y media, tras el cual tiempo la precipitación fué completa. Se filtró la mezcla y el residuo se lavó con dimetilacetamida caliente y se secó bajo vacío a 80°C, dando 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-  
/N-(tetrazol-5-il)/carboxamida, como sólido color canela (11,0 g), p.f. 300°C.

10 Análisis: Hallado: C, 42,0; H, 2,8; N, 29,0%  
C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub> con 4,1% de agua  
requiere: C, 42,0; H, 2,6; N, 28,8%

Confirmación espectral

15 El espectro i.r. mostró bandas -NH de 3500 - 3260 cm<sup>-1</sup>, bandas de carbonilo de amida a 1720 y 1705 cm<sup>-1</sup>, y una fuerte banda a 1660 cm<sup>-1</sup> debida a los grupos 4-oxo. El espectro de r.m.n. en sulfóxido de hexadeuterodimetilo reveló cuatro picos de singulete a 2,95, 3,12, 3,22 y 6,05 τ, siendo debido el de mayor campo al grupo metoxi. Los protones de NH dieron anchas señales de campo bajo.

20 (c) Sal sódica de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)/carboxamida

25 Se añadió agua (400 ml) a una mezcla íntima de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipi-

421132

20-11-74



5 ran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)/carboxamida (10, 25 g) y bicarbonato sódico (3,70 g). Se enfrió en hielo la solución obtenida, y se añadió ex-  
 10 so de etanol, causando la precipitación de la sal disódica . El sólido fué filtrado y crista-  
 lizado con una mezcla de agua y etanol, dando sal disódica trihidratada de 5-metoxi-4,10-dioxo-  
 4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(te-  
 10 trazol-5-il)/carboxamida, en forma de sólido ama-  
 rillo, 10,0 g.

Análisis: Hallado: C, 36,3; H, 2,5;  
 N, 24,7%

$C_{17}H_8N_{10}Na_2O_7 \cdot 3H_2O$  requiere: C, 36,3; H, 2,45;  
 N, 24,9%

Confirmación espectral

15 El espectro i.r. mostró una banda amplia a 1700  $cm^{-1}$  debida a los carbonilos de amida, y una ban-  
 da similar a 1660  $cm^{-1}$  debida a los carbonilos  
 4-oxo. El espectro r.m.n. en sulfóxido de hexa-  
 20 deuterodimetilo mostró cuatro singuletes a 2,65,  
 3,1, 3,22 y 6,05  $\tau$  El de mayor campo fué debido  
 al grupo metoxi.

25



421132

EJEMPLO 6

Sal de di-trietanolamina de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo- $\overline{1,2-b:3,4-b'}$ dipiran-2,8-di- $\overline{N}$ -(tetrazol-5-il)carboxamida

5                    Se agitó una suspensión de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo- $\overline{1,2-b:3,4-b'}$ dipiran-2,8-di- $\overline{N}$ -(tetrazol-5-il)carboxamida (2,5 g) en agua (30 ml) mientras se añadía una solución de trietanolamina (1,60 g) en agua (20 ml). La mezcla fué calentada para efectuar una reacción completa, fué filtrada, y el filtrado se liofilizó, dando la sal requerida en forma de polvo amarillo (3,2 g 78%), pf 150-<sup>o</sup>C (d).

10                    Análisis:    Hallado: C, 44,58; H, 5,63; N, 21,68%  
                   $C_{29}H_{40}N_{12}O_{13}$  requiere con 2,11% de contenido de agua:  
15                    C, 44,58; H, 5,4; N, 21,5%

Confirmación espectral

20                    El espectro infrarrojo mostró bandas debidas al carbonilo de amida a 1700  $cm^{-1}$  y al carbonilo de pirona a 1650  $cm^{-1}$ . El espectro de rnmn en sulfóxido de hexadeuterodimetilo presentó singuletes a 2,76, 3,07, 3,2 y 6,0, en proporción 1:1:1:3, y dos tripletes a 6,3 y 6,85, debido a los grupos metileno del residuo de trietanolamina.

25



421132

EJEMPLO 7

di-(sal de N-metilglucamina) de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo-1,2-b:3,4-b'dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

5 A una suspensión agitada de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo-1,2-b:3,4-b'dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida (2,5 g) en agua (30 ml) se añadió una solución de N-metilglucamina (2,095 g) en agua (20 ml). La mezcla se calentó para efectuar una  
10 reacción completa, y luego se filtró. El filtrado fué liofilizado, dando la sal requerida en forma de polvo amarillo (4,0 g 85%), pf 140-2°C (d).

Análisis: Hallado: C, 43,0; H, 5,3; N, 19,03%  
15  $C_{31}H_{44}N_{12}O_{17}$  requiere con 1% de contenido de agua:  
C, 43,0; H, 5,2; N, 19,4%

Confirmación espectral

20 El espectro infrarrojo fué muy amplio en la región 3500-2000  $cm^{-1}$  (intervalo de NH y OH). Los carbonilos de amida estuvieron a 1700  $cm^{-1}$ , y los carbonilos de pirona a 1650  $cm^{-1}$ . El espectro de rnmn en sulfóxido de hexadeuterodimetilo presentaron singletes a 2,6, 3,06, 3,2 y 6,0  $\tau$  en proporción de 1:1:1:3. El multiplete a 6,3 - 7,4  $\tau$  era debido a los protones del residuo de azúcar.

25

421132



EJEMPLO 8

Sal de calcio de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo-  
/1,2-b:3,4-b'/dipiran-2,8-di-N-(tretazol-5-il)/car-  
boxamida

5 Se añadió agua (200 ml) a una mezcla íntima de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo/1,2-b:3,4-b'-dipiran-2,8-di-N-(tretazol-5-il)/carboxamida (10,0 g) e hidrogenocarbonato sódico (3,60 g). La mezcla fué calentada y agitada hasta que se completó la reacción.  
10 Se filtró la mezcla.

Se añadió una solución de nitrato cálcico (3,52 g) en agua (10 ml) al filtrado, con agitación, a temperatura ambiente. Tras la adición se enfrió la mezcla en hielo y se filtró. El sólido así obtenido  
15 fué lavado bien con etanol y secado bajo vacío a 90°C, dando la sal cálcica como polvo amarillo (10,4 g), pf > 250°C.

Análisis: Hallado: C, 32,2; H, 3,2; N, 22,5%  
20  $C_{17}H_8CaN_{10}O$  requiere con 20,4% de agua : C, 32,2;  
H, 3,5; N, 22,5%

Confirmación espectral

El espectro infrarrojo fué consistente con la estructura requerida que tiene la banda de carbonilo de amida a 1690  $cm^{-1}$ . El espectro de rnm en  
25 sulfóxido de hexadeuterodimetilo mostró cuatro singu-

421132



letes a 2,7, 3,09, 3,11 y 6,0  $\tau$ , en proporción de 1:1:1:3.

EJEMPLO 9

5 Sal dilítica de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo-1,2-b:3,4-b'dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

A una suspensión agitada de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo-1,2-b:3,4-b'dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida (1,00 g) en agua (40 ml) se  
10 añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,18 g) en agua (10 ml). La solución fué filtrada y liofilizada, dando la sal dilítica en forma de polvo amarillo (0,95 g), pf > 250°C.

15 Análisis: Hallado: C, 37,4; H, 2,8; N, 25,5%  
 $C_{17}H_8LiN_{10}O_7$  requiere con 12,2% de contenido de agua:  
C, 37,5; H, 2,85; N, 25,7%

Confirmación espectral

20 El espectro de rmn en sulfóxido de hexa-deuterodimetilo presentó cuatro singuletes a 2,65, 3,05, 3,18 y 6,0  $\tau$ , en proporción de 1:1:1:3. El espectro infrarrojo de la sal fué consistente con la estructura requerida, teniendo la banda de carbonilo de amida a  $1690\text{ cm}^{-1}$  y otras bandas debidas a los grupos 4-oxo y anillo aromático.

25



421132



4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-  
N-(tetrazol-5-il)carboxamida

Se calentaron en agua (100 ml) tris-(hidroximetil)metilamina (2,6 g, 0,02146 moles) y 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida (5 g, 0,01073 moles), hasta que se obtuvo una disolución total. Se filtró la solución y se liofilizó el filtrado, dando la sal deseada, que fué secada bajo vacío (7,0 g), pf 160-175 °C con descomp.

Análisis: Hallado: C, 39,9; H, 4,9; N, 22,05%  
C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>12</sub>O<sub>13</sub> requiere con 5,8% de contenido de agua:  
C, 39,9; H, 4,9; N, 22,3%

Confirmación espectral

El espectro infrarrojo presentó picos a 1700 (amida I) cm<sup>-1</sup>, 1650 (4-oxo) cm<sup>-1</sup> y 1600 cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO 12

Sal de di-morfolina de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

Se añadió morfolina (1,87 g, 0,02146 moles) a una suspensión de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)-



421132

5 carboxamida (5,0 g, 0,01073 moles) en agua (50 ml),  
Se calentó la mezcla hasta que se hubo disuelto todo  
el material. Se filtró la solución resultante y se  
liofilizó el filtrado. La sal deseada así obtenida  
fue secada bajo vacío a 70°C (5,9 g), pf 231°C con  
descomp.

Análisis: Hallado: C, 44,0; H, 5,1; N, 24,4%  
 $C_{25}H_{28}N_{12}O_9 \cdot 4H_2O$  requiere: C, 44,0; H, 5,0; N, 24,6%

10 Confirmación espectral

El espectro infrarrojo presentó picos a  
1700 (amida I)  $cm^{-1}$ , 1650 (4-oxo)  $cm^{-1}$  y 1600 (aro-  
mático)  $cm^{-1}$ .

15 EJEMPLO 13

Sal de dietanolamina de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H-benzo-  
/1,2-b:3,4-b'/dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)/carbo-  
xamida

20 Se añadió etanolamina (1,2 ml, 0,0286  
moles) a una suspensión de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-  
benzo/1,2-b:3,4-b'/dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)-  
carboxamida (5 g, 0,01073 moles) en agua (75 ml). La  
solución resultante fue liofilizada. La sal deseada  
así obtenida fue secada, lavada con éter y secada de  
25 nuevo bajo vacío (5,2 g), pf 182°C con descomp.

421132



Análisis: Hallado: C, -41,4; H, 4,7; N, 27,9%  
 $C_{21}H_{24}N_{12}O_9$  requiere con 3,5% de contenido de agua:  
C, 41,3; H, 4,5; N, 27,5%

Confirmación espectral

5 El espectro infrarrojo presentó picos a  
1700 (amida I)  $cm^{-1}$ , 1650 (4-oxo)  $cm^{-1}$  y 1600  $cm^{-1}$ .

EJEMPLO 14

10 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipi-  
ran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

15 Se calentó a reflujo suave durante 1 hora  
una suspensión de 3,5-dihidroxi-2,4-di(3-N-(tetrazol-  
5-il)carboxamido-1,3-dioxopropil)anisol (1,0 g) en  
una solución de dimetilacetamida (10 ml), y ácido clor-  
hídrico concentrado (1 ml). Se filtró la mezcla y se  
lavó el residuo con dimetilacetamida caliente, y se  
20 secó bajo vacío a 80°C, dando 5-metoxi-4,10-dioxo-  
4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-  
5-il)carboxamida, en forma de sólido color canela, pf  
> 300°C.

EJEMPLO 15

25 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-  
2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 18

421132



5 horas una mezcla de 5-metoxi-4,10-dioxo-2,3,8,9-tetrahidro-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-N-(tretazol-5-il) carboxamida (0,1 g) perbromuro de bromuro de piridinio (0,2 g) y ácido acético glacial (115 ml). Luego se evaporó la mezcla bajo vacío, y el residuo fué lavado con agua y secado, dando 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida, en forma de sólido color canela,  $pf > 300^{\circ}C$ .

10

EJEMPLO 16

Los siguientes compuestos se pueden preparar por el procedimiento del Ejemplo 2, usando los materiales de partida apropiados.

- 15 4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-N(1-aliltetrazol-5-il)carboxamida.
- 4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida.
- 20 4,10-dioxo-5-metil-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-N-(tetrazol-5-il)carboxamida.
- 4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-N-(1-acetiltetrazol-5-il)carboxamida .
- 25 4,6-dioxo-10-nitro-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di-N(1-etoxicarboniltetrazol-5-il)carboxamida.

421132



- 6-bromo-4,10-dioxo-5-hidroxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 4,6-dioxo-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 5 5-benciloxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 5-metoxi-4,6-dioxo-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 10 4,10-dioxo-6-etil-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 4,6-dioxo-10-etil-4H,6H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 15 4,10-dioxo-6-cloro-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 4,10-dioxo-5-aliloxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 10-butil-4,6-dioxo-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 20 4,6-dioxo-10-n-pentil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 5-metoxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.

25

15-1-74

- 50 -

421132



- 5-metoxi-4,10-dioxo-6-propil-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 10-etil-5-metil-4,6-dioxo-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')-dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 5 4,9-dioxo-4H,9H-benzo(1,2-b:4,5-b')dipiran-2,7-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 10 4,10-dioxo-5-etoxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 4,6-dioxo-10-etoximetil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 15 10-bromo-4,6-dioxo-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 6-alil-4,10-dioxo-5-metoxi-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')-dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 4,6-dioxo-10-metil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-di- $\sqrt{N}$ -(tetrazol-5-il)7carboxamida.
- 20

EJEMPLO 17

- 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di(N-(tetrazol-5-il))carboxamida.
- 25 Se añadió catalizador de paladio al 5% sobre carbono



421132

(0,1 g) a una solución de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di(5-carbonilimino-1,4-dibenciltetrazolina) (0,2 g) en ácido acético glacial (30 ml) que contiene ácido clorhídrico concentrado (5 gotas). La mezcla fué hidrogenada a 60°C con una presión de partida de 3,2 kg/cm<sup>2</sup> durante 24 horas. Se separó el catalizador por filtración, y se evaporó el disolvente bajo vacío. El residuo se lavó bien con éter y se secó, dando el compuesto del título en forma de sólido color canela, p.f. > 100°C.

EJEMPLO 18

5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-(N-(tetrazol-5-il))carboxamida

Se calentó a 100 grados centígrados durante una hora una solución de 5-metoxi-4,10-dioxo-4H,10H-benzo(1,2-b:3,4-b')dipiran-2,8-di-(N-guanilazido)-carboxamida (0,6 g) en bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). Tras enfriar, la solución fué acidificada con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó bien con agua y se secó, dando el compuesto del título en forma de sólido color canela, p.f. > 300°C.

421132



EJEMPLO A

5 El método expuesto a continuación se puede usar para determinar la eficacia de un compuesto para inhibir el desprendimiento de los mediadores farmacológicos de anafilaxia.

10 En este ensayo se determina la eficacia de los compuestos para inhibir la reacción anafiláctica cutánea pasiva en ratas. Se ha probado que esta forma de ensayo de indicaciones cualitativas dignas de confianza respecto a la capacidad de los compuestos sometidos a ensayo para inhibir las reacciones anticuerpo-antígeno en el hombre.

15 En este método de ensayo unas ratas de raza Charles River France/Fisons (machos o hembras), que tenían un peso del cuerpo de 100 a 150 g, son infectadas subcutáneamente a intervalos semanales con larvas de N. brasiliensis, en dosis en aumento desde aproximadamente 2000 larvas por animal a 12000 larvas por animal, para establecer la infección. Tras 20 8 semanas las ratas son sangradas por punción del corazón, y se recogen de cada animal 15-20 ml de sangre. Luego se centrifugan las muestras de sangre a 3500 rpm durante 10 minutos, para separar las células sanguíneas del plasma sanguíneo. El suero se recoge y usa para proporcionar un suero que contiene 25

421132



5 anticuerpo de N. brasiliensis. Se efectúa un ensayo de sensibilidad piloto para determinar la mínima cantidad de suero requerida para dar un verdugón de 2 cm de diámetro en la piel, en animales de control, en el ensayo descrito a continuación. Se ha hallado que se obtiene la sensibilidad óptima, en ratas en el intervalo de peso del cuerpo de 100-130 g, usando un suero diluido con ocho partes de solución salina fisiológica. Esta solución diluida es denominada suero A de anticuerpo.

10

El antígeno para reaccionar con el anticuerpo del suero A se prepara retirando gusanos N. brasiliensis del intestino de las ratas infestadas, centrifugando el homogeneizado y recogiendo el líquido que sobrenada. Este líquido se diluye con solución salina para dar un contenido de proteína de 1 mg/ml, y es conocido como solución B.

15

Ratas de raza Charles River France/Fisons, en el intervalo de peso del cuerpo de 100 a 130 g, son sensibilizadas por inyección intradérmica de 0,1 ml de suero A en la ijada derecha. Se deja que se desarrolle la sensibilidad durante 24 horas, y luego se inyecta intravenosamente a las ratas 1 ml/100g de peso del cuerpo de una mezcla de solución B (0,25 ml), solución de tinte azul de Evans

20

25

421132



(0,25 ml) y la solución del compuesto sometido a ensayo (0,5 ml, tantos por ciento variables de materia activa). Los compuestos insolubles se administran como inyección intraperitoneal separada 5 minutos antes de la administración intravenosa de solución B y tinte azul de Evans. Se inyecta a cinco ratas para cada nivel de tanto por ciento de materia activa en la solución sometida a ensayo. Se usan cinco ratas como controles en cada ensayo. Las dosis del compuesto sometido a ensayo se eligen de manera que den un intervalo de valores de inhibición.

Treinta minutos tras la inyección de solución B se sacrifican las ratas y se quitan las pieles y se invierten. La intensidad de la reacción anafiláctica se determina comparando el tamaño del verdugón azul característico producido por extensión del tinte azul de Evans desde el punto de sensibilización, con el tamaño del verdugón en los animales de control. El tamaño del verdugón se clasifica como 0 (ningún verdugón detectado, es decir, inhibición del 100%) a 4 (ninguna diferencia de tamaño del verdugón, es decir, ninguna inhibición), y el tanto por ciento de inhibición para cada nivel de dosis se calcula como :

25

421132



$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{clasificación del grupo de control} - \text{clasificación del grupo tratado}) \times 100}{\text{clasificación del grupo de control}}$$

5 Se representan gráficamente para cada compuesto los tantos por ciento de inhibición para los diversos niveles de dosis. De estos gráficos se puede determinar la dosis requerida para conseguir un 50% de inhibición de la reacción anafiláctica ( $ID_{50}$ ).

10 También se evalúan los compuestos de la manera anterior usando administración intestinal y gástrica del compuesto.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 5 de Diciembre de 1972, Nº 55997/72 y 17 de Agosto de 1973, Nº 39046/73 y 39047/73 (Cognadas), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### 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:

25

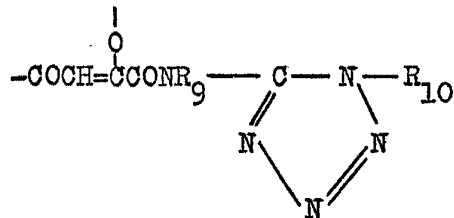


1974

421132

1ª.- Procedimiento para producir un compuesto I, en el que dos cadenas de fórmula XX:

5



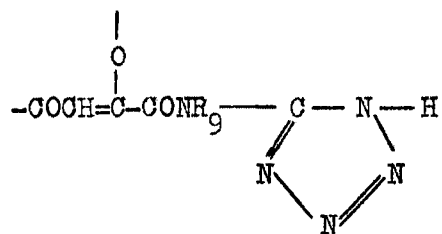
XX

10

donde cada par de  $R_9$  y  $R_{10}$  puede ser igual o diferente, y  $R_9$  y  $R_{10}$  son iguales o diferentes y son hidrógeno, alcohilo C1 a 6, alquenilo C2 a 6; fenilo, fenil-(alcohilo C1 a 6), alcanilo C2 a 6 ó alcoxilo C2 a 6 carbonilo, están unidas respectivamente a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naftaleno; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende (a) producir un compuesto Ia en el que dos cadenas de fórmula XXa:

15

20



XXa

25











421132



5 donde  $R_{11}$  es según se ha definido antes, están unidos a dos pares de posiciones orto de un núcleo de benceno o naftaleno; y, si se desea o es necesario, convertir el compuesto I en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o viceversa.

2ª.- Procedimiento según la parte (a) de la reivindicación 1ª, donde  $R_{11}$  es un grupo aralcohilo, arofilalcohilo, acilo o amino, o un grupo  $(CH_2)_2G$ , donde G es un grupo aceptor de electrones.

10 3ª.- Procedimiento según la parte (b) (i) de la reivindicación 1ª, donde  $R_{12}$  es un grupo  $R_{11}$  según se ha definido en la reivindicación 1ª o reivindicación 2ª.

15 4ª.- Procedimiento según la parte (b) (ii) de la reivindicación 1ª, donde la ciclación se efectúa bajo condiciones básicas o a una temperatura elevada.

20 5ª.- Procedimiento según la parte (c) de la reivindicación 1ª, donde el anhídrido mixto se deriva de un ácido sulfónico, un ácido carboxílico con impedimento estérico o un ácido alcoxi fórmico.

6ª.- Procedimiento según la parte (c) de la reivindicación 1ª, donde el haluro de ácido es un cloruro de ácido.

25 7ª.- Procedimiento según la parte (c) de



421132



la reivindicación 1ª ó las reivindicaciones 5ª ó 6ª, donde la reacción se efectúa en un disolvente que no reaccione con el compuesto de fórmula IV ni con el anhídrido mixto o haluro de ácido.

5                   8ª.- Procedimiento según la parte (d) de la reivindicación 1ª, donde la ciclación se efectúa en presencia de un ácido y de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción.

10                   9ª.- Procedimiento según la parte (e) de la reivindicación 1ª, donde la deshidrogenación se efectúa usando un agente suavemente oxidante, o por halogenación seguida por deshidrohalogenación.

15                   10ª.- Procedimiento para producir una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto I, según se define en la reivindicación 1ª, que comprende tratar un compuesto I, o una sal del mismo, con un compuesto que contenga disponible un catión farmacéuticamente aceptable.

20                   11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10ª, que comprende tratar un compuesto I con una base, o con una sal apropiada, usando un procedimiento metatético.

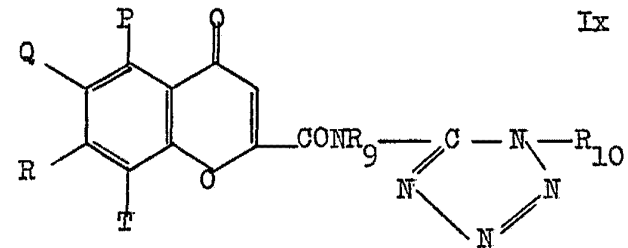
25                   12ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto I es un compuesto de fórmula Ix:



421132



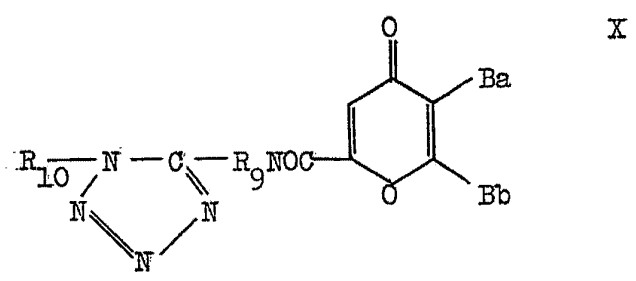
5



10

donde uno o más pares adyacentes de P, Q, R y T representan una cadena de fórmula XX, según se define en la reivindicación 1ª, o un grupo de fórmula X:

15



20

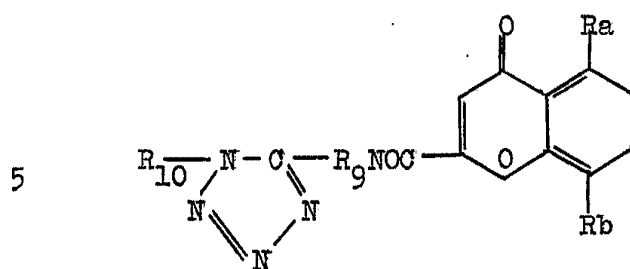
donde Ba y Bb representan el par de grupos: un enlace carbono-carbono y -CRa = CRb-; o un par adyacente de P, Q, R y T representan un grupo de fórmula

25

XI:



421132



XI

10 Ra y Rb y aquellos de P, Q, R y T que no formen una  
 cadena de fórmula XX o un grupo de fórmula X u XI  
 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno repre-  
 senta hidrógeno; alcoholo; alcoxi; alqueni-  
 15 lo; alcoholo o alcoxi sustituidos con un grupo  
 hidroxilo, alcoxi, arilo o halo; amino; mono- o di-  
 alcoholamino inferior; aminoalcoholo; aminoalcoxi  
 sustituido con un grupo alcoholo inferior; nitro; hi-  
 droxilo; halógeno; acilo; o ariloxi; y R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son  
 según se define en la reivindicación 1<sup>a</sup>.

20 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindica-  
 ción 12<sup>a</sup>, donde Ra, Rb y aquellos P, Q, R y T que no  
 forman una cadena de fórmula XX o un grupo de fórmu-  
 la X u XI son iguales o diferentes, y cada uno re-  
 presenta hidrógeno; alcoholo inferior; alcoxi infe-  
 25 rior; alqueni-  
 lo inferior; alqueni-  
 loxi inferior; alco-





421132

hilo inferior o alcoxi inferior sustituidos con hidroxilo, fenilo, alcoxi inferior o cloro; amino; mono- o di-alcoholamino inferior; aminoalcoxi inferior; nitro; hidroxilo; bromo; o acilo inferior.

5 14ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde cada par de grupos  $R_9$  y  $R_{10}$  son iguales.

10 15ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde  $R_9$  y  $R_{10}$  son diferentes, siendo uno alcohol inferior y siendo el otro fenil-alcohol inferior.

15 16ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12ª a 15ª, donde ningún par adyacente de P, Q, R y T representan un grupo de fórmula X.

17ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZODIPIRANO Y NAF-TODIPIRANO".

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

Madrid,  
P.A.

26 ENE. 1974

25

Oscar de Elzaburu  
Per I. E. T.

15-1-74

- 66 -

I E-T

